

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 264**

51 Int. Cl.:

A61K 33/36 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2006 E 06732912 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **13.02.2008 EP 1885380**

54 Título: **Meta-arsenito de sodio para uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas metastásicas**

30 Prioridad:

09.05.2005 EP 05076071

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.01.2013

73 Titular/es:

**KOMINOX, INC. (100.0%)
1 CAYMAN FINANCIAL CENTRE 36A DR ROY'S
DRIVE
GEORGE TOWN, GRAND CAYMANKY1-1104, KY**

72 Inventor/es:

**LEE, SANG-BONG y
YANG, YONG-JIN**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 394 264 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

Meta-arsenito de sodio para uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas metastásicas

5 **1. Introducción**

El cáncer es un problema de salud importante en el mundo. Aunque se han hecho avances en la detección y en el tratamiento del cáncer, actualmente no está disponible de ninguna vacuna ni otro método preventivo o terapéutico universalmente exitoso. La gestión de la enfermedad actualmente se basa en una combinación de diagnóstico temprano y tratamiento agresivo, que puede incluir una o más de una variedad de terapias, tales como cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapia hormonal. Aunque tales terapias proporcionan beneficios a muchos pacientes, se sigue observando una mortalidad alta para muchos cánceres. El desarrollo de agentes anti-tumorales mejorados facilitaría la prevención y el tratamiento del cáncer.

15 Desafortunadamente, el cáncer es la principal causa de muerte, precedida sólo por la cardiopatía, tanto en hombres como en mujeres. En la lucha contra el cáncer, se han desarrollado numerosas técnicas y son el objeto de la investigación actual dirigida a entender la naturaleza y la causa de la enfermedad y a proporcionar métodos para el control o la cura de la misma.

20 Aunque se han evaluado miles de agentes antineoplásicos potenciales, el tratamiento del cáncer humano sigue teniendo muchas complicaciones, que a menudo presentan una serie de elecciones de tratamiento subóptimas. Como tales, los agentes quimioterápicos, que poseen poca o ninguna toxicidad, que son baratos de obtener o fabricar, que son bien tolerados por el paciente, y que se administran fácilmente, serían una incorporación deseable a las modalidades terapéuticas disponibles actualmente para el oncólogo. También son deseables agentes que sensibilicen de forma selectiva el tejido maligno para permitir dosis más bajas de radiación o terapia para lograr el mismo efecto terapéutico con menor daño en los tejidos sanos. De forma similar, también son deseables agentes que eviten que el cáncer aparezca o se repita. La presente invención remedia estas necesidades proporcionando estos agentes quimioterápicos y sensibilizantes.

30 Por lo tanto, el problema técnico subyacente de la presente invención es proporcionar compuestos alternativos o adicionales con actividad antineoplásica y métodos para uso clínico.

Este problema se soluciona con la provisión de las realizaciones como se define en las reivindicaciones.

35 Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento del cáncer. Son eficaces en la inhibición de la supervivencia y/o del crecimiento de células cancerosas y/o para inhibir el crecimiento celular no deseable en general.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y terapéuticas que contienen una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz de estos compuestos.

40 El papel del trióxido de arsénico en el tratamiento del cáncer, como se describe por varios inventores es diferente de la presente invención, puesto que el papel del arsénico (documento WO 800245; Komipharm Internacional) para el tratamiento de neoplasias malignas estaba limitado a tumores primarios.

45 También se da a conocer un kit para inhibir el crecimiento celular anormal que comprende de sal sódica del ácido arsenioso.

Como se usa en el presente documento, incluyendo las reivindicaciones adjuntas, las formas del singular de palabras tales como "un", "uno" y "el/la" incluyen sus correspondientes referentes en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un organismo" incluye uno o más diferentes organismos, la referencia a "una célula" incluye uno o más de tales células, y la referencia a "un método" incluye la referencia etapas equivalentes y métodos conocidos para un experto en la técnica, y así sucesivamente.

55 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o las pruebas de la presente invención, a continuación se describen métodos y materiales adecuados.

60 Antes de exponer la invención, para una comprensión de la misma puede ser útil exponer definiciones de determinados términos que se van a usar a continuación en el presente documento.

Un "paciente", para los propósitos de la presente invención, incluye seres humanos y otros animales, en particular mamíferos, y otros organismos. Por tanto, los métodos se pueden aplicar a terapia humana y a aplicaciones veterinarias. En la realización preferida, el paciente es un mamífero, y en la realización más preferida el paciente es un ser humano.

El término "animal" se refiere a un organismo con un sistema circulatorio cerrado de vasos sanguíneos e incluye aves, mamíferos y cocodrilos. El término "animal" usado en el presente documento también incluye sujetos humanos.

5 El término "angiogénesis" se refiere a la generación de nuevos vasos sanguíneos en células, tejido, órganos o tumores.

10 El término "metástasis" se refiere al proceso por el que se propagan las células tumorales a partes distantes del organismo. En el presente documento también se usa el término para referirse a un tumor que se desarrolla a través del proceso metastásico.

15 El término "poner en contacto" se usa en el presente documento de forma intercambiable con los siguientes: combinado con, añadido a, mezclado con, pasado sobre, incubado con, extendido a, etc. Además, los compuestos de la presente invención se pueden "administra" por cualquier método convencional, tal como, por ejemplo, vías parenteral, oral y tópica e inhalación, como se describe en el presente documento.

20 Como se usa en el presente documento, el término "cantidad segura y eficaz" se refiere a la cantidad de un componente que es suficiente para proporcionar una respuesta terapéutica deseada sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como, toxicidad, irritación o respuesta alérgica) en consonancia con una proporción beneficio/riesgo razonable, cuando se usa en la forma de la presente invención. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se quiere decir una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz para proporcionar la respuesta terapéutica deseada. Esta cantidad, por ejemplo, podría ser eficaz en retrasar el crecimiento, retrasar la metástasis, inhibir la angiogénesis y/o telómero y/o provocar la reducción del cáncer, un sarcoma o bien linfoma. La cantidad segura y eficaz específica o la cantidad terapéuticamente eficaz variará con factores tales como la afección particular que se está tratando, la condición física del paciente, el tipo de mamífero que se está tratando, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia simultánea (si la hay) y las formulaciones específicas empleadas y la estructura de los compuestos o sus derivados.

30 Una cantidad "anti-angiogénica" se refiere a una cantidad de un compuesto o composición eficaz para reducir, suprimir o inhibir la angiogénesis o dar como resultado una mejora de los síntomas asociados con una enfermedad angiogénica. El resultado deseado puede ser un alivio subjetivo de un síntoma(s) o bien una mejora objetivamente identificable en el receptor de la dosificación, una disminución en la vascularización de las células endoteliales o una disminución en la tasa de la angiogénesis, como se indique por un médico u otro observador cualificado.

35 Los términos "tratar el cáncer", "terapia" y similares se refieren en general a cualquier mejora en el mamífero que tiene el cáncer en el que la mejora se puede atribuir al tratamiento con los compuestos de la presente invención. La mejora puede ser subjetiva o bien objetiva. Por ejemplo, si el mamífero es un ser humano, el paciente puede notar fortaleza o vitalidad mejorada o una reducción en el dolor como síntomas subjetivos de mejora o respuesta a la terapia. De forma alternativa, el médico puede notar una disminución en el tamaño del tumor o en la carga tumoral basada en exploración física, parámetros de análisis, marcadores tumorales o signos radiográficos. Algunos signos de análisis que el médico puede observar para la respuesta a la terapia incluyen la normalización de pruebas tales como recuento de glóbulos blancos, recuento de glóbulos rojos, recuento de plaquetas, velocidad de sedimentación de eritrocitos y determinados niveles de enzimas. Adicionalmente, el médico puede observar una disminución en un marcador tumoral detectable. De forma alternativa, se pueden usar otras pruebas para evaluar una mejora objetiva tales como sonogramas, pruebas de resonancia magnética nuclear y pruebas de emisiones de positrones.

50 Se puede evaluar la "inhibición del crecimiento de células tumorales" por cualquier método para medir si se ha ralentizado o disminuido el crecimiento de las células tumorales. Esto incluye la observación directa y la evaluación indirecta, tal como síntomas subjetivos o signos objetivos, como se analizó anteriormente.

55 En consecuencia, las composiciones de la invención se administran a células. Por "administrado" en el presente documento se quiere decir la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de los agentes candidatos de la invención a una célula en un cultivo celular o bien en un paciente. Por "dosis terapéuticamente eficaz" en el presente documento se quiere decir una dosis que produce los efectos para los que se administra. La dosis exacta dependerá del propósito del tratamiento, y se podrá determinar por un experto en la técnica usando técnicas conocidas. Como se conoce en la técnica, pueden ser necesarios ajustes para la administración sistémica frente a la localizada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la interacción farmacológica y la gravedad de la afección reacción, y como se podrá determinar con experimentación de rutina por los expertos en la técnica. Por "células" en el presente documento se quiere decir casi cualquier célula en la que se pueda alterar la mitosis o la meiosis.

60 Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición antineoplásica farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de sal sódica del ácido arsenioso representada por la siguiente fórmula (I):



I

2. Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones para el tratamiento de enfermedades neoplásicas metastásicas, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinomas urogenitales.

Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones quimioterápicas novedosas de sal sódica del ácido arsenioso, tumores metastásicos del sistema urogenital; y cáncer de vejiga, riñón, testicular y de huesos metastásico.

3. Antecedentes de la invención

La mayoría de los fármacos quimioterápicos están actualmente desarrollados para uso intravenoso. Ahora, sin embargo el tratamiento oral con agentes antineoplásicos, es de interés debido a los beneficios de su fácil administración, un mejor cumplimiento por parte del paciente y la reducción del coste y el incremento en la calidad de vida de los pacientes. Por ejemplo, los pacientes podrán someterse a tratamiento oral como pacientes ambulatorios.

Por lo tanto, está claro que los fármacos orales para el tratamiento del cáncer tienen futuro y desempeñarán un papel más importante que el realizado en el pasado. Las preferencias del paciente y las cuestiones sobre la calidad de vida, que se están convirtiendo en consideraciones centrales en los regímenes de tratamiento paliativo, preceden al desarrollo de los fármacos administrados por vía oral. La administración intravenosa (iv) es una fuente principal de conflicto y estrés para los pacientes de cáncer y aproximadamente un 90% de los pacientes preguntados, expresan una preferencia por la administración oral frente a la quimioterapia iv, predominantemente debido a la conveniencia de la administración fuera de un ámbito clínico o preocupaciones actuales acerca de problemas previos con el acceso por vía intravenosa.

Uno de los objetivos clave de la presente invención es proporcionar un producto quimioterápico para el tratamiento del cáncer y que presente una alta biodisponibilidad, una actividad antineoplásica potenciada y un alto nivel de seguridad después de la administración oral.

3.1 Cáncer urogenital

Las neoplasias malignas genitourinarias están compuestas de (entre otros) cánceres de próstata, vejiga, riñón y testículos. Los retos presentados por estas neoplasias malignas son análogos a los que plantean los investigadores y médicos en ejercicio en el tratamiento de otros tipos de cáncer. El tabaquismo, que está fuertemente asociado con el desarrollo de cáncer de pulmón, es responsable de un tercio de los cánceres de vejiga, y varios estudios implican la obesidad con un incremento en el riesgo de cánceres de colon, mama y riñón.

3.2 Cáncer de vejiga

Los carcinomas de las vías urinarias se producen en un 90% de los casos directamente en la vejiga, un 8% en la pelvis renal y un 2% en el uréter o uretra. El cáncer de vejiga es el cuarto tipo de cáncer más común en los hombres y el octavo en las mujeres. Se estima que un 25% de los cánceres de vejiga en los hombres están relacionados con una exposición ocupacional y un 50% con el consumo de cigarrillos. El tabaquismo es un riesgo determinante clave, que persiste durante un máximo de 10 años después de dejar de fumar. La elección de un tratamiento se basa en la extensión de la enfermedad: superficial, invasiva o metastásica. Se usa quimioterapia combinada para tratar la enfermedad metastásica. Los tumores uroteliales son quimiosensibles, y una serie de agentes individuales dan como resultado regresiones a corto plazo en de un 20 a un 30 por ciento de los casos. Un régimen se denomina el régimen MVAC. Consiste en un tratamiento de combinación con metotrexato, vinblastina, adriamicina (doxorubicina) y cisplatino. Se proporcionan varios fármacos durante unos días repitiéndose después los fármacos cada pocas semanas durante varios meses.

3.3 Cáncer renal

El carcinoma de células renales representa de un 90 a un 95 por ciento de los neoplasmas malignos derivados del riñón. El carcinoma de células renales afecta a más de 30.000 estadounidenses anualmente y es responsable de casi 12.000 muertes en los Estados Unidos cada año. El carcinoma de células renales se produce más comúnmente en adultos de entre 50 y 70 años de edad, aunque se ha indicado en niños de tan solo 3 años. El carcinoma renal es responsable de aproximadamente un 3% de neoplasias malignas en adultos, y la proporción de hombres con respecto a mujeres es de 1,5:1. Existe una fuerte correlación entre el consumo de cigarrillos y el desarrollo de carcinoma de células renales. Factores no comprobados que pueden incrementar el riesgo de carcinoma de células renales incluyen enfermedad renal policística, diabetes mellitus y diálisis crónica. Hasta un 85% de los carcinomas de células renales son del tipo de células claras; de un 5% a un 15% de los carcinomas de células renales son una variante histológica papilar. El tipo principal de tratamiento para el cáncer del riñón es la cirugía, aunque también se puede recomendar la radioterapia. En algunas personas se puede usar tratamiento hormonal o tratamiento biológico, después de la cirugía o bien cuando un cáncer no se puede extirpar quirúrgicamente. Muy ocasionalmente, el cáncer de riñón mejorará

espontáneamente sin ningún tratamiento, aunque esto es raro. Aún no se ha demostrado que la quimioterapia sea útil en el tratamiento del cáncer de riñón.

3.4 Cáncer testicular

5 El cáncer testicular afecta principalmente a varones jóvenes en el grupo de edad de los 20 a los 44 años, en el que es el cáncer más común. En general, el cáncer testicular no es muy común. El cáncer testicular responde particularmente bien al tratamiento, y más de 9 de cada 10 pacientes se curan. Los principales tumores de células germinales (TCG) de los testículos, que surgen por la transformación maligna de células germinales primordiales, constituyen EL 95 por ciento de las neoplasias testiculares. Esta enfermedad destaca por la corta edad de los pacientes afectados, la capacidad totipotente de diferenciación de las células tumorales y su curabilidad; más del 90 por ciento de todos los pacientes recién diagnosticados se cura, y, desde la aparición de la quimioterapia basada en cisplatino, aproximadamente del 70 al 80 por ciento de los pacientes con enfermedad metastásica se curan.

15 La cirugía, la radioterapia y la quimioterapia son los tratamientos usados comúnmente, dependiendo del estadio del cáncer y de si se ha extendido. La quimioterapia se usa más a menudo para cánceres testiculares no seminomatosos, sin embargo, también se usa para seminomatoso, que se ha extendido. El cáncer testicular se puede tratar con diferentes combinaciones de fármacos, siendo la combinación usada más a menudo BEP, bleomicina, etopósido y cisplatino.

3.5 Cáncer de próstata

25 El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más común en los hombres en los Estados Unidos y la tercera causa más común de muerte por cáncer en hombres mayores de 55 años (después de los carcinomas de pulmón y colon). La cirugía es el tratamiento más común para el cáncer de próstata en estadio temprano, siendo la terapia por radiación el segundo. También existen diferentes formas de terapia hormonal. Las células de cáncer de próstata no tienden a crecer rápidamente como otros tipos de cáncer. Por esta razón, no se ha demostrado que los fármacos de quimioterapia tradicional sean tan útiles como lo han sido en algunos de los otros cánceres principales. No obstante, se ha demostrado que algunas quimioterapias estándar son útiles (en particular, en el cáncer de próstata de estadio tardío). Aunque existen tres fármacos quimioterápicos aprobado por la U.S. Food and Drug Administration para uso en el cáncer de próstata [Taxotere® (docetaxel), Novantrone® (clorhidrato de mitoxantrona) y Emcyt® (fosfato sódico de estramustina)], se usan varios de los agentes quimioterapéuticos más comunes autorizados para otros cánceres sobre una base de "uso fuera de lo indicado" para el cáncer de próstata de estadio tardío. La quimioterapia se utiliza normalmente en pacientes con cáncer de próstata en estadio avanzado, que ya no están respondiendo a la terapia hormonal. Ninguno de estos agentes es útil de forma consistente en la enfermedad. Los lugares más comunes de metástasis en pacientes con cáncer de próstata son el hueso y los ganglios linfáticos. Las metástasis óseas son particularmente problemáticas ya que pueden crear un dolor intenso para el paciente.

3.6 Cáncer de huesos secundario

40 El cáncer de huesos secundario no comienza en el hueso, sino que es el resultado de células cancerosas que se extienden a los huesos desde el tumor principal. A veces, sólo se ve afectada una zona del hueso, pero en otras personas, se desarrolla una serie de cánceres secundarios de hueso, a menudo en diferentes huesos en el organismo. Aunque cualquier tipo de cáncer se puede extender al hueso, los tipos más comunes son los cánceres de mama, próstata, pulmón, riñón y tiroides. El tratamiento para un cáncer de huesos secundario depende del tipo de cáncer principal. Por ejemplo, las células del cáncer de próstata se han podido desprender de la glándula prostática, viajar en la sangre hasta el hueso y comenzar a crecer y multiplicarse allí. Por tanto, las células cancerosas en el hueso responderán al mismo tipo de tratamiento que las células cancerosas en la próstata. Aunque un cáncer de hueso secundario se puede producir en cualquier hueso en el organismo, los huesos afectados más comúnmente son los de la columna vertebral, costillas, pelvis, cráneo y los huesos superiores de los brazos y las piernas.

3.7 Arsénico y sus usos médicos

55 El arsénico se ha usado como agente farmacéutico durante más de 2400 años para tratar una gran variedad de enfermedades incluyendo el cáncer, pero también es un veneno y un agente carcinógeno. Con la rápida evolución de la medicina en el siglo 20, el uso del arsénico medicinal decayó rápidamente. El interés por los compuestos arsénicos se reavivó cuando se demostró que la administración intravenosa diaria de trióxido de arsénico solo, provocaba respuestas completas en una gran mayoría de los pacientes con leucemia promielocítica aguda recidivante y de diagnóstico reciente. Se están realizando ensayos adicionales en pacientes con neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos, tales como el cáncer de próstata y de páncreas. Un inconveniente del trióxido de arsénico es que se administra por vía intravenosa diariamente en una infusión de 1-4 horas durante un máximo de 6 semanas. Se está llevando a cabo un estudio piloto con una formulación oral de trióxido de arsénico en pacientes con leucemia promielocítica aguda. Los resultados preliminares demuestran que la eficacia y los efectos secundarios son comparables con el trióxido de arsénico intravenoso. Se observó lo mismo para un estudio piloto con tetrasulfuro de tetraarsénico administrado a pacientes con leucemia promielocítica aguda. Por tanto, un agente arsénico oral con una eficacia similar o mejor en leucemia y tumores sólidos y menos efectos secundarios, en particular en pacientes en los

que se requiere un tratamiento a largo plazo, tendría beneficios de calidad de vida y costes.

El arsénico existe en ambos estados de oxidación trivalente y pentavalente como un sulfuro u óxido químicamente inestable, o como una sal de sodio, potasio o calcio. Los arsénicos trivalentes que comprenden arsenito de sodio y trióxido de arsénico inhiben muchas enzimas reaccionando con ligandos biológicos que poseen grupos azufre disponibles. El arsénico pentavalente es un desacoplador de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Por tanto, no es sorprendente que el trióxido de arsénico ejerza efectos antitumorales por activación de la apoptosis, inducción de especies de oxígeno reactivas, inhibición de la angiogénesis y en células de leucemia promielocítica aguda también por degradación de la proteína de fusión PML-RAR. La respuesta depende de tipo celular y de la forma del arsénico.

En 1991, el National Cancer Institute informó de que el trióxido de arsénico inhibe el crecimiento y promueve la apoptosis en muchas líneas celulares de cáncer diferentes y comenzó a programa de investigación para evaluar su actividad clínica en las neoplasias malignas hematológicas, tales como leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, síndrome mielodisplásico y mieloma múltiple. También está apoyando la investigación en tumores sólidos, tales como el cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal avanzado y al cáncer de células renales y en el cáncer de cuello del útero y el carcinoma de células transicionales resistente al tratamiento de la vejiga.

Se están realizando otros estudios clínicos, incluyendo estudios de fase II en tumores sólidos. Basándose en datos preclínicos prometedores, se están realizando ensayos clínicos patrocinados por el NCI para examinar el potencial del trióxido de arsénico para el tratamiento de tumores sólidos o están en las últimas fases de planificación.

4. Sumario de la invención

La presente invención proporciona a composición que comprende de meta-arsenito de sodio para tratar una enfermedad neoplásica metastásica en un paciente. La presente invención también proporciona el uso de meta-arsenito de sodio para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad neoplásica metastásica en un paciente.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica destinada al tratamiento de enfermedades urogenitales metastásicas y de metástasis ósea y a un método de tratamiento de estas enfermedades.

En consecuencia, la presente invención proporciona una composición farmacéutica destinada al tratamiento de enfermedades urogenitales metastásicas y de metástasis óseas en un ser humano, en la que dicha composición farmacéutica contiene una cantidad eficaz de meta-arsenito de sodio (AsO_2Na) y un coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

La cantidad eficaz de sal de metal alcalino del ácido arsenioso es de 0,0001-1500 mg/kg, preferentemente 1-1000 mg/kg, más preferentemente 1-150 mg/kg, y lo más preferentemente 50-100 mg/kg de peso corporal/día.

Dicha composición farmacéutica se produce preferentemente en una forma de administración oral, en la que dicha forma de administración oral es, por ejemplo, un comprimido, cápsula, polvo y/o solución con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dicha enfermedad urogenital comprende esencialmente cáncer de próstata, vejiga, riñón y testículos.

De acuerdo con la invención, un producto quimioterápico comprende sal sódica del ácido arsenioso que tiene la fórmula (I):



Además, la invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden dichos productos junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos y diluyentes adecuados son muy conocidos, ya que son los principios de la formulación de composiciones en forma de dosificación unitaria y para administración oral.

El inventor ha explorado la potencia de tres compuestos de arsénico de de diferente valencia y metilación en paneles de líneas celulares tumorales humanas in vitro, sal sódica del ácido arsenioso (As^{3+}), ácido dimetilarsínico (As^{5+}) y ácido arsénico (As^{5+}). Sorprendentemente, la sal sódica del ácido arsenioso fue el más potente y mostró actividad antitumoral en un modelo tumoral humano in vivo, razón para desarrollar la sal sódica del ácido arsenioso adicionalmente como un compuesto de arsénico novedoso. Sorprendentemente, la sal sódica del ácido arsenioso fue más potente in vitro y mostró actividad diferencial en leucemia, melanoma y líneas de cáncer mamario que el As_2O_3 . Sorprendentemente, la sal sódica del ácido arsenioso puede reducir los telómeros de células cancerosas humanas, induciendo senescencia celular y anomalías cromosómicas, pero no inhibe directamente la actividad de la telomerasa. Los efectos indican que la sal sódica del ácido arsenioso es un inhibidor de telómeros. La sal sódica del ácido arsenioso se absorbió rápidamente después de la administración tanto por vía intravenosa como por vía oral y se

mantuvo en el plasma durante largos períodos de tiempo. Sorprendentemente, la biodisponibilidad de la sal sódica del ácido arsenioso oral fue aproximadamente del 100%. Los estudios de toxicidad animal mostraron que los órganos objetivo principales fueron la médula ósea y los órganos linfoides. Por tanto, la sal sódica del ácido arsenioso se puede administrar por vía oral. Se podría usar en un tratamiento a largo plazo de pacientes de cáncer con tumores sólidos o leucemia a niveles de dosis por debajo de la dosis máxima tolerada (DMT), solo o en combinación con otra modalidad de tratamiento, manteniendo una buena calidad de vida.

Este compuesto (NaAsO_2) de la presente invención se ha desarrollado como agente anticanceroso novedoso. El compuesto posee una buena actividad citotóxica en un panel de 43 líneas de células tumorales humanas in vitro con un valor de CI_{50} de $0,6 \mu\text{M}$. Se observó una selectividad pronunciada en líneas celulares tumorales derivadas de leucemia, cáncer de mamario y melanoma. En una comparación directa, sorprendentemente, la sal sódica del ácido arsenioso fue al menos 15 veces más potente que el agente usado clínicamente, trióxido de arsénico, y también tuvo una mejor actividad diferencial. La sal sódica del ácido arsenioso combinada con 5-fluorouracilo (5-FU) o vinblastina puede dar como resultado efectos aditivos. El potasio en el arsenito redujo la actividad citotóxica.

Sorprendentemente, la sal sódica del ácido arsenioso in vivo (por vía oral e intraperitoneal) estuvo en el límite activo en 2/7 de los xenoinjertos tumorales humanos trasplantado por vía subcutánea (carcinoma de células renales RXF 944LX y cáncer mamario MAXF 401). En general, la mayor eficacia de la sal sódica del ácido arsenioso se obtuvo con dosis de 1/3-2/3 de la dosis máxima tolerada (DMT). La eficacia del compuesto fue mejor al usar administraciones diarias de 5 o más días en comparación con los calendarios intermitentes (cada 4 días x3, semanalmente x 3).

Sorprendentemente, la sal sódica del ácido arsenioso mostró una alta eficacia terapéutica en pacientes de cáncer que padecen cáncer urogenital, principalmente metástasis ósea y de próstata, después del tratamiento con 2,5, 10, 12,5, 15, 17,5 y 20 mg de cápsulas de sal sódica del ácido arsenioso durante 14 días consecutivos.

Sorprendentemente, todos los pacientes toleraron la sal sódica del ácido arsenioso extremadamente bien sin que se produjeran acontecimiento adversos (AA) ni acontecimientos adversos graves (AAG). La medicación del estudio no provocó ninguna alteración en la sensación de bienestar de ningún paciente. No se produjeron cambios durante el transcurso del estudio en la actividad de ECG, audiometría o exploraciones neurológicas de ningún paciente.

Sorprendentemente, la sal sódica del ácido arsenioso, el compuesto de la invención, tiene una grandes ventajas terapéuticas y de seguridad en comparación con el trióxido de arsénico. Se ha demostrado que el trióxido de arsénico, As_2O_3 , prolonga el intervalo QT y el intervalo QT corregido para la tasa (QT_c), que puede predisponer al paciente a taquicardia ventricular atípica potencialmente mortal y producir un bloqueo auriculoventricular completo.

Además, los acontecimientos adversos que se producen en un 10% o más de los pacientes tratados con trióxido de arsénico incluyen fatiga, fiebre, edema, dolor torácico, rigidez, reacciones en el lugar de la inyección (es decir, dolor, eritema, edema), debilidad, aumento de peso, náuseas, anorexia, disminución del apetito, diarrea o heces sueltas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, dolor de garganta, estreñimiento, hipopotasemia, hipomagnesemia, incrementos en AST sérica (SGOT) y/o ALT (SGPT), hiperpotasemia, hipocalcemia, dolor de cabeza, insomnio, parestesia, mareos, temblor, tos, disnea, epistaxis, hipoxia, derrame pleural, goteo posnasal, sibilancias, disminución de los ruidos respiratorios, crepitaciones, estertores, dermatitis, prurito, equimosis, sequedad de piel, eritema, sudoración, taquicardia, anomalías de ECG, sinusitis, herpes simplex, infección del tracto respiratorio superior, artralgia, mialgia, dolor óseo, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor en extremidades, leucocitosis, anemia, trombocitopenia, neutopenia (puede ser febril), hipotensión, hipertensión, sofocos, palidez, ansiedad, depresión, irritación ocular visión borrosa y hemorragia vaginal.

Sorprendentemente, no se ha observado ninguno de estos acontecimientos adversos usando la sal sódica del ácido arsenioso, que es el compuesto de la presente invención.

5. Descripción detallada de la invención

En el presente documento se describen métodos y composiciones para el tratamiento de neoplasia urológica metastásica y/o metástasis ósea.

La invención se basa, en parte, en un régimen de dosificación para la administración oral de una composición que comprende sal sódica del ácido arsenioso. También se basa, en parte, en la eficacia terapéutica de la sal sódica del ácido arsenioso de la invención contra determinados tipos de cáncer.

También se da a conocer un método de tratamiento de tumores sólidos principales en un mamífero, que implica la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz y no mortal de sal sódica del ácido arsenioso por sí sola, o en combinación con uno o más agentes terapéuticos al mamífero que necesita tal terapia.

También se da a conocer un método para tratar trastornos de la sangre en mamíferos, que implica la administración de sal sódica del ácido arsenioso por sí sola o bien en combinación con uno o más agentes terapéuticos en el mamífero afectado.

El compuesto de arsénico de la invención, sal sódica del ácido arsenioso, se puede utilizar en una variedad de formas conocidas, por ejemplo, como una sal, como un complejo orgánico/inorgánico, como un quelato orgánico o encapsulado en un sistema dirigido a fármaco. En nuestra realización, la sal sódica del ácido arsenioso se prepara en cápsulas. En general, el experto en la técnica reconocerá que la forma de sal sódica del ácido arsenioso que se va a usar debe ser terapéuticamente eficaz sin excesiva toxicidad.

Se puede usar cualquier vía de administración adecuada de la sal sódica del ácido arsenioso de acuerdo con la presente invención, incluyendo, por ejemplo, administración oral, administración parenteral tal como administración intravenosa, subcutánea, intramuscular e intratecal e intranasal, rectal o vaginal. La administración también se puede hacer directamente en el tumor o a través de parches transdérmicos o dispositivos de implantación (en particular para liberación lenta). También se puede usar una administración tópica.

Las composiciones farmacéuticas que van a usarse pueden estar en forma de soluciones fisiológicamente aceptables (acuosas u orgánicas) estériles, suspensiones coloidales, cremas, pomadas, pastas, cápsulas, comprimidos oblongos, comprimidos y sobres. También se debe reconocerse que las formas de liberación lenta o sostenida también se incluyen.

Los compuestos de arsénico de la presente invención se pueden usar contra una variedad of enfermedades neoplásicas metastásicas, incluyendo, por ejemplo, tumores metastásicos del sistema nervioso central, mama, colon, ovarios, riñones, pulmón, hígado, vejiga, próstata y cabeza y cuello.

5.1 Formulación farmacéutica

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición antineoplásica farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de sal sódica del ácido arsenioso representada por la siguiente fórmula (I):



y sus sales farmacéuticamente aceptables usada para la fabricación de un agente para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular y uno o más de un coadyuvante, excipiente, vehículo, tampón, diluyente farmacéuticamente aceptable y/o auxiliar farmacéutico habitual. En una realización preferida de la invención, el compuesto de la invención se puede administrar en una formulación farmacéuticamente aceptable. La presente invención se refiere a cualquier formulación farmacéuticamente aceptable, tal como polímeros naturales o sintéticos en forma de complejos macromoleculares, nanocápsulas, microesferas o perlas, y formulaciones basadas en lípidos incluyendo emulsiones de aceite en agua, micelas, micelas mezcladas, vesículas de membrana sintéticas y eritrocitos resellados. Además del compuesto y del polímero farmacéuticamente aceptable, la formulación farmacéuticamente aceptable usada en el método de la invención puede comprender vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales. Como se usa en el presente documento, los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares que sean fisiológicamente compatibles. Por ejemplo, el vehículo puede ser adecuado para su inyección en la sangre. Los excipientes incluyen estabilizantes y disgregantes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, las formulaciones farmacéuticamente aceptables comprenden formulaciones basadas en lípidos. Se puede usar cualquiera de los sistemas de administración de fármacos basados en lípidos en la práctica de la invención. Por ejemplo, se pueden usar liposomas multivesiculares (LMV), liposomas multilamelares (también conocidos como vesículas multilamelares o VML), liposomas unilamelares, incluyendo liposomas unilamelares pequeños (también conocidos como vesículas unilamelares o VUP) y liposomas unilamelares grandes (también conocidos como vesículas unilamelares grandes o VUG), hasta que se pueda establecer una tasa de liberación sostenida de los compuestos encapsulados. En una realización, la formulación basada en lípidos puede ser un sistema de liposomas multivesiculares. La composición de la vesícula de membrana sintética normalmente es una combinación de fosfolípidos, normalmente en combinación con esteroides, en especial colesterol. También se pueden usar otros fosfolípidos u otros lípidos. Los ejemplos de lípidos útiles en la producción de vesículas de membrana sintéticas incluyen fosfatidilgliceroles, fosfatidilcolinas, fosfatidilserinas, fosfatidiletanolaminas, esfingolípidos, cerebrósidos y gangliósidos. Preferentemente, se usan fosfolípidos incluyendo fosfatidilcolina de huevo, dipalmitoilfosfatidilcolina, distearoilfosfatidilcolina, dioleoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilglicerol y dioleoilfosfatidilglicerol. En otra realización, la composición que contiene el compuesto se puede incorporar o impregnar en una matriz bioabsorbible. Además, la matriz puede estar compuesta de dicho biopolímero. Un biopolímero adecuado para la presente invención puede incluir también una o más macromoléculas seleccionadas del grupo que consiste en colágeno, elastina, fibronectina, vitronectina, laminina, ácido poliglicólico, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, sulfato de dermatán, sulfato de heparina, heparina, fibrina, celulosa, gelatina, polilisina, equinonectina, entactina, trombospondina, uvomorulina, biglicano, decorina; y dextrano. La formulación de estas macromoléculas en un biopolímero es muy conocida en la técnica. En una realización preferida, la composición terapéutica no es inmunógena cuando se administra a un paciente humano con fines terapéuticos.

Una composición terapéutica de la presente invención puede incluir sales farmacéuticamente aceptables de los

componentes en la misma. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o tales ácidos orgánicos como ácido acético, tartárico, mandélico y similares. Los vehículos fisiológicamente tolerables son muy conocidos en la técnica. Ejemplos de vehículos líquidos son soluciones acuosas estériles que no contengan materiales además de los
 5 ingredientes activos y de agua, o que contengan un tampón tal como fosfato de sodio con un valor de pH fisiológico, solución salina fisiológica o ambos, tal como en solución salina tamponada con fosfato. Aún adicionalmente, los vehículos acuosos pueden contener más de una sal tampón, así como sales tales como cloruro de sodio y potasio, dextrosa, propilenglicol, polietilenglicol y otros solutos. Las composiciones líquidas también pueden contener fases
 10 líquidas, además de y para la exclusión de agua. Ejemplos de estas fases líquidas adicionales son glicerina, aceites vegetales tales como aceite de semilla de algodón, compuestos orgánicos tales como oleato de etilo, y emulsiones de agua-aceite. Una composición terapéutica contiene un polipéptido de la presente invención, normalmente una cantidad de al menos 0,1 por ciento en peso de polipéptido por peso de composición terapéutica total. Un porcentaje en peso es una proporción en peso de polipéptido con respecto a la composición total. Por tanto, por ejemplo, un 0,1 por ciento en peso son 0,1 gramos de polipéptido por 100 gramos de composición total.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de compuestos que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que se obtienen por reacción con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. La composición farmacéutica que contiene el
 20 ingrediente activo puede estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a un uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de
 30 granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos por técnicas conocidas para retrasar su disgregación y absorción en el tubo gastrointestinal y por lo tanto proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo de tiempo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir por las técnicas descritas en la patente de los EE.
 35 UU. N.º 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874, para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la liberación controlada. Una composición farmacéutica también, o de forma alternativa, puede contener uno o más fármacos, que se pueden unir a un agente de modulación o pueden estar libres dentro de la composición. Prácticamente cualquier fármaco se puede administrar en combinación con un agente de modulación, como se describe en el presente documento, para una variedad de fines, como se describe a continuación. Ejemplos de tipos de fármacos que se
 40 pueden administrar con un agente de modulación incluyen analgésicos, anestésicos, antianginosos, antifúngicos, antibióticos, fármacos antineoplásicos (por ejemplo, taxol o mitomicina C), antiinflamatorios (por ejemplo, ibuprofeno e indometacina), antihelmínticos, antidepresivos, antídotos, antieméticos, antihistamínicos, antihipertensivos, antipalúdicos, agentes antimicrotubulares (por ejemplo, colchicina o alcaloides de vinca), agentes antimigrañosos, antimicrobianos, antipsicóticos, antipiréticos, antisépticos, agentes anti-señalización (por ejemplo, inhibidores de proteína cinasa C o inhibidores de la movilización de calcio intracelular), antiartríticos, agentes antitrombina, antituberculosos, antitusivos, antivíricos, supresores del apetito, fármacos cardioactivos, fármacos de dependencia
 45 química, laxantes, agentes quimioterápicos, vasodilatadores coronarios, cerebrales o periféricos, agentes anticonceptivos, depresores, diuréticos, expectorantes, factores de crecimiento, agentes hormonales, hipnóticos, agentes inmunosupresores, antagonistas de narcóticos, parasimpaticomiméticos, sedantes, estimulantes, simpaticomiméticos, toxinas (por ejemplo, toxina colérica), tranquilizantes y antiinfectivos urinarios.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio
 55 oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Estos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con compuestos parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como polioxietileno con compuestos parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo
 60 monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno

o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

5 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los descritos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones se pueden conservar por la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

10 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. También pueden estar presentes los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión ejemplificados, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma arábiga o goma tragacanto, fosfatidas naturales, por ejemplo semilla de soja, lecitina, y compuestos parciales derivados de aceites grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos compuestos parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

25 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensión acuosa u oleosaginoso inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión, que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónico. Además, convencionalmente se emplean como disolvente o medio de suspensión aceites fijos estériles. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran usos en la preparación de inyectables.

35 Los niveles de dosificación del orden de desde aproximadamente 0,05 mg/kg hasta aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente, (de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día). Por ejemplo, la inflamación se puede tratar de forma eficaz por la administración de desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día (de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,5 g por paciente por día).
40 La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales de vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, a formulación destinada para la administración oral en seres humanos puede variar de desde aproximadamente un 5 hasta aproximadamente un 95% de la composición total. En general, las formas de unidad de dosificación contendrán entre desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo. Se entenderá, sin embargo,
45 que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia. La cantidad eficaz de dosificación de los compuestos de acuerdo con la invención variará dependiendo de factores, incluyendo el compuesto particular, la toxicidad y la actividad inhibidora, la afección tratada, y si el compuesto se administra solo o con otras terapias. Normalmente, una cantidad eficaz de dosificación variará de desde aproximadamente 0,0001 mg/kg hasta 1500 mg/kg, más preferentemente de 1 a 1000 mg/kg, más preferentemente de desde aproximadamente 1 hasta 150 mg/kg de peso corporal, y lo más preferentemente de aproximadamente 50 a 100 mg/kg de peso corporal. La invención se refiere también a un proceso o un método para el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente. Los compuestos de la
50 presente invención se pueden administrar de forma profiláctica o terapéutica, preferentemente en una cantidad que sea eficaz frente a los trastornos mencionados, a un animal de sangre caliente, por ejemplo un ser humano, que requiere tal tratamiento, usando preferentemente los compuestos en forma de composiciones farmacéuticas.

60 La formulación de excipientes y soluciones de vehículos farmacéuticamente aceptables es muy conocida por los expertos en la técnica, como es el desarrollo de regímenes de tratamiento y dosificación adecuados para el uso de las composiciones particulares descritas en el presente documento en una variedad de regímenes de tratamiento, incluyendo, por ejemplo, la formulación y administración oral, parenteral, intravenosa, intranasal e intramuscular.

65 5.1.1 Administración oral

En determinadas aplicaciones, las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento se

pueden administrar por vía oral a un animal. Como tales, estas composiciones se pueden formular con un diluyente inerte o con un vehículo comestible asimilable, o pueden estar encerradas en una cápsula de gelatina de envoltura dura o blanda, o pueden estar prensadas en comprimidos, o se pueden incorporar directamente con la comida de la dieta.

5 Los compuestos activos se puede incorporar incluso con excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: se puede añadir un aglutinante, tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes, tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante, tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina, o un agente aromatizante tal como menta, aceite de gaulteria, o aroma de cereza. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido. Pueden estar presentes diversos otros materiales como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación.

10

15 Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas se pueden recubrir con goma shellac, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa como un agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorantes y un aromatizante, tal como aroma de cereza o de naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de unidad de dosificación sería farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, los compuestos activos se pueden incorporar dentro de la preparación y las formulaciones de liberación sostenida.

20

Normalmente, estas formulaciones pueden contener al menos aproximadamente un 0,1% del compuesto activo o más, aunque, por supuesto, el porcentaje del/de los ingrediente(s) activo(s) se puede variar y puede estar convenientemente entre aproximadamente un 1 o un 2% y aproximadamente un 60% o un 70% o más del peso o volumen de la formulación total. Naturalmente, se puede preparar la cantidad del/de los compuesto(s) activo(s) en cada composición terapéuticamente útil de forma que se obtenga una dosificación adecuada en cualquier dosis unitaria dada del compuesto. Un experto en la técnica de preparación de estas formulaciones farmacéuticas contemplará factores tales como la solubilidad, biodisponibilidad, semivida biológica, vía de administración, vida útil en almacenamiento del producto, así como otras consideraciones farmacológicas, y como tal, puede ser deseable una variedad de dosificaciones y regímenes de tratamiento.

25

30

Para administración oral, las composiciones de la presente invención se pueden incorporar, de forma alternativa, con uno o más excipientes en forma de colutorio, dentífrico, comprimido bucal, pulverización oral, o formulación administrado por vía oral sublingual. Por ejemplo, se puede preparar un colutorio incorporando el ingrediente activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado, tal como una solución de borato de sodio (solución de Dobell). De forma alternativa, se puede incorporar el ingrediente activo dentro de una solución oral tal como una que contenga borato de sodio, glicerina y bicarbonato de potasio, o dispersado en un dentífrico, o añadido en una cantidad terapéuticamente eficaz a una composición que puede incluir agua, aglutinantes, abrasivos, agentes aromatizantes, agentes antiespumantes y humectantes. De forma alternativa, las composiciones se pueden formar en una forma de comprimido o solución que se puede colocar bajo la lengua o disolver de otro modo en la boca.

35

40

5.1.2 Administración inyectable

En ciertas circunstancias será deseable administrar las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento por vía parenteral, intravenosa, intramuscular o incluso intraperitoneal. En determinadas realizaciones, las soluciones de los compuestos activos como base libre o sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar en agua mezclados adecuadamente con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

45

50

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida siempre que exista una fácil inyectabilidad. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe preservar contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un medio de disolvente o de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, y/o aceites vegetales. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, por el mantenimiento de un tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y/o por el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede facilitar por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede llevar a cabo por el uso en las composiciones de agentes que retardan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

55

60

65

Para administración parenteral en solución acuosa, por ejemplo, la solución se debe tamponar de forma adecuada si

es necesario y en primer lugar el diluyente líquido se vuelve isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, un medio acuoso estéril que se puede emplear será conocido por los expertos en la técnica en vista de la presente divulgación. Por ejemplo, se puede disolver una dosificación en 1 ml de solución de NaCl isotónica y añadirla a 1000 ml de fluido hipodermoclisis o bien inyectarla en el lugar propuesto de infusión. Necesariamente se producirá alguna variación en la dosificación dependiendo de la afección del sujeto que se esté tratando. En cualquier caso, la persona responsable de la administración determinará la dosis apropiada para el sujeto individual. Además, para administración humana, las preparaciones deben cumplir los estándares de esterilidad, pirogenicidad, y de seguridad y pureza generales según lo requerido por las oficinas nacionales o regionales de estándares biológicos.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios de los demás ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización filtrada. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y el los demás ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son técnicas de secado a vacío y de secado por congelación que proporcionan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución previamente filtrada de forma estéril de los mismos.

Las composiciones dadas a conocer en el presente documento se pueden formular en forma neutra o salinas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido (formadas con los grupos amino libres de la proteína) y las que se forman con ácidos inorgánicos, tales como, por ejemplo, ácidos clorhídricos o fosfóricos, o ácidos orgánicos tales como ácido acético, oxálico, tartárico, mandélico y similares. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también se pueden derivar de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o de hierro, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína y similares. Tras la formulación, las soluciones se administrarán de manera compatible con la formulación de dosificación y en una cantidad tal como sea terapéuticamente eficaz. Las formulaciones se administran fácilmente en una variedad de formas de dosificación, tales como soluciones inyectables, cápsulas de liberación de fármaco y similares.

Como se usa en el presente documento, "vehículo" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, vehículos, recubrimientos, diluyentes, agentes antibacterianos o antifúngicos, agentes isotónicos y agentes retardadores de la absorción, tampones, soluciones de vehículo, suspensiones, coloides y similares. El uso de estos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es muy conocido en la técnica. Se contempla uso en las composiciones terapéuticas, excepto cuando cualquier medio o agente convencional es incompatible con el ingrediente activo. También se pueden incorporar en las composiciones ingredientes activos complementarios.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción perjudicial alérgica o similar cuando se administran a un ser humano. La preparación de una composición acuosa que contiene a proteína como ingrediente activo se entiende bien en la técnica. Normalmente, estas composiciones se preparan como inyectables, como soluciones suspensiones líquidas o bien suspensiones; también se pueden preparar formas sólidas adecuadas para solución en, o para suspensión en, un líquido antes de la inyección. La preparación también se puede emulsionar.

5.1.3 Administración nasal

En determinadas realizaciones, pulverizadores intranasales, inhalación y/o otros vehículos de administración de aerosoles pueden administrar las composiciones farmacéuticas. Asimismo, la administración de fármacos usando resinas de micropartículas intranasales y compuestos de lisofosfatidilglicerol también son muy conocidos en las técnicas farmacéuticas.

5.2 Cánceres objetivo

Normalmente, los sujetos tratados comprenderán mamíferos y lo más preferentemente serán sujetos humanos, por ejemplo, sujetos con cáncer humano. Los compuestos de la invención se pueden usar solos o en combinación. Adicionalmente, los compuestos tratados se pueden utilizar con otros tipos de tratamientos. Por ejemplo, los compuestos sujeto se pueden usar con otras quimioterapias, por ejemplo, tamoxifeno, taxol, metotrexato, compuestos biológicos tales como anticuerpos, factores de crecimiento o linfocinas, radiación etc. Las terapias de combinación pueden dar lugar a resultados sinérgicos. La indicación preferida es el cáncer, en especial los cánceres identificados previamente.

Las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento se consideran particularmente útiles para el tratamiento de tumores neoplásicos metastásicos, incluyendo tumores sólidos tales como los de mama, sistema nervioso central, colon, ovárico, riñón, pulmón, hígado, vejiga, próstata, cabeza y cuello, etc. Más específicamente, los tumores, que se pueden tratar por las composiciones y métodos de la invención, incluyen tumores de origen epitelial, tales como, pero sin limitarse a:

Pulmón: carcinoma broncogénico (de células escamosas, indiferenciado de células pequeñas, indiferenciado de células grandes, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma), carcinoma gástrico, carcinoma colorrectal; Tracto urogenital: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular); Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma); Sistema nervioso: neuroblastoma, retinoblastoma, glioblastoma, oligodendroglioma; Ginecológico: cuello uterino (carcinomas de cuello uterino, displasia de cuello uterino pretumoral); Hematológico: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica), enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, y Glándulas y conductos: adenocarcinoma, carcinoma papilar y adenocarcinoma papilar. Por tanto, la expresión "célula cancerosa" como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afligida por una cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente.

El término "leucemia" se refiere ampliamente a enfermedades malignas progresivas de los órganos hematopoyéticos y, en general, se caracteriza por una proliferación y desarrollo distorsionada de leucocitos y sus precursores en la sangre y la médula ósea. En general, la leucemia se clasifica clínicamente basándose en (1) la duración y el carácter de la enfermedad (aguda o crónica); (2) el tipo de célula implicada; mieloide (mielógena), linfoide (linfógena) o monocítica y (3) el incremento o no incremento en el número de células anormales en la sangre, leucemia o aleucemia (subleucémica). El modelo de leucemia P388 está ampliamente aceptado como predictivo de actividad antileucémica in vivo. Se cree que el compuesto que da positivo en el ensayo P388 generalmente presentará algún nivel de actividad antileucémica in vivo con independencia del tipo de leucemia que se esté tratando. En consecuencia, la presente invención incluye un método de tratamiento de leucemia y, preferentemente, un método de tratamiento de leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crónica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de linfocitos T del adulto, leucemia aleucémica, leucemia leucocitaria, leucemia basofílica, leucemia de blastocitos, leucemia bovina, leucemia mielocítica crónica, leucemia cutis, leucemia embrionaria, leucemia eosinofílica, leucemia de Gross, tricoleucemia, leucemia hemoblástica, leucemia hemocitoblástica, leucemia histiocítica, leucemia de células madre, leucemia monocítica aguda, leucemia leucocitopénica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia linfógena, leucemia linfoide, leucemia de células de linfosarcoma, leucemia mastocítica, leucemia megacariocítica, leucemia micromieloblástica, leucemia monocítica, leucemia mieloblástica, leucemia mielocítica, leucemia granulocítica mieloide, leucemia mielomonocítica, leucemia de Naegeli, leucemia de células plasmáticas, leucemia plasmocítica, leucemia promielocítica, leucemia de células de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células madre, leucemia subleucémica y leucemia de células indiferenciadas.

En general, el término "sarcoma" se refiere a un tumor que se compone de una sustancia como el tejido conectivo embrionario y, en general, se compone de células estrechamente empaquetadas incluidas en una sustancia fibrilar u homogénea. Los sarcomas que se pueden tratar con el compuesto de la invención y opcionalmente con un potenciador y/o agente quimioterápico incluyen un condrosarcoma, fibrosarcoma, linfosarcoma, melanosarcoma, mixosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Abemethy, sarcoma adiposo, liposarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma ameloblástico, sarcoma botriode, cloroma, coriocarcinoma, sarcoma embrionario, sarcoma del tumor de Wilms, sarcoma endometrial, sarcoma estromal, sarcoma de Ewing, sarcoma fascial, sarcoma fibroblástico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, sarcoma hodgkiniano, sarcoma hemorrágico pigmentado múltiple idiopático, sarcoma inmunoblástico de linfocitos B, linfoma, sarcoma inmunoblástico de linfocitos T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma de células de Kupffer, angiosarcoma, leucosarcoma, mesenquimoma maligno, sarcoma parostal, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, sarcoma serocístico, sarcoma sinovial y sarcoma telangiectásico.

Se entiende que el término "melanoma" quiere decir un tumor que surge del sistema melanocítico de la piel y otros órganos. Los melanomas que se pueden tratar con dichos compuestos y opcionalmente un potenciador y/u otro agente anticancerígeno incluyen, por ejemplo, melanoma acral-lentiginoso, melanoma amelanótico, melanoma juvenil benigno, melanoma de Cloudma, melanoma S91, melanoma de Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma léntigo maligno, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungueal y melanoma de propagación superficial.

El término "carcinoma" se refiere a un crecimiento nuevo maligno compuesto de células epiteliales que tienden infiltrarse en los tejidos circundantes y dan lugar a metástasis. Los carcinomas ejemplares que se pueden tratar con dicho compuesto y opcionalmente un potenciador y/o a agente quimioterápico incluyen, por ejemplo, carcinoma acinar, carcinoma acinoso, carcinoma adenocístico, carcinoma adenoide cístico, carcinoma adenomatoso, carcinoma de corteza suprarrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma de células basales, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma de células basoescamosas, carcinoma bronquioalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogénico, carcinoma cerebriiforme, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriónico, carcinoma coloidal, carcinoma comedónico, carcinoma de cuerpo, carcinoma cribriforme, carcinoma en coraza, carcinoma cutáneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma ductal, carcinoma duro, carcinoma embrionario, carcinoma encefaloide, carcinoma epiermoide, carcinoma epitelial adenoide, carcinoma

5 exofítico, carcinoma ex ulcere, carcinoma fibroso, carcinoma gelatiniforme, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, carcinoma de células granulosas, carcinoma de la matriz pilosa, carcinoma hematoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Hurthle, carcinoma hialino, carcinoma hipernefroide, carcinoma embrionario infantil, carcinoma in situ, carcinoma infraepidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krorapecher, carcinoma de células de Kulchitzky, carcinoma de células grandes, carcinoma lenticular, carcinoma lipomatoso, carcinoma linfoepitelial, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma molle, carcinoma mucinoso, carcinoma mucíparo, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucoso, carcinoma mucosal, carcinoma mixomatoso, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células en 10 avena, carcinoma osificante, carcinoma osteoide, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma de células espinosas, carcinoma pultáceo carcinoma de células renales de riñón, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomatoide, carcinoma schneideriano, carcinoma escirroso, carcinoma escrotal, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma simple, carcinoma microcítico, carcinoma solanoide, carcinoma de células 15 esféricas, carcinoma fusocelular, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma en collar, carcinoma, telangiectásico, carcinoma telangiectoide, carcinoma de células transicionales, carcinoma tuberosum, carcinoma tuberoso, carcinoma verrugoso y carcinoma vellosa.

20 Otros cánceres que se pueden tratar con el compuesto de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, rabdomiosarcoma, tumores de pulmón microcítico, cáncer de estómago, cáncer de colon, insulanoma pancreática maligna, carcinoide maligno, cáncer de vejiga unaria, cáncer testicular, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer esofágico, cáncer de tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer adrenocortical y cáncer de próstata.

25 La presente invención proporciona composiciones para uso en la potenciación de inmunidad específica tumoral en individuos que padecen cáncer colorrectal metastatizado al hígado, para inhibir la progresión de la enfermedad neoplásica. Los métodos preferidos de tratamiento de estas enfermedades neoplásicas comprenden administrar una composición de arsénico, que provoca una respuesta inmunitaria contra células tumorales.

30 La presente invención proporciona composiciones para uso en la potenciación de la inmunidad específica en individuos que padecen carcinoma hepatocelular para inhibir la progresión de la enfermedad neoplásica y, en última instancia, irradiar todas las células preneoplásicas y neoplásicas.

35 También se dan a conocer composiciones de hsp y métodos para potenciar la inmunidad específica para células preneoplásicas y neoplásicas en mujeres. La presente invención también proporciona composiciones y métodos para inhibir la proliferación de células cancerosas y la metástasis. Estas composiciones se pueden aplicar solas o en combinación entre sí o con modificadores de respuesta biológica.

6. Ejemplos de trabajo

40 Las siguientes subsecciones describen las pruebas de una composición farmacéutica que comprende sal sódica del ácido arsenioso in vivo usando los pacientes con cáncer. Los resultados demuestran que la sal sódica del ácido arsenioso administrada por vía oral es eficaz en el tratamiento de cáncer urogenital.

6.1 Métodos y materiales

45 Se han tratado pacientes con cáncer que padecen cáncer de próstata y/o urogenital en un estudios clínico ICH-GCP con sal sódica del ácido arsenioso por vía oral. Los pacientes padecían cáncer urogenital, principalmente cáncer de próstata y metástasis ósea, no eran susceptibles a ningún método establecido de terapia y se trataron con sal sódica del ácido arsenioso durante 7 niveles de dosificación diferentes. Se cree que la sal sódica del ácido arsenioso actúa 50 como un veneno de telómeros, ya que puede reducir los telómeros de células cancerosas humanas, lo que conduce a anomalías cromosómicas, pero no inhibe la actividad de la telomerasa.

Se tomo diariamente sal sódica del ácido arsenioso durante 14 días consecutivos, de acuerdo con el esquema de tratamiento de nivel de dosis a continuación:

55 Nivel de tratamiento 1: Una cápsula cada uno de 2,5 mg de meta-arsenito de sodio al día (cada 24 horas) antes de desayunar.

60 Nivel de tratamiento 2: Dos cápsulas cada uno de 2,5 mg de sal sódica del ácido arsenioso al día, 1 antes de desayunar, 1 antes de cenar.

Nivel de tratamiento 3: Cuatro cápsulas cada uno de 2,5 mg de sal sódica del ácido arsenioso al día, 1 antes de desayunar, 2 antes de comer, 1 antes de cenar.

65 Nivel de tratamiento 4: Cinco cápsulas cada uno de 2,5 mg de sal sódica del ácido arsenioso al día, 2 antes de desayunar, 2 antes de comer, 1 antes de cenar.

Nivel de tratamiento 5: Seis cápsulas cada uno de 2,5 mg de sal sódica del ácido arsenioso al día, 2 antes de desayunar, 2 antes de comer, 2 antes de cenar.

5 Se programaron visitas a los pacientes para el control del cumplimiento, la toxicidad y la seguridad y se llevaron a cabo como sigue:

Visita 1: se llevó a cabo entre el día -7 y el día 0 (inicio del tratamiento).

10 Visita 2: el primer día de tratamiento con meta-arsenito de sodio.

Visita 3: el día 8 de tratamiento con sal sódica del ácido arsenioso.

15 Visita 4: el día 15 (aproximadamente 24 horas) después de la finalización de los 14 días consecutivos de tratamiento con sal sódica del ácido arsenioso.

Visita 5: el día 22 (aproximadamente 7 días después de la finalización de los 14 días consecutivos de tratamiento con sal sódica del ácido arsenioso).

20 Visita 6: el día 42 (aprox. 28 días) después de la finalización de los 14 días consecutivos de tratamiento con sal sódica del ácido arsenioso.

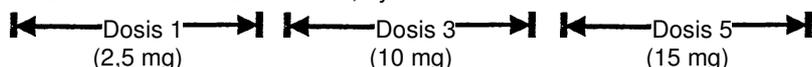
25 Se evaluaron los siguientes parámetros objetivo durante este estudio: perfil de toxicidad, eficacia, parámetros de enzimas hepáticas (GOT, GPT, a-GT, fa), función renal, funciones hematológicas, evaluaciones de marcador tumorales (CEA y PSA) y farmacocinética de la sal sódica del ácido arsenioso.

6.2 Resultados

30 A continuación se da un resumen de los resultados clínicos para cada paciente participó en este estudio. Los resultados notificados incluyen los valores para los marcadores tumorales CEA (antígeno carcinoembrionario) y PSA (antígeno específico de próstata) y los resultados de eficacia, toxicidad y seguridad.

La tabla 1 y la tabla 2 presentan el resumen de los detalles de los pacientes con valores de PSA y CEA:

35 Tabla 1. Grupos de dosis de sal sódica del ácido arsenioso 1,3 y 5:



Iniciales del paciente	Edad	Visita 1	Visita 6	Visita 1	Visita 6	Visita 1	Visita 6
K.F.	75	PSA: 0,29 CEA: 1,13	PSA: 0,16 CEA: 1,06	PSA: 0,16 CEA: 1,06	PSA: 0,18 CEA: 0,99	PSA: 0,17 CEA: 0,92	PSA: 0,18 CEA: 1,08
G.R.	73	PSA: 1,61 CEA: 1,29	PSA: 0,37 CEA: 1,56	PSA: 0,37 CEA: 1,56	PSA: 0,12 CEA: 1,02	PSA: 0,11 CEA: 0,10	PSA: 0,07 CEA: 1,22
E.S.	73	PSA: 0,24 CEA: 1,40	PSA: 0,11 CEA: 1,28	PSA: 0,11 CEA: 1,28	PSA: 0,08 CEA: 1,17	PSA: 0,09, CEA: 1,12	PSA: 0,09 CEA: 1,13
J.S.	84	PSA: 0,19 CEA: 2,59	PSA: 0,21 CEA: 3,38	PSA: 0,21 CEA: 3,38	PSA: 0,27 CEA: 2,48	PSA: 0,28 CEA: 2,51	PSA: 0,24 CEA: 2,65
D.B.	65	PSA: 0,45 CEA: 3,45	PSA: <0,04 CEA: 4,65	PSA: <0,04 CEA: 4,65	PSA: <0,04 CEA: 4,62	PSA: <0,04 CEA: 4,68	PSA: <0,04 CEA: 5,26

Tabla 2. Grupos de dosis de sal sódica del ácido arsenioso 2 y 4:



Iniciales del paciente	Edad	Visita 1	Visita 6	Visita 1	Visita 6
H-W. S	59	PSA: 725 CEA: 1,79	PSA: 6,15 CEA: 1,89	PSA: 6,15 CEA: 1,89	PSA: 3,67 CEA: 2,64

40 Sorprendentemente, todos los pacientes toleraron la sal sódica del ácido arsenioso extremadamente bien. No se produjeron acontecimiento adverso (AA) ni acontecimientos adversos graves (AAG). La medicación del estudio no provocó ninguna alteración en la sensación de bienestar de ningún paciente. No hubo cambios durante el transcurso

del estudio en la actividad de ECG, audiometría o exploraciones neurológicas de ningún paciente. Ninguno de los pacientes se sometió a radioterapia antes del tratamiento con sal sódica del ácido arsenioso. La sal sódica del ácido arsenioso mostró un nivel alto de eficacia.

5 6.2.1 Ejemplo 1: Paciente K.F.

Histología: Cáncer de próstata sólido, no operable, avanzado con infiltración de la pared de la mucosa rectal, 11.02.2004

10 Estadio: Dukes C, pT 4, Puntuación Gleason 6

Terapia

15 Dado que el paciente padece una cardiopatía coronaria con un infarto de miocardio e implantación de endoprótesis vasculares coronarias, no se pudo realizar una prostatovesicucleotomía radical y se inició una ablación androgénica total con un antagonista de LHRH (una inyección s.c de profact cada 3 meses) y un antiandrógeno oral (comprimidos de androcur 1x1/d después de comer). Se realizó una resección transuretral paliativa de la próstata (TURP) para mejorar la micción en mayo de 2004.

20 Este paciente participó en los niveles de dosis 1, 3 y 5 del estudio de sal sódica del ácido arsenioso. Los resultados para este paciente indican un cambio clínicamente significativo en los niveles de PSA para todos los 3 niveles de dosis del fármaco. El nivel de dosis uno (2,5 mg de sal sódica del ácido arsenioso) indicó una disminución significativa en PSA de desde 0,29 ng/ml hasta 0,16 ng/ml. Esta disminución corresponde a una reducción en la actividad antitumoral de un 44,83%. El nivel de dosis tres (10 mg de sal sódica del ácido arsenioso) indicó un incremento de PSA de desde 0,16 hasta 0,18 ng/ml. El nivel de dosis cinco (12,5 mg de sal sódica del ácido arsenioso) indicó un incremento, esta vez de desde 0,17 hasta 0,18 ng/ml. Ninguno de los niveles de dosis 3 ó 5 mostró cambios significativos en la actividad antitumoral.

30 El nivel de dosis uno mostró a una disminución en el tamaño del tumor de desde 20 x 35 mm hasta 20 x 34 mm. El nivel de dosis tres también mostró una disminución de desde 20 x 35 hasta 20 x 34 mm, mientras que el nivel de dosis cinco no mostró ningún cambio en el tamaño de 20 x 34 mm.

35 Los parámetros secundarios (parámetros de seguridad) no mostraron resultados clínicamente significativos en ninguno de los niveles de dosis. Se observó un incremento reversible en las transaminasas hepáticas sGPT y sGOT durante la ingesta de sal sódica del ácido arsenioso en el grupo de dosis III y V (visita 3 y 4). En la visita 5 las transaminasas casi volvieron a los valores normales. Este incremento parece estar relacionado con la administración del fármaco investigado, sal sódica del ácido arsenioso.

40 La evaluación/juicio de la respuesta clínica/progresión para el nivel de dosis uno fue el de una respuesta parcial. Para ambos niveles de dosis tres y cinco, la enfermedad mostró estabilidad.

6.2.2 Ejemplo 2: Paciente G.R.

45 Histología: Cáncer de próstata sólido, no operable, avanzado, con crecimiento tumoral extraglandular

Estadio: Dukes C, pT 4, Puntuación Gleason 4

Terapia

50 Además de padecer un carcinoma de próstata, este paciente también padecía carcinoma de células renales (ya curado por nefrectomía radical) y un cáncer de vejiga superficial (ninguna recurrencia tumoral). Se incluyó al paciente en el estudio debido al aumento continuado de los niveles de PSA después de una ablación androgénica completa con un antagonista de LHRH (una inyección s.c profact cada 3 meses) y un antiandrógeno oral (dosificación de comprimidos de casodex 1x1/d después de comer).

55 Este paciente participó en los niveles de dosis 1, 3 y 5 del estudio de sal sódica del ácido arsenioso. Los resultados para este paciente indican un cambio clínicamente significativo en los niveles de PSA para los 3 niveles de dosis de sal sódica del ácido arsenioso. El nivel de dosis uno indicó una disminución significativa en PSA de desde 1,61 ng/ml hasta 0,37 ng/ml. Esta disminución corresponde a una reducción en la actividad antitumoral de un 77,1%. Los niveles de dosis tres y cinco indican una disminución de PSA de desde 0,37 hasta 0,12 ng/ml y de desde 0,11 hasta 0,07 ng/ml, respectivamente. El nivel de dosis tres mostró a reducción en la actividad tumoral de otro 67,56%, mientras que el nivel de dosis cinco no mostró ningún cambio significativo.

65 El nivel de dosis uno mostró a una disminución en el tamaño del tumor de desde 12,5 x 65 mm hasta 0,8 x 30 mm. El nivel de dosis tres también mostró una disminución en el tumor de próstata de desde 60 x 25 hasta 50 x 25 mm, mientras que el nivel de dosis cinco no mostró cambios en el tamaño.

Los parámetros secundarios (parámetros de seguridad) no mostraron resultados clínicamente significativos en ninguno de los niveles de dosis. Se detectó un nivel de colesterol y triglicéridos elevado previo al estudio que no cambió durante el transcurso del estudio. Los niveles de glucosa salieron siempre elevados, lo que se pudo explicar por razones alimentarias ya que las muestras de sangre siempre se tomaron por la mañana después de un desayuno opulento.

La evaluación/juicio de la respuesta clínica/progresión para los tres niveles de dosis fue el de una respuesta parcial.

6.2.3 Ejemplo 3: Paciente E.S.

Histología: Cáncer de próstata resistente a andrógenos, sólido, no operable, avanzado, con crecimiento tumoral extracapsular

Estadio: Dukes C, pT 4, Puntuación Gleason 4

Terapia

Además de padecer a carcinoma de próstata, este paciente también padece cáncer rectal. Se incluyó a este paciente debido a su situación avanzada y no operable. Se ha realizado una ablación androgénica con un antagonista de LHRH (una inyección s.c de profact cada 3 meses).

Este paciente participó en los niveles de dosis 1, 3 y 5 del estudio de sal sódica del ácido arsenioso. Los resultados para este paciente indican un cambio clínicamente significativo en los niveles de PSA para los 3 niveles de dosis de fármaco. Los niveles de dosis uno y tres indican a disminución de PSA de desde 0,24 hasta 0,11 ng/ml y de desde 0,11 hasta 0,08 ng/ml, respectivamente. El nivel de dosis cinco no mostró ningún cambio de 0,09 ng/ml. El nivel de dosis uno mostró a una reducción en la actividad tumoral de un 54,12% y el nivel tres, otro 67,56%. El nivel de dosis cinco no mostró ningún cambio significativo.

El nivel de dosis uno mostró a una disminución en el tamaño del tumor de desde 30 x 35 mm hasta 30 x 30 mm. Los niveles de dosis tres y cinco no mostraron cambios en el tamaño.

Los parámetros secundarios (parámetros de seguridad) no mostraron resultados clínicamente significativos en ninguno de los niveles de dosis. Se detectó un ligero incremento reversible en sGPT.

La evaluación/juicio de la respuesta clínica/progresión para los niveles de dosis uno y tres fue el de una respuesta parcial. El nivel de dosis cinco mostró estabilidad de la enfermedad.

6.2.4 Ejemplo 4: Paciente J.S.

Histología: Cáncer de próstata sólido, resistente a andrógenos, no operable, avanzado, con crecimiento tumoral extraglandular

Estadio: Dukes C, pT 4, Puntuación Gleason 8

Terapia

Se incluyó al paciente en el estudio debido al aumento continuado de niveles de PSA después de orquiectomía subcapsular para ablación androgénica.

Este paciente participó en los niveles de dosis 1, 3 y 5 del estudio de sal sódica del ácido arsenioso. Los resultados para este paciente indican un cambio clínicamente significativo en los niveles de PSA para los 3 niveles de dosis de fármaco. El nivel de dosis uno indicó un incremento en PSA de desde 0,19 ng/ml hasta 0,21 ng/ml. Los niveles de dosis tres y cinco indican un incremento de PSA de desde 0,21 hasta 0,27 ng/ml y una disminución de desde 0,27 hasta 0,24 ng/ml, respectivamente. Los niveles de dosis uno y tres mostraron un incremento en la progresión tumoral, mientras que el nivel de dosis cinco no mostró ningún cambio significativo.

El nivel de dosis uno mostró a un incremento en el tamaño del tumor de desde 30 x 30 mm hasta 35 x 35 mm. Los niveles de dosis tres y cinco no mostraron ningún cambio de 30 x 35 mm.

Los parámetros secundarios (parámetros de seguridad) no mostraron resultados clínicamente significativos en ninguno de los niveles de dosis. Una elevación existente previa al estudio de sGGT y trombocitosis no sufrió cambios durante el transcurso del estudio.

La evaluación/juicio de la respuesta clínica/progresión para los niveles de dosis uno y tres fue el de progresión de la enfermedad. El nivel de dosis cinco mostró una respuesta parcial a la sal sódica del ácido arsenioso.

6.2.5 Ejemplo 5: Paciente D.B.

5 Histología: Recurrencia local de un cáncer de próstata sólido después de prostatectomía radical (estadio pT2C, Gleason 6) con infiltración en el cuello de la vejiga, no operable.

Estadio: Dukes C, pT 4, Puntuación Gleason 6

Terapia

10 Se incluyó a este paciente en el estudio debido al aumento continuado de los niveles de PSA después de una prostatectomía radical y ablación androgénica completa con un antagonista de LHRH (una inyección s.c de profact cada 3 meses) y un antiandrógeno oral (dosificación de comprimidos de casodex 1x1/d después de comer).

15 Este paciente participó en los niveles de dosis 1, 3 y 5 del estudio de sal sódica del ácido arsenioso. Los resultados para este paciente indican un cambio clínicamente significativo en los niveles de PSA para el nivel de dosis de fármaco uno. El nivel de dosis uno indicó una disminución significativa en PSA de desde 0,45 ng/ml hasta 0,04 ng/ml. Esta disminución corresponde a una reducción en la actividad antitumoral de un 91,11%. Los niveles de dosis tres y cinco no mostraron cambios de 0,04 ng/ml.

20 No se pudo obtener la medida de las lesiones tumorales por ningún medio de medida estándar.

25 Los parámetros secundarios (parámetros de seguridad) no mostraron resultados clínicamente significativos en ninguno de los niveles de dosis. Se observó un incremento reversible de transaminasas hepáticas sGOT, sGPT y sGGT.

La evaluación/juicio de la respuesta clínica/progresión para el nivel de dosis uno fue el de una respuesta parcial. Para ambos niveles de dosis tres y cinco, la enfermedad mostró una respuesta completa a la sal sódica del ácido arsenioso.

30 6.2.6 Ejemplo 6: Paciente H-W.S.

Histología: Cáncer de próstata sólido, no operable, avanzado con un crecimiento tumoral extraglandular en el cuello vesical y la pared pélvica y a una diseminación de metástasis óseas.

35 Estadio: Dukes C, pT 4, Puntuación Gleason 9 M2

Terapia

40 Se incluyó al paciente en el estudio debido al estado avanzado del cáncer de próstata detectado con múltiples metástasis óseas que invadían todo el esqueleto. Se realizó una ablación androgénica completa con un antagonista de LHRH (una inyección s.c de profact cada 3 meses) y un antiandrógeno oral (dosificación de comprimidos de casodex 1x1/d después de comer).

45 Este paciente participó en los niveles de dosis 2 y 4 del estudio de sal sódica del ácido arsenioso. Los resultados para este paciente indican un cambio clínicamente significativo en los niveles de PSA para ambos niveles de dosis de fármaco. El nivel de dosis dos indicó una disminución en PSA de desde 725 ng/ml hasta 6,15 ng/ml con una disminución de la actividad tumoral de un 99,15%, mientras que el nivel de dosis cuatro indicó una disminución de PSA de desde 6,15 ng/ml hasta 3,67 ng/ml con una reducción de actividad antitumoral adicional de un 40,32%. El nivel de dosis dos mostró una disminución en el tamaño del tumor de desde 65 x 40 mm hasta 15 x 30 mm mientras que el nivel de dosis cuatro no mostró ningún cambio en el tamaño de 15 x 40 mm.

50 Los parámetros secundarios (parámetros de seguridad) no mostraron resultados clínicamente significativos en ninguno de los niveles de dosis. La calidad de vida de los pacientes mejoró profundamente por la sal sódica del ácido arsenioso. Una elevación previa al estudio de sGGT debida al consumo de alcohol empeoró durante el transcurso del estudio. La concentración de hemoglobina se incrementó de desde 10,0 hasta 11,1 g/l, mientras que el PSA disminuyó de desde 725 hasta 3,67 ng/ml.

55 La evaluación/juicio de la respuesta clínica/progresión para ambos niveles de dosis fue el de una respuesta parcial a la sal sódica del ácido arsenioso.

60 6.3 Conclusión

65 En general, los pacientes que toman parte en los niveles de dosis 1, 3 y 5 mostraron, en su mayor parte, una reducción en sus niveles de PSA y de tamaño del tumor. La mayoría de los pacientes mostraron al menos una respuesta parcial a la sal sódica del ácido arsenioso, mostrando un paciente un estado de enfermedad estable. El paciente en los niveles de dosis 2 y 4, H-W.S., mostró una respuesta muy clara al tratamiento con sal sódica del ácido arsenioso,

5 disminuyendo sus niveles de PSA drásticamente (reducción de un 99,15% en la actividad tumoral) así como una disminución considerable en el tamaño del tumor. Los parámetros de seguridad (laboratorio) no mostraron resultados clínicamente significativos. La sal sódica del ácido arsenioso fue sorprendentemente muy bien tolerada sin que se produjeran AA ni AAG. En general, la sal sódica del ácido arsenioso por vía oral, incluso a dosis bajas y durante periodos de tratamiento relativamente corto, mostró una respuesta sorprendentemente muy positiva para el tratamiento de cáncer de próstata y/o urogenital y metástasis ósea.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende meta-arsenito de sodio para uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica metastásica en un paciente.
2. Una composición que comprende meta-arsenito de sodio para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, para tratar metástasis ósea en un paciente.
- 10 3. Una composición que comprende meta-arsenito de sodio para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, para tratar un tumor pulmonar metastásico en un paciente.
- 15 4. Una composición que comprende meta-arsenito de sodio para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicha composición que comprende meta-arsenito es adecuada para que sea administrada por vía oral.
- 20 5. Una composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que dicha composición es para tratar una enfermedad neoplásica metastásica en combinación con otros tratamientos.
6. Una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho otro tratamiento es una quimioterapia.
- 25 7. Una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicha quimioterapia se selecciona del grupo que comprende: tamoxifeno; taxol; metotrexato; compuestos biológicos; anticuerpos; factores de crecimiento; y linfocinas.
- 30 8. El uso de meta-arsenito de sodio para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad neoplásica metastásica en un paciente.
9. El uso de meta-arsenito de sodio de acuerdo con la reivindicación 8, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de metástasis ósea en un paciente.
- 35 10. El uso de meta-arsenito de sodio de acuerdo con la reivindicación 8, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un tumor pulmonar metastásico en un paciente.
- 40 11. El uso de meta-arsenito de sodio de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en el que dicho meta-arsenito de sodio es adecuado para que sea administrado por vía oral.
12. El uso de meta-arsenito de sodio de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en el que dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de una enfermedad neoplásica metastásica en combinación con otros tratamientos.
- 45 13. El uso de meta-arsenito de sodio de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicho otro tratamiento es una quimioterapia.
14. El uso de meta-arsenito de sodio de acuerdo con la reivindicación 13, en la que dicha quimioterapia se selecciona del grupo que comprende: tamoxifeno; taxol; metotrexato; compuestos biológicos; anticuerpos; factores de crecimiento; y linfocinas.