(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 425 418**

(51) Int. Cl.:

A61K 33/36 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2002** **E 08168243 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013** **EP 2042182**

(54) Título: **Composición farmacéutica que comprende arsenito para el tratamiento de neoplasias**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.10.2013

(73) Titular/es:

KOMIPHARM INTERNATIONAL CO., LTD. (100.0%)
1 Ra-107, Shihwa Industrial Complex Jungwang-Dong Shihung City
Kyonggi do, KR

(72) Inventor/es:

RADEMAKER, BERNARDUS

(74) Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 425 418 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

Composición farmacéutica que comprende arsenito para el tratamiento de neoplasias

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene arsénico para el tratamiento de una neoplasia.

Se conocen composiciones farmacéuticas que contienen arsénico para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, la revisión de Waxman S. y col (The Oncologist 6 (supl. 2), pp. 3-10 (2001)) describe disulfuro de arsénico, trisulfuro de arsénico y trióxido de arsénico y el uso de dicha composición de que comprende una sal de meta-arsenito (AsO_2^-) y un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Debido a su inherente toxicidad, y a la llegada de buenas alternativas, el interés en los compuestos de arsénico ha seguido siendo bajo.

El objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica adecuada para el uso en el tratamiento del cáncer, lo que permite el tratamiento de los tumores sólidos. La composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de dichos tumores sólidos para los cuales no existe actualmente tratamiento, o como un tratamiento alternativo o suplementario de dichos tumores sólidos.

A este fin, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se caracteriza en que es una composición farmacéutica para el tratamiento de una neoplasia sólida seleccionada entre el grupo que consiste en un tumor de colon, tumor gástrico, tumor mamario, tumor de ovario, tumor de próstata, y tumor renal, comprendiendo dicha composición una sal de meta-arsenito (AsO_2^-) y un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Se ha encontrado que los tipos especificados de tumores son sorprendentemente sensibles a la sal de meta-arsenito. En la sal, el contraión de meta-arsenito puede ser cualquier contraión farmacéuticamente aceptable.

En el artículo de Waxman, se menciona un artículo de Tarnowski G. S. y col. (Cancer Research, 26(2), pp. 181-206 (1966)) donde se investigaron 8 tipos de tumores con 14 agentes químicos antineoplásicos diferentes. Arsenito de potasio afectó solo al crecimiento del tumor de ascites de Ehrlich. Con respecto a este tipo de tumor, se resalta que es más sensible en ascites que en la forma sólida. Esto refuerza el sorprendente hallazgo de la presente invención.

De acuerdo con una realización preferida, la sal es una sal de metal alcalino o alcalinotérreo.

De acuerdo con una realización más preferida, la sal de metal alcalino es una sal de potasio o de sodio.

Dichas sales son fácilmente solubles y están fácilmente disponibles para ejercer su efecto antitumoral

La invención se refiere también al uso de una sal de meta-arsenito (AsO_2^-) para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una neoplasia sólida seleccionada del grupo que consiste en tumor de colon, tumor gástrico, tumor mamario, tumor de ovario, tumor de próstata, y tumor renal.

Se ha encontrado que las neoplasias sólidas que pertenece al grupo que consiste en tumor de colon, tumor mamario, tumor de próstata y tumor renal en el que fueron particularmente sensibles.

Finalmente, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar a un ser humano individual que padece de dicha neoplasia sólida seleccionada entre el grupo que consiste en tumor de colon, tumor gástrico, tumor mamario, tumor de ovario, tumor de próstata, y tumor renal, con una dosis farmacéuticamente eficaz de una sal de meta-arsenito (AsO_2^-).

La presente invención se elucidará ahora con referencia al siguiente ejemplo no limitante.

Ejemplo

Se hicieron crecer diversas células de tumores humanos a 37º C en una atmósfera humidificada (95% de aire, 5% de CO_2) en cultivos monocapa en medio RPMI 1640 con rojo de fenol (Life Technologies, Kalsruhe, Alemania) suplementado con suero de ternera fetal al 10%.

Las células se tripsinizaron y se mantuvieron semanalmente.

Ensayo de citotoxicidad

Un ensayo de yoduro de propidio modificado (basado en W. A. Dengler y col., Anti-Cancer Drugs, 6, pp. 522-532 (1995)) se usó para examinar la actividad antiproliferativa de los compuestos del estudio. De forma breve, se cosecharon las células procedentes de cultivos en fase exponencial que crecían en medio RPMI 1640 suplementado

con 10% de suero de ternera fetal mediante tripsinización, se contaron y se plaquearon en placas de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano (140 µl de suspensión celular, 8 x 10^4 células/ml). Tras una recuperación de 24 h, para permitir a las células recuperar el crecimiento exponencial, se añadieron 10 µl de medio de cultivo (6 pocillos del control por placa) o medio de cultivo que contenía el fármaco del ensayo a los pocillos. Cada concentración del fármaco se plaqueó por triplicado. Después de 4 días de incubación, el medio de cultivo se sustituyó por una disolución acuosa de yoduro de propidio (6 µg/ml). Las placas de microtitulación se mantuvieron a -18ºC durante 24 h, dando como resultado una muerte celular total. Tras descongelar las placas, se midió la fluorescencia utilizando un lector de microplacas Cytoflour 2350 de Millipore (excitación 530 nm, emisión 620 nm) a fin de cuantificar el número total de células. El ensayo incluyó controles no tratados y positivos (5-FU y vindesina).

La inhibición del crecimiento se expresó como Tratadas/Control x 100 (o T/C%). Se determinaron los valores de la CI_{50} y de la CI_{70} representando gráficamente la concentración del compuesto frente al número de células. Se calcularon CI_{50} y CI_{70} promedio de acuerdo con la fórmula:

$$CI_{50,70}\ \text{promedio} = \frac{\sum_{x=1}^{n} \log(CI_{50,70})_x}{10^n}$$

Siendo x = línea específica de células tumorales y n = número total de líneas celulares estudiadas. Si no se pueden determinar la CI_{50} o la CI_{70} en el intervalo de dosis examinado, se ha utilizado para el cálculo la concentración más baja o más alta estudiadas.

Los ensayos solo se consideraron válidos si el control positivo (5-FU) indujo una inhibición del crecimiento del tumor de T/C < 30% si las células del control tratadas con vehículos tuvieron una intensidad de la fluorescencia > 500 unidades.

Resultados

En la Tabla I se han resumido los resultados, que muestran que en líneas de células tumorales concretas del tipo tumor gástrico, tumor de ovario y en particular, tumor de próstata, tumor mamario, tumor renal y de colon fueron sensibles al compuesto de meta-arsenito En comparación, la leucemia promielocítica, que es conocida por responder al trióxido de arsénico, mostró un valor de la CI_{70} de 6,82 µg/ml. Por tanto, las células tumorales a las cuales se refiere la presente invención son aproximadamente de 2 a 20 veces más sensibles al compuesto de meta-arsenito de acuerdo con la presente invención.

Tabla I

Tumor	**Línea celular**	**CI_{70} (µg/ml)**
Colon	DLDI	0,48
Gástrico	GXF251L	3,08
Mamario	MXAF401NL	0,32
Ovario	OVCAR3	3,02
Próstata	PC3	0,85
Renal	RXF486L	0,63

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende arsénico para uso en el tratamiento de una neoplasia, en la que dicho arsénico es meta-arsenito de sodio, y dicha neoplasia es un tumor sólido.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición es un tratamiento suplementario.