

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 690**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48	(2006.01)	B82Y 5/00	(2011.01)
A61K 31/166	(2006.01)		
A61K 47/10	(2006.01)		
A61K 47/12	(2006.01)		
A61K 47/18	(2006.01)		
A61K 47/26	(2006.01)		
A61K 47/48	(2006.01)		
A61K 9/107	(2006.01)		
A61K 9/00	(2006.01)		
A61K 9/16	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2008 E 08727771 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2012 EP 2121139**

54 Título: **Formulaciones para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

16.01.2007 US 880755 P

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

14.02.2013

73 Titular/es:

**BIPAR SCIENCES, INC. (100.0%)
55 Corporate Drive
Bridgewater NJ 08807 , US**

72 Inventor/es:

**OSSOVSKAYA, VALERIA;
LI, LINGYUN y
SHERMAN, BARRY**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 395 690 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

Formulaciones para el tratamiento del cáncer.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones útiles en el tratamiento de cánceres, enfermedades víricas, y otras patologías. Específicamente, la invención se refiere a formulaciones que facilitan el uso y la biodisponibilidad de compuestos de nitrobenzamida aromáticos.

Antecedentes de la invención

10 El cáncer es una grave amenaza para la sociedad moderna. Los crecimientos cancerosos malignos, debido a sus características específicas, suponen graves desafíos para la medicina moderna. Sus características incluyen una proliferación celular incontrolable que tiene como resultado el crecimiento sin regulación del tejido maligno, una capacidad de invadir tejidos locales e incluso lejanos, ausencia de diferenciación, ausencia de síntomas detectables y, más significativamente, la ausencia de una terapia y prevención eficaces.

15 El cáncer puede desarrollarse en cualquier tejido de cualquier órgano a cualquier edad. La etiología del cáncer no está definida claramente, pero ciertos mecanismos tales como las susceptibilidad genética, trastornos de ruptura de cromosomas, virus, factores ambientales y trastornos inmunológicos se han asociado con el crecimiento y la transformación de células malignas. El cáncer incluye una gran categoría de situaciones médicas, que afecta a millones de individuos en todo el mundo. Las células cancerosas pueden aparecer casi en cualquier órgano y/o tejido del cuerpo. El cáncer se desarrolla cuando las células en una parte del cuerpo empiezan a crecer o a diferenciarse fuera de control. Todos los tipos de cáncer empiezan con el crecimiento de células anómalas fuera de control.

20 Hay muchos tipos de cánceres, que incluyen el cáncer de mama, de pulmón, de ovario, de vejiga, de próstata, pancreático, cervical y la leucemia. Actualmente, algunos de los tratamientos principales disponibles son la cirugía, radioterapia y quimioterapia. La cirugía con frecuencia es una medida drástica y puede tener consecuencias graves. Por ejemplo, todos los tratamientos para el cáncer de ovario pueden producir infertilidad. Algunos tratamientos para el cáncer cervical y el cáncer de vejiga pueden producir infertilidad y/o disfunción sexual. Los procedimientos quirúrgicos para tratar el cáncer pancreático pueden producir una eliminación parcial o total del páncreas y pueden acarrear riesgos significativos para el paciente. La cirugía del cáncer de mama invariablemente implica la eliminación de parte o de la mama entera. Algunos procedimientos quirúrgicos para el cáncer de próstata llevan asociado el riesgo de incontinencia urinaria e impotencia. Los procedimientos para los pacientes con cáncer de pulmón a menudo tienen un dolor postoperatorio significativo ya que las costillas tienen que cortarse para permitir el acceso y la extracción del tejido pulmonar canceroso. Además, los pacientes que tienen cáncer de pulmón y otra enfermedad pulmonar, tal como un enfisema o bronquitis crónica, típicamente experimentan una mayor dificultad de respiración después de la cirugía.

25 La radioterapia tiene la ventaja de destruir las células cancerosas, pero también daña el tejido no canceroso al mismo tiempo. La quimioterapia implica la administración de diversos fármacos anticancerosos a un paciente, pero a menudo va acompañada por efectos secundarios adversos.

30 En todo el mundo, a más de 10 millones de personas se les diagnostica cáncer cada año y se estima que este número crecerá hasta 15 millones de casos nuevos cada año en 2020. El cáncer produce seis millones de muertes cada año o 12% de las muertes de todo el mundo. Sigue existiendo la necesidad de métodos que puedan tratar el cáncer. Estos métodos pueden proporcionar la base de composiciones farmacéuticas útiles en la prevención y tratamiento del cáncer en los seres humanos y otros mamíferos.

35 Las infecciones víricas también son una grave amenaza para la salud humana en todo el mundo. Las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) conocidas como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), actualmente constituyen un riesgo para la salud en todo el mundo. Las infecciones por el VIH casi siempre son fatales debido al debilitamiento de la inmunorresistencia, que conduce a la aparición de infecciones oportunistas, malignidades y lesiones neurológicas.

40 No hay un tratamiento eficaz para el SIDA distinto del tratamiento de las infecciones oportunistas, neoplasmas y otras complicaciones. Los fármacos citostáticos (AZT) y antivirales (aciclovir) disponibles son extremadamente tóxicos y producen reacciones adversas severas.

De esta manera, sería muy deseable disponer de un tratamiento eficaz y no tóxico de las enfermedades víricas, en particular el SIDA.

45 El virus herpes simplex de tipo 1 y 2 también produce infecciones muy extendidas. Pueden aparecer en pacientes con SIDA como una de las infecciones oportunistas. La cepa de HSV de tipo 1 (HSV-1) comúnmente produce herpes labial en los labios, y queratitis, una inflamación de la córnea. El HSV de tipo 2 normalmente se localiza en o alrededor del área genital y generalmente se transmite principalmente por contacto directo con la llaga o con las lesiones herpéticas. El HSV-2 se ha relacionado con el desarrollo de cáncer de útero.

El virus herpes simplex es muy infeccioso y se transmite rápida y fácilmente por contacto. No hay terapia específica para esta infección vírica extremadamente dolorosa. El tratamiento actual de las infecciones por el HSV está limitado principalmente a la administración sistémica de los fármacos antivirales mencionados anteriormente con los efectos secundarios adversos correspondientes.

- 5 Los agentes antivirales usados para el tratamiento por el HSV son inhibidores no selectivos de la replicación del HSV que también afectan a la replicación de las células normales. Por lo tanto, cuando se usan en dosis suficientemente grandes como para inactivar todos los herpesvirus activos latentes en los ganglios sensoriales, estos compuestos también pueden ser muy perjudiciales para la replicación del ADN en la célula hospedadora.

De esta manera, sería ventajoso disponer de un tratamiento no tóxico para las infecciones por el HSV.

- 10 El citomegalovirus (CMV), una coinfección peligrosa del VIH, es un grupo de virus muy infecciosos que tienen predisposición a permanecer latentes en el ser humano. Los CMV son muy comunes entre la población adulta y hasta 90% de los adultos se han expuesto y han experimentado infecciones por CMV. Los CMV normalmente están presentes en fluidos corporales tales como sangre, linfa, saliva, orina, heces, leche, etc. Las infecciones por el CMV pueden producir aborto, muerte fetal, muerte postnatal por hemorragia, anemia o lesiones graves hepáticas o en el SNC. Son particularmente peligrosas las infecciones por el CMV que afectan a los pacientes con SIDA, donde el CMV puede producir complicaciones pulmonares, gastrointestinales o renales. No hay terapia específica para los CMVs. A diferencia del HSV, el CMV es resistente al aciclovir y a otros fármacos antivirales conocidos.

De esta manera, sería extremadamente ventajoso disponer de un fármaco que inhibiera de forma eficaz las infecciones por el CMV.

- 20 Se ha identificado una serie de fármacos antitumorales y antivirales. Estos fármacos incluyen compuestos nitro y nitroso y sus metabolitos, que son el objeto de la Patente de Estados Unidos N° 5.464.871, expedida el 7 de noviembre de 1995 titulada "Aromatic Nitro and Nitroso Compounds and their Metabolites Useful as Anti-viral and Anti-tumor Agents" ("Compuestos Nitro y Nitroso Aromáticos y sus Metabolitos Útiles como Agentes Anti-virales y Anti-tumorales"), Patente N° 5.670.518 expedida el 23 de septiembre de 1997 titulada "Aromatic Nitro and Nitroso Compounds and their Metabolites Useful as Anti-viral and Anti-tumor Agents" (Compuestos Nitro y Nitroso Aromáticos y sus Metabolitos Útiles como Agentes Anti-virales y Anti-tumorales"), Patente N° 6.004.978 expedida el 21 de diciembre de 1999 titulada "Methods of Treating Cancer with Aromatic Nitro and Nitroso Compounds and their Metabolites" ("Métodos para Tratar Cánceres con Compuestos Nitro y Nitroso Aromáticos y sus Meabolitos"). El uso de los compuestos se ha descrito en la técnica como útil para tratar adenocarcinomas de la glándula mamaria, carcinomas del conducto de la glándula mamaria, leucemia linfocítica, sarcoma de Kaposi en pacientes inmunodeprimidos con SIDA, y crecimientos neoplásicos tales como linfoma no Hodgkin y linfomas primarios.

- Aunque se ha demostrado que los compuestos de nitrobenzamida son agentes antitumorales y antivirales útiles, los compuestos tienden a ser poco solubles en agua. Para maximizar la biodisponibilidad de un compuesto, a menudo es deseable que el compuesto tenga una buena solubilidad en una solución acuosa. La mayor solubilidad en solución acuosa puede aumentar la biodisponibilidad para muchos modos de administración del compuesto incluyendo inyección, ingestión oral o administración transdérmica, debido a la naturaleza acuosa de la sangre y otros fluidos corporales acuosos.

Sumario de la invención

- 40 De modo general, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el nitro compuesto 4-yodo-3-nitrobenzamida ("Compuesto (Ia)" / "BA") a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en las reivindicaciones 1 y 8. De modo más concreto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el nitro compuesto 4-yodo-3-nitrobenzamida ("Compuesto (Ia)" / "BA") o una sal del mismo y una ciclodextrina. La formulación más preferida es una con 25% de beta-ciclodextrina y fosfato 10 mM a pH 7,4.

- 45 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden usarse para tratar diversos cánceres, incluyendo leucemia, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer pancreático y cáncer cervical, así como otros tipos de cánceres descritos en la presente memoria.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden usarse como agentes antivirales contra diversos virus incluyendo el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus herpes simplex (HSV) y citomegalovirus (CMV).

- 50 Una composición de la invención puede ser una combinación de dos o más compuestos descritos en la presente memoria y/o una combinación de dos o más formas de un compuesto descrito en la presente memoria. Una composición farmacéutica de la invención puede ser una composición adecuada para administración a un sujeto.

Breve descripción de los dibujos

Las nuevas características de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención haciendo referencia a la siguiente

descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos de los cuales:

La Figura 1 proporciona en forma de gráfico la solubilidad de la 4-yodo-3-nitrobenzamida en agua frente a la concentración de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBCD; también denominada en la presente memoria "HP β CD").

5 Descripción detallada de la invención

Una composición farmacéutica que comprende BA, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una ciclodextrina que comprende una o más de: hidroxipropil- β -ciclodextrina y sulfobutil éter- β -ciclodextrina.

La composición es para tratar una condición seleccionada de cáncer, y una afección vírica.

En algunas realizaciones, el cáncer es un miembro del grupo que consiste en cáncer cortical suprarrenal, cáncer anal, anemia aplásica, cáncer de conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer óseo, metástasis ósea, tumores del SNC, cáncer del SNC periférico, cáncer de mama, enfermedad de Castleman, cáncer cervical, linfoma no Hodgkin infantil, cáncer de colon y recto, cáncer endometrial, cáncer de esófago, familia de tumores de Ewing, cáncer de ojo, cáncer de la vesícula biliar, tumores carcinoides gastrointestinales, tumores estromáticos gastrointestinales, enfermedad trofoblástica gestacional, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, cáncer renal, cáncer laríngeo e hipofaríngeo, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia en niños, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, cáncer hepático, cáncer de pulmón, tumores carcinoides de pulmón, linfoma no Hodgkin, cáncer de mama masculino, mesotelioma maligno, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, cáncer de la cavidad nasal y paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer de la cavidad oral y orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de pene, tumor de pituitaria, cáncer de próstata, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándula salivar, sarcoma (cáncer de tejido blando en adultos), cáncer cutáneo melanoma, cáncer cutáneo no melanoma, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenstrom y cánceres de origen vírico. En algunas realizaciones, la formulación es una formulación oral, tal como un comprimido o cápsula. En algunas realizaciones, la formulación es una formulación parenteral, tal como en caso de inyección intravenosa o intraperitoneal.

En algunas realizaciones, la solubilidad de BA es al menos aproximadamente 1,5 veces la solubilidad de ese compuesto en agua pura. En algunas realizaciones, la solubilidad del compuesto es al menos aproximadamente 2 veces la solubilidad de ese compuesto en agua pura. En algunas realizaciones, la solubilidad del compuesto es al menos aproximadamente 5 veces la solubilidad de ese compuesto en agua pura. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 10 veces la solubilidad de ese compuesto en agua pura. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 50 veces la solubilidad de ese compuesto en agua pura.

Definiciones

"Compuesto(s) de nitrobenzamida" significa 4-yodo-3-nitrobenzamida ("Compuesto (Ia)" / "BA").

"Solubilidad" generalmente significa la cantidad de un compuesto disuelto en un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen disolventes acuosos y no acuosos.

Un compuesto se "disuelve" cuando está "en solución", y no se separa espontáneamente de la solución para formar una fase separada. Para disolverse, el compuesto no necesita disociarse completamente a nivel molecular, sino que debe permanecer en solución para ser eficaz en el tratamiento de una enfermedad o afección. Un compuesto disuelto puede estar presente en forma micelar, emulsionada o liposomal. Una solución con un compuesto disuelto generalmente será transparente.

"Baja solubilidad" significa una pequeña cantidad de compuesto disuelto en un disolvente. Baja solubilidad no es un término absoluto, sino que depende de la cantidad del compuesto que se necesita para el tratamiento eficaz de una enfermedad o afección. Un compuesto será poco soluble si su solubilidad es menor de lo que se desea para un tratamiento eficaz de una enfermedad o afección.

"Mayor solubilidad" significa mayor solubilidad que para el compuesto de nitrobenzamida solo.

El término "tratamiento" y sus equivalentes gramaticales, como se usan en la presente memoria, incluyen intentar conseguir un efecto terapéutico beneficioso y/o un efecto profiláctico beneficioso. Por efecto terapéutico beneficioso se entiende la erradicación o mejoría del trastorno subyacente a tratar. Por ejemplo, en un paciente con cáncer, un efecto terapéutico beneficioso incluye la erradicación o mejoría del cáncer subyacente. Además, se consigue un efecto terapéutico beneficioso con la erradicación o mejoría de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de tal forma que se observe una mejoría en el paciente, independientemente del hecho de que el paciente pueda seguir padeciendo el trastorno subyacente. Para un efecto profiláctico beneficioso, puede administrarse una composición de la invención a un paciente con riesgo de desarrollar cáncer, o a un paciente que notifica uno o más

de los síntomas fisiológicos de dichas afecciones, aunque no se haya realizado el diagnóstico de la afección.

5 Una mayor solubilidad en agua puede ser útil porque muchos fluidos corporales tales como la sangre están basados en agua (son acuosos) y, por lo tanto, un fármaco más soluble en agua puede tener mayor biodisponibilidad. Aunque la solubilidad exacta de un compuesto en agua pura no es igual que en una solución acuosa tal como la sangre, la solubilidad de una composición en agua pura a menudo es una buena indicación de la solubilidad en otras soluciones acuosas.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de nitrobenzamida que tienen mayor solubilidad en agua.

10 En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica de la invención tendrá una solubilidad de benzamida aromática en una solución acuosa mayor de 1,5 veces la solubilidad del compuesto de benzamida aromático en agua pura; preferiblemente, la solubilidad es más de 2 veces mayor, más preferiblemente la solubilidad es más de 5 veces mayor, incluso más preferiblemente la solubilidad es más de 10 veces mayor, y aún más preferiblemente la solubilidad es más de 50 veces mayor.

15 Aunque en general se desea una alta solubilidad del fármaco, los especialistas en la técnica apreciarán que hay otras consideraciones para crear una composición farmacéutica tales como viscosidad, estabilidad, toxicidad potencial, etc., que pueden producir una composición con menor solubilidad que sea más deseable para una terapia o método de administración particular siempre que la cantidad de fármaco disponible sea suficiente para la aplicación. La presente invención permite al formulador farmacéutico la capacidad de optimizar estos factores.

20 La presente invención proporciona el uso de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de nitrobenzamida para el tratamiento de diversos cánceres, incluyendo leucemia, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer pancreático y cáncer cervical, así como otros tipos de cáncer tales como otros cánceres de mama incluyendo un carcinoma ductal en una glándula mamaria, otras formas de leucemia incluyendo leucemia promielocítica aguda en sangre periférica, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer pancreático, y cáncer cervical, así como otros tipos de cáncer descritos en la presente memoria.

25 Se ha notificado que los compuestos de nitrobenzamida tiene citotoxicidad selectiva sobre células cancerosas malignas pero no sobre células cancerosas no malignas. Véase Rice et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7703-7707 (1992). En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentar toxicidad más selectiva hacia células tumorales que hacia células no tumorales.

30 Se ha notificado que la tumorigenicidad de los compuestos de nitrobenzamida y nitrosobenzamida se aumenta cuando se coadministra butionina sulfoximina BSO a las células cancerosas. Véase Mendeleyev et al., Biochemical Pharmacol. 50(5):705-714 (1995). La butionina sulfoximina (BSO) inhibe la gamma-glutamylcisteina sintetasa, una enzima clave en la biosíntesis del glutatión, que es responsable en parte de la resistencia celular a la quimioterapia. Véase Chen et al., Chem Biol Interact. 24 de abril;111-112: 263-75 (1998). La invención también proporciona compuestos farmacéuticos útiles para tratar cánceres por medio de la administración de un compuesto de nitrobenzamida en combinación con BSO.

35 Las ciclodextrinas son carbohidratos cíclicos que proceden del almidón. Las ciclodextrinas no modificadas difieren por el número de unidades de glucopiranosas unidas entre sí en la estructura cilíndrica. Las ciclodextrinas parentales contienen 6, 7 u 8 unidades de glucopiranosas y se denominan ciclodextrina alfa, beta y gamma respectivamente. Cada subunidad de ciclodextrina tiene grupos hidroxilo secundarios en las posiciones 2 y 3 y un grupo hidroxilo primario en la posición 6. Las ciclodextrinas pueden representarse como conos truncados huecos con superficies exteriores hidrófilas y cavidades interiores hidrófobas. En soluciones acuosas, estas cavidades hidrófobas proporcionan un refugio para los compuestos orgánicos hidrófobos, que pueden ajustar la totalidad o parte de su estructura en esas cavidades. Este proceso, conocido como formación de complejos de inclusión, puede producir una mayor solubilidad acuosa aparente y estabilidad para el fármaco complejoado.

40 La modificación química de las ciclodextrinas parentales (normalmente en los restos hidroxilo) ha dado como resultado derivados con una seguridad algunas veces mejorada mientras que se retiene o mejora la capacidad de complejación de la ciclodextrina. Algunos derivados preferidos de las ciclodextrinas son; Los 2-hidroxipropil derivados, v.g. hidroxipropil-β-ciclodextrina (Kleptose® de Roquette) (HPBCD) y los derivados de sulfoalquil éter (SAE-CDs), v.g. sulfobutil éter- β-ciclodextrina (Captisol® de Cydex) (SBEB CD).

45 Los SAE-CD son una clase de ciclodextrinas cargadas negativamente, que varían en la naturaleza del espaciador alquilo, la forma de sal, el grado de sustitución y la ciclodextrina parental de partida.

50 El sustituyente sulfobutil éter aniónico mejora espectacularmente la solubilidad acuosa de la ciclodextrina parental. La formación de complejos no covalentes reversibles de fármacos con la ciclodextrina Captisol® generalmente proporciona una mayor solubilidad y estabilidad de los fármacos en soluciones acuosas.

La relación de pesos preferida entre una ciclodextrina y el compuesto (Ia) es de 1:100 a 5.000:1. Una formulación

preferida es 1 g de BA para 25 g de ciclodextrina. Lo más preferido es aproximadamente 25% de ciclodextrina. Además, también es adecuado 40% de ciclodextrina.

5 Los tensioactivos son compuestos que tienen propiedades tensioactivas. Los tensioactivos son moléculas anfífilas que se fabrican por procesos químicos o se purifican a partir de fuentes o procesos naturales. Pueden ser aniónicos, catiónicos, no iónicos y zwitteriónicos. Se describen tensioactivos típicos en Emulsions: Theory and Practice, Paul Becher, Robert E. Krieger Publishing, Malabar, Fla., 1965; Pharmaceutical Dosage Forms: Dispersed Systems Vol. I, Martin M. Rigear, Surfactants y en la Patente de Estados Unidos N° 5.595.723.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden tensioactivos pueden producir emulsiones, suspensiones u otras preparaciones, por ejemplo, puede usarse preparaciones liposomales. Con respecto a las preparaciones liposomales, puede usarse cualquier método conocido para preparar liposomas para el tratamiento de una afección. Véase, por ejemplo, Bangham et al., J. Mol. Biol, 23: 238-252 (1965) y Szoka et al., Proc. Natl Acad. Sci 75: 4194-4198 (1978). También pueden unirse ligandos a los liposomas para dirigir estas composiciones a sitios de acción particulares. Los tensioactivos de la presente invención también pueden ser un agente humectante, (por ejemplo, lecitina, lisolecitina y/o un alcohol graso de cadena larga).

15 Un grupo de tensioactivos preferidos para la invención son tensioactivos no iónicos. Son ejemplos de tensioactivos no iónicos útiles Poloxámeros o plurónicos, que son copolímeros de bloque sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno que tienen la estructura general:



20 Las siguientes variantes basadas en los valores de a y b están disponibles en el mercado en BASF Performance Chemicals (Parsippany, N.J.) con el nombre comercial Pluronic y consisten en el grupo de tensioactivos denominados por la CTFA (asociación de cosméticos, artículos de tocador y fragancias) con los nombres Poloxámero 108, 188, 217, 237, 238, 288, 338, 407, 101, 105, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 212, 231, 282, 331, 401, 402, 185, 215, 234, 235, 284, 333, 334, 335 y 403. Para los poloxámeros usados más comúnmente 124, 188, 237, 338 y 407 los valores de a y b son 12/20, 79/28, 64/37, 141/44 y 101/56, respectivamente.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden comprender el tensioactivo Solutol HS-15 que es un hidroxistearato de polietilenglicol 660 fabricado por BASF.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también comprenden tensioactivos seleccionados entre el grupo de tensioactivos no iónicos incluyendo, sin limitación, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitán tales como Polisorbatos 20, 60 y 80; alquil éteres de polioxietileno tales como Brij (por ejemplo, BRIJ 97 o BRIJ 98 de ICI Surfactants, Cremofor (tales como Cremofor RH o Cremofor EL), Volpo (por ejemplo VOLPO 10 y VOLPO 20 de Croda, Inc.,) y equivalentes de los mismos.

35 Equilibrio hidrófilo-lipófilo: Una fórmula empírica usada para clasificar los tensioactivos. Su valor varía de 1 a 45 y en el caso de los tensioactivos no iónicos de aproximadamente 1 a 20. En general, para los tensioactivos lipofílicos el HLB es menor de 10 y para los hidrófilos el HLB es mayor de 10. Las formulaciones adecuadas incluyen Polisorbato 80 y 20 al 100% y 10%, soluciones de cremofor al 10% y Solutol al 25% y 30%.

Son tensioactivos preferidos para la presente invención monooleato de polietileno-sorbitán (Polisorbato 80), monolaurato de polioxietileno [20] sorbitán (Polisorbato 20), Cremofor EL (BASF), Cremofor RH40 (BASF), Poloxámero 118 y Solutol HS-15 (BASF).

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también puede comprender codisolventes. Los codisolventes son al menos parcialmente miscibles con agua y pueden producir una mayor solubilidad del compuesto de nitrobenzamida.

En una realización preferida, el codisolvente comprende etanol, glicofurol, glicerina formal, alcohol bencílico, PEG 400, propilenglicol o N, N-dimetil acetamida (DMA).

45 La relación de pesos preferida entre codisolvente y compuesto (la) en la composición farmacéutica es de 1:100 a 10.000:1. El intervalo más preferido es de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 1:250.

Es deseable que las composiciones farmacéuticas de la invención sean biocompatibles, lo que significa que sean capaces de realizar funciones dentro o sobre un organismo vivo de una manera aceptable, sin toxicidad indebida o efectos fisiológicos o farmacológicos indeseados.

50 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender mezclas de solubilizantes incluyendo combinaciones de ciclodextrinas, tensioactivos y/o codisolventes. Estas mezclas pueden comprender ciclodextrinas y tensioactivos, ciclodextrinas y codisolventes, y mezclas de ciclodextrinas, tensioactivos y codisolventes. Las composiciones también pueden comprender mezclas de cada uno de los tipos de solubilizante tales como más de un tipo de ciclodextrina, más de un tipo de tensioactivo y/o más de un tipo de codisolvente.

Formulaciones, Vías de Administración y Dosis Eficaces.

Otro aspecto de la invención es el uso de las composiciones farmacéuticas como un tratamiento antiviral o antitumoral. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden proporcionarse como un profármaco y/o pueden dejarse interconvertir en una forma de nitrosobenzamida in vivo después de la administración. Es decir, la forma de nitrosobenzamida y/o la forma de nitrosobenzamida, o sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse para desarrollar una formulación para uso en la presente invención. Además, en algunas realizaciones, el compuesto puede usarse en combinación con uno o más compuestos distintos en una o más formas de dosificación distintas. Por ejemplo, una formulación puede comprender tanto el compuesto de nitrosobenzamida como formas ácidas, en proporciones particulares, dependiendo de las potencias relativas de cada uno y de la indicación para la que se administran. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden combinar con otros ingredientes activos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa las sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos usados en la presente invención, y que no son indeseables desde el punto de vista biológico o desde otro punto de vista. Por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable no interfiere con el efecto beneficioso del compuesto de la invención para tratar un cáncer o un virus.

Son sales típicas las de los iones inorgánicos tales como, por ejemplo, iones de sodio, potasio, calcio y magnesio. Estas sales incluyen sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Además, si los compuestos usados en la presente invención contienen un grupo carboxi u otro grupo ácido, pueden convertirse en una sal de adición farmacéuticamente aceptable con bases inorgánicas u orgánicas. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, amoníaco, ciclohexilamina, dicitohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

Para la inyección, los inhibidores de la presente invención se formulan en soluciones acuosas, preferiblemente con tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Estas composiciones también pueden incluir uno o más excipientes, por ejemplo, conservantes, solubilizantes, cargas, lubricantes, estabilizantes, albúmina y similares. En la técnica se conocen métodos de formulación, por ejemplo, como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, última edición, Mack Publishing Co., Easton, PA.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están presentes en una cantidad eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para conseguir el efecto beneficioso terapéutico y/o profiláctico en al menos uno de los cánceres descritos en la presente memoria. La cantidad real eficaz para una aplicación particular dependerá de la afección o afecciones a tratar, el estado del sujeto, la formulación y la vía de administración, así como otros factores conocidos por los especialistas en la técnica. La determinación de una cantidad eficaz de un compuesto de nitrosobenzamida está bien dentro de las capacidades de los especialistas en la técnica a la luz de la descripción de la presente memoria y se determinará usando técnicas de optimización rutinarias.

Uso terapéutico de inhibidores de PARP**Tipos de cáncer**

La invención es útil para el tratamiento de varios cánceres o tumores específicos. Por ejemplo, los tipos de cáncer incluyen cáncer cortical suprarrenal, cáncer anal, anemia aplásica, cáncer de conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer óseo, metástasis ósea, tumores cerebrales del SNC en adultos, tumores cerebrales del SNC en niños, cáncer de mama, enfermedad de Castleman, cáncer cervical, linfoma no Hodgkin infantil, cáncer de colon y recto (colorrectal), cáncer endometrial, cáncer de esófago, familia de tumores de Ewing, cáncer de ojo, cáncer de la vesícula biliar, tumores carcinoides gastrointestinales, tumores estromáticos gastrointestinales, enfermedad trofoblástica gestacional, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, cáncer renal, cáncer laríngeo e hipofaríngeo, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia en niños, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, cáncer hepático, cáncer de pulmón, tumores carcinoides de pulmón, linfoma no Hodgkin, cáncer de mama masculino, mesotelioma maligno, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, cáncer de la cavidad nasal y paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer de la cavidad oral y orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de pene, tumor de pituitaria, cáncer de próstata, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándula salivar, sarcoma (cáncer de tejido blando en adultos), cáncer cutáneo melanoma, cáncer cutáneo no melanoma, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenstrom, cánceres de origen vírico y cánceres asociados con virus.

El carcinoma de la glándula tiroides es la malignidad más común del sistema endocrino. El carcinoma de la glándula tiroides incluye tumores diferenciados (papilares o foliculares) y tumores poco diferenciados (medulares o anaplásicos). Los carcinomas de la vagina incluyen carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, melanoma y sarcoma. El cáncer testicular se divide en general en los tipos de seminoma y no seminoma.

Los timomas son tumores epiteliales del timo que pueden o no estar infiltrados extensivamente por linfocitos no

neoplásicos. El término timoma se usa habitualmente para describir neoplasmas que no muestran una atipia manifiesta del componente epitelial. Un tumor epitelial tímico que presenta atipia citológica bien definida y características histológicas que ya no son específicas del timo se conoce como carcinoma tímico (también conocido como timoma de tipo C).

5 Las composiciones proporcionadas por la invención se pueden administrar en combinación con otras terapias. La elección de la terapia que puede coadministrarse con las composiciones de la invención dependerá, en parte, de la afección a tratar. Por ejemplo, para tratar la leucemia mieloide aguda, puede usarse el compuesto de benzamida en combinación con radioterapia, terapia con anticuerpos monoclonales, quimioterapia, trasplante de médula ósea, terapia génica, inmunoterapia o una combinación de las mismas.

10 **Cáncer de Mama**

En un aspecto, la invención se usa para tratar un cáncer de mama, preferiblemente un carcinoma ductal en tejido ductal en una glándula mamaria.

Existen varios tipos de cáncer de mama que pueden tratarse con las composiciones proporcionadas por la invención. Un carcinoma lobular in situ y un carcinoma ductal in situ son cánceres de mama que se han desarrollado en los lóbulos y conductos, respectivamente, pero no se han extendido al tejido graso que rodea a la mama o a otras áreas del cuerpo. 15 Los carcinomas lobulares y ductales infiltrantes (o invasivos) son cánceres que se han desarrollado en los lóbulos y conductos, respectivamente, y se han extendido al tejido graso de la mama y/u otras partes del cuerpo. Otros cánceres de la mama que se beneficiarían por el tratamiento por medio de las composiciones proporcionadas por la invención son carcinomas medulares, carcinomas coloides, carcinomas tubulares y cáncer de mama inflamatorio.

20 Los tratamientos disponibles para los pacientes con cáncer de mama son cirugía, inmunoterapia, radioterapia, quimioterapia, terapia endocrina o una combinación de las mismas. La lumpectomía y mastectomía son dos procedimientos quirúrgicos posibles disponibles para los pacientes con cáncer de mama

La quimioterapia utiliza agentes antitumorales para impedir que las células cancerosas se multipliquen, invadan, metastaticen y maten a un paciente. Se dispone de varios fármacos para tratar el cáncer de mama, incluyendo fármacos 25 citotóxicos tales como doxorubicina, ciclofosfamida, metotrexato, paclitaxel, tiotepa, mitoxantrona, vincristina o combinaciones de los mismos. La terapia endocrina puede ser un tratamiento eficaz donde el tejido de mama que queda conserva la sensibilidad endocrina. Los agentes administrados para esta terapia incluyen tamoxifeno, acetato de megestrol, aminoglutetimida, fluoximesterona, leuprolida, goserelina y prednisona.

30 Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para los pacientes con cáncer de mama, por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y cirugía, radioterapia, quimioterapia o terapia endocrina.

Cáncer de ovario

En otro aspecto, la invención se usa para tratar el cáncer de ovario, incluyendo tumores de ovario epiteliales. Preferiblemente, la invención proporciona una composición para tratar un cáncer de ovario seleccionado entre los 35 siguientes: un adenocarcinoma del ovario y un adenocarcinoma que ha migrado desde el ovario a la cavidad abdominal. La cirugía, inmunoterapia, quimioterapia, terapia hormonal, radioterapia o una combinación de las mismas son posibles tratamientos disponibles para el tratamiento de cáncer de ovario. Algunos procedimientos quirúrgicos posibles incluyen aterectomía y una ooforectomía unilateral o bilateral y/o una salpingectomía unilateral o bilateral.

40 Los fármacos anticancerosos que pueden usarse incluyen ciclofosfamida, etopósido, altretamina e ifosfamida. Puede usarse terapia hormonal con el fármaco tamoxifeno para reducir los tumores de ovario. La radioterapia puede ser radioterapia externa y/o braquiterapia.

45 Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para los pacientes con cáncer de ovario, por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia endocrina o una combinación de las mismas.

Cáncer Cervical

En otro aspecto, la invención se usa para tratar el cáncer cervical, preferiblemente un adenocarcinoma en el epitelio del cuello del útero. Existen dos tipos principales de este cáncer: carcinoma de células escamosas y adenocarcinomas. El primero constituye aproximadamente 80-90% de todos los cánceres cervicales y se desarrolla donde se une el 50 ectocervix (parte más próxima a la vagina) y el endocervix (parte más próxima al útero). El último se desarrolla en las células de las glándulas que producen moco del endocervix. Algunos cánceres cervicales tienen características de estos dos tipos y se denominan carcinomas adenoescamosos o carcinomas mixtos.

Los tratamientos principales disponibles para el cáncer cervical son cirugía, inmunoterapia, radioterapia y quimioterapia.

5 Algunas posibles opciones quirúrgicas son criocirugía, una histerectomía y una histerectomía radical. La radioterapia para los pacientes de cáncer cervical incluye radioterapia externa o braquiterapia. Los fármacos anticancerosos que pueden administrarse como parte de la quimioterapia para tratar el cáncer cervical incluyen cisplatino, carboplatino, hidroxiaurea, irinotecán, bleomicina, vincristina, mitomicina, ifosfamida, fluorouracilo, etopósido, metotrexato y combinaciones de los mismos.

Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para los pacientes con cáncer cervical, por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia endocrina o una combinación de las mismas.

10 **Cáncer de Próstata**

15 En otro aspecto, la invención se usa métodos para tratar el cáncer de próstata, preferiblemente un cáncer de próstata seleccionado entre los siguientes: un adenocarcinoma o un adenocarcinoma que ha migrado al hueso. El cáncer de próstata se desarrolla en los hombres en la próstata, que rodea la primera parte de la uretra. La próstata tiene varios tipos celulares pero 99% de los tumores son adenocarcinomas que se desarrollan en las células glandulares responsables de generar el fluido seminal.

20 La cirugía, inmunoterapia, radioterapia, criocirugía, terapia hormonal y quimioterapia son algunos tratamientos disponibles para los pacientes con cáncer de próstata. Los posibles procedimientos quirúrgicos para tratar el cáncer de próstata incluyen prostatectomía retropúbica radical, una prostatectomía perineal radical y una prostatectomía radical laparoscópica. Algunas opciones de radioterapia son radiación externa incluyendo radioterapia conformacional tridimensional, radioterapia de intensidad modulada y radioterapia conformacional de rayos de protones. También está disponible la braquiterapia (implantación seminal o radioterapia intersticial) para el tratamiento del cáncer de próstata. La criocirugía es otro posible método para tratar células de cáncer de próstata localizadas.

25 Para tratar el cáncer de próstata puede usarse terapia hormonal, también denominada terapia de privación de andrógenos o terapia de supresión de andrógenos. Se dispone de varios métodos de esta terapia incluyendo una orquiectomía en la que los testículos, donde se produce 90% de los andrógenos, se extirpan. Otro método es la administración de análogos de la hormona de liberación de hormona luteinizante (LHRH) para reducir los niveles de andrógenos. Los análogos de LHRH disponibles incluyen leuprolida, goserelina, triptorelina e histrelina. También puede administrarse un antagonista de LHRH, tal como abarelix.

30 El tratamiento con un agente antiandrógenos que bloquea la actividad de los andrógenos en el cuerpo es otra terapia disponible. Estos agentes incluyen flutamida, bicalutamida y nilutamida. Esta terapia típicamente se combina con la administración de un análogo de LHRH o una orquiectomía, que se denomina bloqueo de andrógenos combinado (CAB).

35 La quimioterapia puede ser apropiada cuando un tumor de próstata se ha extendido al exterior de la glándula prostática y el tratamiento hormonal no es eficaz. Pueden administrarse fármacos anticancerosos tales como doxorubicina, estramustina, etopósido, mitoxantrona, vinblastina, paclitaxel, docetaxel, carboplatino y prednisona, para ralentizar el crecimiento del cáncer de próstata, reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida.

40 Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para los pacientes con cáncer de próstata, por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal o una combinación de las mismas.

Cáncer Pancreático

Algunas realizaciones se usan para tratar el cáncer pancreático, preferiblemente un cáncer pancreático seleccionado entre los siguientes: un carcinoma epitelioide en el tejido ductal pancreático y un adenocarcinoma en un conducto pancreático.

45 El tipo más común de cáncer pancreático es el adenocarcinoma, que aparece en el revestimiento del conducto pancreático. Los posibles tratamientos disponibles para el cáncer pancreático son cirugía, inmunoterapia, radioterapia y quimioterapia. Las posibles opciones de tratamiento quirúrgico incluyen una pancreatectomía distal o total y una pancreatectomía duodenectomía (procedimiento de Whipple).

50 La radioterapia puede ser una opción para los pacientes con cáncer pancreático, específicamente la radiación externa donde la radiación se enfoca sobre el tumor por una máquina exterior al cuerpo. Otra opción es la radiación con haces de electrones intraoperatoria administrada durante una operación

Puede usarse quimioterapia para tratar a los pacientes con cáncer pancreático. Los fármacos anticancerosos apropiados incluyen 5-fluorouracilo (5-FU), mitomicina, ifosfamida, doxorubicina, estreptozocina, clorozotocina y combinaciones de los mismos.

Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para los pacientes con cáncer pancreático, por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y cirugía, radioterapia o quimioterapia.

Cáncer de Vejiga

- 5 Algunas realizaciones se usan para para tratar el cáncer de vejiga, preferiblemente un carcinoma de células de transición en la vejiga urinaria. Los cánceres de vejiga son carcinomas uroteliales (carcinomas de células transicionales) o tumores en las células uroteliales que revisten la vejiga. Los demás casos de cánceres de vejiga son carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y cánceres de células pequeñas. Existen varios subtipos de carcinomas uroteliales dependiendo de si son no invasivos o invasivos y si son papilares o planos. Los tumores no invasivos están
- 10 en el urotelio, la capa más interna de la vejiga, mientras que los tumores invasivos se han extendido desde el urotelio a las capas más profundas de la pared muscular principal de la vejiga. Los carcinomas uroteliales papilares invasivos son proyecciones finas parecidas a dedos que se ramifican hacia el interior del centro hueco de la vejiga y también crecen hacia el exterior en la pared de la vejiga. Los tumores uroteliales papilares no invasivos crecen hacia el centro de la vejiga. Mientras que un tumor urotelial plano no invasivo (también denominado carcinoma plano in situ) está limitado a la
- 15 capa de las células más próximas a la parte hueca interior de la vejiga, un carcinoma urotelial plano invasivo invade la capa más profunda de la vejiga, particularmente la capa muscular.

Para tratar el cáncer de vejiga, puede aplicarse cirugía, radioterapia, inmunoterapia, quimioterapia o una combinación de las mismas. Algunas opciones quirúrgicas posibles son una resección transuretral, una cistectomía o una cistectomía radical. La radioterapia para el cáncer de vejiga puede incluir radiación externa y braquiterapia.

- 20 La inmunoterapia es otro método que puede usarse para tratar a un paciente con cáncer de vejiga. Típicamente, esto se realiza intravesicalmente, que es la administración de un agente de tratamiento directamente en la vejiga por medio de un catéter. Un método es el Bacillus Calmete-Guerin (BCG) donde algunas veces una bacteria usada en la vacunación contra la tuberculosis se administra directamente a la vejiga a través de un catéter. El cuerpo crea una respuesta inmune contra la bacteria, atacando de esta manera y destruyendo las células cancerosas.
- 25 Otro método de inmunoterapia es la administración de interferones, glicoproteínas que modulan la respuesta inmune. A menudo se usa interferón alfa para tratar el cáncer de vejiga.

Los fármacos anticancerosos que pueden usarse en quimioterapia para tratar el cáncer de vejiga incluyen titepa, metotrexato, vinblastina, doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel, carboplatino, cisplatino, ifosfamida, gemcitabina o combinaciones de los mismos.

- 30 Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para los pacientes con cáncer de vejiga, por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y cirugía, radioterapia, inmunoterapia, quimioterapia, o una combinación de las mismas.

Leucemia Mieloide Aguda

- 35 Algunas realizaciones se usan para tratar la leucemia mieloide aguda (AML), preferiblemente la leucemia promielocítica aguda en sangre periférica. La AML empieza en la médula ósea pero puede extenderse a otras partes del cuerpo incluyendo los ganglios linfáticos, hígado, bazo, sistema nervioso central y testículos. Es aguda, lo que significa que se desarrolla rápidamente y puede ser fatal si no se trata en unos pocos meses. La AML se caracteriza por células de médula ósea inmaduras, normalmente granulocitos y monocitos, que continúan reproduciéndose y acumulándose.
- 40 La AML puede tratarse por inmunoterapia, radioterapia, quimioterapia, trasplante de células madre de médula ósea o de sangre periférica o una combinación de los mismos. La radioterapia incluye radiación externa y puede tener efectos secundarios. Los fármacos anticancerosos que pueden usarse en quimioterapia para tratar la AML incluyen citarabina, antraciclina, antracenodiona, idarubicina, daunorubicina, idarubicina, mitoxantrona, tioguanina, vincristina, prednisona, etopósido o una combinación de los mismos.
- 45 Puede usarse una terapia con anticuerpos monoclonales para tratar a los pacientes con AML. Pueden unirse moléculas pequeñas o agentes químicos radiactivos a esos anticuerpos antes de la administración a un paciente para proporcionar una forma de destruir las células de leucemia en el cuerpo. Puede usarse el anticuerpo monoclonal gemtuzumab ozogamicina, que se une a CD33 en las células AML, para tratar a los pacientes con AML que no pueden tolerar los regímenes de quimioterapia previos.
- 50 Para tratar a pacientes con AML puede usarse trasplante de células madre de médula ósea o de sangre periférica. Algunos procedimientos de trasplante posibles son un trasplante alogénico o un trasplante autólogo.

Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para los pacientes con leucemia, por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y cirugía, radioterapia, quimioterapia o terapia de trasplante.

Hay otros tipos de leucemias que también pueden tratarse con las composiciones proporcionadas por la invención incluyendo, pero sin limitación, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas, mielodisplasia y trastornos mieloproliferativos.

Cáncer de Pulmón

5 Algunas realizaciones se usan para tratar el cáncer de pulmón. El tipo más común de cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), que supone aproximadamente 80-85% de los cánceres pulmonares y se divide en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y carcinomas no diferenciados de células grandes. El cáncer microcítico de pulmón supone 15-20% de los cánceres de pulmón.

10 Las opciones de tratamiento para el cáncer de pulmón incluyen cirugía, inmunoterapia, radioterapia, quimioterapia, terapia fotodinámica o una combinación de las mismas. Algunas opciones quirúrgicas posibles para el tratamiento de cáncer de pulmón son una resección segmental o en cuña, una lobectomía o una neumonectomía. La radioterapia puede ser radioterapia externa o braquiterapia.

15 Algunos fármacos anticancerosos que pueden usarse en quimioterapia para tratar el cáncer de pulmón incluyen cisplatino, carboplatino, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, vinorelbina, irinotecán, etopósido, vinblastina, gefitinib, ifosfamida, metotrexato o una combinación de los mismos. Puede usarse terapia fotodinámica (PDT) para tratar a los pacientes con cáncer de pulmón.

20 Las composiciones descritas en la presente memoria pueden proporcionar un efecto beneficioso para los pacientes con cáncer de pulmón, por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia fotodinámica o una combinación de las mismas.

Cáncer de Piel

25 Algunas realizaciones se usan para tratar cáncer de piel. Hay varios cánceres que empiezan en la piel. Los tipos más comunes son el carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas, que son cánceres de piel no melanoma. La queratosis actínica es una afección cutánea que algunas veces evoluciona hasta un carcinoma de células escamosas. Los cánceres de piel no melanoma rara vez se extienden a otras partes del cuerpo. El melanoma, la forma más rara de cáncer de piel, tiene mayor probabilidad de invadir tejidos cercanos y extenderse a otras partes del cuerpo. Se dispone de diferentes tipos de tratamiento para los pacientes con cáncer de piel no melanoma y melanoma y queratosis actínica incluyendo cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapia fotodinámica. Algunas opciones quirúrgicas posibles para el tratamiento del cáncer de piel son cirugía micrográfica de Mohs, escisión simple, electrodesecación y curetaje, criocirugía y cirugía láser. La radioterapia puede ser radioterapia externa o braquiterapia. Otros tipos de tratamiento que se están ensayando en ensayos clínicos son la terapia biológica o inmunoterapia, quimioinmunoterapia, quimioterapia tópica con fluorouracilo y terapia fotodinámica.

35 Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para los pacientes con cáncer de piel, por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia fotodinámica o una combinación de las mismas.

Cáncer de ojo, Retinoblastoma

40 Algunas realizaciones se usan para tratar el retinoblastoma ocular. El retinoblastoma es un tumor maligno de la retina. Aunque el retinoblastoma puede aparecer a cualquier edad, la mayoría de las veces se produce en niños pequeños, normalmente antes de los 5 años. El tumor puede estar únicamente en un ojo o en los dos ojos. El retinoblastoma normalmente se limita al ojo y no se extiende al tejido cercano o a otras partes del cuerpo. Las opciones del tratamiento que intentan curar al paciente y conservar la visión incluyen enucleación (cirugía para extraer el ojo), radioterapia, crioterapia, fotocoagulación, inmunoterapia, termoterapia y quimioterapia. La radioterapia puede ser radioterapia externa o braquiterapia.

45 Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para los pacientes con retinoblastoma ocular, por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y cirugía, radioterapia, crioterapia, fotocoagulación, termoterapia y quimioterapia, o una combinación de las mismas.

Cáncer de ojo, Melanoma Intraocular

50 Algunas realizaciones se usan para tratar el melanoma intraocular (ojo). El melanoma Intraocular, un cáncer raro, es una enfermedad en la que las células cancerosas se encuentran en la parte del ojo denominada úvea. La úvea incluye el iris, el cuerpo ciliar y el coroides. El melanoma intraocular aparece la mayoría de las veces en personas de mediana edad. Los tratamientos para el melanoma intraocular incluyen cirugía, inmunoterapia, radioterapia y terapia láser. La

cirugía es el tratamiento más común del melanoma intraocular. Algunas opciones quirúrgicas posibles son iridectomía, iridotrabeculectomía, iridociclectomía, coroidectomía, enucleación y exenteración orbital. La radioterapia puede ser radioterapia externa o braquiterapia. La terapia láser puede ser un haz intensamente potente de luz para destruir el tumor, termoterapia o fotocoagulación.

- 5 Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para los pacientes con melanoma intraocular, por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y cirugía, radioterapia y terapia láser o una combinación de las mismas.

Cáncer de Endometrio

- 10 Algunas realizaciones se usan para tratar cáncer de endometrio. El cáncer endometrial es un cáncer que empieza en el endometrio, el revestimiento interno del útero. Algunos de los ejemplos del cáncer de útero y endometrio incluyen, pero sin limitación, adenocarcinomas, adenoacantomas, carcinomas adenoescamosos, adenocarcinomas serosos papilares, adenocarcinomas de células claras, sarcomas uterinos, sarcomas estromáticos, tumores mesodérmicos mixtos malignos y leiomiomas.

- 15 Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para los pacientes con cáncer de endometrio por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de administración del compuesto de nitrobenzamida y cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia génica, terapia fotodinámica, terapia antiangiogénesis e inmunoterapia, o una combinación de las mismas.

Cáncer Hepático

- 20 Algunas realizaciones se usan para tratar el cáncer hepático primario (el cáncer que empieza en el hígado). El cáncer hepático primario puede producirse tanto en adultos como en niños. Se dispone de diferentes tipos de tratamientos para pacientes con cáncer hepático primario. Éstos incluyen cirugía, inmunoterapia, radioterapia, quimioterapia e inyección percutánea de etanol. Los tipos de cirugía que pueden usarse son criocirugía, hepatectomía parcial, hepatectomía total y ablación de radiofrecuencia. La radioterapia puede ser radioterapia externa, braquiterapia, radiosensibilizadores o anticuerpos radiomarcadores. Otros tipos de tratamiento incluyen terapia de hipertermia e inmunoterapia.

Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para los pacientes con cáncer hepático por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de administración del compuesto de nitrobenzamida y cirugía, radioterapia, quimioterapia, inyección percutánea de etanol, terapia de hipertermia e inmunoterapia, o una combinación de las mismas.

30 **Cáncer Renal**

Algunas realizaciones se usan para tratar el cáncer de riñón. El cáncer renal (también denominado cáncer de células renales o adenocarcinoma renal) es una enfermedad en la que se encuentran células malignas en el revestimiento de los túbulos del riñón. El cáncer renal puede tratarse por cirugía, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia. Algunas opciones quirúrgicas posibles para tratar el cáncer renal son nefrectomía parcial, nefrectomía simple y nefrectomía radical. La radioterapia puede ser radioterapia externa o braquiterapia. Puede usarse trasplante de células madre para tratar el cáncer renal.

- 35 Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para los pacientes con cáncer de riñón, por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y cirugía, radioterapia, quimioterapia, e inmunoterapia, o una combinación de las mismas.

Cáncer de Tiroides

Algunas realizaciones se usan para tratar cáncer de tiroides. El cáncer de tiroides es una enfermedad en la que se encuentran células cancerosas (malignas) en los tejidos de la glándula tiroides. Los cuatro tipos principales de cáncer de tiroides son papilar, folicular, medular y anaplásico. El cáncer de tiroides puede tratarse por medio de cirugía, inmunoterapia, radioterapia, terapia hormonal y quimioterapia. La cirugía es el tratamiento más común del cáncer de tiroides. Algunas opciones quirúrgicas posibles para el tratamiento del cáncer de tiroides son lobectomía, tiroidectomía casi total, tiroidectomía total y disección de ganglios linfáticos. La radioterapia puede ser radioterapia externa o puede requerir la introducción de un líquido que contiene yodo radiactivo. La terapia hormonal usa hormonas para detener el crecimiento de las células cancerosas. En el tratamiento del cáncer de tiroides, pueden usarse hormonas para detener la fabricación por parte del cuerpo de otras hormonas que podrían hacer que crecieran las células cancerosas.

Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para los pacientes con cáncer de tiroides por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y cirugía, cirugía, radioterapia, terapia hormonal y quimioterapia, o una

combinación de las mismas.

Cánceres Relacionados con el SIDA

Linfoma Relacionado con el SIDA

5 Algunas realizaciones se usan para tratar el linfoma relacionado con el SIDA. El linfoma relacionado con el SIDA es una enfermedad en la que se forman células malignas en el sistema linfático de pacientes que tienen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El SIDA se produce por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que ataca y debilita el sistema inmune del cuerpo. El sistema inmune entonces no puede luchar contra las infecciones y enfermedades que invaden el cuerpo. Las personas con la enfermedad por VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones, linfoma y otros tipos de cáncer. Los linfomas son cánceres que afectan a los glóbulos blancos del sistema linfático. Los linfomas se dividen en dos tipos generales: linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. Tanto el linfoma de Hodgkin como el linfoma no Hodgkin pueden aparecer en pacientes con SIDA, pero el linfoma no Hodgkin es más común. Cuando una persona con SIDA tiene linfoma no Hodgkin, se denomina linfoma relacionado con el SIDA. Los linfomas no Hodgkin pueden ser indolentes (de crecimiento lento) o agresivos (de crecimiento rápido). El linfoma relacionado con el SIDA normalmente es agresivo. Los tres tipos principales de linfoma relacionado con el SIDA son linfoma de células B grande difuso, linfoma inmunoblástico de células B y linfoma de células pequeñas hendidas.

El tratamiento del linfoma relacionado con el SIDA combina el tratamiento del linfoma con el tratamiento del SIDA. Los pacientes con SIDA tiene su sistema inmune debilitado y el tratamiento puede provocar daño adicional. Por esta razón, los pacientes con linfoma relacionado con SIDA suelen tratarse con dosis menores de fármacos que los pacientes con linfoma que no tienen SIDA. Se usa terapia antiretroviral de alta actividad (TARAA) para hacer más lento el avance de la infección por VIH. También se usan medicinas para prevenir y tratar infecciones, que pueden ser graves. Los linfomas relacionados con el SIDA pueden tratarse por quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia y quimioterapia de alta dosis con trasplante de células madre. La radioterapia puede ser radioterapia externa o braquiterapia. Los linfomas relacionados con el SIDA pueden tratarse por medio de una terapia de anticuerpos monoclonales.

Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para los pacientes con linfoma relacionado con el SIDA, por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y quimioterapia, radioterapia y quimioterapia de alta dosis, o una combinación de las mismas.

Sarcoma de Kaposi

30 Algunas realizaciones se usan para tratar sarcoma de Kaposi. El sarcoma de Kaposi es una enfermedad en la que se encuentran células cancerosas en los tejidos debajo de la piel o membranas mucosas que revisten la boca, la nariz y el ano. El sarcoma de Kaposi clásico normalmente aparece en hombres de edad avanzada de origen judío, italiano o mediterráneo. Este tipo de sarcoma de Kaposi progresa lentamente, algunas veces durante 10 a 15 años. El sarcoma de Kaposi puede aparecer en personas que están tomando inmunosupresores. El sarcoma de Kaposi en pacientes que tienen el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se denomina sarcoma de Kaposi epidémico. El sarcoma de Kaposi en personas con SIDA normalmente se extiende más rápidamente que otros tipos de sarcoma de Kaposi y a menudo se encuentra en muchas partes del cuerpo. El sarcoma de Kaposi puede tratarse con cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia. La radioterapia externa es un tratamiento común en el sarcoma de Kaposi. Algunas opciones quirúrgicas posibles para tratar el sarcoma de Kaposi son escisión local, electrodesecación y curetaje y crioterapia

40 Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para el sarcoma de Kaposi por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia o una combinación de las mismas.

Cánceres Inducidos por Virus

45 Algunas realizaciones se usan para tratar cánceres inducidos por virus. Algunos virus comunes son factores claramente causantes o probables en la etiología de malignidades específicas. Estos virus normalmente establecen latencia o unos pocos pueden convertirse en infecciones persistentes. La oncogénesis probablemente está asociada con un mayor nivel de activación viral en el hospedador infectado, reflejando una dosis viral pesada o un control inmune comprometido. Los sistemas de virus-malignidad principales incluyen el virus de la hepatitis B (HBV), el virus de la hepatitis C (HCV) y el carcinoma hepatocelular; el virus linfotrópico humano de tipo 1 (HTLV-1) y la leucemia/linfoma de células T en adultos; y el virus del papiloma humano (HPV) y el cáncer cervical. En general, estas malignidades se producen a una edad relativamente temprana, típicamente alcanzando un máximo en la edad mediana o antes.

Carcinoma Hepatocelular Inducido por Virus

La relación causal entre HBV y HCV y el carcinoma hepatocelular o el cáncer de hígado se establece por medio de una

evidencia epidemiológica sustancial. Ambos parecen actuar por medio de una replicación crónica en el hígado provocando muerte celular y la posterior regeneración. Se dispone de diferentes tipos de tratamientos para los pacientes con cáncer de hígado. Éstos incluyen cirugía, inmunoterapia, radioterapia, quimioterapia e inyección percutánea de etanol. Los tipos de cirugía que pueden usarse son criocirugía, hepatectomía parcial, hepatectomía total y ablación de radiofrecuencia. La radioterapia puede ser radioterapia externa, braquiterapia, radiosensibilizadores o anticuerpos radiomarcadores. Otros tipos de tratamiento incluyen terapia de hipertermia e inmunoterapia.

Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para pacientes con carcinoma hepatocelular inducido por virus por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de administración del compuesto de nitrobenzamida y cirugía, radioterapia, quimioterapia, inyección percutánea de etanol, terapia de hipertermia e inmunoterapia, o una combinación de las mismas.

Leucemia/Linfoma de Células T en Adultos Inducida por Virus

La asociación entre HTLV-1 y la leucemia de células T en adultos (ATL) está establecida firmemente. A diferencia de los otros virus oncogénicos encontrados en todo el mundo, el HTLV-1 está muy restringido geográficamente, encontrándose principalmente en el sur de Japón, el Caribe, África occidental y central y las islas del Sur del Pacífico. Las pruebas de causalidad incluyen la integración monoclonal del genoma viral en casi todos los casos de ATL en los portadores. Los factores de riesgo para la malignidad asociada a HTLV-1 parecen ser infección perinatal, alta carga viral y ser del sexo masculino.

La leucemia de células T en adultos es un cáncer de la sangre y de la médula ósea. Los tratamientos convencionales para la leucemia/linfoma de células T en adultos son radioterapia, inmunoterapia y quimioterapia. La radioterapia puede ser radioterapia externa o braquiterapia. Otros métodos para tratar la leucemia/linfoma de células T en adultos incluyen inmunoterapia y quimioterapia de alta dosis con trasplante de células madre.

Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para los pacientes adultos con leucemia de células T, por administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y cirugía, radioterapia, quimioterapia, e inmunoterapia, o una combinación de las mismas.

Cáncer Cervical Inducido por Virus

La infección del cuello del útero con el papilomavirus humano (HPV) es la causa más común de cáncer cervical. Sin embargo, no todas las mujeres con infección por HPV desarrollarán cáncer cervical. El cáncer cervical normalmente se desarrolla lentamente a lo largo del tiempo. Antes de que aparezca el cáncer en el cuello del útero, las células del cuello del útero pasan por cambios conocidos como displasia, en la que empiezan a aparecer células que no son normales en el tejido cervical. Posteriormente, las células cancerosas empiezan a crecer y a extenderse más profundamente en el cuello del útero y en las áreas circundantes. Los tratamientos convencionales para los cánceres cervicales son cirugía, inmunoterapia, radioterapia y quimioterapia. Los tipos de cirugía que pueden usarse son conización, histerectomía total, salpingo-ooforectomía bilateral, histerectomía radical, exenteración pélvica, criocirugía, cirugía láser y procedimiento de escisión con asa electroquirúrgica. La radioterapia puede ser radioterapia externa o braquiterapia.

Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para el cáncer cervical en adultos por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y radioterapia, quimioterapia o una combinación de las mismas.

Cánceres del SNC

Los tumores cerebrales y de la médula espinal son crecimientos anómalos del tejido encontrado dentro del cráneo o la columna vertebral, que son los componentes principales del sistema nervioso central (SNC). Los tumores benignos son no cancerosos y los tumores malignos son cancerosos. El SNC está alojado dentro de compartimentos óseos rígidos (es decir, el cráneo y la columna vertebral), de forma que cualquier crecimiento anómalo, ya sea benigno o maligno, puede ejercer presión sobre tejidos sensibles e impedir su función. Los tumores que se originan en el cerebro o la médula espinal se denominan tumores primarios. La mayoría de los tumores primarios se producen por un crecimiento fuera de control entre las células que rodean y soportan las neuronas. En un número pequeño de individuos, los tumores primarios pueden producirse por enfermedades genéticas específicas (por ejemplo, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa) o por la exposición a radiación o a agentes químicos causantes de cáncer. La causa de la mayoría de tumores primarios sigue siendo un misterio.

El primer ensayo para diagnosticar tumores cerebrales y de la médula espinal es un examen neurológico. También se emplean técnicas de formación de imágenes especiales (tomografía computarizada y formación de imágenes por resonancia magnética, tomografía de emisión de positrones). Los ensayos de laboratorio incluyen EEG y la punción lumbar. Una biopsia, un procedimiento quirúrgico en el que se extrae una muestra de tejido de un tumor sospechoso, ayuda a los médicos a diagnosticar el tipo de tumor.

Los tumores se clasifican de acuerdo con el tipo de célula de la que parece proceder el tumor. El tumor cerebral primario más común en adultos procede de células del cerebro denominadas astrocitos que constituyen la barrera hematoencefálica y contribuyen a la nutrición del sistema nervioso central. Estos tumores se denominan glioma (astrocitoma, astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme) y constituyen 65% de todos los tumores primarios del sistema nervioso central. Algunos de los tumores son, pero sin limitación, oligodendroglioma, ependimoma, meningioma, linfoma, schwannoma y meduloblastoma.

Tumores Neuroepiteliales del SNC

Tumores astrocíticos, tales como astrocitoma; astrocitoma anaplásico (maligno), tales como hemisférico, diencefálico, óptico, del tallo cerebral, cerebelar; glioblastoma multiforme; astrocitoma pilocítico, tal como hemisférico, diencefálico, óptico, del tallo cerebral, cerebelar; astrocitoma subependimario de células gigantes; y xantastrocitoma pleomórfico. Tumores oligodendrogliales, tales como oligodendroglioma; y oligodendroglioma anaplásico (maligno). Tumores de células ependimales, tales como ependimoma; ependimoma anaplásico; ependimoma mixopapilar; y subependimoma. Gliomas mixtos, tales como oligoastrocitoma mixto; oligoastrocitoma anaplásico (maligno); y otros (por ejemplo, ependimo-astrocitomas). Tumores neuroepiteliales de origen incierto, tales como espongioblastoma polar; astroblastoma; y gliomatosis cerebri. Tumores del plexo coroides, tal como papiloma del plexo coroides; y carcinoma del plexo coroides (papiloma anaplásico del plexo coroideo). Tumores gliales-neuronales mixtos y tumores neuronales, tales como gangliocitoma; gangliocitoma displásico del cerebelo (Lhermitte-Duclos); ganglioglioma; ganglioglioma anaplásico (maligno); ganglioglioma desmoplásico infantil, tal como astrocitoma desmoplásico infantil; neurocitoma central; tumor neuroepitelial disembrionario; neuroblastoma olfatorio (estesioneuroblastoma). Tumores del parénquima pineal, tales como pineocitoma; pineoblastoma; y pineocitoma/pineoblastoma mixto. Tumores con elementos neuroblásticos o glioblásticos (tumores embrionarios), tales como medulopitelioma; tumores neuroectodérmicos primitivos con diferenciación multipotente, tales como meduloblastoma; tumor neuroectodérmico primitivo cerebral; neuroblastoma; retinoblastoma; y ependimoblastoma.

Otros Neoplasmas del SNC

Tumores de la Región Sellar, tales como adenoma de pituitaria; carcinoma de pituitaria; y craneofaringioma. Tumores hematopoyéticos, tales como linfomas malignos primarios; plasmacitoma; y sarcoma granulocítico. Tumores de células germinales, tales como germinoma; carcinoma embrionario; tumor del saco vitelino (tumor del seno endodérmico); coriocarcinoma; teratoma; y tumores mixtos de células germinales. Tumores de las meninges, tales como meningioma; meningioma atípico; y meningioma anaplásico (maligno). Tumores no meningoteliales de las meninges, tales como mesénquima benigno; mesénquima maligno; lesiones melanocíticas primarias; neoplasmas hematopoyéticos; y tumores de histogénesis Incierta, tales como hemangioblastoma (hemangioblastoma capilar). Tumores de los nervios craneales y espinales, tales como schwannoma (neurinoma, neurilemoma); neurofibroma; tumor maligno de vaina nerviosa periférica (schwannoma maligno), tal como diferenciación epiteloide, mesenquimática divergente o epitelial, y melanótico. Extensiones locales de tumores regionales; tales como paraganglioma (quimiodectoma); cordoma; cordoma; condrosarcoma; y carcinoma. Tumores metastásicos, tumores no clasificados y quistes y lesiones de tipo tumoral, tales como quistes de la bolsa de Rathke; epidermoide; dermoide; quiste coloide del tercer ventrículo; quiste enterógeno; quiste neuroglial; tumor de células granulares (coristoma, pituicitoma); hamartoma neuronal hipotalámico; heterotopia glial nasal; y granuloma de células plasmáticas.

Los agentes quimioterapéuticos posibles son, pero sin limitación, agentes alquilantes tales como Ciclofosfamida, Ifosfamida, Melfalán, Clorambucilo, BCNU, CCNU, Decarbazina, Procarbazina, Busulfán y Tiotepa; antimetabolitos tales como Metotrexato, 5-Fluorouracilo, Citarabina, Gemcitabina (Gemzar®), 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, Fludarabina y Cladribina; antraciclinas tales como daunorubicina, Doxorubicina, Idarubicina, Epirubicina y Mitoxantrona; antibióticos tales como Bleomicina; camptotecinas tales como irinotecán y topotecán; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; y platinos tales como Cisplatino, carboplatino y Oxaliplatino.

Los tratamientos son cirugía, radioterapia, inmunoterapia, hipertermia, terapia génica, quimioterapia y combinación de radiación y quimioterapia. Los métodos también pueden recetar esteroides para reducir la hinchazón dentro del SNC.

Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para el cáncer cervical en adultos por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y radioterapia, quimioterapia o una combinación de las mismas.

50 Cánceres del SNP

El sistema nervioso periférico consiste en los nervios que se ramifican desde el cerebro y la médula espinal. Estos nervios forman la red de comunicaciones entre el SNC y las partes del cuerpo. El sistema nervioso periférico se subdivide adicionalmente en el sistema nervioso somático y el sistema nervioso autonómico. El sistema nervioso somático consiste en nervios que van hasta la piel y los músculos y está implicado en las actividades conscientes. El sistema nervioso autonómico consiste en nervios que conectan el SNC con órganos viscerales tales como el corazón, estómago y los intestinos. Media las actividades inconscientes.

Los neuromas acústicos son extensiones fibrosas benignas que proceden del nervio del equilibrio, también denominado octavo nervio craneal o nervio vestibulococlear. Estos tumores son no malignos, lo que significa que no se extienden o metastatizan en otras partes del cuerpo. La localización de estos tumores es profunda dentro del cráneo, adyacente a centros cerebrales vitales en el tallo cerebral. Según aumentan los tumores, implican estructuras circundantes que tienen funciones vitales. En la mayoría de los casos, estos tumores crecen lentamente durante un periodo de años.

El tumor maligno de vaina nerviosa periférica (MPNST) es el homólogo maligno de tumores benignos de tejidos blandos tales como neurofibromas y schwannomas. Es el más común en el tejido blando profundo, normalmente muy próximo al tronco de un nervio. Los sitios más comunes incluyen el nervio ciático, el plexo braquial y el plexo sacro. El síntoma más común es el dolor que normalmente promueve una biopsia. Es un neoplasma orbital, raro, agresivo y letal que normalmente procede de ramificaciones sensoriales del nervio trigémino en adultos. El tumor del SNP maligno se extiende a lo largo de nervios implicando al cerebro, y la mayoría de los pacientes mueren antes de que hayan transcurrido 5 años desde el diagnóstico clínico. El MPNST puede clasificarse en tres categorías principales con características epitelioideas, mesenquimáticas o glandulares. Algunos de los MPNST incluyen, pero sin limitación, schwannoma epitelioide maligno subcutáneo con diferenciación cartilaginosa, schwannoma maligno glandular, tumor maligno de la vaina nerviosa periférica con diferenciación perineurial, tumor maligno de la vaina de nervios epitelioide cutánea con características rabdoideas, MPNST epitelioide superficial, Tumor Tritón (MPNST con diferenciación rabiomioblástica), Schwannoma con diferenciación rabiomioblástica. Los casos de MPNST raros contienen múltiples tipos de tejidos sarcomatosos, especialmente osteosarcoma, condrosarcoma y angiosarcoma. Algunas veces, son indistinguibles del mesenquimoma maligno de tejido blando.

Otros tipos de cánceres del SNP incluyen, pero sin limitación, citoma fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligno y tumor mülleriano mixto maligno.

Los tratamientos son cirugía, radioterapia, inmunoterapia, quimioterapia y combinación de radiación y quimioterapia.

Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para los cánceres del SNP por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y radioterapia, quimioterapia o una combinación de las mismas.

Cáncer de la Cavidad Oral y Orofaringeo

El tratamiento de pacientes con cánceres del sistema nervioso central (SNC) sigue siendo una tarea formidable. Los cánceres tales como el cáncer hipofaríngeo, el cáncer laríngeo, el cáncer nasofaríngeo, el cáncer orofaríngeo y similares se han tratado con cirugía, inmunoterapia, quimioterapia, una combinación de quimioterapia y radioterapia. El etopósido y la actinomicina D, dos agentes de oncología usados comúnmente que inhiben la topoisomerasa II, no pueden atravesar la barrera hematoencefálica en cantidades útiles.

Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para el cáncer de la cavidad oral y orofaríngea por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y radioterapia, quimioterapia o una combinación de las mismas.

Cáncer de Estómago

El cáncer de estómago es el resultado de cambios celulares en el revestimiento del estómago. Hay tres tipos principales de cánceres de estómago: linfomas, tumores estromáticos gástricos y tumores carcinoides. Los linfomas son cánceres del tejido del sistema inmune que algunas veces se encuentra en la pared del estómago. Los tumores estromáticos gástricos se desarrollan a partir del tejido de la pared del estómago. Los tumores carcinoides son tumores de células productoras de hormonas del estómago.

Las causas del cáncer de estómago continúan debatiéndose. Se cree que participan una combinación de herencia y entorno (dieta, hábito de fumar, etc). Las estrategias comunes para el tratamiento incluyen cirugía, inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia, combinación de quimioterapia y radioterapia o terapia biológica.

Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para el cáncer de estómago por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y radioterapia, quimioterapia o una combinación de las mismas.

Cáncer Testicular

El cáncer testicular es un cáncer que típicamente se desarrolla en uno o en los dos testículos en hombres jóvenes. Los cánceres del testículo se desarrollan en ciertas células conocidas como células germinales. Los 2 tipos principales de tumores de células germinales (GCT) que aparecen en el hombre son seminomas (60%) y no seminomas (40%). Los tumores también pueden aparecer en tejidos de soporte y productores de hormonas, o en el estroma, de los testículos. Estos tumores se conocen como tumores estromáticos gonadales. Los 2 tipos principales son los tumores de las células de Leydig y los tumores de las células de Sertoli. Los tumores testiculares secundarios son los que empiezan en otro órgano y después se extienden al testículo. El linfoma es el cáncer testicular secundario más común.

Las estrategias comunes para el tratamiento incluyen cirugía, inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia, combinación de quimioterapia y radioterapia o terapia biológica. Típicamente, se usan varios fármacos para tratar el cáncer testicular: Platino (cisplatino), Vepesid o VP-16 (etopósido) y Blenoxano (sulfato de bleomicina). Además, pueden usarse Ifex (ifosfamida), Velban (sulfato de vinblastina) y otros.

- 5 Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para el cáncer de estómago por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y radioterapia, quimioterapia o una combinación de las mismas.

Cáncer de Timo

- 10 El timo es un órgano pequeño localizado en la parte superior/delantera del tórax, que se extiende desde la base de la garganta a la parte delantera del corazón. El timo contiene 2 tipos principales de células, células epiteliales tímicas y linfocitos. Las células epiteliales tímicas pueden dar lugar a timomas y carcinomas tímicos. Los linfocitos, ya estén en el timo o en los ganglios linfáticos, pueden volverse malignos y desarrollar cánceres denominados enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. El timo también contiene otro tipo mucho menos común de células denominadas células de Kulchitsky, o células neuroendocrinas, que normalmente liberan ciertas hormonas. Estas células pueden dar lugar a cánceres, denominados carcinoides o tumores carcinoides que a menudo liberan el mismo tipo de hormonas y son similares a otros tumores procedentes de células neuroendocrinas en otras partes del cuerpo.

- 15 Las estrategias comunes para el tratamiento incluyen cirugía, inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia, combinación de quimioterapia y radioterapia o terapia biológica. Los fármacos anticancerosos que se han usado en el tratamiento de timomas y carcinomas tímicos son doxorubicina (adriamicina), cisplatino, ifosfamida y corticosteroides (prednisona). A menudo, estos fármacos se administran en combinación para aumentar su eficacia. Las combinaciones usadas para tratar el cáncer tímico incluyen cisplatino, doxorubicina, etopósido y ciclofosfamida, y la combinación de cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y vincristina.

- 20 Las composiciones proporcionadas por la invención pueden proporcionar un efecto beneficioso para el cáncer de estómago por medio de la administración del compuesto de nitrobenzamida o una combinación de la administración del compuesto de nitrobenzamida y radioterapia, quimioterapia o una combinación de las mismas.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Solubilidad Basal de 4-yodo-3-nitrobenzamida en agua, ácido, base y cloruro sódico

- 30 Se equilibró un exceso de 4-yodo-3-nitrobenzamida ("BA") durante una noche (>16 h) a 25°C en agua purificada, HCl 0,01 M (pH 2), NaOH 0,01 M (pH 13) y NaCl al 0,9%. Después de la dilución, se midió la solubilidad del fármaco por HPLC. Los resultados de solubilidad del fármaco se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Media	Solubilidad (mg/ml)
Agua Purificada	0,182
HCl 0,01 M (pH 2)	0,179
NaOH 0,01 M (pH 13)	0,181
NaCl al 0,9%	0,164
Glucosa al 5% (5GW)	0,173

- 35 Como puede observarse en la Tabla 1, la solubilidad de BA en agua sin ningún solubilizante es $\leq 0,2$ mg/ml. Para los propósitos de calcular el aumento de la solubilidad de BA en agua, se considera que la solubilidad basal de BA es de 0,2 mg/ml, y frente a este valor se ensayan diversos solubilizantes.

Ejemplo 2**Solubilidad de 4-yodo-3-nitrobenzamida en agua con ciclodextrina**

5 Se equilibró un exceso de 4-yodo-3-nitrobenzamida durante una noche (>16 h) a 25°C en soluciones de agua purificada que contenían diversas concentraciones de ciclodextrinas, incluyendo hidroxipropil-β-ciclodextrina (Kleptose® de Roquette) (HPBCD), ±sulfobutil éter-β-ciclodextrina (Captisol® de Cydex) (SBEB CD) e Hidroxipropil-γ-ciclodextrina (Cavamax W8® de Wacker) (HPGCD). Después de la dilución, se midió la solubilidad del fármaco por HPLC. Los resultados de solubilidad del fármaco se muestran en la Tabla 2. En la Figura 1 se muestra un gráfico de solubilidad del fármaco frente a concentración de HPBCD.

Tabla 2

Solubilizante	Nivel	Solubilidad (mg/ml)	Aumento
Ninguna	0%	0,182	1,0
HPBCD	10%	4,860	26,7
HPBCD	20%	9,965	54,8
HPBCD	25%	11,465	63,0
HPBCD	40%	12,769	70,2
HPGCD	25%	0,272	1,5
SBEB CD	25%	11,036	6,06x10 ⁻² (60,6)

10 Ejemplo 3**ESTUDIOS DE FORMULACIÓN**

Adición de agentes para ajustar la tonicidad: Estudios iniciales en volúmenes de solución de 10 ml investigaron el uso de cloruro sódico como agente para ajustar la tonicidad ya que se consideró que su inclusión puede reducir el nivel de hemólisis asociada con el uso de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD).

15 Mediciones de la Osmolalidad: Se realizaron determinaciones de osmolalidad usando un Osmómetro de Depresión de Punto de Congelación de Roebing.

20 Como la osmolalidad de una solución de HPβCD al 25% ya era de 249 mOsmol/kg, la adición de agentes para ajustar la tonicidad ocasiona la formación de una solución hipertónica (véase la Tabla 6). Sin embargo, puede emplearse la adición de pequeñas cantidades de agente para ajustar la tonicidad para reducir el nivel de lisis química asociada con algunos excipientes de formulación. Las soluciones que son ligeramente hipertónicas normalmente se toleran satisfactoriamente tras la administración intravenosa.

Determinación del pH: Se midió el pH de las formulaciones para determinar si éstas eran adecuadas para proporcionar una formulación bien tolerada.

Los Estudios de Composición (lotes de 30 ml o 50 ml) se resumen en la Tabla 6:

25

Tabla 6: Fórmula

Material	Fórmula en Porcentaje
BA	1,0% p/v
Kleptose HPB	25% p/v
Cloruro de sodio	0,6% p/v
Agua purificada	hasta 100% v/v

Se realizaron dos ensayos:

- 5 1. 1. Se añadieron 300 mg de BA a 30 ml de una HPBCD al 25% (que contenía solución salina al 0,6%) y se mezclaron usando un agitador magnético. El fármaco se disolvió en 4 horas. Esto se considera un tiempo inaceptablemente largo para un proceso de fabricación viable y se decidió evaluar un procedimiento que implicaba la disolución del fármaco directamente en la HPBCD.
- 10 2. 2. En un segundo estudio se disolvieron 500 mg de BA en 50 ml de un vehículo de HPBCD al 25% (sin solución salina) en aprox. 90 minutos. La velocidad de disolución de BA se consideró un tiempo más aceptable y proporciona alguna perspectiva para un proceso viable a mayor escala. Pudieron añadirse otros excipientes después de disolver el fármaco.

Considerando conjuntamente estas observaciones, se sugiere que la solución salina puede reducir la solubilidad del fármaco (cinética) posiblemente como consecuencia de la fuerza iónica. Se obtuvieron más pruebas de una reducción en la solubilidad en presencia de solución salina por el estudio de filtración (mostrado más adelante).

- 15 Filtración: Las soluciones descritas anteriormente pudieron filtrarse satisfactoriamente a través de un filtro de jeringa de 0,2 µm.

Sorprendentemente, cuando la solución nº 2 descrita anteriormente se filtró a través de un filtro de PVDF de 0,2 µm, se produjo precipitación. Esto sugiere que la inclusión de solución salina produjo una reducción en la solubilidad de BA.

Por lo tanto, se investigaron agentes alternativos para ajustar la tonicidad (por ejemplo, glucosa y tampones).

- 20 Ajuste de la tonicidad con Glucosa (volúmenes 10 ml – 25 ml): Se prepararon soluciones de BA en HPBCD al 25% que contenían diversos niveles de glucosa y tampón 10 mM (hidrogenofosfato disódico dodecahidrato, dihidrogenofosfato sódico dihidrato). El pH y la Osmolalidad se determinaron como se ha descrito previamente. Los resultados se proporcionan en la tabla 7.

- 25 Las soluciones (volúmenes de aprox. 25 ml) de las soluciones tamponadas con glucosa y fosfato pudieron filtrarse satisfactoriamente a través de un filtro de jeringa de PVDF de 0,2 µm.

El uso de un sistema tampón fosfato puede proporcionar una ventaja en comparación con un sistema no tamponado ya que se obtiene un pH más estable. Otra ventaja es que el nivel de tampón fosfato 10 mM proporciona una formulación que es prácticamente isotónica con la sangre

Estudios de Hemolisis

- 30 Resumen del Procedimiento: El procedimiento implica añadir 1 ml de sangre de oveja a una muestra (0,1 ml y 0,25 ml) de la formulación. Las muestras se mezclan vorticialmente y se diluyen con solución salina al 0,9%, se mezclan durante un periodo adicional y después se centrifugan (1500 r.p.m.) y se observan con respecto a signos de un color rojo que indica la presencia de hemoglobina debida a la lisis. Se diluyen 0,1 ml del sobrenadante con 2 ml de solución salina al 0,9% y se centrifugan durante 5 minutos más. Después, la solución se compara con un control positivo (solución salina al 0,9% que no proporciona hemolisis) y un control negativo (agua para proporcionar la hemolisis completa).

Resultados: Ninguna de las soluciones ajustadas con glucosa o tamponadas con fosfato demostró pruebas de hemolisis. Aunque se observó un matiz rosa ligero en las muestras, la intensidad fue similar al control salino positivo. Durante el uso de este procedimiento, se ha detectado que el lote de sangre de oveja usado puede influir en el grado de color en el control positivo.

40

Tabla 7: Resumen de Resultados para Glucosa y Sistemas Tamponados con Fosfato

Vehículo	Osmolalidad (mOsmol/kg)	pH	Hemolisis
HP β CD al 25% (sin agentes para ajustar la tonicidad o tampones)	249	8,54	N
HP β CD al 25% + glucosa al 2,5% + sin tampón	466	8,03	N
HP β CD al 25% + glucosa al 5% + sin tampón	703	8,18	N
HP β CD al 25% + sin glucosa + tampón fosfato 10 mM	296	7,45	N
HP β CD al 25% + glucosa al 2,5% + tampón fosfato 10 mM	503	7,44	N
HP β CD al 25% + glucosa al 5% + tampón fosfato 10 mM	746	7,40	N
HP β CD al 25% + solución salina al 0,45%	617	ND	ND
HP β CD al 25% + solución salina al 0,6%	494	ND	ND
HP β CD al 25% + solución salina al 0,9%	430	ND	ND

La región sombreada actualmente es la formulación preferida.

ND = No Determinado (precipitación tras la filtración de soluciones salinas).

5

Conclusión: La solución tamponada con fosfato 10 mM es especialmente interesante ya que: (a) El pH es similar al de la sangre; (b) El pH de las soluciones debe permanecer más estable durante el almacenamiento; (c) La presión osmótica de la formulación tamponada con fosfato (296 mOsmol/kg) es similar a la de la sangre; (d) No hay necesidad de incluir un agente para ajustar la tonicidad separado para conseguir isotonicidad; (e) Las formulaciones tamponadas con fosfato sin agentes para ajustar la tonicidad parecen ser filtrables sin riesgo de precipitación; (f) El uso de solución salina (que produce precipitación) y glucosa (que potencialmente se descompone para formar 5-HMF tras la esterilización en autoclave) podría evitarse; se ha notificado que el Fosfato supuestamente no se compleja por CD por lo que no debe verse afectada la solubilidad.

10

REIVINDICACIONES

1. Una composición en forma de solución acuosa que comprende 4-yodo-3-nitrobenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo: una ciclodextrina que es hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil éter- β -ciclodextrina, y un tampón fisiológicamente compatible para inyección, para uso en el tratamiento de un cáncer o una afección viral.
- 5 2. Una composición según la reivindicación 1, en la que el cáncer es un miembro del grupo que consiste en leucemia, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer pancreático y cáncer cervical.
3. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el cáncer es un miembro del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón y cáncer pancreático.
- 10 4. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el cáncer es cáncer de mama.
5. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el cáncer es cáncer de ovario.
6. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el cáncer es cáncer de pulmón.
7. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el cáncer es cáncer de páncreas.
- 15 8. Una composición en forma de solución acuosa para inyección, que comprende 4-yodo-3-nitro-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tampón fisiológicamente compatible, y una ciclodextrina que es hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil éter- β -ciclodextrina.
9. Una composición para uso según la reivindicación 1 o una composición según la reivindicación 8, en donde la ciclodextrina está presente en dicha solución acuosa a una concentración de 25% a 40% (w/v) de la composición.
- 20 10. Una composición para uso según la reivindicación 1 o una composición según la reivindicación 8, en donde la ciclodextrina está presente en dicha solución acuosa a una concentración de 25% o 40% (w/v) de la composición.
11. Una composición para uso según la reivindicación 1 o una composición según la reivindicación 8, en donde la ciclodextrina es hidroxipropil- β -ciclodextrina.
12. Una composición para uso según la reivindicación 1 o una composición según la reivindicación 8, en donde la ciclodextrina es 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina.
- 25 13. Una composición para uso según la reivindicación 1 o una composición según la reivindicación 8, en donde la ciclodextrina es Kleptose[™].
14. Una composición para uso según la reivindicación 1 o una composición según la reivindicación 8, en donde la ciclodextrina está presente a una concentración de 25% (w/v).
- 30 15. Una composición para uso según la reivindicación 1 o una composición según la reivindicación 8, en donde la ciclodextrina está presente a una concentración de 25% y el tampón es fosfato 10 mM a pH 7,4.
16. Una composición para uso según la reivindicación 1 o una composición según la reivindicación 8, en donde la razón en peso de la ciclodextrina a 4-yodo-3-nitro-benzamida es de 1:100 a 5000:1.
17. Una composición para uso según la reivindicación 1, en donde la ciclodextrina es 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina y está presente a una concentración de 25%, y el tampón es fosfato 10 mM a pH 7,4.
- 35 18. Una composición según la reivindicación 8, en donde la ciclodextrina es 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina y está presente a una concentración de 25%, y el tampón es fosfato 10 mM a pH 7,4.

Figura 1

