

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 968**

51 Int. Cl.:
A61K 31/255 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03721972 .2**
96 Fecha de presentación: **29.04.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1503748**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2005**

54 Título: **2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) para su uso en la inhibición de la termoestesia anómala inducida por paclitaxel**

30 Prioridad:
30.04.2002 US 135975

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.06.2012

73 Titular/es:
**BIONUMERIK PHARMACEUTICALS, INC.
SUITE 1250, 8122 DATAPOINT DRIVE
SAN ANTONIO, TEXAS 78229, US**

72 Inventor/es:
HAUSHEER, Frederick, H.

74 Agente/Representante:
Zuazo Araluze, Alexander

ES 2 381 968 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

2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) para su uso en la inhibición de la termoestesia anómala inducida por paclitaxel

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) para su uso en la inhibición de la termoestesia anómala inducida por paclitaxel.

10 **Antecedentes de la invención**

Se sabe que muchos agentes anticancerosos usados en quimioterapia provocan diversas toxicidades no deseadas asociadas con sus propiedades citotóxicas. Se sabe ampliamente que existen muchos casos en los que tales toxicidades relacionadas con fármacos no deseadas o intolerables imponen limitaciones cruciales en la dosis y el programa de administración de tales agentes antineoplásicos a pacientes con cáncer. Es notable considerar que la toxicidad inducida por fármacos asociada con muchos fármacos de quimioterapia contra el cáncer puede desviar el posible beneficio al paciente que se somete al tratamiento puesto que el desarrollo de toxicidad inducida por quimioterapia puede provocar retraso en el tratamiento o, en casos graves, conducir a la interrupción del tratamiento totalmente. Estos dos resultados pueden permitir que el cáncer del paciente progrese sin control o que se limite la oportunidad de curar o paliar significativamente la enfermedad del paciente limitando la dosis, duración o programa de los tratamientos de quimioterapia que se destinan a curar o paliar el cáncer del paciente.

Se sabe bien que tales toxicidades inducidas por agentes antineoplásicos varían con la clase o especie de agente antineoplásico que reconocen bien los expertos. Además, los acontecimientos adversos o las toxicidades producidas por tales fármacos anticancerígenos se basan en una diversidad de mecanismos bioquímicos y farmacológicos que pueden ser totalmente diferentes entre sí aún cuando, superficialmente, los síntomas y signos del paciente son aparentemente idénticos o similares en cuanto a la naturaleza de su descripción. Por tanto, también se sabe que no es necesariamente una expectativa razonable prevenir o mitigar todas las toxicidades no deseadas de este tipo asociadas con todos los agentes de quimioterapia o inhibir sus efectos secundarios de manera no selectiva. Los efectos secundarios relacionados con fármacos se producen *in vivo* tras la administración de un agente antineoplásico específico basándose en las toxicidades comunes para ese agente antineoplásico, y los síntomas de efectos secundarios del paciente observados varían según diversos factores y la naturaleza sensible por tejido, célula u órgano *in vivo* y la interacción con otros fármacos que se administran. Por consiguiente, los medios seguros y eficaces para solucionar tales problemas variarán. Por supuesto, es importante reconocer que un agente quimioprotector ideal es uno que no dé como resultado una toxicidad separada o aditiva adicional para el paciente conjuntamente con la administración de quimioterapia; éste es uno de los objetos novedosos de la presente invención.

Representativos de agentes antineoplásicos de taxano son paclitaxel, docetaxel y otros actualmente en desarrollo clínico y preclínico. Tales agentes antineoplásicos de taxano se han empleado amplia y frecuentemente para tratar pacientes con cáncer de mama así como pacientes con cáncer de ovario, pulmón, vejiga, esófago y otros sitios de origen en los Estados Unidos, Europa, Japón y otros países. Sin embargo, la administración de taxanos requiere precauciones porque a menudo se producen efectos secundarios graves y potencialmente mortales. En particular, el uso clínico de taxanos se retrasa o interrumpe frecuentemente de manera total debido a toxicidades que provocan el trastorno de los sistemas nerviosos periféricos (incluyendo neuropatía periférica) tales como entumecimiento en las extremidades, parestesia, debilidad, parálisis, artralgia, mialgia, así como otras. En estos casos el tratamiento con medicamentos de taxano debe suspenderse, reducirse la dosis de quimioterapia con taxanos o, en los casos más graves, se interrumpe debido a la neurotoxicidad. Detener el tratamiento o alterar la dosificación del taxano puede ser perjudicial para las posibilidades del paciente de supervivencia a largo plazo o control del cáncer, puesto que se sabe bien que el retraso, la reducción en la dosis o la interrupción de la quimioterapia permiten la progresión sin oposición del cáncer del paciente. Por tanto, se exige con urgencia una solución segura y eficaz para prevenir o reducir la probabilidad de tales problemas comunes y clínicamente importantes que se refieren a neurotoxicidad inducida por quimioterapia puesto que se estima que aproximadamente el 60% de los pacientes que reciben quimioterapia con taxanos pueden desarrollar neurotoxicidad inducida por el fármaco.

Hasta el momento, se han hecho diversos intentos para mitigar, pero no para prevenir las toxicidades de agentes antineoplásicos. Es notable que no existe ninguna terapia farmacológica aprobada actualmente que haya demostrado en pacientes ser segura y eficaz en la prevención de la neurotoxicidad inducida por taxanos. Básicamente, el médico encargado tiene tres opciones de tratamiento: 1) retrasar el tratamiento hasta que la toxicidad se solucione a un nivel aceptable; 2) reducir la dosis de la quimioterapia con taxanos; y 3) interrumpir el tratamiento con el taxano totalmente. El médico encargado puede emplear cualquier combinación de 1 y 2 juntas y se reserva la opción 3 para casos más graves de neurotoxicidad por taxanos. Se ha buscado más recientemente una variedad de nuevos enfoques para prevenir o mitigar la neurotoxicidad inducida por taxanos.

Representativos de fármacos antineoplásicos análogos de platino incluyen cisplatino, carboplatino, oxaliplatino y otros en desarrollo tanto clínico como preclínico. Como los taxanos y muchos otros fármacos antineoplásicos, los

fármacos antineoplásicos análogos de platino están asociado con varias toxicidades, incluyendo nefrotoxicidad, supresión de la médula ósea, neurotoxicidad y otras.

5 Los presentes inventores han presentado solicitudes de patente que dan a conocer el uso de 2,2'-ditio-
bis(etanosulfonato) y otros ditioéteres con el fin de aliviar toxicidad inducida por cisplatino, es decir, nefrotoxicidad
(patentes estadounidenses 5.789.000; 5.866.169; 5.866.615; 5.866.617; 5.902.610 y otras...JP, A, 10-509143
(1998)) y toxicidad inducida por carboplatino, es decir, mielosupresión, y también vómitos (patente estadounidense
6.037.336; JP, A, 2001-500872 (2001)). Los presentes inventores han señalado también que pueden aplicarse 2,2'-
10 ditio-bis(etanosulfonato) y ditioéteres a la mitigación de toxicidades mediadas por diversos agentes antineoplásicos
(patente estadounidense 5.919.816; 6.025.488; 6.040.294; 6.040.304; 6.040.312; 6.043.249; 6.046.159; 6.046.234;
6.048.849; 6.057.361; 6.066.645; 6.066.668; y documento WO 99/20264).

15 En el documento anterior WO 99/20264 y la patente estadounidense 5.919.816, se da a conocer un muy amplio
intervalo para tasas de dosis de ditioéteres con respecto a agentes antineoplásicos de taxano, es decir, la razón de
peso con respecto a peso de agente antineoplásico de taxano con respecto a ditioéteres es de desde 1:4 hasta
1:4.000 para vías de administración parenterales; sin embargo, con respecto a ditioéteres, no se ha determinado
completamente la dosificación óptima para su uso en seres humanos y se espera que sea altamente variable debido
a la amplia variabilidad de dosis y programas de agentes de quimioterapia que se usan solos y en combinación con
20 diferentes regímenes de tratamiento para pacientes con cáncer.

El procedimiento para sintetizar los ditioéteres se explica resumidamente en la patente estadounidense 5.808.160 y
otras.

25 La patente estadounidense 6.075.053 da a conocer el uso de compuestos que incluyen 2,2'-ditio-
bis(etanosulfonato)sulfonato para tratar la neuropatía periférica.

Sumario de la invención

30 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Los temas que no están abarcados por el alcance
de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

35 En tales circunstancias, los presentes inventores han llevado a cabo un estudio intenso para 2,2'-ditio-
bis(etanosulfonato) entre los ditioéteres. Como resultado, los presentes inventores han descubierto que
preparaciones farmacéuticas que comprenden 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato), también conocido como dimesna y/o
BNP7787 (o bien como la sal de sodio o bien como un ácido libre), particularmente determinadas dosificaciones de
2,2'-ditio-bis(etanosulfonato), permiten (1) la prevención sustancialmente segura y eficaz así como la mitigación de la
neurotoxicidad relacionada con el agente antineoplásico de taxano mencionado anteriormente, en particular,
40 parestesia en sistemas nerviosos periféricos; (2) la duración más eficaz del tratamiento con agentes antineoplásicos
de taxano evitando los retrasos del tratamiento, las reducciones de la dosificación de taxano y la interrupción de
quimioterapia secundaria a la neurotoxicidad; y (3) esta invención permite la administración segura y eficaz de
muchos más que el número promedio de ciclos de medicación con fármaco antineoplásico que lo previamente
posible. Como resultado de la investigación, también se cree que será posible aumentar la dosificación de la
quimioterapia también sin toxicidad adicional y que esto puede dar como resultado un beneficio al paciente
45 sustancialmente mejorado a partir de tal tratamiento. Las pruebas del beneficio al paciente a partir de esta presente
invención se manifiestan claramente por dos pacientes que no se esperaba que experimentasen una desaparición
completa de su cáncer (uno de estos pacientes tiene un cáncer de pulmón de células no pequeñas probablemente
metastásico al cerebro y ha estado en remisión completa durante más de un año y el otro paciente tiene un
colangiocarcinoma que ha experimentado remisión completa en menos de 3 meses de quimioterapia a base de
50 taxanos). Además, muchos otros pacientes que reciben este quimioprotector novedoso en combinación con
quimioterapia a base de taxanos han experimentado respuestas antitumorales importantes que han durado meses.
Ninguno de estos pacientes ha experimentado neurotoxicidad grave inducida por taxanos, incluyendo pacientes que
han recibido hasta 9 ciclos de tratamiento con quimioterapia. Basándose en investigación adicional, los inventores
han logrado completar la presente invención.

55 La presente invención proporciona lo siguiente:

1. 2,2'-Ditio-bis(etanosulfonato) para su uso en la inhibición de la termoestesia anómala inducida por paclitaxel.
2. 2,2'-Ditio-bis(etanosulfonato) para su uso según 2, administrándose el 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) por vía
60 intravenosa a una dosis de 500 mg/kg o 1000 mg/kg inmediatamente antes de la administración de paclitaxel.

La descripción se refiere a cantidades eficaces de fármacos de ditioéter para prevenir o mitigar la neurotoxicidad
inducida por agentes antineoplásicos de taxano, más específicamente el trastorno parestésico tóxico inducido por
agentes antineoplásicos de taxano de sistemas nerviosos periféricos.

65 La descripción se refiere a composiciones farmacéuticas mezcladas con quimioprotector de disulfuro y a fármacos

para su coadministración con agentes antineoplásicos de taxano que permiten acortar la duración del tratamiento con agentes antineoplásicos de taxano, y/o repetir el ciclo de medicación con agente antineoplásico de taxano más veces que nunca. Esta descripción también enseña un método nuevo y útil para prevenir retrasos en el tratamiento con taxanos, la interrupción del tratamiento, y permite aumentos de la dosis de quimioterapia así como acorta el tiempo de infusión/administración para los pacientes.

La descripción también se refiere a agentes quimioprotectores que contienen disulfuro que se administran como mezclas o en combinación con agentes de quimioterapia de taxano para el fin de prevenir trastornos inducidos por agentes de taxano y la toxicidad a los sistemas nerviosos periféricos, más específicamente los trastornos sensoriales y motores inducidos por agentes antineoplásicos de taxano de sistemas nerviosos periféricos. La descripción también implica la coformulación o coadministración de fármacos quimioprotectores que contienen disulfuro en combinación con fármacos de taxano que permiten al médico prevenir o reducir la probabilidad de retrasos en el tratamiento con taxanos, reducciones en la dosis de taxanos, interrupción de la quimioterapia con taxanos, y también permiten al médico acortar el tiempo de infusión para el tratamiento con taxanos con dichos agentes antineoplásicos, y/o aumentar la dosis del agente antineoplásico y/o repetir el ciclo de medicación con agente antineoplásico más veces, en relación no sólo con taxanos solos sino también en combinación con terapia de coadministración de fármacos antineoplásicos análogos de platino. Todos estos beneficios se refieren a la prevención o mitigación de neurotoxicidad inducida por taxanos mediante esta descripción así como permiten que se administre un tratamiento de quimioterapia más agresivo sin mayor toxicidad para el paciente.

Esta descripción también se refiere a 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) mezclado con composiciones farmacéuticas y fármacos, que permiten al médico coadministrar segura y eficazmente agentes antineoplásicos de taxano en combinación con agentes antineoplásicos análogos de platino, prevenir o reducir la probabilidad de retrasos en el tratamiento con taxanos, reducciones en la dosis de taxanos, interrupción de la quimioterapia con taxanos para acortar la duración del tratamiento con dichos agentes antineoplásicos, y/o aumentar la dosis del agente antineoplásico y/o repetir el ciclo de medicación con el agente antineoplásico más veces. Todos los beneficios anteriores se refieren a la prevención o mitigación de neurotoxicidad inducida por taxanos y platino mediante esta descripción.

La descripción también se refiere a fármacos para prevenir o mitigar el trastorno mediado por agentes antineoplásicos de taxano de sistemas nerviosos periféricos, más específicamente los trastornos sensoriales y/o motores mediados por agentes antineoplásicos de taxano de sistemas nerviosos periféricos, que contienen 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) o un disulfuro a una cantidad de mezcla específica por preparación farmacéutica total.

La descripción también se refiere a fármacos y composiciones farmacéuticas novedosas para su coadministración con agentes antineoplásicos de taxano que contienen una cantidad específica de quimioprotector y permiten al médico prevenir o reducir la probabilidad de retrasos en el tratamiento con taxanos, reducciones en la dosis de taxanos, interrupción de la quimioterapia con taxanos que resulta de la neurotoxicidad inducida por taxanos, y permiten al médico acortar el tratamiento de administración por infusión con agentes antineoplásicos de taxano y/o permiten con seguridad al médico que el paciente reciba más ciclos de quimioterapia así como permiten el aumento escalonado de la dosis de quimioterapia que de lo contrario no podría lograrse sin el uso de la presente descripción. La presente descripción también se refiere a fármacos que comprenden una cantidad específica de quimioprotector de disulfuro y previenen o mitigan el trastorno inducido por agentes antineoplásicos de taxano de sistemas nerviosos periféricos, más específicamente el trastorno sensorial o motor inducido por agentes antineoplásicos de taxano de sistemas nerviosos periféricos, y/o fármacos que comprenden una cantidad específica de quimioprotector de disulfuro y permiten al médico prevenir o reducir la probabilidad de retrasos en el tratamiento con taxanos, reducciones en la dosis de taxanos, interrupción de la quimioterapia con taxanos, acortar la duración del tratamiento con dichos agentes antineoplásicos, y/o repetir el tratamiento de medicación con agentes antineoplásicos durante más ciclos, y/o en dosis superiores, en relación no sólo con taxano sino también con la terapia de coadministración de fármacos antineoplásicos análogos de platino.

La presente descripción también se refiere a composiciones farmacéuticas y fármacos que comprenden una cantidad especificada de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) y permiten coadministrar agentes antineoplásicos de taxano en combinación con agentes antineoplásicos análogos de platino, acortar la duración del tratamiento con dichos agentes antineoplásicos, y/o repetir el ciclo de medicación con agentes antineoplásicos más veces, con posible aumento escalonado de la dosis del agente antineoplásico. La presente descripción también se refiere a preparaciones farmacéuticas en las que el quimioprotector de disulfuro se mezcla o se usa en conjunto a una cantidad o concentración específica en disolución con una 1 parte en peso, razón molar o concentración de agentes antineoplásicos de taxano.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona fármacos farmacéuticos, composiciones farmacéuticas, conjuntos de fármacos, medidas o métodos terapéuticos, programas terapéuticos, envases adecuados para terapia antineoplásica con taxanos (que incluye terapia en combinación con fármacos antineoplásicos análogos de platino), y similares, que comprenden quimioprotectores de disulfuro en cualquiera de las formas preferidas para prevenir o mitigar dichas acciones adversas relacionadas con agentes antineoplásicos de taxano en campos de dicha terapia.

Descripción de las realizaciones preferidas

5 El agente antineoplásico de taxano mencionado anteriormente incluye paclitaxel, docetaxel y derivados y análogos de los mismos. Entre los mismos, paclitaxel y docetaxel ya se han aprobado y comercializado como fármacos farmacéuticos, y otros taxanos están en desarrollo clínico y preclínico.

10 Los agentes antineoplásicos análogos de platino mencionados anteriormente incluyen cisplatino, carboplatino y otros derivados de platino. Entre los mismos, cisplatino y carboplatino ya se han aprobado y comercializado como fármacos farmacéuticos, y otros agentes de platino están en diversas fases de desarrollo clínico y preclínico.

15 El 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) mencionado anteriormente es un compuesto conocido, J. Org. Chem., 26, 1330 (1961); J. Org. Chem., 59, 8239 (1994); etc., y puede fabricarse mediante métodos descritos en esos documentos conocidos o según técnicas similares a las mismas o tal como se describe en las patentes estadounidense a las que se hizo referencia anteriormente. Alternativamente, 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) también puede fabricarse mediante un método dado a conocer en el documento JP, A, 2001-501219 (2001).

20 La descripción proporciona un fármaco farmacéutico para prevenir o mitigar el trastorno relacionado con fármacos anticancerígenos de taxano de sistemas nerviosos periféricos (incluyendo neuropatía periférica), que comprende una cantidad eficaz de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato). Además, la descripción proporciona un fármaco farmacéutico para prevenir o mitigar el trastorno parestésico relacionado con fármacos anticancerígenos de taxano de sistemas nerviosos periféricos (incluyendo parestesia neuropática periférica) en relación con la terapia con fármacos de taxano, que comprende una cantidad eficaz de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato).

25 La descripción también proporciona un fármaco para mitigar el trastorno relacionado con fármacos anticancerígenos de taxano de sistemas nerviosos periféricos que contiene 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) a una dosis de un % en peso específico. La cantidad en tanto por ciento de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) mezclado es preferiblemente de desde el 5% hasta el 70% en peso y, más preferiblemente, desde el 10% hasta el 50% en peso por preparación farmacéutica total.

30 Cuando se administra un agente antineoplásico de taxano, se dice que el trastorno de sistemas nerviosos periféricos (por ejemplo, neuropatía periférica) se produce lo más frecuentemente como efecto adverso y su tasa de aparición es de más del 60% en pacientes que reciben quimioterapia a base de taxanos. El trastorno relacionado con agentes antineoplásicos de taxano de sistemas nerviosos periféricos (por ejemplo, neuropatía periférica) puede incluir síntomas importantes tales como parestesia (una sensación anómala, tal como entumecimiento, hormigueo, ardor, anestesia distal, etc.) en relación con las extremidades. El fármaco para mitigar el trastorno mediado por fármacos anticancerígenos de taxano puede prevenir o aliviar tales trastornos de sistemas nerviosos periféricos, incluyendo entumecimiento, dolor y similares en las extremidades.

40 La eficacia de mitigación y supresión (o inhibición) de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) sobre el trastorno mediado por agentes antineoplásicos de taxano mencionado anteriormente de sistemas nerviosos periféricos está respaldado por ejemplos, que se exponen a continuación.

45 Las formas farmacéuticas de los fármacos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente no se limitan a, sino que incluyen cualquiera siempre que sean adecuadas para lograr los objetivos de la descripción. La dosificación es preferiblemente mediante vía de administración intravenosa.

50 La descripción también proporciona un agente antineoplásico de taxano que puede administrarse por vía intravenosa mientras que los fármacos y las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en cualquier forma farmacéutica, es decir, formulaciones intravenosas en las que la vía de administración es idéntica a la del agente antineoplásico de taxano o formulaciones orales en las que la vía de administración es diferente de una vía de dosificación de taxano.

55 Los fármacos o las composiciones farmacéuticas mencionados anteriormente para vías de administración intravenosa u oral pueden estar en cualquier forma líquida, liofilizada y sólida tal como se menciona a continuación. Habitualmente, cada forma farmacéutica mencionada anteriormente puede fabricarse mezclando 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) con uno o más miembros seleccionados de aditivos farmacéuticamente aceptables (a continuación en el presente documento también denominados "componentes farmacéuticos").

60 Por ejemplo, la formulación intravenosa contiene uno o más miembros seleccionados de componentes farmacéuticos adecuados para formulaciones líquidas o liofilizadas. Los aditivos incluyen componentes farmacéuticos adecuados para inyecciones acuosas o no acuosas. Habitualmente, el aditivo se selecciona de componentes farmacéuticos convencionales tales como solubilizantes, adyuvantes de disolución, agentes de suspensión, tampones (reguladores del pH), estabilizadores y conservantes. Además, puede seleccionarse de componentes convencionales adecuados para la preparación de polvos para inyección, que se usan en disolución o suspensión cuando se administran.

- La formulación oral contiene uno o más miembros seleccionados de componentes farmacéuticos adecuados para formulaciones líquidas, liofilizadas y sólidas. Los aditivos son cualquier componente farmacéutico siempre que sean adecuados para fármacos orales y los fines previstos según la descripción. Habitualmente, el aditivo farmacéutico se selecciona de componentes farmacéuticos convencionales tales como vehículos, aglutinantes, disgregantes, lubricantes y agentes de recubrimiento. Las formulaciones orales de la descripción incluyen formas sólidas y líquidas. Las preparaciones orales sólidas incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos, gránulos finos, polvos, etc. Las preparaciones orales líquidas incluyen jarabes, etc.
- A continuación, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas para su coadministración con un agente antineoplásico de taxano que comprende una cantidad eficaz de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) para acortar la duración del tratamiento con el agente antineoplásico de taxano. La descripción también proporciona composiciones farmacéuticas para su coadministración con un agente antineoplásico de taxano que comprenden 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) a un % en peso específico.
- La razón de cantidad de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) mezclado en el fármaco o composición farmacéutica de la descripción es preferiblemente de desde el 5 hasta el 70% en peso, o más preferiblemente desde el 10 hasta el 50% en peso.
- La coadministración del presente fármaco o composición farmacéutica en combinación con un agente antineoplásico de taxano permite acortar la duración del tratamiento con el agente antineoplásico de taxano, aunque se ha considerado clínicamente difícil acortar la duración del tratamiento con taxanos debido a su seguridad.
- Por tanto, cuando se aplica un agente antineoplásico de taxano a la terapia contra el cáncer, se administra habitualmente una vez al día. La dosis diaria para paclitaxel es de aproximadamente 60 a 300 mg/m² (área de superficie corporal) y para docetaxel de aproximadamente 30 a 240 mg/m² (área de superficie corporal).
- Actualmente, un agente antineoplásico de taxano se administra a la dosis anterior una vez al día y entonces la medicación con el agente antineoplásico de taxano se detiene durante al menos 3 a 4 semanas, en las que este programa de medicación se establece como un ciclo y el ciclo se repite para la terapia contra el cáncer (por ejemplo, se indica que la siguiente dosificación e instrucciones de administración se presentan en una prescripción aprobada para inyección de paclitaxel (inyección de TAXOL, Japón).
- Puede infundirse paclitaxel por vía intravenosa a lo largo de 3 horas a 210 mg/m² (área de superficie corporal) una vez al día seguido por la detención de la medicación con paclitaxel durante al menos 3 semanas en las que esto se define como un ciclo y el ciclo debe repetirse.
- En vista de esto, la duración del tratamiento con dichos agentes antineoplásicos de taxano será igual a un periodo largo. Para lograr un efecto clínico en la terapia con fármacos antineoplásicos de taxano, se dice que es necesario que la medicación con agentes antineoplásicos de taxano deba repetirse de manera continua durante al menos 2 ciclos. Sin embargo, los trastornos frecuentemente inducidos del sistema nervioso periférico (incluyendo neuropatía periférica) a menudo conllevan que se interrumpa la medicación con agentes antineoplásicos de taxano o conducen a una reducción de la dosis por lo cual a veces sucede que el efecto clínico esperado no se logra tan fácilmente.
- Cuando los fármacos y composiciones farmacéuticas de la invención en los que está contenido 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) a las partes específicas en peso que se mencionaron anteriormente se coadministran en combinación con agentes antineoplásicos de taxano, el trastorno inducido por fármacos de sistemas nerviosos periféricos (incluyendo neuropatía periférica), particularmente el trastorno parestésico inducido por fármacos de sistemas nerviosos periféricos, puede aliviarse de manera que sería posible mantener a los pacientes en un buen estado sistémico. Por consiguiente, los agentes antineoplásicos de taxano pueden administrarse como siguiente ciclo sólo tras un intervalo de aproximadamente un día a 2 semanas, o además sólo tras un intervalo de aproximadamente un día a 2 semanas, para suspender la medicación con el fármaco, más corto que el intervalo convencional mencionado anteriormente de 3 a 4 semanas para administrar la medicación con el fármaco por lo cual la duración del tratamiento con taxano puede acortarse.
- En tal caso, la dosis de agentes antineoplásicos de taxano puede estar a tal nivel que puede ejercerse el efecto anti-tumoral. En otras palabras, puede ser inferior al nivel de dosis individual para paclitaxel y docetaxel. Más específicamente, puede administrarse paclitaxel a una dosis individual de aproximadamente 60 a 300 mg/m² (área de superficie corporal) por administración y docetaxel a una dosis individual de aproximadamente 30 a 240 mg/m² (área de superficie corporal) por administración.
- El intervalo para administrar la medicación con el fármaco anticancerígeno se acorta a aproximadamente de un día a 1,5 semanas o, aproximadamente, de un día a 1 semana. Como resultado, será posible acortar un intervalo para suspender la medicación con el fármaco anticancerígeno.
- Aún cuando se adopte el intervalo de 3 a 4 semanas mencionado anteriormente para suspender la medicación con el fármaco anticancerígeno, los fármacos y composiciones farmacéuticas de la invención todavía permiten continuar

la medicación antineoplásica con taxanos durante un periodo más largo que supera los 3 cursos mínimamente requeridos para el logro de su efecto clínico. Para la terapia antineoplásica con taxanos a largo plazo, el ciclo puede repetirse al menos 4 o más veces, o al menos 5 o más veces, en otros casos, al menos 6 o más veces, y además de 7 a 9 veces o más.

Esto también está respaldado por los resultados de los siguientes ensayos clínicos llevados a cabo por los presentes inventores. Por tanto, tal como se mencionará a continuación en los ejemplos, cuando se administra 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato), por ejemplo a una dosis de 8,2 g/m², a pacientes a los que se les coadministra dos especies de agentes antineoplásicos, es decir, paclitaxel y cisplatino, para sorpresa de los inventores, el ciclo puede repetirse ahora hasta 9 veces. Esto es muy por encima de la suposición en las presentes circunstancias en la que existe un informe de que la coadministración de paclitaxel con cisplatino tiende a aumentar la neurotoxicidad (J. Clin. Oncol., 15(5), 1965, 1997).

Por tanto, la descripción también proporciona fármacos para prevenir o mitigar el trastorno inducido por fármacos anticancerígenos de taxano de sistemas nerviosos periféricos en la terapia antineoplásica con taxanos en combinación con terapia antineoplásica con análogos de platino que comprende una cantidad eficaz de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato). En una realización más específica, la descripción proporciona fármacos para prevenir o mitigar el trastorno parestésico inducido por fármacos anticancerígenos de taxano de sistemas nerviosos periféricos en la terapia antineoplásica con taxanos en combinación con terapia antineoplásica con análogos de platino que comprende una cantidad eficaz de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato). En la terapia de coadministración de fármacos anticancerígenos de taxano en combinación con agentes antineoplásicos análogos de platino, debido a la mezcla de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato), los fármacos y composiciones farmacéuticas de la invención también sirven como agentes que acortan la duración del tratamiento con dichos agentes antineoplásicos o aumentan las repeticiones de medicación de dichos agentes antineoplásicos. Por consiguiente, la descripción todavía proporciona métodos terapéuticos usando 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) que tiene las funciones mencionadas anteriormente, conjuntos de fármacos adecuados para los mismos, y conjuntos de medicamentos adicionales y métodos adecuados no sólo para programas referentes a la dosis de fármaco y detención de la medicación sino también para terapia antineoplásica con taxanos a largo plazo.

Como tal, los fármacos y composiciones farmacéuticas de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) mencionados anteriormente permiten administrar agentes antineoplásicos de taxano a intervalos más cortos que antes y por tanto son extremadamente útiles en la terapia contra el cáncer. Además, aún cuando se adopten los intervalos de dosis convencionales, los fármacos y composiciones farmacéuticas de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) de la invención permiten administrar agentes antineoplásicos de taxano durante un periodo más largo de manera continua. Como resultado, puede acortarse la duración del tratamiento con agentes antineoplásicos de taxano.

Los fármacos para mitigar el trastorno de sistemas nerviosos periféricos (incluyendo neuropatía periférica) y las composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad específica de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) pueden coadministrarse sustancialmente con administración simultánea de agentes antineoplásicos de taxano, o sus horas de dosificación pueden escalonarse siempre que se les permita coexistir en la sangre del paciente. Cuando se escalonan las horas de dosificación, puede administrarse 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) o bien antes o bien después de una dosis de agente antineoplásico de taxano. Sin embargo, se prefiere que la diferencia de tiempo escalonado entre las mismas esté en el plazo de aproximadamente 2 horas, y más preferiblemente en el plazo de 1 hora.

También son valiosos envases o conjuntos de fármacos (y/o recipientes o paquetes) y kits (kits de administración o terapéuticos) farmacéuticamente aceptables que comprenden uno o más agentes activos, preparaciones farmacéuticas, composiciones, fármacos o agentes útiles en terapia, de la descripción. Tales envases y kits que comprenden uno o más recipientes llenos de uno o más componentes eficaces para los fármacos o composiciones mencionados anteriormente. Ejemplos de tales envases y kits son envases o kits farmacéuticamente aceptables adecuadamente dirigidos a la terapia contra el cáncer. Normalmente, asociado con tales depósitos individuales o múltiples puede estar un aviso (documento adjunto) en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, que refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, el uso o la venta del producto para administración a seres humano. Esto puede incluir productos envasados, y construcciones adicionales que se constituyen adoptando etapas de dosificación adecuadas, etc. de modo que se logra una terapia médica más deseable que incluye la terapia contra el cáncer deseada.

Se han llevado a cabo ensayos clínicos en seres humanos en los Estados Unidos, Europa y Japón con respecto a la seguridad y eficacia de los agentes que constituyen esta invención.

Estos ensayos están en marcha. Lo siguiente es un resumen de los resultados obtenidos a partir de los ensayos de estadio temprano (fase 1) en los Estados Unidos y Japón.

En el estudio de fase 1 en los Estados Unidos, pacientes humanos en estadio 1 recibieron el siguiente régimen de tratamiento cada 3 semanas: una dosis individual de paclitaxel (175 mg/m²) administrada por vía intravenosa a lo largo de 3 horas, hidratación con solución salina pre-cisplatino (1000 ml de NaCl al 0,9%) durante 2 horas, seguido inmediatamente por una dosis individual de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) (4,1, 8,2, 12,3, 18,4, 27,6 y 41,0 g/m²,

dependiendo de la asignación de cohorte) administrada por vía intravenosa a lo largo de 15 ó 30 minutos, una dosis individual de cisplatino (75 mg/m²) administrada por vía intravenosa a lo largo de 1 hora y posteriormente hidratación con solución salina post-cisplatino (500 cc de NaCl al 0,9%) durante 1 hora.

5 Los pacientes en estadio II recibieron secuencialmente hidratación pre y post-cisplatino decreciente (niveles A a D: 1000/500, 500/250, 250/250, 0/0 ml de NaCl al 0,9%) con el siguiente régimen de tratamiento cada 3 semanas: una dosis individual de paclitaxel (175 mg/m²) administrada por vía intravenosa a lo largo de 3 horas, hidratación con solución salina pre-cisplatino desde 2 horas hasta 30 minutos, seguido inmediatamente por una dosis individual de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) (18,4 g/m²) administrada por vía intravenosa a lo largo de 15 minutos, una dosis individual de cisplatino (75 mg/m²) administrada por vía intravenosa a lo largo de 1 hora y posteriormente hidratación con solución salina post-cisplatino durante de 1 hora a 30 minutos.

15 Un total de 36 pacientes (22 pacientes en estadio I y 14 pacientes en estadio II) con tumores sólidos avanzados se han incluido y tratado en este estudio en dos centros clínicos en los Estados Unidos. Se administró un total de 138 ciclos de tratamiento de BNP7787 con quimioterapia a 36 pacientes lo que da un número promedio de 3,8 ciclos de tratamiento por paciente. Un total de 13 pacientes (36,1%) completó al menos cinco ciclos de tratamiento mientras que 5 pacientes (13,9%) completaron al menos siete ciclos de tratamiento.

20 En el estudio en fase I en Japón, los pacientes recibieron el siguiente régimen de tratamiento cada 3 semanas: una dosis individual de paclitaxel (175 mg/m²) administrada por vía intravenosa a lo largo de 3 horas, hidratación con solución salina pre-cisplatino durante 1 hora, seguido inmediatamente por una dosis individual de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) (4,1,8,2, 12,3, 18,4, 27,6 y 41,0 g/m², dependiendo de la asignación de cohorte) administrada por vía intravenosa a lo largo de 30 minutos, una dosis individual de cisplatino (75 mg/m²) administrada por vía intravenosa a lo largo de 1 hora y posteriormente hidratación con solución salina post-cisplatino durante 1,5 horas.

25 Un total de 19 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) se han incluido y tratado en este estudio en cuatro centros clínicos en Japón. Cada paciente recibió un total de tres ciclos de tratamiento durante este estudio. Se administró un total de 43 ciclos de tratamiento de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) con quimioterapia a 19 pacientes lo que da un promedio de 2,3 ciclos de tratamiento por paciente. Un total de 11 pacientes (57,9%) completaron los tres ciclos de tratamiento mientras que 8 pacientes (42,1%) interrumpieron la terapia antes de completar los tres ciclos de tratamiento.

35 El número y porcentaje de pacientes que notificaron neurotoxicidad en los estudios en fase I en comparación con datos de control históricos se resume en la siguiente página. Se midieron los grados de gravedad según normal de NCI-CTC.

INCIDENCIA DE NEUROTOXICIDAD EN ESTUDIOS EN FASE I EN EE.UU. Y JAPÓN EN COMPARACIÓN CON CONTROL HISTÓRICO

40 TODAS LAS DOSIS DE 2,2'-DITIO-BIS(ETANOSULFONATO) (DE 4,1 A 41,0 G/M²)

Grado de Neurotoxicidad ¹ (NCI-CTC)	Número (%) de pacientes			
	Estados Unidos (n=36)	Japón (NSCLC) (n=19)	Global (EE.UU. y Japón) (n= 55)	Control Histórico ² (n=38)
1	8 (22,2)	13 (68,4)	21 (38,2)	11 (29,0)
2	8 (22,2)	1 (5,2)	9 (16,4)	8 (21,0)
3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (18,0)
4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,0)
≥ 2	8 (22,2)	1 (5,2)	9 (16,4)	16 (42,1)
Total	16 (44,0)	14 (73,6)	30 (54,5)	27 (71,0)

¹ No se notificaron acontecimientos de grado 3 ó 4 de neurotoxicidad en los estudios en fase I.

45 ² Régimen de tratamiento = paclitaxel (de 135 a 175 mg/m²) administrado i.v. a lo largo de 3 horas seguido por cisplatino (75 mg/m²) administrado i.v. a lo largo de 30 minutos en pacientes con cáncer ginecológico (Connelly *et al.*, Gyn. Onc. 62: 166-168; 1996).

50 Globalmente, se notificó neuropatía periférica, tal como entumecimiento, parestesia u hormigueo, en el 54,5% de los pacientes (30 pacientes, todas las gravedades) en los estudios en fase I. La mayoría de los acontecimientos de neurotoxicidad experimentados eran de gravedad leve, notificando el 38,2% de los pacientes (21 pacientes) neurotoxicidad de grado 1. Unos pocos pacientes experimentaron acontecimientos de neurotoxicidad que fueron de gravedad moderada, notificando el 16,4% de los pacientes (9 pacientes) neuropatía periférica de grado 2. Ningún paciente experimentó neurotoxicidad de grado 3 ó 4 incluyendo pacientes que recibieron hasta 9 ciclos de quimioterapia. De manera notable, la neuropatía periférica no fue una toxicidad limitante de dosis cuando se administraba 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) simultáneamente con quimioterapia con paclitaxel y cisplatino.

Basándose en datos de control históricos, la incidencia global esperada para la neurotoxicidad es del 71,0% y la incidencia de neurotoxicidad de moderada a grave (\geq grado 2) es del 42,1%. Los resultados de los estudios en fase 1 mostraron una reducción marcada tanto en la incidencia global de neurotoxicidad como la incidencia de neurotoxicidad de moderada a grave (\geq grado 2). Como puede observarse a partir de la tabla, la incidencia global para neurotoxicidad fue del 54,5% en los estudios en fase 1 en comparación con el 71,0% a partir de datos de control históricos y la incidencia para neurotoxicidad de moderada a grave (\geq grado 2) fue del 16,4% en los estudios en fase 1 en comparación con el 42,1% de datos de control históricos. Los resultados indican que la administración simultánea de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) con quimioterapia con cisplatino y paclitaxel disminuye la incidencia de neurotoxicidad.

Ejemplo 1

Eficacia de inhibición de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) frente a termoestesia anómala inducida por paclitaxel

Métodos

Se administró paclitaxel por vía intravenosa a una dosis de 6 mg/kg una vez al día a ratas Wistar hembras (8 ratas por grupo) (la fecha de dosificación inicial se definió como día 0). El tratamiento se repitió cinco veces cada dos días.

Se evaluó la eficacia de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) sobre la termoestesia anómala que se produce en respuesta a la terapia con paclitaxel usando, como índice, un periodo de latencia para reacciones de pseudo dolor. El periodo de latencia relacionado con reacción de pseudo dolor se define en cuanto a recuento de segundos desde el momento inicial en el que las extremidades traseras de la rata se sumergieron en un baño de agua caliente de 45°C hasta el momento en el que la rata mostró un reflejo de evitación. Se midió cada periodo de latencia relacionado con reacción de pseudo dolor el día antes de la dosificación inicial de paclitaxel (día -1, pretratamiento), y diariamente durante tres días a partir del siguiente día después de la dosificación final de paclitaxel (desde los días 9 hasta 11, postratamiento), es decir, cuatro veces en total.

Se disolvió 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) en agua para inyección para preparar su concentración de 200 mg/ml en uso y se administró la disolución de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) así preparada por vía intravenosa a la dosis de 500 mg/kg o 1.000 mg/kg inmediatamente antes de la administración de paclitaxel.

Resultados

Tal como resultará evidente a partir de la tabla 1, para los grupos que recibieron paclitaxel solo, el periodo de latencia antes del inicio de la administración de paclitaxel (pretratamiento) fue de $9,4 \pm 1,0$ segundos mientras que los periodos de latencia en los días 9, 10 y 11 de postratamiento fueron de $18,9 \pm 1,4$, $19,9 \pm 2,2$ y $19,4 \pm 2,4$ segundos, respectivamente. En comparación con los periodos de latencia medidos simultáneamente con respecto a los grupos control, se observa que tales periodos de latencia relacionados con la administración de paclitaxel están significativamente alargados ($p < 0,01$: prueba de la t de Student o prueba de la U de Man-Whitney).

En cambio, se observó una tendencia de supresión como un todo para un periodo de latencia en grupos que recibieron 500 mg/kg ó 1000 mg/kg de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) de antemano. En grupos que recibieron 1000 mg/kg de 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) en el día 9, se observaron efectos de supresión significativos para alargar el periodo de latencia ($p < 0,05$; prueba de Dunnet).

A partir de los resultados, resulta evidente que 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) mitiga eficazmente la termoestesia anómala inducida por paclitaxel.

Tabla 1

Dosis (mg/kg) 2,2'-ditio- bis(etanosulfonato)/Paclitaxel	Periodo de latencia (s) para estímulos térmicos a 45°C (tasa de inhibición, %)			
	Pretratamiento	Postratamiento		
	Día -1	Día 9	Día 10	Día 11
PS/Disolvente* (grupos control)	$9,7 \pm 1,0$	$9,9 \pm 0,9$	$9,9 \pm 1,2$	$9,6 \pm 0,8$
PS/6 (paclitaxel solo)	$9,4 \pm 1,0$	$18,9 \pm 1,4$	$19,9 \pm 2,2$	$19,4 \pm 2,4$
500/6	$9,5 \pm 0,8$	$17,6 \pm 1,5$ (17,8)	$18,1 \pm 2,2$ (18,0)	$17,5 \pm 2,2$ (19,4)
1.000/6	$9,7 \pm 1,0$	$15,0 \pm 1,0$ (43,3)	$16,1 \pm 2,5$ (38,0)	$14,4 \pm 1,4$ (51,0)

*: Disolvente (Cremophor® EL:etanol: PS = 1:1:46)

PS = solución salina fisiológica

5 Ejemplo de referencia 2

Una paciente femenina de 34 años de edad con adenocarcinoma de origen desconocido presentaba una masa hipofisaria y ganglios linfáticos supraclaviculares y mediastínicos. Recibió el siguiente régimen de tratamiento cada 3 semanas: una dosis individual de paclitaxel (175 mg/m²) administrada i.v. a lo largo de 3 horas, hidratación con solución salina pre-cisplatino (500 ml de NaCl al 0,9%) durante 1 hora, una dosis individual de BNP7787 (18,4 g/m²) administrada i.v. a lo largo de 15 minutos, seguido inmediatamente por una dosis individual de cisplatino (75 mg/m²) administrada i.v. a lo largo de 1 hora y posteriormente hidratación con solución salina post-cisplatino (250 ml de NaCl al 0,9%) durante 30 minutos. La paciente recibió un total de seis ciclos de tratamiento de estudio y experimentó neuropatía periférica (grado 2 de NCI-CTC) durante los ciclos 4 hasta 6. La paciente experimentó una respuesta completa tras el ciclo 2, que se confirmó tras los ciclos 4 y 6. La paciente interrumpió el tratamiento de estudio debido a la respuesta completa y permaneció en el estudio para su seguimiento.

Ejemplo de referencia 3

Una paciente femenina de 43 años de edad con adenocarcinoma de origen gástrico recibió el siguiente régimen de tratamiento cada 3 semanas: una dosis individual de paclitaxel (175 mg/m²) administrada i.v. a lo largo de 3 horas, hidratación con solución salina pre-cisplatino (500 ml de NaCl al 0,9%) durante 1 hora, una dosis individual de BNP7787 (18,4 g/m²) administrada i.v. a lo largo de 15 minutos, seguido inmediatamente por una dosis individual de cisplatino (75 mg/m²) administrada i.v. a lo largo de 1 hora y posteriormente hidratación con solución salina post-cisplatino (250 ml de NaCl al 0,9%) durante 30 minutos. La paciente recibió un total de cinco ciclos de tratamiento de estudio sin neuropatía periférica. La paciente experimentó estabilización de la enfermedad desde los ciclos 2 hasta 4 y posteriormente se la retiró del estudio debido a la progresión de la enfermedad tras el ciclo 5.

Ejemplo de referencia 4

Una paciente femenina de 46 años de edad con adenocarcinoma de origen desconocido presentaba masas retroperitoneales y pulmonares. Recibió el siguiente régimen de tratamiento cada 3 semanas: una dosis individual de paclitaxel (175 mg/m²) administrada i.v. a lo largo de 3 horas, hidratación con solución salina pre-cisplatino (250 ml de NaCl al 0,9%) durante 30 minutos, una dosis individual de BNP7787 (18,4 g/m²) administrada i.v. a lo largo de 15 minutos, seguido inmediatamente por una dosis individual de cisplatino (75 mg/m²) administrada i.v. a lo largo de 1 hora y posteriormente hidratación con solución salina post-cisplatino (250 ml de NaCl al 0,9%) durante 30 minutos. La paciente recibió un total de seis ciclos de tratamiento de estudio y experimentó entumecimiento y hormigueo (neuropatía periférica) de grado 1 empezando el día 2 del ciclo 1 que se resolvió en el día 5. La paciente experimentó de nuevo neuropatía periférica de grado 1 durante el ciclo 4. La paciente experimentó una respuesta parcial tras el ciclo 2 y una respuesta completa tras el ciclo 6. La paciente interrumpió el tratamiento de estudio debido a la respuesta completa y permaneció en el estudio para su seguimiento.

Ejemplo de referencia 5

Un paciente masculino de 69 años de edad con adenocarcinoma del pulmón recibió el siguiente régimen de tratamiento cada 3 semanas: una dosis individual de paclitaxel (175 mg/m²) administrada i.v. a lo largo de 3 horas, hidratación con solución salina pre-cisplatino durante 1 hora, seguido inmediatamente por una dosis individual de BNP7787 (18,4 g/m²) administrada i.v. a lo largo de 30 minutos, una dosis individual de cisplatino (75 mg/m²) administrada i.v. a lo largo de 1 hora y posteriormente hidratación con solución salina post-cisplatino durante 1,5 horas. El paciente recibió un total de 3 ciclos de tratamiento de estudio y no experimentó neurotoxicidad periférica. El paciente tuvo una respuesta parcial tras los ciclos 2 y 3 y se le retiró del estudio tras completar el número predefinido de ciclos de tratamiento.

Ejemplo de referencia 6

Una paciente femenina de 52 años de edad con adenocarcinoma del pulmón recibió el siguiente régimen de tratamiento cada 3 semanas: una dosis individual de paclitaxel (175 mg/m²) administrada i.v. a lo largo de 3 horas, hidratación con solución salina pre-cisplatino durante 1 hora, seguido inmediatamente por una dosis individual de BNP7787 (18,4 g/m²) administrada i.v. a lo largo de 30 minutos, una dosis individual de cisplatino (75 mg/m²) administrada i.v. a lo largo de 1 hora y posteriormente hidratación con solución salina post-cisplatino durante 1,5 horas. La paciente recibió un total de 3 ciclos de tratamiento de estudio y experimentó neurotoxicidad periférica de grado 1 empezando el día 6 del ciclo 3, que se resolvió en el día 20 del ciclo 3. La paciente tuvo una respuesta parcial tras los ciclos 2 y 3 y se la retiró del estudio tras completar el número predefinido de ciclos de tratamiento.

Ejemplo de referencia 7

5 Un paciente masculino de 53 años de edad con carcinoma de células grandes del pulmón recibió el siguiente régimen de tratamiento cada 3 semanas: una dosis individual de paclitaxel (175 mg/m^2) administrada i.v. a lo largo de 3 horas, hidratación con solución salina pre-cisplatino durante 1 hora, seguido inmediatamente por una dosis individual de BNP7787 ($18,4 \text{ g/m}^2$) administrada i.v. a lo largo de 30 minutos, una dosis individual de cisplatino (75 mg/m^2) administrada i.v. a lo largo de 1 hora y posteriormente hidratación con solución salina post-cisplatino durante 1,5 horas. El paciente recibió un total de 3 ciclos de tratamiento de estudio y experimentó neurotoxicidad periférica de grado 1 empezando el día 5 del ciclo 2. El paciente tuvo estabilización de la enfermedad y se le retiró del estudio tras completar el número predefinido de ciclos de tratamiento.

10

REIVINDICACIONES

- 5
1. 2,2'-Ditio-bis(etanosulfonato) para su uso en la inhibición de la termoestesia anómala inducida por paclitaxel.
 2. 2,2'-Ditio-bis(etanosulfonato) para su uso según la reivindicación 1, administrándose el 2,2'-ditio-bis(etanosulfonato) por vía intravenosa a una dosis de 500 mg/kg o 1000 mg/kg inmediatamente antes de la administración de paclitaxel.