

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 737**

51 Int. Cl.:

A61K 33/36 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08848529 .7**

96 Fecha de presentación: **31.10.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2209480**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.07.2010**

54

Título: **Terapia combinada con compuestos arsenicales orgánicos**

30

Prioridad:
02.11.2007 US 1575

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.12.2012

73 Titular/es:

**ZIOPHARM ONCOLOGY, INC. (100.0%)
ONE FIRST AVENUE PARRIS BUILDING NO. 34
NAVY YARD PLAZA
BOSTON, MA 02129, US**

72 Inventor/es:

**WALLNER, BARBARA, P. y
KOMARNITSKY, PHILIP, B.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 392 737 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

Terapia combinada con compuestos arsenicales orgánicos

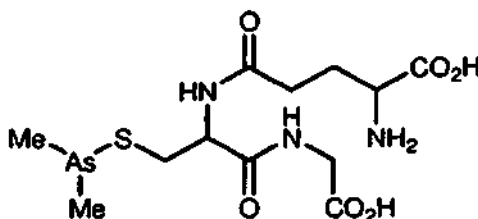
Antecedentes de la invención

5 Se ha aprobado el trióxido de arsénico, un compuesto inorgánico para el tratamiento de pacientes con leucemia promielocítica aguda recidivante o resistente (APL) y se está evaluando como terapia para otros tipos de leucemia. Los datos preliminares y la experiencia reciente en los Estados Unidos, sin embargo, sugieren también un papel para el trióxido de arsénico en otros cánceres hematológicos. Por consiguiente, actualmente se está investigando la actividad del trióxido de arsénico como un agente antileucémico en muchos tipos de leucemia. Aunque los resultados parecen favorables en términos de la tasa de respuesta de algunos de los tipos de leucemia que se están investigando, la toxicidad sistémica del trióxido de arsénico es un problema (Soignet y *col.*, 1999; Wiernik y *col.*, 1999; Geissler y *col.*, 1999; Rousselot y *col.*, 1999).

S-dimetilarsinoglutatona (SGLU-1) tiene un mecanismo multifacético de acción mediada por la función mitocondrial interrumpida, mayor producción de especies (ROS) reactivas al oxígeno, transducción de la señal modificada y anti-angiogénesis y ha demostrado ser activa contra múltiples modelos de cáncer in vitro y animales.

Sumario de la invención

15 Un aspecto de la presente invención proporciona una terapia de combinación de acuerdo con la reivindicación 1 en la que se administran uno u otros agentes terapéuticos más con un compuesto arsenical orgánico, preferentemente SGLU-1, mostrado a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



20 Dicho tratamiento de combinación se puede conseguir mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento del cáncer, tratamiento que comprende la administración de SGLU-1 en combinación con otro agente terapéutico. En determinadas realizaciones el cáncer se selecciona entre cáncer de cerebro, pulmón, hígado, bazo, riñón, ganglios linfáticos, intestino delgado, páncreas, células sanguíneas, hueso, colon, estómago, mama, endometrio, próstata, testículo, ovario, sistema nervioso central, piel, cabeza y cuello, esófago y médula ósea.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un kit que comprende SGLU-1 y otro agente terapéutico.

Breve Descripción de las Figuras

30 La figura 1 muestra la respuesta a la dosis del agente único SGLU-1 en las líneas celulares del carcinoma de colon HCT116, del mieloma múltiple RPMI 8226 y del carcinoma hepatocelular HepG2.

La figura 2 muestra el porcentaje de viabilidad frente al vehículo de control de las células RPMI 8226 incubadas en presencia de la combinación de melfalano (2,5 μM) y de SGLU-1 (0,31 y 0,63 μM) y de los agentes únicos como se describe en el Ejemplo 2.

35 La figura 3 muestra el % de viabilidad frente al vehículo de control de las células RPMI 8226 incubadas en presencia de la combinación de bortezomib (2,5 μM) y SGLU-1 (0,625 y 1,125 μM) y de los agentes únicos como se describe en el Ejemplo 2.

La figura 4 muestra el % de viabilidad frente al vehículo de control de las células RPMI 8226 incubadas en presencia de la combinación de dexametasona (3,75 y 7,5 nM) y SGLU-1 (0,31 y 1,25 μM) y de los agentes únicos como se describe en el Ejemplo 2.

40 La figura 5 muestra el % de viabilidad frente al vehículo de control de las células HCT116 incubadas en presencia de la combinación de irinotecán (1 μM) y SGLU-1 (0,63 y 1,25 μM) y de los agentes únicos como se describe en el Ejemplo 2.

La figura 6 muestra el % de viabilidad frente al vehículo de control de las células HCT116 incubadas en

presencia de la combinación de oxaliplatino (5 μM) y SGLU-1 (0,31 y 0,63 μM) y de los agentes únicos como se describe en el Ejemplo 2.

La figura 7 muestra el % de viabilidad frente al vehículo de control de las células HCT116 incubadas en presencia de la combinación de 5-fluorouracilo (3 μM) y SGLU-1 (0,625 y 1,25 μM) y de los agentes únicos como se describe en el Ejemplo 2.

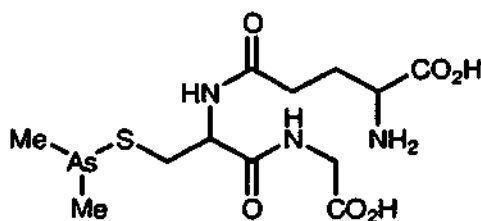
La figura 8 muestra el % de viabilidad frente al vehículo de control de las células HCT116 incubadas en presencia de la combinación de 5-fluorouracilo (2 μM) y SGLU-1 (1 y 2 μM) y de los agentes únicos como se describe en el Ejemplo 2.

La figura 9 muestra el % de viabilidad frente al vehículo de control de las células HepG2 incubadas en presencia de la combinación de doxorubicina (78 nM) y SGLU-1 (1 y 2 μM) y de los agentes únicos como se describe en el Ejemplo 2.

La figura 10 muestra el % de viabilidad frente al vehículo de control de las células HepG2 incubadas en presencia de la combinación de sorafenib (312,5 nM) y SGLU-1 (1 y 2 μM) y de los agentes únicos como se describe en el Ejemplo 2.

15 **Descripción detallada de la invención**

Un aspecto de la presente invención proporciona una terapia de combinación en la que se usan uno o más agentes terapéuticos en el tratamiento del cáncer en combinación con un compuesto arsenical orgánico, preferentemente SGLU-1, que se muestra a continuación



Dicho tratamiento de combinación se puede conseguir mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dicha combinación puede ser sinérgica (el efecto obtenido por la combinación supera la suma de los efectos obtenidos por los fármacos individuales) o aditiva (el efecto obtenido por la combinación es igual a la suma de los efectos de los fármacos individuales).

En determinadas realizaciones, se usa SGLU-1 en el tratamiento del cáncer en combinación con otro agente terapéutico seleccionado entre bortezomib, melfalano, dexametasona, irinotecán, oxaliplatino, doxorubicina y sorafenib. En determinadas realizaciones, el otro agente terapéutico se selecciona entre bortezomib, dexametasona, irinotecán, oxaliplatino y sorafenib, preferentemente bortezomib. En dichas determinadas realizaciones, la combinación es sinérgica. En determinadas realizaciones alternativas, la combinación es aditiva.

En determinadas realizaciones, se usa SGLU-1 en combinación con otro agente terapéutico de tal modo que la combinación es sinérgica. En dichas determinadas realizaciones, el otro agente terapéutico se selecciona entre bortezomib y oxaliplatino.

En determinadas realizaciones, se usa SGLU-1 en combinación con otro agente terapéutico de tal modo que la combinación es aditiva. En dichas determinadas realizaciones, el otro agente terapéutico se selecciona entre dexametasona, irinotecán y sorafenib.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a SGLU-1 para su uso en el tratamiento del cáncer en combinación con otro agente terapéutico. En dichas determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a los procedimientos para el tratamiento de un cáncer seleccionado entre cáncer de cerebro, pulmón, hígado, bazo, riñón, ganglios linfáticos, intestino delgado, páncreas, células sanguíneas, hueso, colon, estómago, mama, endometrio, próstata, testículo, ovario, sistema nervioso central, piel, cabeza y cuello, esófago y médula ósea. En dichas determinadas realizaciones, el cáncer es un cáncer hematológico.

En determinadas realizaciones, el cáncer se selecciona entre leucemia, linfoma, mieloma múltiple, mielodisplasia, enfermedad mieloproliferativa y leucemia resistente. En dichas determinadas realizaciones, el cáncer es leucemia promielocítica aguda.

En determinadas realizaciones, el cáncer se selecciona entre mieloma múltiple, colon y carcinoma hepatocelular.

Como se usa en el presente documento y así como se entiende en la técnica, "tratamiento" es un enfoque para la obtención de los resultados beneficiosos o deseados, incluyendo los resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no se limitan a, el alivio o la mejora de uno o más síntomas o afecciones, disminución del alcance de la enfermedad, estado de enfermedad estabilizado (es decir, no empeoramiento), prevención de la propagación de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o alivio del estado de la enfermedad y remisión (parcial o total), detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe el tratamiento.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un kit, que comprende SGLU-1 y otro agente terapéutico. En determinadas realizaciones, el otro agente terapéutico se selecciona entre bortezomib, melfalano, dexametasona, irinotecán, oxaliplatino, doxorubicina y sorafenib.

La administración del SGLU-1 puede preceder o seguir al otro agente terapéutico en intervalos que oscilan de minutos a días. En dichas determinadas realizaciones, el SGLU-1 y el otro agente terapéutico se pueden administrar en aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, 8 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 36 horas o incluso aproximadamente 48 horas o más del uno al otro. La administración preferente del SGLU-1 y del otro agente terapéutico se realizará en aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 30 minutos, o incluso aproximadamente 60 minutos del uno al otro.

En determinadas realizaciones, se pueden administrar el SGLU-1 y el otro agente terapéutico de acuerdo con un régimen de dosificación diferente (por ejemplo, el SGLU-1 se puede administrar por ejemplo una vez al día mientras que el otro agente terapéutico se puede administrar solamente una vez cada tres semanas) tal que en algunos ejemplos de la administración del SGLU-1 y del otro agente terapéutico se realizará en aproximadamente 60 minutos del uno al otro, mientras que en otros ejemplos, la administración del SGLU-1 y del otro agente terapéutico se realizará en días o incluso en semanas del uno al otro.

En determinadas realizaciones, se proporciona SGLU-1 en forma de una formulación que comprende adicionalmente un vehículo farmacéutico, en las que la formulación tiene un pH de 5 a 8, ó incluso de 5 a 7.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en la fabricación de medicamentos en diversas formas, dependiendo del trastorno a tratar y de la edad, la afección y el peso corporal del paciente, como se conoce bien en la técnica. Por ejemplo, cuando los compuestos se van a administrar por vía oral, se pueden formular en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes; o se pueden formular en forma de inyecciones para la administración por vía parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea) o como preparaciones de infusión en gotas. Estas formulaciones se pueden preparar por medios convencionales y si se desea, el principio activo se puede mezclar con cualquier aditivo o excipiente convencional, tal como un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un corrector, un agente solubilizante, una ayuda de suspensión, un agente emulgente, un agente de recubrimiento, una ciclodextrina y/o un tampón. La dosificación variará dependiendo de los síntomas, la edad y el peso corporal del paciente, de la naturaleza y de la gravedad de la enfermedad a tratar o prevenir, la vía de administración y la forma del fármaco. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material vehículo para producir una forma de dosificación única será por lo general aquella cantidad del compuesto terapéutico que produzca un efecto terapéutico.

En determinadas realizaciones, el SGLU-1 y el otro agente terapéutico pueden estar en la misma forma (por ejemplo, ambos se pueden administrar en forma de comprimidos o ambos se pueden administrar por vía intravenosa) mientras que en determinadas realizaciones alternativas, el SGLU-1 y el otro agente terapéutico pueden estar en formas diferentes (por ejemplo, uno se puede administrar en forma de un comprimido mientras que el otro se administra por vía intravenosa).

El tiempo preciso de administración y/o la cantidad de la composición que producirá los resultados más eficaces en términos de la eficacia del tratamiento en un paciente dado dependerá de la actividad, de la farmacocinética y de la biodisponibilidad de un compuesto en particular, de la afección fisiológica del paciente (incluyendo edad, sexo, tipo y etapa de la enfermedad, condición física general, respuesta a una dosificación dada y tipo de medicación), vía de administración, etcétera. Sin embargo, las directrices anteriores se pueden usar como base para el ajuste fino del tratamiento, por ejemplo, determinando el tiempo óptimo y/o la cantidad de la administración, los cuales no requieren más que la experimentación de rutina que consiste en el seguimiento del paciente y el ajuste de la dosificación y/o la sincronización.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos ligandos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico responsable, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y de animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación de beneficio/riesgo razonable.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o un material de encapsulamiento líquido o sólido. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos de los ejemplos de los materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa, sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y β -ciclodextrina sustituida o no sustituida; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de soja y; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes de tamponamiento, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de tampón fosfato; y (21) otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en las formulaciones farmacéuticas. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente Invención son no pirogénicas, es decir, no provocan elevaciones significativas de la temperatura cuando se administran a un paciente.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición ácida del inhibidor o inhibidores relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final del inhibidor o inhibidores o haciendo reaccionar por separado un inhibidor o inhibidores purificados en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de ese modo. Las sales representativas incluyen las sales de hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, laurilsulfonato y sales de aminoácidos y similares. (Véase, por ejemplo, Berge y col (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19.)

En otros casos, los inhibidores útiles en los usos de los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, de este modo, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición básica de un inhibidor o inhibidores relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas. Estas sales se pueden preparar de forma análoga *in situ* durante el aislamiento y la purificación final del inhibidor o inhibidores o haciendo reaccionar por separado el inhibidor o inhibidores purificados en su forma ácida libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, el carbonato o el bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales representativas de los metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición básica incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares (Véase, por ejemplo, Berge y col., *mencionado anteriormente*).

También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulgentes y lubricantes, tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes de color, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Los ejemplos de los antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, hidrocloreuro de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes metálicos quelantes, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamintetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (usando una base de sabor, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos, o en forma de una solución o de una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o en forma de un elixir o un jarabe, o en forma de pastillas (usando una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o en forma de enjuagues bucales y similares, cada uno conteniendo una cantidad predeterminada de un inhibidor o inhibidores como principio activo. Una composición también se puede administrar en forma de un embolado, un electuario o una pasta.

En las formas de dosificación sólida para la administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o expansores, tales como almidones, ciclodextrinas, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico, (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol, (4) agentes disgregantes, tales como, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, carbonato sódico y (5) agentes retardadores de la disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como los compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes

humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol acetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y las mezclas de los mismos y (10) agentes colorantes. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como la lactosa o los azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similar.

Un comprimido se puede fabricar por compresión o por moldeo, opcionalmente con uno o más principios accesorios. Los comprimidos prensados se pueden preparar usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetil celulosa sódica reticulada), superficie activa o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeándolos en una máquina adecuada con una mezcla del inhibidor o inhibidores pulverizados humedecidos con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólida, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, se pueden ranurar o preparar opcionalmente con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También se pueden formular de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo de las mismas usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o en algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes de opacidad y pueden ser de una composición tal que liberen el principio o los principios activos sólo, o preferentemente, en una determinada porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de las composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes que se han descrito anteriormente.

Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulgentes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitán y las mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulgentes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y agentes conservantes.

Las suspensiones, además del inhibidor o inhibidores activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y las mezclas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más inhibidores en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones o polvos estériles acuosos o no acuosos estériles farmacéuticamente aceptables que se pueden reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos, solutos que dan la formulación isotónica con la sangre de los agentes receptores o de suspensión o espesantes pretendidos.

Los ejemplos de los vehículos adecuados acuosos y no acuosos que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y las mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y por el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulgentes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar por la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También se puede desear la inclusión en las composiciones de agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como azúcares, cloruro sódico y similar. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede producir aproximadamente por la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Por ejemplo, la absorción retardada de una forma de fármaco administrado por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

5 Las formas inyectables de liberación controlada se elaboran formando matrices microencapsuladas del inhibidor o inhibidores en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero empleado en particular, se puede controlar la tasa de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación controlada también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

10 Los términos "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral", como se usan en el presente documento, significan modos de administración distintos de la administración por vía enteral y tópica, normalmente por inyección, e incluye la inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal y la infusión.

15 Los términos "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrados periféricamente", como se usan en el presente documento, significan la administración no directa en el sistema nervioso central de un ligando, fármaco u otro material, de tal manera que entra en el sistema del paciente y, de este modo, está sujeto a metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

20 La administración de las composiciones terapéuticas de la presente invención a un paciente seguirá los protocolos generales para la administración de los agentes quimioterapéuticos, teniendo en cuenta la toxicidad, si la hay. Se espera que los ciclos de tratamiento se repitan según sea necesario. También se contempla que se puedan aplicar diversas terapias estándar o terapias adjuntas del cáncer, así como la intervención quirúrgica, en combinación con el agente arsenical que se ha descrito.

25 Independientemente de la vía de administración seleccionada, el inhibidor o inhibidores que se pueden usar en una forma hidratada adecuada y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante los procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

30 Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden variar para obtener una cantidad de principio activo que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración en particular, sin ser tóxica para el paciente.

Ejemplos

Ejemplo 1

35 Los efectos citotóxicos de los agentes únicos de SGLU-1, bortezumib, dexametasona, doxorubicina, melfalán, 5-fluorouracilo, irinotecán, sorafenib y oxaliplatino se determinaron en las respectivas líneas celulares usando el ensayo CellTiter-Glo (Promega) (no se muestran la Figura 1 para SGLU-1 y los datos para otros agentes individuales). Los puntos de datos se ajustaron usando el paquete de software XLfit y se determinaron los valores de CI_{50} para los agentes individuales. Los intervalos de concentración para la parte de combinación del estudio se seleccionaron en base a los valores de CI_{50} .

40 Procedimiento experimental: se cultivaron células RPMI-8226 en medio RPMI-1640 complementado con dipéptido de glutamina 2 mM, HEPES 10 mM, piruvato sódico 1 mM y suero fetal bovino (FBS) al 10%. Se cultivaron células HepG2 y HCT116 en medio RPMI-1640 complementado con dipéptido de glutamina 2 mM y FBS al 10%. Las soluciones madre de todos los compuestos se prepararon en DMSO, con la excepción de bortezumib y SGLU-1. Las concentraciones de la solución madre eran tales que la concentración más alta de DMSO no superó el 1% cuando se añadieron los compuestos al cultivo celular. Bortezumib se reconstituyó en solución salina de acuerdo con las instrucciones del fabricante y SGLU-1 se reconstituyó en el medio de cultivo apropiado.

45 Las células RPMI 8226 se sembraron a 10000 células/pocillo, mientras que las células HCT116 y HepG2 se sembraron a 5000 células/pocillo en placas de 96 pocillos y se incubaron durante la noche en una incubadora de cultivo celular a 37 °C, CO₂ al 5%. 24 h después de la siembra, se añadieron todos los compuestos a los pocillos apropiados. Las células se expusieron a los compuestos durante 72 horas y se llevaron a cabo los ensayos CellTiter-Glo de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Ejemplo 2

50 Los resultados del Ejemplo 1 se usaron para seleccionar los intervalos de concentración de cada compuesto para los estudios de combinación con SGLU-1 para investigar cualquier interacción sinérgica o aditiva. Se dispusieron las placas de 96 pocillos de la matriz de la concentración de la dilución en serie de dos dimensiones, con cada pocillo





conteniendo una combinación única de las concentraciones de los agentes de ensayo (se muestra la configuración de la placa matriz prototipo en la Tabla 1). Como se ve en las figuras 2 a 10, se observaron efectos aditivos y sinérgicos.

Tabla 1

Diluciones en serie del 2º Agente de Ensayo con factor de dilución de 2

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	20C ₅₀	1C ₅₀	0.5x1C ₅₀	0.25x1C ₅₀	0.125x1C ₅₀	0.0625x1C ₅₀	0.03125x1C ₅₀	0.0156x1C ₅₀	0.0078x1C ₅₀	0.0039x1C ₅₀
B	1C ₅₀									
C	0.5x1C ₅₀									
D	0.25x1C ₅₀									
E	0.125x1C ₅₀									
F	0.0625x1C ₅₀									
G	0.03125x1C ₅₀									
H										

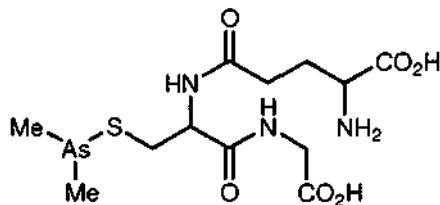
Diluciones en serie con factor de dilución 2 de SGLU-1

-  - Pocillos con la combinación de dos agentes
-  - Pocillos con el agente único SGLU-1
-  - Pocillos con el agente farmacológico único del 2º ensayo
-  - Pocillos sin agentes de ensayo añadidos

- 5 Procedimiento experimental: para los ensayos de SGLU-1 - combinación de fármacos, se sembraron células RPMI-8226 en placas de 96 pocillos a 10000 células/pocillo. Se sembraron las células HCT116 y HepG2 en placas de 96 pocillos a 5000 células/pocillo. Las placas se incubaron durante la noche en una incubadora de cultivo celular a 37 °C, CO₂ al 5%. Se añadieron los compuestos de ensayo 24 horas después de la siembra. Se prepararon las soluciones madre de todos los agentes en el Ejemplo 1. Se preparó SGLU-1 recién hecho a partir de las soluciones madre en polvo para cada ensayo. Una vez en el medio de cultivo, se mantuvo en hielo durante no más de 1 hora antes de la adición a las células. Las células se expusieron a las combinaciones de fármacos durante 72 horas, momento en el cual se llevaron a cabo los ensayos CellTiter-Glo (Promega), de acuerdo con las instrucciones del fabricante, para determinar el número de células viables.
- 10

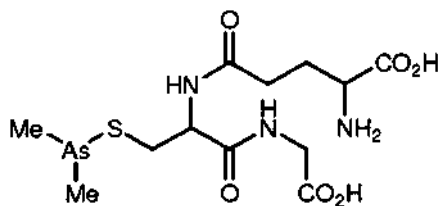
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura de fórmula (I)



(I)

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; para su uso en el tratamiento del cáncer en combinación con uno u otros agentes terapéuticos más seleccionados entre bortezomib, dexametasona, irinotecán, oxaliplatino y sorafenib.
2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto se proporciona en forma de una formulación que comprende adicionalmente un vehículo farmacéutico, en el que la formulación tiene un pH de 5 a 7.
3. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto se administra por vía oral.
- 10 4. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto se administra por vía intravenosa.
5. El compuesto para el uso de la reivindicación de cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto y el uno u otros agentes terapéuticos más en conjunto son sinérgicos.
6. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el efecto terapéutico del compuesto y el uno u otros agentes terapéuticos más en conjunto son aditivos.
- 15 7. El compuesto para el uso de cualquier reivindicación precedente, en el que el cáncer se selecciona entre cáncer de cerebro, pulmón, hígado, bazo, riñón, ganglios linfáticos, intestino delgado, páncreas, células sanguíneas, hueso, colon, estómago, mama, endometrio, próstata, testículo, ovario, sistema nervioso central, piel, cabeza y cuello, esófago y médula ósea.
- 20 8. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el cáncer es un cáncer hematológico, seleccionado opcionalmente entre leucemia, linfoma, mieloma múltiple, mielodisplasia, enfermedad mieloproliferativa, leucemia resistente y leucemia promielocítica.
9. El compuesto para el uso de cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto es para la administración simultánea con el uno u otros agentes terapéuticos más.
- 25 10. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el uno u otros agentes terapéuticos más son para la administración en aproximadamente 5 minutos a en aproximadamente 48 horas antes o después de la administración del compuesto, opcionalmente en aproximadamente 5 minutos a en aproximadamente 1 hora antes o después de la administración del compuesto.
11. Un kit que comprende SGLU-1 y otro agente terapéutico seleccionado entre bortezomib, melfalano, dexametasona, irinotecán, oxaliplatino y sorafenib.
- 30 12. Uso de un compuesto que tiene una estructura de fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer en combinación con uno u otros agentes terapéuticos más seleccionados entre bortezomib, dexametasona,

irinotecán, oxaliplatino y sorafenib.

13. El uso de la reivindicación 12, en el que el cáncer se selecciona entre cáncer de cerebro, pulmón, hígado, bazo, riñón, ganglios linfáticos, intestino delgado, páncreas, células sanguíneas, hueso, colon, estómago, mama, endometrio, próstata, testículo, ovario, sistema nervioso central, piel, cabeza y cuello, esófago y médula ósea.
- 5 14. El uso de la reivindicación 12, en el que el cáncer es un cáncer hematológico, seleccionado opcionalmente entre leucemia, linfoma, mieloma múltiple, mielodisplasia, enfermedad mieloproliferativa, leucemia resistente y leucemia promielocítica.
- 10 15. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en el que el uno u otros agentes terapéuticos más son para la administración en aproximadamente 5 minutos a en aproximadamente 48 horas antes o después de la administración del compuesto, opcionalmente en aproximadamente 5 minutos a en aproximadamente 1 hora antes o después de la administración del compuesto.

Figura 1

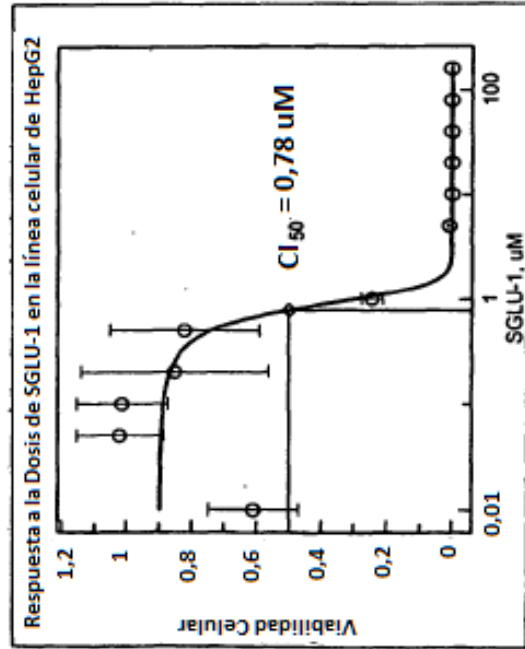
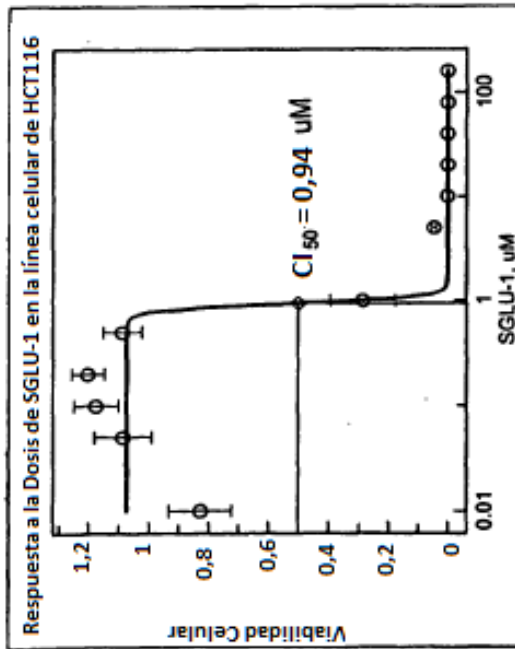
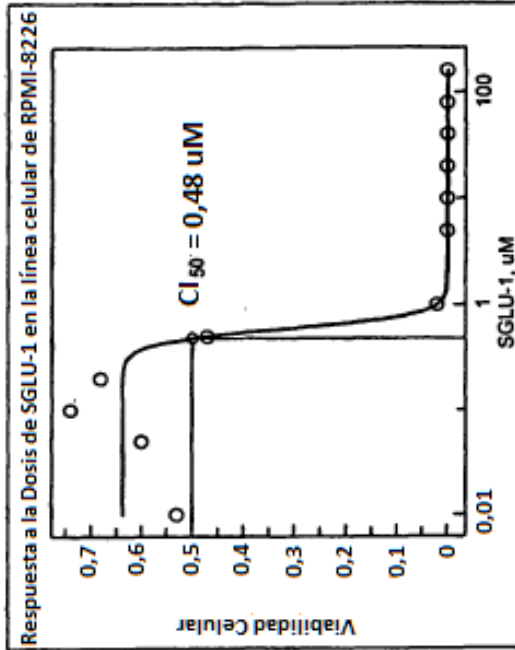


Figura 2

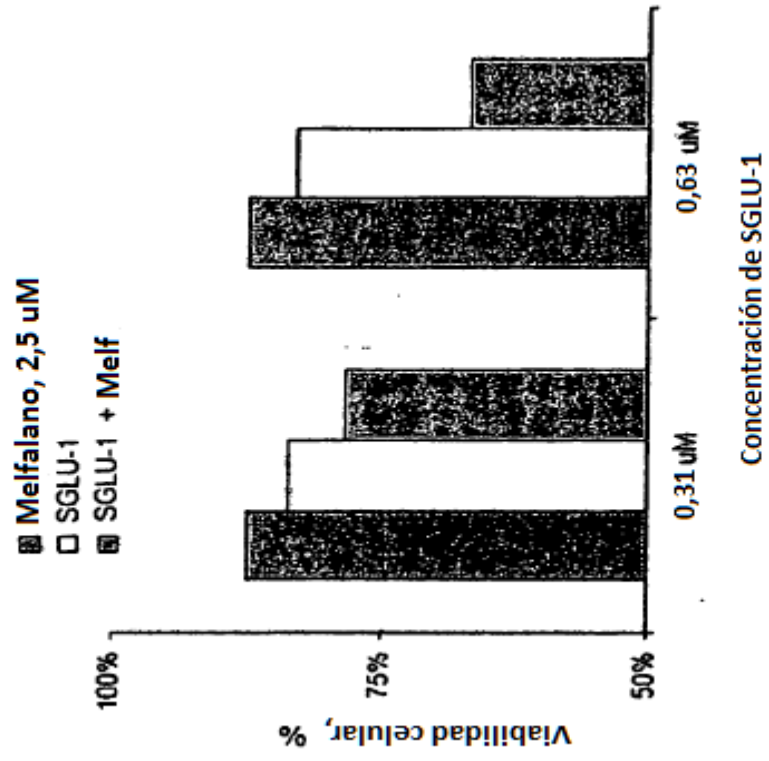


Figura 3

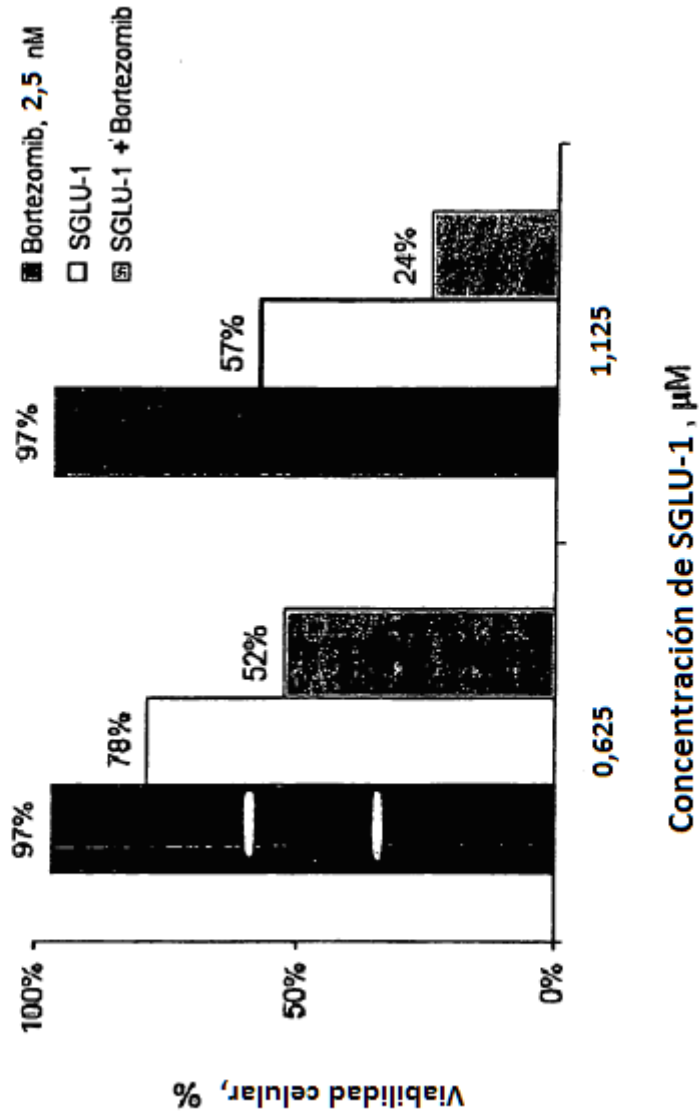


Figura 4

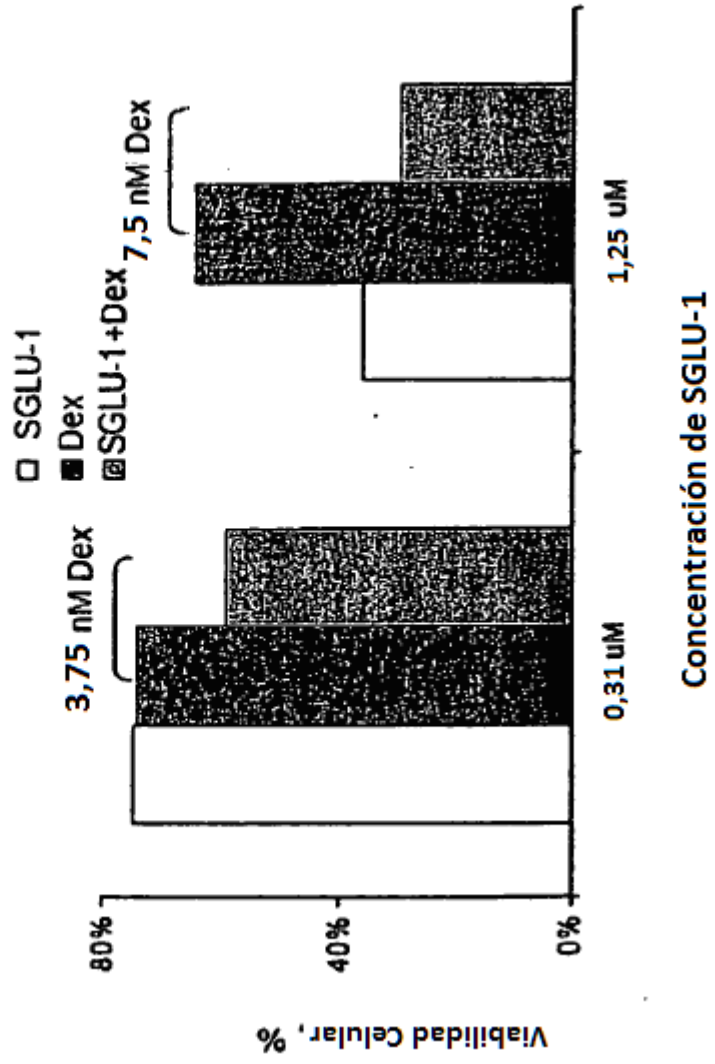


Figura 5

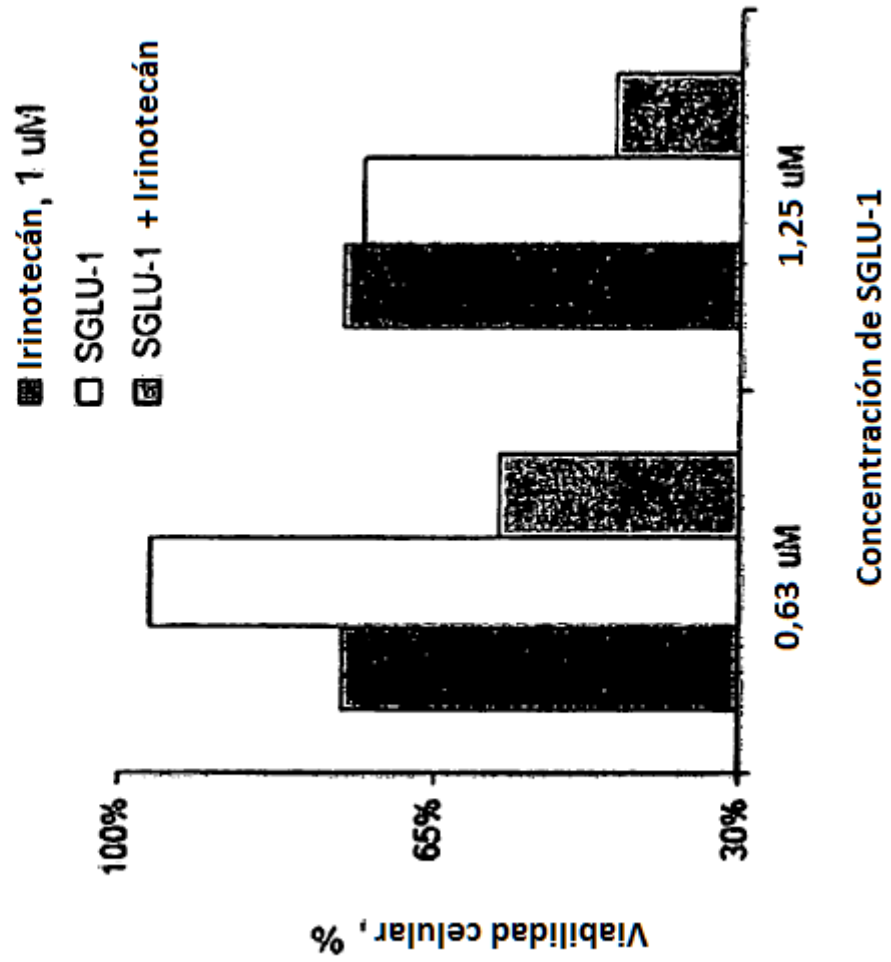


Figura 6

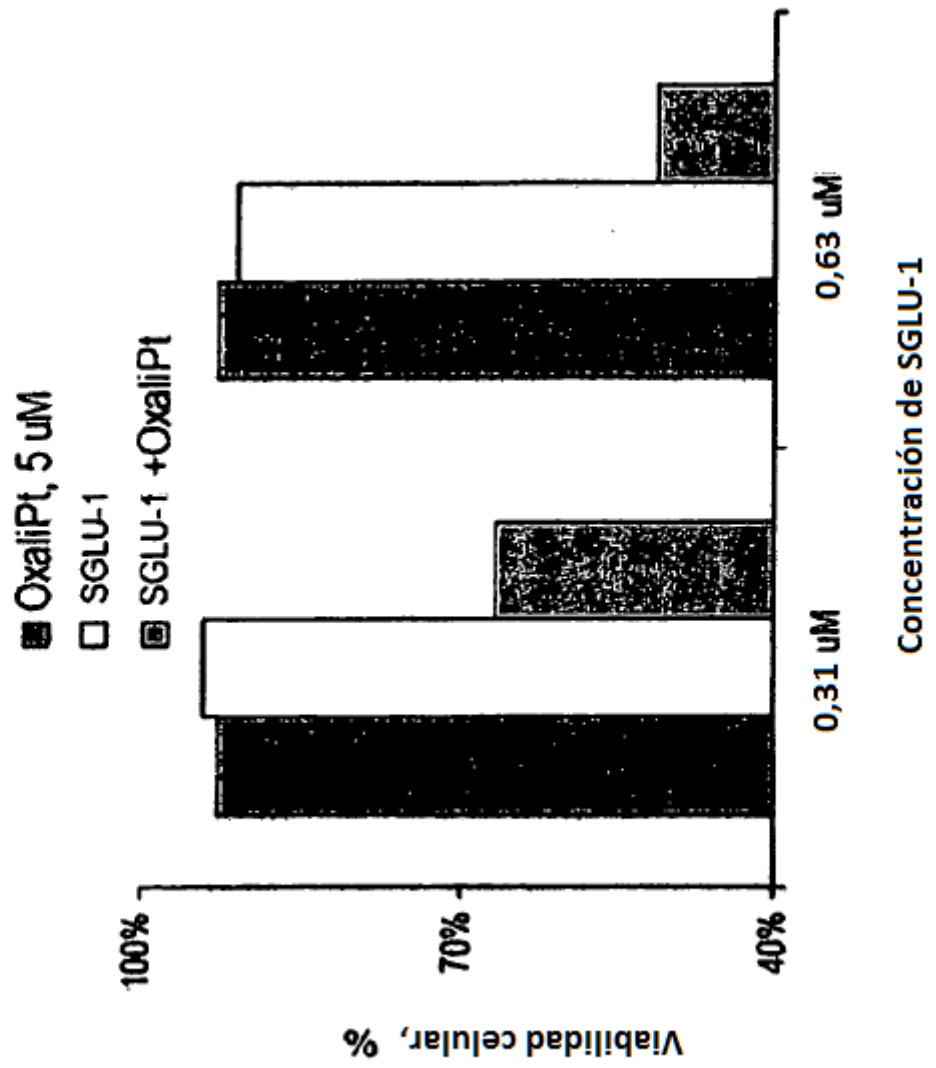


Figura 7

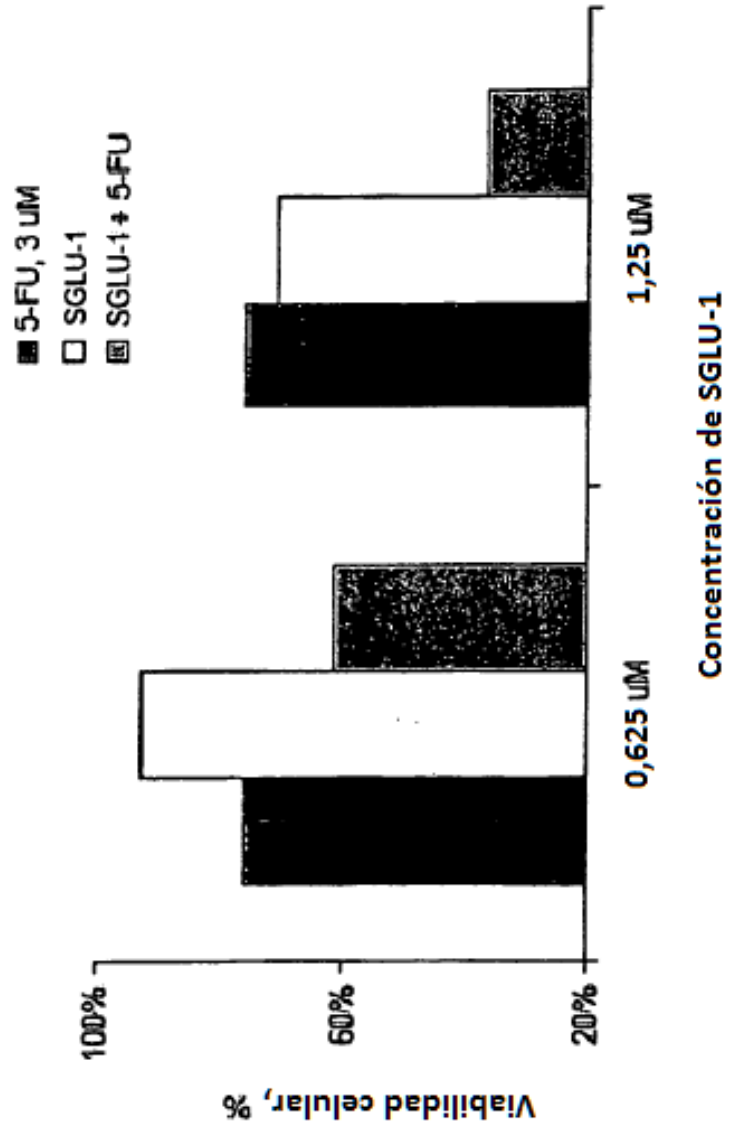


Figura 8

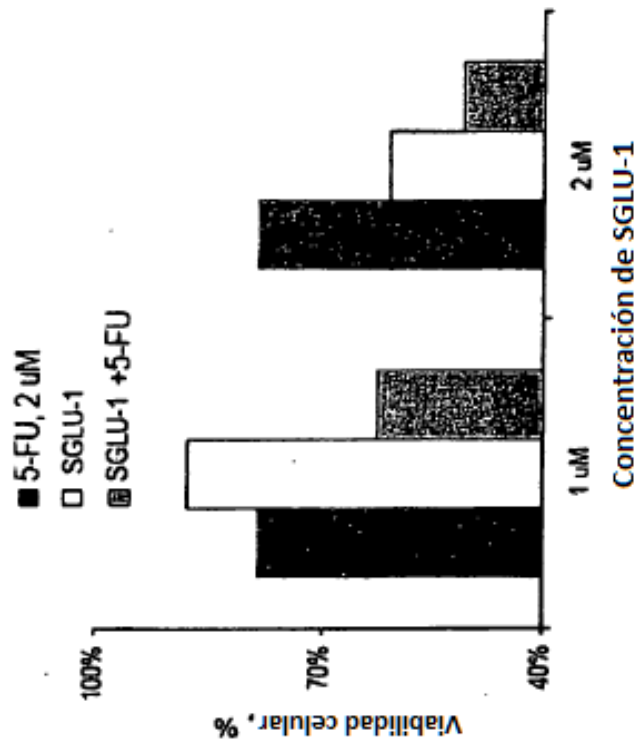


Figura 9

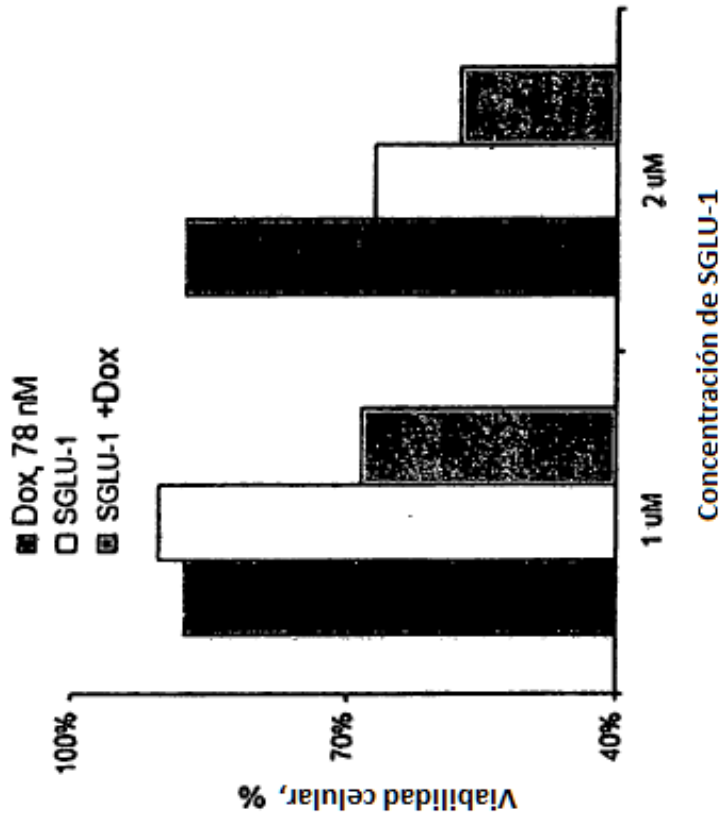


Figura 10

