

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 366**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2010 E 10719314 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 2424538**

54 Título: **Uso de alopurinol para el tratamiento de la reacción cutánea en manos y pies**

30 Prioridad:

29.04.2009 EP 09382058

29.04.2009 US 214894 P

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

16.12.2013

73 Titular/es:

NOBERA PHARMA, S.L. (50.0%)

Mar Rojo, 6

28760 Tres Cantos Madrid, ES y

**ADVANCELL ADVANCED IN VITRO CELL
TECHNOLOGIES, S.A. (50.0%)**

72 Inventor/es:

RODEMER, YOLANDA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 434 366 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

Uso de alopurinol para el tratamiento de la reacción cutánea en manos y pies

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de la terapia, especialmente en oncología. Se refiere al uso de alopurinol o sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la prevención de la reacción cutánea en manos y pies (RCMP) inducida por inhibidores multidiana de quinasa (IMQ).

10

Antecedentes de la invención

El cáncer es un grupo de enfermedades en las que las células anómalas se dividen sin control. Las células cancerosas pueden invadir tejidos cercanos y pueden diseminarse a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático hasta otras partes del cuerpo. Existen varios tipos principales de cáncer. El carcinoma es un cáncer que se inicia en la piel o en los tejidos que revisten o cubren órganos internos. El sarcoma es un cáncer que se inicia en el hueso, cartílago, grasa, músculo, vasos sanguíneos u otros tejidos conjuntivos o de sostén. La leucemia es un cáncer que comienza en un tejido hematopoyético tal como la médula ósea, y hace que se produzca un gran número de células sanguíneas anómalas y que entren en el torrente sanguíneo. El linfoma y el mieloma múltiple son cánceres que se inician en las células del sistema inmunitario.

15

20

Hay disponibles varios tratamientos para el cáncer, que incluyen cirugía y radiación para la enfermedad localizada, y fármacos que destruyen las células cancerosas (quimioterapia). La quimioterapia desempeña un papel significativo en el tratamiento del cáncer, ya que se requiere para el tratamiento de cánceres avanzados con metástasis distantes y a menudo es útil para la reducción del tumor antes de la cirugía (terapia neoadyuvante). También se utiliza tras la cirugía o radiación (terapia adyuvante) para destruir cualquier célula cancerosa que quede o prevenir la recaída del cáncer.

25

Se han desarrollado muchos fármacos anticancerosos basados en diversos modos de acción: agentes alquilantes que actúan directamente sobre el ADN (tales como cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, busulfano, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, dacarbazina); antimetabolitos que interfieren en la síntesis de ADN y ARN (tales como 5-fluorouracilo, capecitabina, 6-mercaptopurina, metotrexato, gemcitabina, citarabina (ara-C), fludarabina); antraciclinas que interfieren en las enzimas que participan en la replicación del ADN (tales como daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona); desorganizadores de microtúbulos (taxanos tales como paclitaxel y docetaxel o alcaloides de la vinca tales como vinblastina, vincristina y vinorelbina); inhibidores de la topoisomerasa (tales como etopósido, doxorubicina, topotecán e irinotecán); terapia hormonal (tal como tamoxifeno, flutamida) y la terapia dirigida introducida recientemente (tal como los inhibidores de EGFR, cetuximab, gefitinib o el inhibidor de la proteína tirosina quinasa, imatinib), son los utilizados con la mayor frecuencia.

30

35

El desarrollo de la quimioterapia en las últimas décadas ha mejorado significativamente el tratamiento del cáncer, dando como resultado tratamientos eficaces en algunos tipos de cánceres, y en otros una mejora de la supervivencia o el tiempo de evolución. Actualmente, la mayoría de la quimioterapia se administra por vía intravenosa; sin embargo, los fármacos quimioterapéuticos orales están adquiriendo un uso más amplio.

40

Desafortunadamente, la mayoría de los fármacos quimioterapéuticos no pueden diferenciar entre una célula cancerosa y una célula sana. Por tanto, la quimioterapia afecta a menudo a los tejidos y órganos normales del organismo, lo que da como resultado una complicación de los tratamientos, o efectos secundarios. Además de los problemas que provocan, los efectos secundarios pueden impedir que los médicos administren la dosis de quimioterapia prescrita, reduciendo la posibilidad de un tratamiento correcto del cáncer. Los efectos secundarios más frecuentes de la quimioterapia son anemia, neutropenia, trombocitopenia, fatiga, alopecia, náuseas y vómitos, mucositis y dolor.

45

50

Uno de los efectos secundarios asociados con algunos agentes quimioterapéuticos, especialmente con el 5-fluorouracilo y su profármaco capecitabina, es la eritrodisestesia palmoplantar (EPP), una erupción eritematosa de las palmas de las manos y las plantas de los pies también conocida como síndrome mano y pie (SMP). La EPP es una reacción tóxica distintiva y relativamente frecuente. Es un exantema eritematoso y con inflamación dolorosa, ubicado en las palmas de las manos y las plantas de los pies, a menudo precedido por disestesia, normalmente en forma de una sensación de hormigueo, y a menudo asociado con edema. El exantema puede volverse bulloso y luego descamarse sin cicatrización patológica, y el dolor aumenta gradualmente. También puede producirse eritema en zonas periungueales. Generalmente, está limitado a las manos y los pies, las manos se ven normalmente afectadas más gravemente que los pies.

55

60

Histológicamente, la EPP muestra espongiosis leve, queratinocitos disqueratóticos y necróticos aislados y degeneración vacuolar de la capa basal. En la mayoría de los casos, los cambios dérmicos incluyen vasos sanguíneos dilatados, edema papilar y un infiltrado superficial linfohistiocítico perivasculare escaso que puede hallarse en grados variables en la epidermis.

65

La EPP es claramente distinta de otras reacciones cutáneas adversas y se revisa en Nagore E. *et al*, *Am J Clin Dermatol*. 2000, 1(4), 225-234. A pesar de su frecuencia, poco se sabe de sus causas.

5 El advenimiento de las terapias dirigidas molecularmente ha cambiado el aspecto del tratamiento del cáncer en los últimos años. Entre las terapias dirigidas para el cáncer, ha habido un sumo interés en el desarrollo de agentes que interfieren con la angiogénesis, el proceso mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos. Bloqueando la actividad de receptores tales como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) o el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), o inhibiendo miembros de sus rutas de señalización, puede detenerse o incluso revertirse la formación de vasos en los tumores. Algunas de estas dianas son la ruta de las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK) ubicuas o la ruta de Raf/MEK/ERK, que controla el crecimiento y la supervivencia de tumores humanos en rutas proangiogénicas, que también implican señalización a través de MAPK. Los tumores sólidos presentan frecuentemente mutaciones oncogénicas activadoras en *ras* y/o sobreactivación de la quinasa *Raf-1*, dando como resultado una señalización desregulada a través de la ruta de MAPK, y una consiguiente angiogénesis y proliferación de células tumorales.

Este enfoque racional al tratamiento del cáncer conduce al desarrollo de una segunda generación de inhibidores de tirosinas quinasas que pueden seleccionar como diana más de una diana y rutas. Los agentes que seleccionan como diana múltiples rutas en el crecimiento tumoral son sumamente atractivos, ofreciendo potencialmente los beneficios de la terapia combinada dentro de un único agente. La mayoría de estos agentes más nuevos inhiben más de un receptor tirosina quinasa y pueden tener perfiles de inhibición únicos. Entre los inhibidores multidiana de quinasa (IMQ), sorafenib y sunitinib ya están autorizados para su uso, y vandetanib, motesanib, ABT-869 y varios otros compuestos están todavía en desarrollo.

25 Sorafenib (Nevaxar[®]) es un fármaco oral que puede inhibir varios receptores tirosina quinasa que están implicados en la angiogénesis y progresión tumorales. Sorafenib bloquea los productos génicos de Raf (serina-treonina quinasas), incluyendo B-Raf mutada, así como el receptor del factor de crecimiento beta derivado de plaquetas (PDGFR-β), FLT3 y el receptor 2 y 3 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-2 y 3). La FDA aprobó el sorafenib en 2005 y la EMEA en 2006 para el tratamiento de carcinoma de células renales metastásicas y carcinoma hepatocelular avanzado.

Sunitinib (Sutent[®]) es un fármaco oral, un inhibidor multidiana de tirosina quinasa que bloquea VEGFR-1, 2 y 3, PDGFR-α y β, Ret, c-Kit y FLT₃. En 2006, la FDA y la EMEA aprobaron su uso en pacientes con tumor estromático gastrointestinal (GIST) que no responden al tratamiento con, o intolerantes a, mesilato de imatinib, y en pacientes con carcinoma de células renales metastásicas. Se administra normalmente en un programa de 4 semanas de administración y 2 semanas de descanso, para permitir que los pacientes se recuperen de algunas posibles toxicidades.

Los IMQ tales como sorafenib y sunitinib tienen efectos secundarios, siendo lo más frecuentes fatiga, hipertensión, náuseas y diarrea. Sin embargo, sus perfiles de seguridad son generalmente más favorables que los de muchas quimioterapias convencionales.

45 Sin embargo, como con otros inhibidores de tirosina quinasa, los IMQ están asociados con reacciones adversas dermatológicas significativas. La reacción cutánea en manos y pies (RCMP) es la más significativa clínicamente (Rosenbaum SE *et al*. *Support Care Cancer* (2008) 16:557-566 "Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib"; Robert C *et al* *J Am Acad Dermatol* 2008, vol. 60 n°. 2, 299-305 "Dermatological symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib").

50 La reacción cutánea en manos y pies (RCMP) es una reacción cutánea localizada distintiva caracterizada por eritema, entumecimiento, hormigueo y o bien disestesia o bien parestesia, particularmente en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies. Histológicamente, se caracteriza por lesiones hiperqueratóticas bien definidas, gruesas que afectan frecuentemente a la ubicación de la flexión de los dedos. Se desarrollan en el plazo de las primeras 2-4 semanas de la administración de IMQ. Tras varias semanas, a las lesiones, con o sin ampollas, le siguen zonas de piel engrosada o hiperqueratótica que se asemejan a callos cutáneos que también son dolorosos.

55 La RCMP se describe en: Lacouture ME *et al*. *The Oncologist* 2008, 13, n° 9, 1001-1011: "Evolving Strategies for the management of Hand-Foot Skin Reaction associated with the Multitargeted Kinase Inhibitors Sorafenib and Sunitinib"; Beldner M *et al* *The Oncologist* 200 12:118-1182 "Localized Palmar-Plantar epidermal hyperplasia: a previously undefined dermatological toxicity to sorafenib"; Yang CH *et al*. *British journal of Dermatology* 2008, 158 592-596 "Hand-Foot skin reaction in patients treated with sorafenib: a clinopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy"; Porta C *et al*. *Clin Exp Med* 2007, 7:12-134 "Uncovering Pandora's vase: the growing problem of new toxicities from novel anticancer agents. The case of sorafenib and sunitinib"; Wood L. *et al*. *Community Oncology* 2010, vol. 7, no. 1: 23-29: "Practical Considerations in the Treatment of Hand Foot Skin Reaction caused by Multikinase Inhibitors".

65

Tal como se explica en estas publicaciones, la reacción cutánea en manos y pies se distingue clínica e histológicamente de la eritrodisestesia palmoplantar (EPP) [también conocida como síndrome mano-pie (SMP)], inducida por quimioterapia tal como 5-FU, capecitabina o doxorubicina liposómica pegilada.

- 5 Ambas afecciones muestran localización palmoplantar, dolor con la palpación, dolor y resolución de la toxicidad tras la interrupción del tratamiento con el fármaco.

Sin embargo, el patrón típico de las lesiones hiperqueratóticas localizadas rodeadas por zonas eritematosas distingue la RCMP de la EPP, en la que se producen parestesias simétricas, eritema difusamente doloroso con la palpación y edema. Además, la RCMP puede afectar a zonas que no soportan presión, tales como los dedos de los pies y las membranas interdigitales, y los lados laterales de las plantas de los pies. Patológicamente, los IMQ inducen la degeneración vacuolar de queratinocitos en el estrato de malpighi junto con acantosis epidérmica, mientras que la EPP inducida por quimioterapia muestra dermatitis en la superficie de separación dermis-epidermis y degeneración vacuolar de queratinocitos basilares. Los principales cambios histológicos observados en la RCMP sugieren un defecto en la maduración celular, con modificaciones en la diferenciación de queratinocitos, posiblemente aumento de la apoptosis de esta misma población celular, así como una inflamación específica. La velocidad de replicación de las células epidérmicas se acelera notablemente en lesiones activas de la RCMP. La característica histopatológica más relevante de la RCMP es el daño en los queratinocitos, presente como cuerpos eosinófilos intracitoplasmáticos, únicos de este estado. No se conoce el mecanismo mediante el cual se origina la RCMP.

La incidencia de la RCMP es alta. Un metaanálisis ha mostrado que la incidencia resumen de la RCMP en pacientes tratados con sorafenib fue del 33,8% para los grados 1-3, y del 8,9% para el grado 3 (Chu D., Lacouture ME *et al. Acta Oncologica* 2008; 4 16-186: "Risk of Hand Foot Skin Reation with Sorafenib: A systematic Review and Meta-Analysis"). Con sunitinib, la incidencia resumen se calculó al 18,9% para los grados 1-3 y al 5,5% para el grado 3 (Chu D. Lacouture ME, *et al. Clinical Genitourinary Cancer* 2009, vol., nº 1 11-19: "Risk of Hand Foot Skin Reation with the Multitargeted Kinase Inhibitor Sunitinib in patients with Renal Cell and Non-Renal Cell carcinoma: a Meta-analysis"). La RCMP puede afectar negativamente a la calidad de vida relacionada con la salud y a las actividades de la vida diaria en pacientes que están tratándose con IMQ tales como sorafenib y sunitinib.

La gravedad de la RCMP se clasifica lo más ampliamente usando los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer ("National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events") (NCI-CTCAE v 3.0). Las características clínicas de cada grado son:

- 35 1. Cambios cutáneos mínimos o dermatitis (por ejemplo, eritema) sin dolor
2. Cambios cutáneos (por ejemplo, descamación, ampollas, hemorragia, edema) o dolor; sin interferencia con actividades de la vida diaria del paciente;
3. Dermatitis ulcerativa o cambios cutáneos con dolor; interferencias con las actividades de la vida diaria de los pacientes.

También puede clasificarse usando criterios modificados que se ajustan mejor con la práctica clínica (Porta C *et al. Clin Exp Med* 2007, 7:12-134):

- 45 1. entumecimiento, disestesia, parestesia, hormigueo, hinchazón indolora, eritema o molestias en manos o pies, que no alteran las actividades normales del paciente;
2. Uno o más de los siguientes síntomas: eritema doloroso, hinchazón, hiperqueratosis de las manos o los pies, molestias que afectan a las actividades normales del paciente;
- 50 3. Uno o más de los siguientes síntomas: descamación húmeda, ulceración, formación de ampollas, hiperqueratosis, dolor intenso de las manos y los pies, molestias intensas que provocan que el paciente no pueda trabajar o realizar actividades diarias.

Por el momento no hay ningún tratamiento eficaz para la RCMP. Antes del tratamiento con IMQ, se recomienda la eliminación de los callos y las zonas hiperqueratóticas preexistentes. Una vez que aparece la reacción cutánea tras iniciar el tratamiento con IMQ, algunos de los pocos tratamientos que se han propuesto son: compresas frías o bolsas de hielo, evitando la presión sobre las manos o los pies; hidratación de la piel; cremas cutáneas emolientes, pomada con clobetasol o analgésicos tópicos. Para los grados más graves (2-3), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con IMQ. También se han mencionado cremas con urea, fluorouracilo y tazaroteno, dado que estos agentes inhiben la proliferación de queratinocitos (Lacouture ME *et al. The Oncologist* 2008, vol. 13, nº 9, 1001-1011: "Evolving Strategies for the management of Hand-Foot Skin Reaction associated with the Multitargeted Kinase Inhibitors Sorafenib and Sunitinib", Anderson *et al. The Oncologist* 2009, vol. 14, nº 3, 291-302: "Search for evidence-based approaches for the prevention and palliation of Hand-foot Skin Reaction (HFSR) caused by the Multikinase Inhibitors"); Wood L. *et al. Community Oncology* 2010, vol. 7, no. 1 páginas 23-29: "Practical Considerations in the Treatment of Hand Foot Skin Reaction caused by Multikinase Inhibitors".

- 65 Ninguno de los tratamientos propuestos ha podido aún tratar o prevenir de manera eficaz la RCMP. Este es un grave problema para el paciente, debido a que además del dolor y la molestia intrínseca, en grados avanzados implica una

reducción o interrupción de la quimioterapia con IMQ, lo que afecta a la supervivencia y/o al tiempo de evolución del cáncer que está tratándose. Está claro que todavía se necesita un tratamiento eficaz de la RCMP, con el fin de liberar el potencial completo de los inhibidores de multiquinasa y las diferentes pautas y combinaciones en los que se usan y se usarán.

5 El alopurinol es un isómero estructural de la hipoxantina, inhibe la xantina oxidasa, una enzima que convierte las oxipurinas en ácido úrico. Al bloquear la producción de ácido úrico, este agente reduce las concentraciones en suero y orina de ácido úrico, proporcionando así protección frente al daño de órganos periféricos mediado por ácido úrico en estados asociados con una producción excesiva de ácido úrico. Se ha usado durante muchos años para el
10 tratamiento o la prevención de gota, hiperuricemia y cálculos renales, mediante administración sistémica oral o parenteral.

También se ha descrito el uso del alopurinol para el tratamiento de mucositis, un daño frecuente inducido por radiación o quimioterapia a las células en división rápida que revisten la boca, la garganta y el aparato digestivo
15 (AD). El alopurinol se usa en forma de colutorios (dispersión en agua) (Porta C. *et al*, *Am J Clin Oncol*. 1994, Vol. 17, nº 3, 246-247). Una formulación mejorada para colutorios que comprende alopurinol, carboximetilcelulosa y agua se describe en el documento JP-3106817. Hanawa *et al.*, en *Drug Dev Ind Pharm* 2004, 30(2) 151-161 describen otro colutorio que comprende alopurinol, poli(óxido de etileno) y carragenanos. Kitagawa *et al.*, en *J Radiation Research*
20 2008, vol. 49, nº 1, 49-54, describen que el gel de alopurinol mitiga la dermatitis y mucositis inducidas por radiación en ratas. Dagher *et al.*, *Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, vol. 40, nº 5 1987, página 189 describe el uso de un colutorio de alopurinol y una crema vaginal al 0,1% para el tratamiento de mucositis inducida por 5-FU.

Los documentos WO94/05293 y WO94/05291 describen composiciones sinérgicas que comprenden metilsulfonilmetano (MSM) y al menos uno de oxipurinol o alopurinol y su uso para el tratamiento de afecciones,
25 enfermedades y lesiones de la piel, tales como quemaduras, dermatitis, hiperqueratosis, exposición al sol, envejecimiento de la piel, etc. Se describe que el oxipurinol o el alopurinol potencian la cicatrización de la piel o las propiedades reparadoras de MSM.

El documento WO2007/138103 da a conocer y muestra como ejemplo el uso de alopurinol, en particular de manera
30 tópica en forma de una crema para el tratamiento de la eritrodisestesia palmoplantar o el síndrome mano-pie inducidos por quimioterapia con fluoropirimidina (5-FU y capecitabina). Sin embargo, el experto sabe que la fluoropirimidina y los inhibidores multidiana de quinasa actúan a nivel molecular mediante un mecanismo muy diferente, y sus toxicidades cutáneas son diferentes, tanto clínica como histológicamente, tal como se trató
35 anteriormente.

En efecto, un panel interdisciplinario de expertos en Wood *et al.*, (*Community Oncology*) indica en la página 1 que:

“La RCMP asociada a IMQ es una toxicidad de la piel clínica y patológicamente distinta del SMP visto con agentes
40 quimioterapéuticos más antiguos.”

Ninguno de los documentos citados menciona ni sugiere que el alopurinol sería útil para el tratamiento o la
prevención de la reacción cutánea en manos y pies (RCMP).

Compendio de la invención

45 La inventora ha descubierto sorprendentemente que el alopurinol, cuando se aplica por vía tópica, en particular a las palmas de las manos y las plantas de los pies del paciente, es muy eficaz en el tratamiento y la prevención de la reacción cutánea en manos y pies (RCMP) inducida por inhibidores multidiana de quinasa (IMQ). Tal como se muestra en los ejemplos, la aplicación tópica de alopurinol a pacientes con cáncer que se están tratando con IMQ y
50 que han desarrollado esta afección eliminó completamente los síntomas y evitó la aparición adicional de RCMP. Esto es más llamativo en el caso de pacientes que han desarrollado la hiperqueratosis típica de la RCMP, dado que se esperaba que fuese muy difícil tratar por vía tópica la capa córnea gruesa presente en las palmas de las manos y las plantas de los pies, y también revertir el proceso y llevar la piel a un estado normal en un corto periodo de
55 tiempo, con la desaparición de la hiperqueratosis, tal como se muestra en uno de los ejemplos.

Por tanto, en un aspecto la invención está dirigida a un medicamento que comprende alopurinol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento o prevención de la reacción cutánea en manos y
pies inducida por inhibidores multidiana de quinasa (IMQ).

60 En un segundo aspecto, la invención se refiere al uso de alopurinol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la reacción cutánea en manos y pies inducida por inhibidores multidiana de quinasa.

65 En un tercer aspecto, la invención se dirige a alopurinol para su uso en un método para tratar o prevenir la reacción cutánea en manos y pies inducida por inhibidores multidiana de quinasa en un paciente afectado o que es probable

que se vea afectado por esta afección, que comprende aplicar por vía tópica una cantidad terapéuticamente eficaz de alopurinol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En las reivindicaciones se definen realizaciones adicionales de la invención.

5

Descripción detallada de la invención

Tal como se usa en el presente documento, la expresión “inhibidor multidiana de receptores tirosina quinasa” se refiere a un compuesto que tiene un perfil de unión al receptor que presenta selectividad por receptores múltiples que se muestra que son importantes en la angiogénesis.

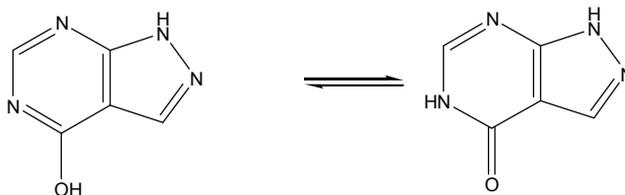
10

En el contexto de la presente invención, la expresión “reacción cutánea en manos y pies” (RCMP) define el efecto secundario en la piel de las manos y los pies de un paciente con cáncer que se está tratando con un inhibidor multidiana de receptores tirosina quinasa. Sus características clínicas e histológicas, y su clasificación, se describieron anteriormente. Tal como se explicó, es diferente de la eritrodisestesia palmoplantar (EPP), también conocida como síndrome mano-pie (SMP), inducida por otros agentes quimioterapéuticos tales como 5-FU y capecitabina.

15

En el contexto de la presente invención, el término alopurinol también se refiere a los diferentes tautómeros del compuesto, ya que es una mezcla tautomérica de 1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ol y 1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ona:

20



Tal como se mencionó anteriormente, se ha descubierto sorprendentemente que la aplicación tópica de alopurinol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es útil para el tratamiento y la prevención de la RCMP inducida por IMQ.

25

Por tanto, en un aspecto, la invención se refiere al uso de alopurinol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la RCMP inducida por la terapia con inhibidores multidiana de quinasa.

30

En una realización, el medicamento está en forma de una crema. Preferiblemente, la crema es una crema hidrófila.

En otra realización, el medicamento es para el tratamiento de la RCMP inducida por el IMQ sorafenib.

35

En otra realización, el medicamento es para el tratamiento de la RCMP inducida por el IMQ sunitinib.

Por tanto, el medicamento es útil para el tratamiento de pacientes que padecen cáncer, preferiblemente carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, tumores estromáticos gastrointestinales (GIST), cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), melanoma, y que están recibiendo terapia con IMQ, ya sea como adyuvante, neoadyuvante o paliativa. En la sección “antecedentes de la invención” se han dado ejemplos de pacientes tratados con quimioterapias que inducen RCMP.

40

El medicamento que contiene alopurinol para el tratamiento de la RCMP es particularmente útil en pacientes que reciben o están a punto de recibir sorafenib, sunitinib u otros IMQ, ya sean solos o en combinación con otros agentes.

45

La aplicación local de alopurinol permite una selección como diana eficaz de las zonas afectadas, y evita las toxicidades y complicaciones que puede provocar el alopurinol sistémico en pacientes con cáncer. Evita la interferencia con la terapia contra el cáncer.

50

El alopurinol es un compuesto muy poco soluble en agua y alcohol; prácticamente insoluble en cloroformo y en éter; se disuelve en disoluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. Puede usarse como tal, o, para mejorar la solubilidad en agua, puede usarse una sal tal como la sal de sodio en vez de la base.

55

En una realización preferida, el medicamento está en forma de una composición farmacéutica tópica para el tratamiento de las manos y los pies, que comprende alopurinol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un material soporte tópicamente aceptable.

60

En las composiciones tópicas usadas para tratar la RCMP, el alopurinol o su sal está presente normalmente en una cantidad desde el 1 hasta el 10%, en particular desde el 1-8%, más particularmente desde el 1-6%, especialmente desde el 1 hasta el 5%. Se prefieren concentraciones de aproximadamente el 1%, del 3% y del 8%.

- 5 Un intervalo preferido es desde el 2 hasta el 5%, más preferiblemente desde el 2-4% de la composición total basándose en el peso. Una cantidad del 3% ha dado buenos resultados y se prefiere especialmente. Todos los porcentajes dados son % en peso (p/p), si no se indica lo contrario.

10 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica en las manos y los pies, más preferiblemente a las zonas afectadas de las palmas de las manos y las plantas de los pies, son por ejemplo cremas, lociones, pomadas, microemulsiones, pomadas grasas, geles, emulsiones-geles, pastas, espumas, tinturas, disoluciones, parches, vendas y sistemas terapéuticos transdérmicos. Lo más preferido son las cremas o las emulsiones-geles.

15 Las cremas o lociones son emulsiones de aceite en agua. Bases oleaginosas que pueden usarse son alcoholes grasos, especialmente los que contienen desde 12 hasta 18 átomos de carbono, por ejemplo alcohol laurílico, cetílico o estearílico, ácidos grasos, especialmente los que contienen desde 10 hasta 18 átomos de carbono, por ejemplo ácido palmítico o esteárico, ésteres de ácido graso, por ejemplo tricaprilocaprato de glicerilo (aceite neutro) o palmitato de cetilo, ceras de líquidas a sólidas, por ejemplo miristato de isopropilo, lanolina o cera de abejas, y/o hidrocarburos, especialmente sustancias líquidas, semisólidas o sólidas o mezclas de las mismas, por ejemplo
 20 gelatina de petróleo (petrolato, vaselina) o aceite de parafina. Los emulsionantes adecuados son sustancias tensioactivas que tienen propiedades predominantemente hidrófilas, tales como emulsionantes no iónicos correspondientes, por ejemplo ésteres de ácidos grasos de polialcoholes y/o aductos de óxido de etileno de los mismos, especialmente ésteres de ácidos grasos correspondientes con (poli)etilenglicol, (poli)propilenglicol o sorbitol, la fracción de ácido graso contiene especialmente desde 10 hasta 18 átomos de carbono, especialmente
 25 ésteres parciales de ácidos grasos de glicerol o ésteres parciales de ácidos grasos de polihidroxietilensorbitano, tales como ésteres de ácidos grasos de poliglicerol o ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano (Tweens), y también éteres de alcoholes grasos de polioxietileno o ésteres de ácidos grasos, la fracción de alcohol graso contiene especialmente desde 12 hasta 18 átomos de carbono y el resto de ácido graso especialmente desde 10
 30 hasta 18 átomos de carbono, tales como éster de ácido graso de polihidroxietilenglicerol (por ejemplo Tagat S), o emulsionantes iónicos correspondientes, tales como sales de metal alcalino de sulfatos de alcoholes grasos, especialmente que tienen desde 12 hasta 18 átomos de carbono en la fracción de alcohol graso, por ejemplo laurilsulfato de sodio, cetilsulfato de sodio o estearilsulfato de sodio, que se usan habitualmente en presencia de alcoholes grasos, por ejemplo alcohol cetílico o alcohol estearílico. Los aditivos para la fase acuosa son, entre otros,
 35 agentes que evitan que las cremas se sequen, por ejemplo humectantes, tales como polialcoholes, tales como glicerol, sorbitol, propilenglicol y/o polietilenglicoles, y también conservantes, perfumes, agentes gelificantes, etc.

Las pomadas son emulsiones de agua en aceite que contienen hasta el 70%, pero preferiblemente desde
 40 aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 50%, de agua o de fase acuosa. Son adecuados como fase grasa especialmente los hidrocarburos, por ejemplo vaselina, aceite de parafina y/o parafinas duras, que, con el fin de mejorar la capacidad de unión de agua, contienen preferiblemente compuestos hidroxilados adecuados, tales como alcoholes grasos o ésteres de los mismos, por ejemplo alcohol cetílico o alcoholes de lanolina, o lanolina o cera de abejas. Los emulsionantes son sustancias lipófilas correspondientes, por ejemplo del tipo indicado anteriormente,
 45 tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitano (Spans), por ejemplo oleato de sorbitano y/o isoestearato de sorbitano. Los aditivos para la fase acuosa son, entre otros, humectantes, tales como polialcoholes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol y/o polietilenglicol, y también conservantes, perfumes, etc.

Las microemulsiones son sistemas isotrópicos basados en los cuatro componentes siguientes: agua, un surfactante,
 50 por ejemplo un tensioactivo, un lípido, tal como un aceite polar o no polar, por ejemplo aceite de parafina, aceites naturales tales como aceite de oliva o de maíz, y un alcohol o polialcohol que contiene grupos lipófilos, por ejemplo 2-octildodecanol o glicerol etoxilado o ésteres de poliglicerol. Si se desea, pueden añadirse otros aditivos a las microemulsiones. La microemulsión tiene micelas o partículas con tamaños inferiores a 200 nm y son sistemas transparentes o translúcidos, se forman de manera espontánea y son estables.

55 Las pomadas grasas están libres de agua y contienen como base especialmente hidrocarburos, por ejemplo parafina, vaselina y/o parafinas líquidas, también grasa natural o parcialmente sintética, tal como ésteres de ácidos grasos de glicerol, por ejemplo triglicérido de ácido graso de coco, o preferiblemente aceites hidrogenados, por ejemplo aceite de cacahuete hidrogenado, ceras o aceite de ricino, también ésteres parciales de ácidos grasos de glicerol, por ejemplo mono y diestearato de glicerol, y también, por ejemplo, los alcoholes grasos que aumentan la
 60 capacidad de absorción de agua, emulsionantes y/o aditivos mencionados en relación con las pomadas.

Con los geles, se hace una distinción entre geles acuosos, geles libres de agua y geles que tienen un bajo contenido en agua, geles que consisten en materiales hinchables de formación de gel. Se usan especialmente hidrogeles transparentes basados en macromoléculas orgánicas o inorgánicas. Los componentes inorgánicos de alto peso
 65 molecular que tienen propiedades de formación de gel son predominantemente silicatos que contienen agua, tales como silicatos de aluminio, por ejemplo bentonita, silicatos de magnesio y aluminio, por ejemplo Veegum, o ácido

silíceo coloidal, por ejemplo Aerosil. Como sustancias orgánicas de alto peso molecular se usan, por ejemplo, macromoléculas naturales, semisintéticas o sintéticas. Los polímeros naturales y semisintéticos derivan, por ejemplo, de polisacáridos que contienen una gran variedad de componentes glucídicos, tales como celulosas, almidones, goma tragacanto, goma arábica y agar-agar, y gelatina, ácido algínico y sales del mismo, por ejemplo
 5 alginato de sodio, y derivados de los mismos, tales como (alquil inferior)celulosas, por ejemplo metil o etilcelulosa, carboxi o hidroxialquil inferior)celulosas, por ejemplo carboximetil o hidroxietilcelulosa. Los componentes de macromoléculas sintéticas de formación de gel son, por ejemplo, compuestos alifáticos insaturados adecuadamente sustituidos tales como alcohol vinílico, vinilpirrolidina, ácido acrílico o metacrílico.

10 Las emulsiones-geles (también denominadas "emulgeles") representan composiciones tópicas que combinan las propiedades de un gel con las de una emulsión de aceite en agua. Al contrario que los geles, contienen una fase lipídica que debido a sus propiedades de restitución de grasa permite masajear la formulación mientras que, al mismo tiempo, se experimenta la absorción directa en la piel como una propiedad agradable. Además, puede observarse un aumento de la solubilidad para principios activos lipófilos. Una ventaja de las emulsiones-geles sobre
 15 las emulsiones de aceite en agua reside en el efecto de enfriamiento potenciado que se provoca por el frío debido a la evaporación del componente de alcohol adicional, si está presente.

Las espumas se administran, por ejemplo, a partir de envases a presión y son emulsiones líquidas de aceite en agua en forma de aerosol; se usan hidrocarburos no sustituidos, tales como alcanos, por ejemplo propano y/o butano, como propelentes. Como fase oleaginosa se usan, entre otros, hidrocarburos, por ejemplo aceite de parafina, alcoholes grasos, por ejemplo alcohol cetílico, ésteres de ácidos grasos, por ejemplo miristato de isopropilo, y/u
 20 otras ceras. Como emulsionantes se usan, entre otros, mezclas de emulsionantes que tienen propiedades predominantemente hidrófilas, tales como ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano (Tweens), y emulsionantes que tienen propiedades predominantemente lipófilas, tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitano (Spans). También se añaden los aditivos habituales, tales como conservantes, etc.

Las tinturas y las disoluciones tienen generalmente una base etanólica, a la que puede añadirse agua y a la que se añaden, entre otros, polialcoholes, por ejemplo glicerol, glicoles y/o polietilenglicol, como humectantes para reducir la evaporación, y sustancias de restitución de grasa, tales como ésteres de ácidos grasos con polietilenglicoles de bajo
 30 peso molecular, propilenglicol o glicerol, es decir sustancias lipófilas que son solubles en la mezcla acuosa, como sustitución para las sustancias grasas eliminadas de la piel por el etanol, y, si es necesario, otros coadyuvantes y aditivos. Las tinturas o disoluciones adecuadas también pueden aplicarse en forma de pulverización por medio de dispositivos adecuados. En este caso, debido a los problemas de solubilidad del alopurinol, una sal es más apropiada para las tinturas o disoluciones.

Los sistemas terapéuticos transdérmicos con, en particular, administración local de alopurinol contienen una cantidad eficaz de alopurinol opcionalmente junto con un soporte. Los soportes útiles comprenden disolventes adecuados farmacológicos absorbibles para ayudar al paso del principio activo a través de la piel. Los sistemas de administración transdérmicos están, por ejemplo, en forma de un parche que comprende (a) un sustrato (= película o
 40 capa de soporte), (b) una matriz que contiene el principio activo, opcionalmente soportes y opcionalmente (pero preferiblemente) un adhesivo especial para adherir el sistema a la piel, y normalmente (c) una lámina de protección (= papel antiadherente). La matriz (b) normalmente está presente como una mezcla de todos los componentes o puede consistir en capas separadas.

45 El experto en la materia conoce bien todos estos sistemas. La fabricación de las preparaciones farmacéuticas administrables por vía tópica se realiza de una manera conocida en sí misma, por ejemplo disolviendo o suspendiendo alopurinol en la base o, si es necesario, en una parte de la misma.

Las composiciones también pueden comprender adyuvantes y aditivos convencionales para aplicaciones dermatológicas, tales como conservantes, especialmente ésteres de parabeno tales como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, o compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, o donantes de formaldehído tales como imidazonidilurea, o alcoholes tales como alcohol bencílico, fenoxietanol o ácidos tales como ácido benzoico, ácido sórbico; ácidos o bases usados como excipientes tamponantes del pH; antioxidantes, especialmente antioxidantes fenólicos tales como hidroquinona, tocoferol y
 55 derivados de los mismos, así como flavonoides, o diversos antioxidantes tales como ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo; perfumes; rellenos tales como caolín o almidón; pigmentos o colorantes; agentes de protección frente a UV; hidratantes, especialmente glicerina, butilenglicol, hexilenglicol, urea, ácido hialurónico o derivados de los mismos; agentes anti-radicales libres tales como vitamina E o derivados de la misma; potenciadores de la penetración especialmente propilenglicol; etanol; isopropanol; dimetilsulfóxido; N-metil-2-pirrolidona; ácidos/alcoholes grasos tales como ácido oleico, alcohol oleílico; terpenos tales como limoneno, mentol, 1-8-cineol; ésteres de alquilo tales como acetato de etilo, acetato de butilo; agentes de apareamiento de iones tales como ácido salicílico.

65 Pueden obtenerse detalles adicionales referentes a formulaciones tópicas adecuadas mediante referencia a libros de texto habituales tales como Banker y Rhodes (Ed) *Modern Pharmaceutics* 4ª ed. (2002) publicado por Marcel Dekker

Inc.; *Harry's Cosmeticology* (2000), 8ª edición, Chemical Publishing Co.; *Remington's Pharmaceutical Sciences* 20ª ed Mack Publishing Co. (2000).

5 En una realización preferida se formula alopurinol como una crema. Se puede formular en una base emoliente siempre que la base emoliente sea adecuada para su aplicación tópica sobre la piel, sea sustancialmente no tóxica y proporcione un soporte adecuado para alopurinol o sus sales farmacéuticamente aceptables. Una base emoliente apropiadamente elegida también puede proporcionar una cierta cantidad de alivio por sí misma. En un caso particular, se prefiere una crema hidratante como base.

10 Los emolientes pueden ser, por ejemplo, alcoholes grasos, hidrocarburos, triglicéridos, ceras, ésteres, aceites de silicona y productos que contienen lanolina. Los alcoholes grasos son, por ejemplo, alcohol cetílico, octildodecanol, alcohol estearílico y alcohol oleílico. Los hidrocarburos incluyen aceite de vaselina, vaselina, parafina, escualeno, polibuteno, poliisobuteno, poliisobuteno hidrogenado, cerisina y polietileno. Los triglicéridos son por ejemplo aceite de ricino, triglicérido caprílico/cáprico, aceite vegetal hidrogenado, aceite de almendra dulce, aceite de germen de trigo, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de coco, glicéridos de germen de trigo, aceite de aguacate, aceite de maíz, trilaurina, aceite de ricino hidrogenado, manteca de karité, manteca de cacao, aceite de semilla de soja, aceite de visón, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de nuez de macadamia, aceite de oliva, aceite de hueso de albaricoque, aceite de avellana y aceite de borraja. Las ceras incluyen, por ejemplo, cera de carnauba, cera de abejas, parafina de cera de candelilla, cera de Japón, cera microcristalina, aceite de jojoba, cera de ésteres de cetilo y aceite de jojoba sintético. Los ésteres incluyen, por ejemplo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, palmitato de octilo, linoleato de isopropilo, benzoatos de alcohol 12-15, palmitato de cetilo, miristato de miristilo, lactato de miristilo, acetato de cetilo, dicaprilato/caprato de propilenglicol, oleato de decilo, heptanoato de estearilo, malato de diisosteairilo, hidroxisteirato de octilo e isoesteirato de isopropilo. Los aceites de silicona son por ejemplo dimeticona (dimetilpolisiloxano) y ciclometicona. Los productos que contienen lanolina son, por ejemplo, lanolina, aceite de lanolina, lanolato de isopropilo, alcohol lanolínico acetilado, lanolina acetilada, lanolina hidroxilada, lanolina hidrogenada y cera de lanolina.

25 Se puede preparar alopurinol mezclándolo con una crema básica comercial tal como Bag Balm o Basiscreme DAC (Deutsches Arzneimittel codex – código alemán de medicamentos).

30 La dosificación diaria de la formulación tópica que comprende alopurinol o sus sales farmacéuticamente aceptables puede depender de diversos factores, tales como el sexo, la edad, el peso y el estado individual del paciente, así como la quimioterapia que está recibiendo o que va a recibir y la gravedad de la RCMP.

35 Las composiciones farmacéuticas tópicas, por ejemplo en forma de cremas, emulsiones-geles o geles, pueden aplicarse una, dos o tres veces al día, pero también son posibles aplicaciones diarias más frecuentes tales como de 5 a 10 veces al día siempre que se eviten o se eliminen los síntomas de la RCMP. La dosificación puede ser variable, en función de la gravedad de los síntomas de la RCMP, o los ciclos o las dosificaciones del tratamiento terapéutico con IMQ. Se recomienda una punta de dedo por mano o pie por aplicación.

40 La composición farmacéutica de la invención se administra a pacientes que ya padecen RCMP en sus diferentes grados, o como un tratamiento preventivo a pacientes susceptibles de desarrollar RCMP como consecuencia de un tratamiento terapéutico con IMQ que se administra o que está a punto de administrarse.

45 La administración puede intensificarse poco antes, durante y después del tratamiento quimioterapéutico, cuando el riesgo de desarrollar RCMP es mayor, y puede reducirse durante periodos de descanso entre ciclos.

La invención se ilustrará adicionalmente por medio de ejemplos.

50 Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de una formulación tópica que comprende alopurinol.

55 Se preparó una formulación suspendiendo base de alopurinol (el 3% en peso de formulación total) en el 5% de agua y después añadiendo Basiscreme DAC (92%) y mezclando.

La composición de la crema Basic DAC es tal como sigue:

60 Monoesteirato de glicerol: 4,0
Alcohol cetílico 6,0
Triglicérido de cadena media 7,5
Vaselina blanca 25,5
65 Monoesteirato de polioxietilenglicerol 7,0
Propilenglicol 10,0

Agua 40,0

Se distribuye la crema resultante en envases adecuados y se almacena. La crema puede aplicarse fácilmente por los pacientes.

5

Ejemplo 2

Tratamiento de reacción cutánea en manos y pies

10 Se trató quirúrgicamente un paciente varón (65 años) que había desarrollado carcinoma de células renales metastásico (MRCC) y tras la evolución de la metástasis se trató con Nexavar® (sorafenib) como terapia paliativa en una dosis reducida (200 mg 2x al día). La terapia se interrumpió debido a la RCMP, fatiga, pérdida de apetito y diarrea tras 7 meses. Se intentó una terapia paliativa de tercera línea/segunda línea con Sutent® (sunitinib), a una dosis reducida de 37,5 mg al día durante los días 1-28 cada 6 semanas.

15

El paciente había desarrollado RCMP durante el tratamiento con sorafenib, con una hiperqueratosis muy gruesa y dolor en las palmas de las manos y las plantas de los pies, que no desaparecieron con el cambio de medicación de sorafenib a sunitinib. Para intentar mejorar su estado y evitar la interrupción de la terapia contra el cáncer, se inició un tratamiento tópico con la crema preparada en el ejemplo 1, administrada 3 veces al día.

20

Resultados: tras el tratamiento tópico con alopurinol, los síntomas de RCMP desaparecieron casi completamente y pudo completarse la terapia con sunitinib sin ninguna reducción de la dosis ni retraso en el tratamiento debido a RCMP. No se observaron efectos tóxicos asociados al tratamiento tópico con alopurinol.

25

De manera sorprendente, tras sólo una semana de tratamiento con alopurinol, los síntomas de RCMP revirtieron desde el grado 3 hasta el grado 1 y 0 en la mayoría de las zonas. Lo más significativamente, desapareció la hiperqueratosis gruesa. Se continuó el tratamiento con sunitinib y la crema de alopurinol hasta la interrupción del tratamiento debido a la progresión del tumor.

30

Ejemplo 3

Tratamiento de reacción cutánea en manos y pies

35 Un paciente varón (74 años) que había desarrollado carcinoma hepatocelular (HCC) comenzó una terapia paliativa con sorafenib a una dosis reducida inicial (200 mg 2x al día). Tras 2 meses y medio, había desarrollado RCMP de grado 1. Se le trató con crema de alopurinol tal como se describió en el ejemplo 1, y los síntomas de RCMP desaparecieron en 7 días.

40

Se aumentó la dosis de sorafenib hasta la dosis recomendada de 400 mg 2x al día. No se apreciaron síntomas de RCMP adicionales, aunque estaban presentes otros efectos secundarios tales como diarrea pero pudieron tratarse. El paciente continuó su tratamiento con sorafenib tal como estaba planeado.

Ejemplo 4

45 Un paciente varón (56 años) con carcinoma de células renales metastásico (MRCC), fue diagnosticado en agosto 2008 con metástasis en hueso y pulmón. Se trató primero con Torisel i.v. durante 6 meses. Tras la progresión de la metástasis y una nefrectomía del riñón derecho, se le trató con Sutent® (sunitinib) en terapia paliativa según una dosis estándar de 50 mg diarios en los días 1-28, cada 6 semanas.

50

El paciente había desarrollado RCMP durante el tratamiento con sunitinib, con queratosis (descamaciones y grietas en las puntas de los dedos) así como dolor en palmas de las manos y plantas de los pies, que no desaparecieron tras el tratamiento con crema emoliente. Para intentar mejorar su estado y evitar interrumpir la terapia del cáncer, se inició el tratamiento tópico con la crema de alopurinol preparada según el ejemplo 1, y que fue administrada tres veces al día.

55

Resultados: tras el tratamiento tópico con alopurinol, los síntomas de RCMP desaparecieron casi por completo y la terapia con sunitinib se pudo completar sin reducción de dosis o retrasos en el tratamiento debidos a RCMP. No se observaron efectos tóxicos asociados al tratamiento tópico con alopurinol.

60

Después de solo una semana de tratamiento con alopurinol, los síntomas de RCMP pasaron de grado 2 a grado 1 o 0 en la mayor parte de las zonas. El tratamiento con sunitinib y crema de alopurinol está en curso.

Ejemplo 5

65 Una paciente hembra (71 años) diagnosticada en 2001 con carcinoma de células renales fue tratada quirúrgicamente. En 2005 desarrolló carcinoma de células renales metastásico (MRCC) (metástasis en hígado y

5 local), y tras la progresión de la metástasis la paciente fue tratada con Nexavar® (sorafenib) como terapia paliativa (400 mg 2x diario). La terapia se interrumpió en septiembre 2007 debido a la toxicidad (RCMP, diarrea). Se probó una segunda línea de terapia paliativa con Sutent® (sunitinib), en una dosis de 50 mg diario, en los días 1-28 cada 6 semanas. Se tuvo que interrumpir después de 1 mes debido a que causaba mayores problemas de toxicidad que con Nexavar (edema, depresión, alergia) y se volvió a la terapia de Nexavar (sorafenib), que tras un mes se complementó con la crema de alopurinol del ejemplo 1 y con loperamida para tratar la RCMP y diarrea. La terapia permitió un buen control de la RCMP, pero no de la diarrea, durante casi dos años (noviembre 2007-septiembre 2009). El tratamiento se interrumpió después de la evolución del cáncer. Se le trató después durante un periodo de tiempo corto con Afinitor (everolimus) 10 mg diarios (septiembre 2009-marzo 2010), que se interrumpió en vista de la falta de respuesta y la progresión del tumor. En ausencia de tratamiento alternativo se reanudó Nexavar (sorafenib) a una dosis reducida en marzo de 2010. Después del desarrollo de RCMP el tratamiento se complementó de nuevo con la crema de alopurinol un mes más tarde.

15 **Resultados:** tras el tratamiento tópico con alopurinol, los síntomas de RCMP desaparecieron casi completamente y la terapia con Nexavar se pudo continuar. No se observaron efectos tóxicos asociados al tratamiento tópico con alopurinol.

20 Tal como se muestra mediante los ejemplos, con los cuatro pacientes que habían desarrollado RCMP, el tratamiento con alopurinol mejoró su RCMP y permitió la finalización de la terapia con IMQ tal como estaba planeado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un medicamento que comprende alopurinol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento o prevención de la reacción cutánea en manos y pies (RCMP) inducida por terapia con inhibidores multidiana de quinasa (IMQ).
2. Un medicamento para uso según la reivindicación 1 en el que la reacción cutánea en manos y pies se induce por sunitinib.
- 10 3. Un medicamento para uso según la reivindicación 1 en el que la reacción cutánea en manos y pies se induce por sorafenib.
- 15 4. Un medicamento para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el medicamento es para la administración tópica, preferiblemente para la administración tópica en la piel de las manos o los pies.
5. Un medicamento para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el medicamento es una crema, preferiblemente una crema hidrófila.
- 20 6. Un medicamento para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el medicamento comprende del 1-10% en peso de la composición de alopurinol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente desde el 1% hasta el 8%, más preferiblemente desde el 2 hasta el 5% en peso.
- 25 7. Un medicamento para uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento comprende el 3% en peso de la composición de alopurinol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Uso de alopurinol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la reacción cutánea en manos y pies (RCMP) inducida por terapia con inhibidores multidiana de quinasa (IMQ).
- 30 9. Alopurinol para uso en el tratamiento o la prevención de la reacción cutánea en manos y pies (RCMP) inducida por terapia con inhibidores multidiana de quinasa (IMQ).
- 35 10. Alopurinol para uso según la reivindicación 9 en el tratamiento o la prevención de la reacción cutánea en manos y pies (RCMP) inducida por sunitinib.
11. Alopurinol para uso según la reivindicación 9 en el tratamiento o la prevención de la reacción cutánea en manos y pies (RCMP) inducida por sorafenib.