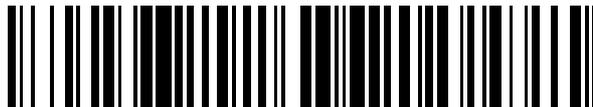


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 476 602**

51 Int. Cl.:

A61F 13/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2008 E 08726840 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2252246**

54 Título: **Composiciones y métodos quimioprotectores**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.07.2014

73 Titular/es:

**BIONUMERIK PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
Suite 1250 8122 Datapoint Drive
San Antonio, Texas 78229, US**

72 Inventor/es:

HAUSHEER, FREDERICK H.

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 476 602 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

Composiciones y métodos quimioprotectores

5 Campo de la invención

El campo comprende productos farmacéuticos y tratamientos farmacéuticos, incluyendo, por ejemplo, (i) métodos de administración de compuestos quimioprotectores y agentes quimioterápicos; (ii) formulaciones que comprenden compuestos quimioprotectores y/o agentes quimioterápicos; (iii) dispositivos de suministro que contienen compuestos y/o formulaciones; y (iv) métodos de uso de formulaciones y dispositivos para tratar a sujetos que lo necesitan. Además se dan a conocer y se reivindican composiciones y métodos para mitigar o prevenir una forma novedosa de neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Antecedentes de la invención

La terapia anticancerígena, tal como la administración de agentes quimioterápicos, está asociada con acontecimientos adversos incluyendo toxicidades inducidas por quimioterapia. Las toxicidades asociadas con quimioterapia incluyen, por ejemplo, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, ototoxicidad, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, toxicidad hepática, mielosupresión, así como otras toxicidades.

Las toxicidades inducidas por quimioterapia pueden desviar materialmente o limitar los posibles beneficios para el paciente que se somete a tratamiento. A modo de ejemplo no limitativo, toxicidad asociada con quimioterapia puede dar como resultado retrasos del tratamiento, interrupciones del tratamiento, modificaciones de la dosis, modificaciones del calendario de dosificación, o incluso cese completo del tratamiento. Por tanto, además de sus efectos farmacológicos adversos, el desarrollo de toxicidades inducidas por quimioterapia puede limitar o reducir la eficacia del tratamiento primario del cáncer del paciente o descartarla completamente. El cese, la interrupción o retrasos en el tratamiento del paciente, o la reducción de la dosificación de terapia quimioterápica, por ejemplo, pueden ser perjudiciales para las probabilidades de un sujeto de supervivencia a largo plazo o control del cáncer, dado que la interrupción, el retraso, la reducción de la dosis o el cese de la quimioterapia pueden permitir la progresión del cáncer dentro del sujeto. En algunos casos, se reconoce que estas toxicidades inducidas por quimioterapia pueden ser tan graves y/o prolongadas que son potencialmente mortales de manera inmediata, o mortales, para el paciente.

Actualmente, hay aproximadamente veinte clases reconocidas de agentes quimioterápicos aprobados por la FDA. Estas clasificaciones son generalizaciones basadas o bien en una estructura común compartida por los agentes particulares (es decir, clases basadas en la estructura) o bien en un(os) mecanismo(s) de acción identificado(s) común/comunes de los agentes particulares (es decir, clases basadas en el mecanismo); en muchos casos estas clasificaciones identifican los mismos compuestos mediante diferentes enfoques de clasificación. Las clases basadas en la estructura de agentes quimioterápicos incluyen, por ejemplo: flupirimidinas; nucleósidos de pirimidina; purinas; antifolatos, análogos de platino; agentes alquilantes electrófilos; antraciclinas/antracenedionas; podofilotoxinas; camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; enzimas, proteínas y anticuerpos, alcaloides de la vinca, taxanos y epotilonas.

Las clases basadas en el mecanismo de agentes quimioterápicos incluyen, por ejemplo: agentes antihormonales; agentes antimicrotúbulos, agentes alquilantes (clásicos y no clásicos), antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa, antivirales y diversos agentes citotóxicos y citostáticos.

Se han usado agentes quimioterápicos de taxano para tratar a sujetos con cáncer de mama, ovarios, pulmón, vejiga y esófago, entre otros. Los representantes de taxanos incluyen paclitaxel, incluyendo, sin limitación, por ejemplo, taxol, abraxano y similares y análogos de los mismos, incluyendo, sin limitación, formas poliglutamiladas de paclitaxel (Xyotax™), paclitaxel liposómico (Tocosol™) y docetaxel y análogos y formulaciones de los mismos. Sin embargo, la administración de taxanos, por ejemplo, está comúnmente limitada debido al desarrollo de toxicidades graves y potencialmente mortales. En particular, el uso clínico de taxanos con frecuencia implica retraso, modificación o abandono del uso debido a toxicidades inducidas por quimioterapia incluyendo trastornos tóxicos de sistemas nerviosos periféricos (incluyendo neuropatía periférica inducida por quimioterapia) que da como resultado entumecimiento, ardor, dolor, parestesias, disestesias, pérdida sensorial, debilidad, parálisis, artralgia, mialgia, así como otras toxicidades y acontecimientos adversos (incluyendo, por ejemplo, hepatotoxicidad y mielosupresión).

Se han usado agentes quimioterápicos de análogos de platino para tratar a sujetos con cáncer de pulmón, cabeza, cuello, ovarios, esófago, vejiga, testículos y otros cánceres. A modo de ejemplo no limitativo, la valencia del ligando de platino contenido en el mismo puede ser platino II o platino IV. Los medicamentos de platino o compuestos de platino de la presente invención incluyen, de una manera no limitativa, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, satraplatino y derivados de los mismos. Como los taxanos y otros fármacos quimioterápicos, los análogos de platino están asociados con varias toxicidades, incluyendo nefrotoxicidad, supresión de la médula ósea, neurotoxicidad, náuseas, vómitos y otros.

La amifostina (Ethyol[®]) y 2-mercapto-etano-sulfonato de sodio son agentes citoprotectores aprobados por la FDA para su uso en la prevención y la mitigación de acontecimientos adversos asociados con agentes quimioterápicos. La amifostina está actualmente aprobada para ayudar a prevenir la nefrotoxicidad inducida por cisplatino. Sin embargo, de manera problemática, se ha observado que la administración de amifostina da como resultado un aumento de los efectos adversos intrínsecos, tales como náuseas, vómitos e hipotensión grave y no se ha mostrado que reduzca o prevenga la neurotoxicidad. El 2-mercapto-etano-sulfonato de sodio, también conocido como mesna, se usa para ayudar a prevenir la toxicidad hemorrágica en el tracto uroepitelial (por ejemplo, principalmente uréteres, uretra y vejiga) asociada con la administración de quimioterapia con oxazafosforinas, particularmente ifosfamida y, menos comúnmente, ciclofosfamida. Se ha observado que la administración de mesna, incluso a voluntarios sanos, da como resultado diversos acontecimientos adversos asociados con quimioterapia adversa incluyendo, por ejemplo, náuseas, vómitos, hipotensión, dolor y diarrea. Véase, por ejemplo, *Physicians Desk Reference* (PDR) y *American Hospital Formulary Service* (AHFS).

Sigue existiendo una necesidad no satisfecha de agentes quimioprotectores y composiciones y métodos de su administración que puedan reducir, prevenir, mitigar y/o retrasar de manera óptima toxicidades inducidas por quimioterapia, y que además no den como resultado ni la adición ni el aumento de efectos adversos médicamente no aceptables que puedan de lo contrario limitar o interferir con la seguridad y utilidad del agente quimioprotector en los sujetos.

Las propiedades ideales de un agente quimioprotector, composición y/o régimen incluyen: (i) reducción, prevención, mitigación y/o retraso máximos en la aparición de toxicidades inducidas por quimioterapia (e interrupciones del tratamiento, retrasos o modificaciones de la dosis asociados debido a tales toxicidades); (ii) una ausencia de interferencia con la actividad antitumoral y ausencia de desensibilización del tumor frente a efectos citotóxicos de la quimioterapia; (iii) un perfil de seguridad que sea médicamente aceptable; (iv) aprovechamiento de mecanismos bioquímicos y farmacológicos para reducir, prevenir, mitigar y/o retrasar la toxicidad asociada con quimioterapia; y (v) aumentos en el índice quimioterápico permitiendo aumentos de la dosis, frecuencia y/o duración del tratamiento con quimioterapia primario. Si un agente quimioprotector puede aumentar el índice terapéutico de un fármaco, composición y/o régimen de quimioterapia activo, pero por lo demás tóxico, puede conducir a un beneficio significativo para el sujeto aumentando la tasa de respuesta tumoral, aumentando el tiempo hasta la progresión tumoral y la supervivencia global del paciente.

El inventor dio a conocer anteriormente el uso de, por ejemplo, 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato y otros ditioéteres: (i) para prevenir y disminuir la nefrotoxicidad (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 5.789.000; 5.866.169; 5.866.615; 5.866.617; 5.902.610) y (ii) para aumentar el índice terapéutico de agentes antineoplásicos (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.037.336). El 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio se ha denominado dimesna, Tavocept[®] y BNP7787 en la bibliografía.

La presente invención proporciona métodos, así como composiciones y formulaciones y métodos para su administración, para lograr grados superiores de seguridad para el paciente y beneficio para el paciente mientras que se mantiene o se aumenta el índice terapéutico y se previenen o se reducen toxicidades inducidas por quimioterapia, incluyendo las toxicidades descritas en las patentes y solicitudes de patente indicadas anteriormente. Aumentando significativamente el grado de seguridad del tratamiento global del paciente con quimioterapia y reduciendo las respuestas fisiológicas adversas a la intervención farmacológica quimioterápica, los métodos, las composiciones y las formulaciones de esta invención, por ejemplo: (i) permitirán a los médicos administrar niveles de dosis aumentados de agentes quimioterápicos, (ii) permitirán la administración de agentes quimioterápicos con mayor frecuencia, es decir, con intervalos de tiempo más cortos entre tratamiento o tiempo de tratamiento real; (iii) permitirán aumentos en el número de tratamientos de quimioterapia mediante la prevención de toxicidades acumulativas; (iv) cualquier combinación de los números (i)-(iii) anteriores, y/o (v) permitirán números reducidos de casos de modificaciones de la dosis, interrupciones o retrasos del tratamiento, o abandonos del tratamiento, solos o en combinación con desenlaces del paciente beneficiosos, tal como se describe en los números (i)-(iv) anteriores.

Sumario de la invención

La invención proporciona 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la mitigación o la prevención de neuropatía inducida por quimioterapia intermitente en un sujeto.

La invención incluye aspectos adicionales tal como se define en las reivindicaciones.

La invención puede usarse para reducir, prevenir, mitigar, retrasar la aparición, atenuar la gravedad y/o acelerar la resolución de toxicidad en un sujeto que recibe un agente quimioterápico.

Los métodos dados a conocer incluyen administrar a un sujeto que está recibiendo o va a recibir un agente quimioterápico, una cantidad eficaz de un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada a una tasa de aproximadamente 0,1 g/min a aproximadamente 2,0 g/min al sujeto.

En otra realización, se administra una cantidad eficaz de un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, a una tasa de aproximadamente 0,2 g/min a aproximadamente 1,0 g/min al sujeto.

5 En otra realización, se administra una cantidad eficaz de un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una tasa de aproximadamente 0,7 g/min al sujeto.

En una realización, se administra una dosis de un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a lo largo de un periodo de aproximadamente 45 minutos al sujeto.

10 En otra realización, la dosis total de un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada a un sujeto es de desde aproximadamente 4,0 g/m² hasta aproximadamente 35 g/m². Una dosis preferida es de aproximadamente 18,4 g/m². Se prefiere particularmente la administración de una o más de dichas dosis de dichos compuestos a un sujeto a lo largo de aproximadamente 45 minutos.

15 El uso de la invención también incluye reducir, prevenir, mitigar, retrasar la aparición, atenuar la gravedad y/o acelerar la resolución de toxicidad asociada con quimioterapia en un sujeto que recibe un agente quimioterápico, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a una tasa de aproximadamente 0,1 g/min a aproximadamente 4,6 g/min, a una dosis total de aproximadamente 4 g/m² a aproximadamente 35 g/m². Se prefiere la administración de una dosis total de aproximadamente 18,4 g/m² a una tasa de aproximadamente 0,1 g/min a aproximadamente 4,6 g/min a un sujeto. Se prefiere particularmente la administración de una dosis total de aproximadamente 18,4 g/m² a lo largo de aproximadamente 45 minutos a un sujeto a una tasa de administración de aproximadamente 0,4 g/m²/min.

20 En otra realización, se administra una cantidad eficaz de un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto a una tasa de aproximadamente 1 mg/ml/min a aproximadamente 50 mg/ml/min.

25 En otra realización de la invención, se administra una cantidad eficaz de a 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto a una tasa de aproximadamente 7 mg/ml/min. En una realización se administra un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto a lo largo de un periodo de aproximadamente 45 minutos. En otra realización se administra un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto en una formulación que tiene una concentración de aproximadamente 100 mg/ml del agente quimioprotector. En aún otra realización se administra un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto a lo largo de un periodo de aproximadamente 45 minutos y en una formulación que tiene una concentración de aproximadamente 100 mg/ml del agente quimioprotector.

30 En otro aspecto de la invención, se administra una cantidad eficaz de a 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto a una tasa de aproximadamente 7 mg/ml/min, durante un periodo de aproximadamente 45 minutos. En otro aspecto de la invención, se administra una cantidad eficaz de un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto a una tasa de aproximadamente 7 mg/ml/min, en una formulación que tiene una concentración de aproximadamente 100 mg/ml del agente quimioprotector. En aún otro aspecto de la invención, se administra una cantidad eficaz de un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto a una tasa de aproximadamente 7 mg/ml/min, durante un periodo de aproximadamente 45 minutos, en una formulación que tiene una concentración de aproximadamente 100 mg/ml del agente quimioprotector.

35 El uso de la invención también abarca reducir, prevenir, mitigar, retrasar la aparición, atenuar la gravedad y/o acelerar la resolución de toxicidad en un sujeto que recibe un agente quimioterápico que comprende administrar al sujeto, una composición que comprende una cantidad eficaz de un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición tiene una osmolaridad que es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 veces la osmolaridad del intervalo normal de la osmolaridad de plasma. La osmolaridad es una medida de los osmoles (Osm) de soluto por kilogramo de disolvente. En otro aspecto de la invención, la composición tiene una osmolaridad que es de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 veces el intervalo normal de osmolaridad de plasma. En aún otro aspecto de la invención, la composición tiene una osmolaridad que es aproximadamente 3 veces el intervalo normal de osmolaridad de plasma, en la que el intervalo normal del plasma humano oscila entre aproximadamente 280 mOsm y aproximadamente 320 mOsm.

40 Una cualquiera de las variables de dosis, tasa de administración, concentración de agente quimioprotector, osmolaridad de la formulación y tiempo de infusión pueden combinarse con una cualquiera o más de otras de esas variables, en las cantidades y/o intervalos expuestos, para crear una composición o formulación o método de administración para uno o más de los agentes quimioprotectores descritos. Por ejemplo, puede administrarse una osmolaridad de la formulación variable al sujeto, en comparación con el intervalo normal de la osmolaridad de plasma humano (que oscila entre aproximadamente 280 mOsm y aproximadamente 320 mOsm). La osmolaridad es una medida de los osmoles de soluto por kilogramo de disolvente.

65

En otra realización, el 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato es una sal de disodio.

En otra realización, un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato es una sal de disodio.

5 En otras realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptable incluyen, por ejemplo, 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de monosodio, 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio y potasio, 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de dipotasio, 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de calcio, 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de magnesio, 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de amonio. Generalmente se administran sales de mono y di-potasio de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato. y/o un análogo del mismo, a un sujeto si
10 la dosis total de potasio administrada en cualquier punto de tiempo dado no es mayor que 100 Meq y el sujeto no es hipercalémico y no tiene un estado que predispondría al sujeto a hipercalémia (por ejemplo, insuficiencia renal).

En otra realización, el 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía intravenosa usando las tasas y/o tiempos descritos en el presente documento, con o sin usar las
15 concentraciones y/o los intervalos de osmolaridad descritos en el presente documento, solo o junto con una dosis tal como se describe en el presente documento.

En otra realización, el 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra desde aproximadamente una vez al día hasta aproximadamente una vez cada cinco semanas, incluyendo
20 aproximadamente una vez por semana o menos, aproximadamente una vez cada dos semanas o menos, aproximadamente una vez cada tres semanas o menos, aproximadamente una vez cada cuatro semanas o menos, aproximadamente una vez cada cinco semanas o menos, y cualquier intervalo diario o semanal entre medias.

En una realización, el 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para reducir, prevenir, mitigar, retrasar la aparición o atenuar una o más toxicidades consiguientes a la administración de un agente quimioterápico. Tales toxicidades pueden incluir, por ejemplo, neurotoxicidad y nefrotoxicidad. La
25 reducción incluye reducir, prevenir, mitigar, retrasar la aparición, atenuar la gravedad y/o acelerar la tasa de resolución de al menos una toxicidad, normalmente una toxicidad observada, consiguiente a la administración de un agente quimioterápico.

En una realización, el 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para acortar la duración entre ciclos de tratamiento de un agente quimioterápico.

En otra realización, el 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para
35 aumentar la dosificación de un agente quimioterápico, preferiblemente hasta una cantidad útil máxima.

En otra realización, el 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra para acortar la duración entre ciclos de tratamiento de un agente quimioterápico y permitir un aumento seguro en la dosificación o tasa de dosificación (por ejemplo, mg/día o semana o mg/min) de un agente quimioterápico
40 administrado.

En una realización, el 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con un agente quimioterápico, o bien solo o bien en combinaciones de múltiples agentes quimioterápicos, sin
45 limitación, según indicaciones médicas que implican el tratamiento apropiado del cáncer de un sujeto.

En determinadas realizaciones, el agente quimioterápico es, por ejemplo: una flupirimidina; un nucleósido de pirimidina; un nucleósido de purina; un antifolato, un análogo de platino; una antraciclina/antracenodiona; una epipodofilotoxina; una camptotecina; una hormona, un análogo hormonal; un agente antihormonal; una enzima, proteína, péptido, o anticuerpo policlonal y monoclonal; un alcaloide de la vinca; un taxano; una epotilona; un agente antimicrotúbulos; un agente alquilante; un antimetabolito; un inhibidor de la topoisomerasa; un antiviral; u otro agente citotóxico y/o citostático. Las flupirimidinas incluyen, por ejemplo, 5-fluorouracilo (5-FU), S-1 capecitabina, ftorafur, 5'-desoxiflouridina, UFT, eniluracilo y similares. Los nucleósidos de pirimidina incluyen, por ejemplo, citarabina, desoxicitidina, 5-azacitosina, gemcitabina, 5-azacitosina, 5-azadesoxicitidina y similares. Los nucleósidos de purina incluyen, por ejemplo, fludarabina, 6-mercaptopurina, tioguanina, alopurinol, cladribina y 2-cloro-adenosina. Los
50 antifolatos incluyen, por ejemplo, metotrexato (MTX), trimetrexato, aminopterina, y metileno-10-desazaaminopterina (MDAM). Los análogos de platino incluyen, por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino, picoplatino, tetraplatino, platino-DACH y análogos de los mismos. Las antraciclinas/antracenodionas incluyen, por ejemplo, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarubicina. Los derivados de epipodofilotoxinas incluyen, por ejemplo, etopósido, fosfato de etopósido y tenipósido. Las camptotecinas incluyen, por ejemplo, irinotecán, topotecán, 9-aminocamptotecina, 10,11-metilendioxycamptotecina, karenitecina, 9-nitrocamptotecina y TAS 103. Las hormonas y los análogos hormonales pueden incluir, por ejemplo, estrógenos y análogos de estrógenos, incluyendo anastrazol, dietilestilbesterol, estradiol, premarina, raloxifeno; progesterona, análogos de progesterona y progestinas, incluyendo progesterona, noretinodrel, estisterona, dimestisterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, y noretisterona; andrógenos, incluyendo fluoximesterona, metilttestosterona y testosterona; así como adrenocorticosteroides, incluyendo dexametasona, prednisona, cortisol, solumedrol y similares. Los agentes antihormonales incluyen, por ejemplo, (i) antiestrógenos, incluyendo:
55
60
65

tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno; aminoglutetimida, testolactona, droloxifeno, anastrozol; (ii) antiandrógenos, incluyendo: bicalutamida, flutamida, nilutamida, goserelina; (iii) antitestosteronas, incluyendo: flutamida, leuprolida y triptorelina; (iv) inhibidores de esteroides suprarrenales incluyendo: aminoglutetimida y mitotano; y agentes anti-hormona leutinizante, incluyendo goserelina. Las enzimas, proteínas, péptidos, anticuerpos policlonal y/o monoclonales, pueden incluir, por ejemplo, asparaginasa, cetuximab, erlotinib, bevacizumab, rituximab, gefitinib, trastuzumab, interleucinas, interferones, leuprolida, pegasparranasa y similares. Los alcaloides de la vinca incluyen, por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina y similares. Los taxanos incluyen, por ejemplo, paclitaxel, docetaxel y formulaciones y análogos de los mismos. Los agentes alquilantes pueden incluir, por ejemplo, dacarbazina; procarbazona; temozolamida; tiotepa; mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, clorambucilo, mostaza de L-fenilalanina, melfalán y similares); oxazafosforinas (por ejemplo, ifosfamida, ciclofosfamida, mefosfamida, perfosfamida, trofosfamida y similares); alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfano); y nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina y similares). Las epotilonas incluyen, por ejemplo, epotilonas A-E. Los antimetabolitos incluyen, por ejemplo, tomudex y metotrexato, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina. Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen, por ejemplo, irinotecán y topotecán, karenitecina, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido y doxorubicina, daunorubicina y otros análogos. Los agentes antivirales incluyen, por ejemplo, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, amantadina, rimantadina, lamivudina y zidovudina. Los agentes de anticuerpos monoclonales incluyen, por ejemplo, bevacizumab, trastuzumab, rituximab y similares, así como inhibidores del crecimiento tales como erlotinib y similares. En general, los agentes citostáticos son agentes basados en el mecanismo que ralentizan la progresión de la enfermedad neoplásica.

En una realización, el método comprende además una o más etapas de hidratación.

En una realización, el método comprende además uno o más medicamentos previos.

En una realización, el método comprende además una o más etapas de hidratación y uno o más medicamentos previos.

En una realización, el método se lleva a cabo para tratar uno o más cánceres en un sujeto. En otra realización, el sujeto es un ser humano. Los cánceres incluyen todos los cánceres y pueden incluir, por ejemplo, uno o más cánceres de los ovarios, mama, pulmón, esófago, vejiga, estómago, páncreas, hígado (incluyendo vesícula biliar y conductos biliares, y ampolla de Vater), testículos, células germinales, hueso, cartílago, cabeza, cuello, mucosa oral, área colorrectal (incluyendo cáncer de colon), ano, riñón, uroepitelio, linfoma, sistema nervioso central, próstata, endometrio, cuello uterino, útero, trompa de Falopio, sistema nervioso periférico, así como cánceres tales como melanoma, mesotelioma, mieloma, leucemia y sarcoma de Kaposi.

Sumario de las figuras

La figura 1 ilustra una comparación del número de acontecimientos adversos de hipersensibilidad entre grupos de pacientes en los que se administró por infusión 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o un placebo a lo largo de (1) 30 minutos, (2) 30 y 45 minutos o (3) 45 minutos. El agente quimioterápico administrado fue paclitaxel. En esta figura, n= #, es igual al número de pacientes.

La figura 2 ilustra una comparación del número de pacientes que experimentaron al menos un acontecimiento adverso grave (AAG) relacionado con el fármaco (es decir, relacionado con 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio) y aquellos pacientes que experimentaron al menos un acontecimiento adverso (AA) de grado 3 o mayor relacionado con el fármaco entre grupos de pacientes en los que se administró por infusión 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio a lo largo de 30 minutos, 30 y 45 minutos o 45 minutos. Las concentraciones de fármaco de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio administradas fueron de 200 mg/ml administrado por infusión a lo largo de 30 minutos, 200 mg/ml y 100 mg/ml administrado por infusión a lo largo de 30 y 45 minutos, respectivamente, y 100 mg/ml administrado por infusión a lo largo de 45 minutos. Los acontecimientos adversos relacionados con el fármaco se clasifican desde grado 1 hasta grado 5 y se refieren a la gravedad o intensidad de el acontecimiento adverso (el grado 1 es leve, el grado 2 es moderado, el grado 3 es grave, el grado 4 es potencialmente mortal y el grado 5 da como resultado la muerte). A continuación se proporciona una definición completa de los acontecimientos adversos. El agente quimioterápico administrado fue paclitaxel. En esta figura, n= #, es igual al número de pacientes.

La figura 3 ilustra, en forma de tabla, el criterio de valoración principal, para el ensayo clínico de fase III en Japón que implicó la mitigación o la prevención de neuropatía periférica del paciente según se determina usando el cuestionario de neuropatía periférica (PNQ[®]). Los resultados confirman la existencia de una forma "intermitente" de neuropatía periférica, así como el hecho de que puede medirse usando el (PNQ[®]).

La figura 4 ilustra datos del ensayo clínico de fase III de Japón que respaldan los beneficios de usar el cuestionario de neuropatía periférica (PNQ[®]) y el método estadístico de la GEE (ecuación de estimación generalizada) para medir la neuropatía periférica del paciente, que consiste en neuropatía periférica intermitente y acumulativa.

La figura 5 ilustra la reducción en la neuropatía periférica para el brazo de Tavocept[™] o BNP7787 del ensayo clínico de fase III de Japón en comparación con el brazo de placebo, indicando un nivel inferior de neuropatía periférica

grave en el brazo de Tavocept™ del ensayo clínico de fase III de Japón.

Descripción detallada de la invención

5 DEFINICIONES

“Estructura principal” o “esqueleto” significa la parte estructural fija de la molécula de la fórmula dada.

10 “Nucleófilo” significa un ion o una molécula que dona un par de electrones a un núcleo atómico para formar un enlace covalente; el núcleo que acepta los electrones se denomina electrófilo. Esto sucede, por ejemplo, en la formación de ácidos y bases según el concepto de Lewis, así como en la formación de enlaces de carbono covalentes en compuestos orgánicos.

15 “Sal farmacéuticamente aceptable” significa derivados de sal de fármacos que se aceptan como seguros para su administración a seres humanos. En la presente invención, estos derivados pueden comprender diversas sales incluyendo, pero sin limitarse a, sales inorgánicas y sales de metales alcalinotérreos.

20 “Fragmentos”, “restos” o “grupos sustituyentes” son las partes variables de la molécula, designadas en la fórmula por símbolos variables, tales como R_x, X u otros símbolos. Los grupos sustituyentes pueden consistir en uno o más de los siguientes:

25 “Alquilo C_x-C_y” significa de manera general un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que contiene tan sólo x y hasta y átomos de carbono. Los ejemplos incluyen “alquilo C₁-C₆” (también denominado “alquilo inferior”), que incluye un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada con no más de 6 átomos de carbono totales, y alquilo C₁-C₁₆, que incluye un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada con desde tan sólo uno hasta dieciséis átomos de carbono totales, y similares. En la presente solicitud, el término “alquilo” se define como comprende un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 20 átomos, que puede estar saturado o no saturado, y puede incluir heteroátomos tales como nitrógeno, azufre y oxígeno;

30 “Alquilenilo C_x-C_y” significa un resto de puente de tan sólo “x” y hasta “y” grupos -CH₂-. En la presente invención, el término “alquilenilo” se define como que comprende un hidrocarburo de puente que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono totales que está unido en sus carbonos terminales a otros dos átomos (-CH₂-)_x en el que x es de 1 a 6;

35 “Alquenilo o alquinilo C_x-C_y” significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada con al menos un doble enlace (alquenilo) o triple enlace (alquinilo) entre dos de los tomos de carbono;

“Halógeno” o “halo” significa cloro, fluoro, bromo o yodo;

40 “Acilo” significa -C(O)-R, en el que R es hidrógeno, alquilo C_x-C_y, arilo, alquenilo C_x-C_y, alquinilo C_x-C_y y similares;

“Aciloxilo” significa -O-C(O)-R, en el que R es hidrógeno, alquilo C_x-C_y, arilo u similares;

45 “Cicloalquilo C_x-C_y” significa un anillo hidrocarbonado o sistema de anillos que consiste en uno o más anillos, condensados o no condensados, en el que al menos uno de los enlaces de anillo está completamente saturado, teniendo el/los anillo(s) desde x hasta y átomos de carbono totales;

50 “Arilo” significa de manera general un anillo aromático o sistema de anillos que consiste en uno o más anillos, preferiblemente de uno a tres anillos, condensados o no condensados, consistiendo los átomos de anillo totalmente en átomos de carbono. En la presente invención, el término “arilo” se define como que comprende como sistema de anillos aromáticos, o bien condensados o bien no condensados, preferiblemente desde uno hasta tres anillos totales, consistiendo los elementos de anillo totalmente en 5-8 átomos de carbono;

55 “Amina” significa una clase de complejos orgánicos de nitrógeno que pueden considerarse derivados de amoniaco (NH₃) sustituyendo uno o más de los tomos de hidrógeno por grupos alquilo. La amina es primaria, secundaria o terciaria, dependiendo de si se sustituyen uno, dos o tres de los tomos de hidrógeno. Una “amina de cadena corta” es una en la que el grupo alquilo contiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono;

60 “Azida” significa cualquier grupo de complejos que tienen la fórmula característica R(N₃)_x. R puede ser casi cualquier átomo metálico, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical amonio, un complejo [CO(NH₃)₆], [Hg(CN)₂M] (con M=Cu, Zn, Co, Ni), un radical orgánico tal como metilo, fenilo, nitrofenol, dinitrofenol, p-nitrobencilo, nitrato de etilo y similares. El grupo azida presenta una estructura de cadena en vez de una estructura de anillo;

65 “Heterociclo” significa un resto cíclico de uno o más anillos, preferiblemente de uno a tres anillos, condensados o no condensados, en el que al menos un átomo de uno de los anillos es un átomo distinto de carbono. Los heteroátomos preferidos incluyen oxígeno, nitrógeno y azufre, o cualquier combinación de dos o más de estos átomos. El término “heterociclo” incluye furanilo, piranilo, tionilo, pirrolilo, pirrolidinilo, prolinilo, piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo,

tetrazolilo, oxatiazolilo, ditiolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, oxazinilo, tiazolilo y similares.

5 “Imina” significa una clase de complejos que contienen nitrógeno que presentan un doble enlace carbono-nitrógeno (es decir, R-CH=NH).

10 La “osmolaridad” es una medida de los osmoles de soluto por kilogramo de disolvente. Para fines de calcular la osmolaridad, se supone que las sales se disocian para dar sus iones componentes. Por ejemplo, un mol de glucosa en disolución es un osmol, mientras que un mol de cloruro de sodio en disolución son dos osmoles (un mol de sodio y un mol de cloruro). Tanto los iones sodio como cloruro afectan a la presión osmótica de la disolución. La ecuación para determinar la osmolaridad de una disolución viene dada por $Osm = \phi nC$, en la que ϕ es el coeficiente osmótico y representa el grado de disociación del soluto; ϕ es de entre 0 y 1, en el que 1 indica una disociación del 100%; n es el número de partículas en las que se disocia una molécula (por ejemplo: para glucosa es igual a 1 y para NaCl es igual a 2); y C es la concentración molar de la disolución.

15 “Sustituido” modifica a los fragmentos (restos) identificados sustituyendo cualquiera, algunos o todos los átomos de hidrógeno por un resto (restos) tal como se indica en la memoria descriptiva. Las sustituciones para átomos de hidrógeno para formar complejos sustituidos incluyen halo, alquilo, nitro, amino (también amino N-sustituido y N,N di-sustituido), sulfonilo, hidroxilo, alcoxilo, fenilo, fenoxilo, bencilo, benzoxilo, benzoilo y trifluorometilo.

20 Tal como se usan en el presente documento “agente quimioterápico” o “agente quimioterápico” o “agente antineoplásico” se refieren a un agente que reduce, previene, mitiga, limita y/o retrasa el crecimiento de metástasis o neoplasmas, o destruye células neoplásicas directamente mediante necrosis o apoptosis de neoplasmas o cualquier otro mecanismo, o que puede usarse de otro modo, en una cantidad farmacéuticamente eficaz, para reducir, prevenir, mitigar, limitar y/o retrasar el crecimiento de metástasis o neoplasmas en un sujeto con enfermedad neoplásica. Los agentes quimioterápicos incluyen, por ejemplo, flupirimidinas; nucleósidos de pirimidina; nucleósidos de purina; antifolatos, complejos de platino; antracilinas/antracenodionas; epipodopodofilotoxinas; camptotecinas; hormonas; complejos hormonales; agentes antihormonales; enzimas, proteínas y anticuerpos; alcaloides de la vinca; taxanos; agentes antimicrotúbulos; agentes alquilantes; antimetabolitos; inhibidores de la topoisomerasa; antivirales; y diversos agentes citotóxicos y citostáticos. La “quimioterapia” se refiere a tratamientos que usan agentes quimioterápicos, agentes quimioterápicos o agentes antineoplásicos.

35 Tal como se usa en el presente documento, una “cantidad eficaz” o una “cantidad farmacéuticamente eficaz” en referencia a los compuestos o las composiciones de la presente invención se refiere a la cantidad suficiente para inducir un desenlace biológico, farmacológico o terapéutico deseado en un sujeto con enfermedad neoplásica. Ese desenlace puede ser reducción, prevención, mitigación, retraso, acortamiento del tiempo hasta la resolución, mitigación de los signos o síntomas, o ejercer un efecto médicamente beneficioso sobre, la fisiopatología o patogénesis subyacente de un acontecimiento adverso, toxicidad, trastorno o estado esperado u observado, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. En la presente invención, el resultado incluirá generalmente la reducción, prevención, mitigación, retraso en la aparición, atenuación de la gravedad, y/o una aceleración de la resolución, o inverso de la toxicidad asociada con, quimioterapia; un aumento en la frecuencia y/o número de tratamientos; y/o un aumento en la duración de la terapia quimioterápica.

45 Tal como se usan en el presente documento, los términos “medicamentos de platino” o “compuestos de platino” incluyen todos los compuestos, composiciones y formulaciones que contienen un ligando de platino en la estructura de la molécula. A modo de ejemplo no limitativo, la valencia del ligando de platino contenido en el mismo puede ser platino II o platino IV. Los medicamentos de platino o compuestos de platino de la presente invención incluyen, de una manera no limitativa, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, satraplatino y análogos y derivados de los mismos.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término “medicamentos de taxano” incluye, de una manera no limitativa, docetaxel o paclitaxel (incluyendo los derivados de paclitaxel disponibles comercialmente Taxol® y Abraxane®), formas poliglutamiladas de paclitaxel (por ejemplo, Xyotax®, paclitaxel liposómico (por ejemplo, Tocol®) y análogos y derivados de los mismos.

55 Tal como se usa en el presente documento, el término “una dosificación médicamente suficiente” en referencia a los compuestos o las composiciones de la presente invención se refiere a la dosificación que es suficiente para inducir un desenlace biológico, farmacológico o terapéutico deseado en un sujeto que lo necesita.

60 Tal como se usa en el presente documento, adenocarcinoma se refiere a un cáncer que se origina en tejido glandular. El tejido glandular comprende órganos que sintetizan una sustancia para su liberación tal como hormonas. Las glándulas pueden dividirse en dos grupos generales: (i) glándulas endocrinas: glándulas que secretan su producto directamente sobre una superficie en vez de a través de un conducto, con frecuencia en el torrente sanguíneo, y (ii) glándulas exocrinas: glándulas que secretan sus productos a través de un conducto, con frecuencia al interior de cavidades dentro del organismo o su superficie externa. Sin embargo, debe indicarse que para clasificarse como adenocarcinoma, no es necesario que los tejidos o las células sean necesariamente parte de una glándula, siempre que tengan propiedades secretoras. El adenocarcinoma puede derivarse de diversos tejidos

incluyendo, pero sin limitarse a, mama, colon, pulmón, próstata, glándula salivar, estómago, hígado, vesícula biliar, páncreas (el 99% de los cánceres pancreáticos son adenocarcinomas ductales), cuello uterino, vagina y útero, así como adenocarcinomas primarios desconocidos. El adenocarcinoma es un neoplasma que con frecuencia presenta una notable dificultad para diferenciar de dónde y de qué tipo de tejido glandular surgió/surgieron el/los tumor(es).
 5 Por tanto, un adenocarcinoma identificado en el pulmón puede haber tenido su origen o (o puede haberse metastatizado) desde un adenocarcinoma de ovarios. El cáncer para el que no puede encontrarse un sitio primario se denomina cáncer primario desconocido.

Tal como se usa en el presente documento, el término cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) representa aproximadamente el 75% de todos los cánceres de pulmón primarios. NSCLC se caracteriza adicionalmente de manera patológica en adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes y otras formas menos comunes. Clínicamente, hay diferencias importantes en el NSCLC que puede observarse en fumadores y no fumadores.

Tal como se usa en el presente documento, el término “reducir” o “reduce” incluye reducir, prevenir, mitigar, retrasar la aparición, atenuar la gravedad y/o acelerar la resolución de un acontecimiento adverso, síntoma, signo o estado asociado con quimioterapia en un sujeto, incluyendo prevenir la aparición o el desarrollo de formas más graves de un síntoma, signo o estado adverso en un sujeto, en su totalidad o en parte, o mejorar o controlar tales formas adversas de síntomas, signos o estados en el sujeto, ya que implican cualquier acontecimiento adverso relacionado con el fármaco o asociado con quimioterapia en forma de toxicidades, experiencias adversas y/o efectos adversos.

Tal como se usan en el presente documento los términos “acontecimiento adverso”, “efecto adverso” o “experiencia adversa” incluyen una manifestación o estado que notifica el paciente (por ejemplo, náuseas, escalofríos, depresión, entumecimiento, hormigueo, anorexia, disgeusia y similares). Un “signo adverso” significa un hallazgo objetivo que es una manifestación físicamente observable de un estado, acontecimiento adverso en el paciente (por ejemplo, púrpura palpable, exantema maculopapular, angioma aracniforme, signo de Chvostek, signo de Babinski, signo de Trousseau, opistótonos y similares).

Las definiciones para los términos de acontecimiento (efecto o experiencia) adverso, reacción adversa y reacción adversa inesperada se han acordado previamente mediante consenso de más de 30 centros colaboradores del WHO International Drug Monitoring Centre (Uppsala, Suecia). Véase, Edwards, I.R, *et al.*, Harmonisation in Pharmacovigilance *Drug Safety* 10(2):93-102 (1994). Se han acordado las siguientes definiciones, con aportación del WHO Collaborative Centre:

1. Acontecimiento adverso (efecto adverso o experiencia adversa) – Cualquier aparición médica desfavorable en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se le administra un producto farmacéutico y que no tiene que tener necesariamente una relación causal con este tratamiento. Por tanto, un acontecimiento adverso (AA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anómalo, por ejemplo), síntoma o enfermedad temporalmente asociado con el uso de una especialidad farmacéutica, tanto si se considera relacionado con la especialidad farmacéutica como si no.

2. Reacción farmacológica adversa (ADR) - En la experiencia clínica previa a la aprobación con una nueva especialidad farmacéutica o sus nuevos usos, particularmente dado que la(s) dosis terapéutica(s) no puede(n) establecerse: todas las respuestas nocivas y no intencionadas a una especialidad farmacéutica relacionadas con cualquier dosis deben considerarse reacciones farmacológicas adversas. Los acontecimientos adversos relacionados con el fármaco se clasifican desde grado 1 hasta grado 5 y se refieren a la gravedad o intensidad del acontecimiento. El grado 1 es leve, el grado 2 es moderado, el grado 3 es grave, el grado 4 es potencialmente mortal y el grado 5 da como resultado la muerte del sujeto.

3. Reacción farmacológica adversa inesperada – Una reacción adversa, cuya naturaleza o gravedad no concuerda con la información de producto aplicable.

Reacción farmacológica adversa o acontecimiento adverso grave: Un acontecimiento (experiencia o reacción) adverso grave es cualquier aparición médica desfavorable que a cualquier dosis:

(1) da como resultado la muerte, es potencialmente mortal. Debe indicarse que el término “potencialmente mortal” en la definición de “grave” se refiere a un acontecimiento en el que el paciente estaba en riesgo de muerte en el momento del acontecimiento; no se refiere a un acontecimiento que hipotéticamente podría haber causado la muerte si fuera más intenso.

(2) Requiere la hospitalización del paciente o prolongación de hospitalización existente.

(3) Da como resultado discapacidad/incapacidad persistente o significativa, o

(4) Es una anomalía congénita/defecto de nacimiento.

Tal como se usa en el presente documento un "análogo" de un compuesto se refiere a moléculas que comparten características estructurales (por ejemplo, estructura principal o esqueleto) y/o funcionales sustanciales con el compuesto original. Por ejemplo, los análogos de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato pueden incluir, a menos que se identifique específicamente lo contrario, compuestos de fórmula (I); profármacos de los mismos; sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y/o profármacos; y conjugados, hidratos o solvatos de los compuestos, sales y/o profármacos; así como estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros) y tautómeros de los compuestos, sales y/o profármacos.

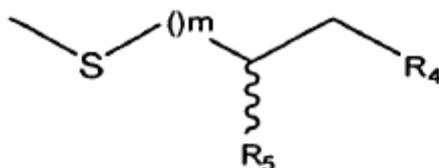
Tal como se usa en el presente documento un "solvato" de un compuesto se refiere a un complejo molecular del soluto (el compuesto) y el disolvente. Por ejemplo, un solvato de la presente invención puede comprender un complejo molecular representado por compuestos de la fórmula (I) incluyendo, por ejemplo, análogos, conjugados, hidratos, profármacos, polimorfos de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, así como estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros) y tautómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son las que se usan comúnmente en la técnica farmacéutica, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo molecular en el que la molécula de disolvente es agua.

Tal como se usa en el presente documento, el término "compuesto de fórmula (I)" o "composición de fórmula (I)" incluye todas las moléculas, a menos que se identifique específicamente lo contrario, que comparten características estructural y/o funcionales sustanciales con el compuesto original de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato e incluye los compuestos de fórmula (I) que se refiere a compuestos que presentan la fórmula estructural genérica:

X-S-S-R₁-R₂

en la que;

R₁ es un alquileo inferior, en el que R₁ está opcionalmente sustituido con un miembro del grupo que comprende: alquilo inferior, arilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, mercapto, alquiltio o ariltio, para un átomo de hidrógeno



correspondiente, o

R₂ y R₄ son sulfonato o fosfonato;

R₅ es hidrógeno, hidroxilo o sulfhidrilo;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y

X es un aminoácido que contiene azufre o un péptido que comprende desde 2-10 aminoácidos; o

en la que X es un miembro del grupo que comprende: tioalquilo inferior (mercaptoalquilo inferior), alquilsulfonato inferior, alquilsulfonato inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, arilo, alcoxilo, ariloxilo, mercapto, alquiltio o hidroxilo para un átomo de hidrógeno correspondiente.

Los compuestos de fórmula (I) incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como profármacos, análogos, conjugados, hidratos, solvatos y polimorfos, así como estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros) y tautómeros de los mismos. Se incluye específicamente, de una manera no limitativa, en el término "compuesto de fórmula (I)" o "composición de fórmula (I)" 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio (también conocido en la bibliografía como dimesna, BNP7787 y TavoceptTM). También se incluye, de una manera no limitativa, en el término "compuesto de fórmula (I)" o "composición de fórmula (I)", el metabolito clave de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio, 2-mercapto-etano-sulfonato de sodio (también conocido en la bibliografía como mesna). Se describen diversos compuestos de fórmula (I), y su síntesis, por ejemplo en la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 2005/0256055, cuya descripción se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratamiento previo" comprende la administración de uno o más medicamentos, produciéndose dicha administración en diversos momentos incluyendo: al menos un día antes de la quimioterapia, antes de cada tratamiento con quimioterapia, inmediatamente antes de cada tratamiento con quimioterapia, de manera concomitante o simultánea con el tratamiento con quimioterapia, inmediatamente tras la quimioterapia, tras la quimioterapia, y/o según métodos conocidos dentro de la técnica y según el estado médico del paciente.

Tal como se usa en el presente documento, el término “agentes citostáticos” son agentes basados en el mecanismo que ralentizan la progresión de la enfermedad neoplásica.

5 Tal como se usa en el presente documento el término “agentes citotóxicos” son cualquier agente o procedimiento que destruye células neoplásicas.

10 Tal como se usa en el presente documento, el “tiempo de calendario de tratamiento” significa la diferencia el calendario del tiempo de administración, incluyendo: (i) la cantidad de fármaco administrada por semana; (ii) la cantidad de fármaco administrada por semana/por m² de área de superficie corporal; y (iii) la cantidad de fármaco administrada por semana por kg de peso corporal.

15 No se pretende que las descripciones y realizaciones expuestas en el presente documento sean exhaustivas, ni limitan la invención a las formas precisas dadas a conocer. Se incluyen para ilustrar los principios de la invención, y su aplicación y uso práctico por los expertos en la técnica.

20 Anteriormente se ha mostrado que 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato es útil en la potenciación de la utilidad de agentes quimioterápicos. Véase la solicitud de patente estadounidense publicada 2003/0203960, solicitud de patente estadounidense publicada n.º 2003/0133994, patente estadounidense n.º 5.902.610 y patente estadounidense n.º 5.789.000.

25 Ahora se han descubierto nuevos métodos de administración de agentes tales como 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, sales farmacéuticamente aceptables, y/o un análogo del mismo, en relación con un estudio clínico en seres humanos que comprende un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo con una aleatorización 1:1. Los resultados del estudio ciego iniciales respaldan la capacidad de compuestos tales como 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato para potenciar notablemente la seguridad global, disminución de acontecimientos adversos globales, disminución de acontecimientos adversos basados en hipersensibilidad, y aumento del tiempo de aparición de acontecimientos adversos, al tiempo que se mantienen al menos los mismos índices terapéuticos (por ejemplo nivel de dosis administrado en un calendario de tiempo específico recomendado, incluyendo duración de administración y frecuencia), y reducción, prevención, mitigación y/o retraso de toxicidades asociadas con la administración de agentes quimioterápicos.

35 Los resultados del estudio clínico respaldan la administración de compuestos tales como 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y/o análogos del mismo, a lo largo de un periodo de aproximadamente 45 minutos y a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml, lo que dio como resultado una disminución sustancial observada en la frecuencia y gravedad de acontecimientos adversos de hipersensibilidad con respecto a métodos de administración dados a conocer anteriormente. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 1, la proporción de pacientes con al menos un acontecimiento adverso de hipersensibilidad se redujo desde aproximadamente el 42% hasta aproximadamente el 30%. Estos resultados se basan en un estudio doble ciego, controlado por placebo, con una aleatorización 1:1; que incluye pacientes que recibieron placebo, así como todos los pacientes en cohortes tratados con paclitaxel, que se sabe que produce reacciones de hipersensibilidad y formas más graves de reacciones alérgicas incluyendo anafilaxia. Se observa que el valor esperado global para paclitaxel solo es de aproximadamente el 40-45% de reacciones de hipersensibilidad; sin embargo se observó una reducción en la proporción global de pacientes que experimentaron reacciones de hipersensibilidad en aproximadamente el 12% (es decir, de aproximadamente el 42% a aproximadamente el 30%). Esta reducción en la proporción de pacientes que experimentan reacciones de hipersensibilidad representa en total una diferencia médicamente significativa en tales reacciones adversas. Representa una reducción en el riesgo de un acontecimiento adverso observado potencialmente grave y potencialmente mortal en aproximadamente el 29% en la población de estudio completa (es decir, poblaciones tanto de placebo como de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato). Dado que no hay un efecto inducido por placebo esperado o aditivo que afecte a los acontecimientos adversos de hipersensibilidad notificados, puede haber una reducción de hasta aproximadamente el 57% en tales acontecimientos adversos de hipersensibilidad en la población de tratamiento con 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato (por ejemplo, aproximadamente el 42% global observado, antes de la implementación de métodos de administración novedosos a los que se refiere la presente invención, seguido por una incidencia observada de aproximadamente el 30%, tras tal implementación). En los cálculos mencionados anteriormente, aproximadamente el 42% representa la incidencia de acontecimientos adversos de hipersensibilidad observados o notificados en toda la población tratada que recibieron paclitaxel más o bien placebo o bien 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato (es decir, 1:1 o aproximadamente el 50%, cada uno) a 200 mg/ml a lo largo de un total de 30 minutos; mientras que aproximadamente el 30% representa la incidencia de acontecimientos adversos de hipersensibilidad observados o notificados en la población tratada completa que recibieron paclitaxel más o bien placebo o bien 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato (es decir, 1:1 o aproximadamente el 50% cada uno) a 100 mg/ml a lo largo de un total de 45 minutos.

65 En la figura 2 se muestran resultados similares a los encontrados en la figura 1, con una disminución sustancial observada en la frecuencia de acontecimientos adversos graves relacionados con el fármaco (es decir, relacionados con 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio) con la administración de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio a lo largo de aproximadamente 45 minutos y a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml en comparación con un periodo de administración de aproximadamente 30 minutos a una concentración de aproximadamente 200 mg/ml.

5 La administración de 45 minutos de un compuesto con una concentración de 100 mg/ml dio como resultado la disminución de la proporción de pacientes que experimentaron al menos un acontecimiento adverso grave (AAG) relacionado con el fármaco desde aproximadamente el 7,6% hasta aproximadamente el 5,4%, una reducción global de aproximadamente el 29%. Además, el porcentaje de pacientes que experimentaron al menos un acontecimiento adverso relacionado con el fármaco de grado 3 o superior disminuyó desde el 16,4% (30 minutos, 200 mg/ml) hasta el 8,6% (45 minutos, 100 mg/ml), una reducción global de aproximadamente el 47%.

10 La invención incluye métodos, formulaciones y dispositivos. Los métodos, las formulaciones y los dispositivos pueden usarse para reducir, prevenir, mitigar, retrasar la aparición, atenuar la gravedad y/o acelerar la resolución de toxicidad en un sujeto que recibe un agente quimioterápico que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, que incluyen los compuestos de fórmula (I).

15 La invención implica adicionalmente el uso de los métodos y la administración de las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento a un sujeto, opcionalmente con o dentro de un dispositivo, en el que la administración tiene lugar tal como se indica médicamente en el sujeto antes de, de manera concurrente o simultánea con, o tras la administración de cualquier agente quimioterápico o compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) asociado(s) con una cualquiera o más de las toxicidades indicadas en el presente documento por cualquier vía, dosis, concentración, duración o calendario.

20 Pueden usarse diversos agentes quimioterápicos junto con, o como parte de, los métodos descritos y reivindicados en el presente documento. Los agentes quimioterápicos pueden incluir, por ejemplo, a fluropirimidina; un nucleósido de pirimidina; un nucleósido de purina; un antifolato, un análogo de platino; una antraciclina/antracenediona; una epipodofilotoxina; una camptotecina; una hormona, un análogo hormonal; un agente antihormonal; una enzima, proteína, péptido, o anticuerpo policlonal y monoclonal; un alcaloide de la vinca; un taxano; una epotilona; un agente antimicrotúbulos; un agente alquilante; un antimetabolito; un inhibidor de la topoisomerasa; un antiviral; u otro agente citotóxico y/o citostático.

30 Las fluropirimidinas pueden incluir, por ejemplo, 5-fluorouracilo (5-FU), S-1 capecitabina, ftorafur, 5'-desoxiflurouridina, UFT, eniluracilo y similares.

Los nucleósidos de pirimidina pueden incluir, por ejemplo, citarabina, desoxicitidina, 5-azacitosina, gemcitabina, 5-azadesoxicitosina y similares.

35 Los nucleósidos de purina pueden incluir, por ejemplo, fludarabina, 6-mercaptopurina, tioguanina, alopurinol, cladribina, 2-cloro-adenosina y similares.

40 Los antifolatos pueden incluir, por ejemplo, metotrexato (MTX), trimetrexato, aminopterina, metileno-10-desazaaminopterina (MDAM) y similares.

Los análogos de platino pueden incluir, por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaplatino, picoplatino, tetraplatino, satraplatino, platino-DACH, ormaplatino, CI-973, JM-216 y análogos de los mismos.

45 Las antraciclinas/antracenedionas pueden incluir, por ejemplo, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina y similares.

Los derivados de epipodofilotoxina pueden incluir, por ejemplo, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido y similares.

50 Las camptotecinas pueden incluir, por ejemplo, irinotecán, topotecán, 9-aminocamptotecina, 10,11-metilendioxicamptotecina, karenitecina, 9-nitrocampaototecina, TAS 103 y similares.

55 Las hormonas y los análogos hormonales pueden incluir, por ejemplo, estrógenos y análogos de estrógeno, incluyendo anastrozol, dietilstilbesterol, estradiol, premarina, raloxifeno; progesterona, análogos de progesterona y progestinas, incluyendo progesterona, noretinodrel, estisterona, dimestisterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, y noretisterona; andrógenos, incluyendo fluoximesterona, metiltestosterona y testosterona; adrenocorticosteroides, incluyendo dexametasona, prednisona, cortisol, solumedrol y similares.

60 Los agentes antihormonales pueden incluir, por ejemplo, antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, aminoglutetimida, testolactona, droloxifeno, anastrozol); antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida, goserelina); antitestosteronas (por ejemplo, flutamida, leuprolida, triptorelina); inhibidores de esteroides suprarrenales (por ejemplo, aminoglutetimida y mitotano); y agentes anti-hormona leutinizante (por ejemplo, goserelina).

65 Las enzimas, proteínas, péptidos, anticuerpos policlonal y/o monoclonales pueden incluir, por ejemplo,

asparaginasa, cetuximab, erlotinib, bevacizumab, rifuximab, trasfuzumab, gefitinib, interleucinas, interferones, leuprolida, pegasparginasa y similares.

Los alcaloides de la vinca pueden incluir, por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina y similares.

Los taxanos pueden incluir, por ejemplo, paclitaxel, docetaxel y diversas formulaciones y análogos de los mismos.

Los agentes alquilantes pueden incluir, por ejemplo, dacarbazina; procarbazona; temozolamida; tiotepa; mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, clorambucilo, mostaza de L-fenilalanina, melfalán y similares); oxazafosforinas (por ejemplo, ifosfamida, ciclofosfamida, mefosfamida, perfosfamida, trofosfamida y similares); alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfano); y nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, tiotepa, semustina y similares).

Las epotilonas pueden incluir, por ejemplo, epotilonas A-E y similares.

Los antimetabolitos pueden incluir, por ejemplo, tomudex, metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y similares.

Los inhibidores de la topoisomerasa pueden incluir, por ejemplo, irinotecán, topotecán, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, doxorubicina, daunorubicina, karenitecina y diversos otros análogos.

Los agentes antivirales pueden incluir, por ejemplo, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, amantadina, rimantadina, lamivudina, zidovudina y similares.

Los agentes citostáticos, tales como anticuerpos monoclonales, pueden incluir, por ejemplo, bevacizumab, trastuzumab, rituximab y similares.

La fórmula (I) se refiere a los compuestos:

X-S-S-R₁-R₂:

en la que;

R₁ es un alquileo inferior, en el que R₁ está opcionalmente sustituido con un miembro del grupo que comprende: arilo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, mercapto, alquiltio o ariltio, para un átomo de hidrógeno correspondiente;

R₂ es sulfonato o fosfonato;

X es un aminoácido que contiene azufre o un péptido que comprende desde 2-10 aminoácidos; en el que X está opcionalmente sustituido con un miembro del grupo que comprende: alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, arilo, alcoxilo, ariloxilo, mercapto, alquiltio o hidroxilo para un átomo de hidrógeno correspondiente. Los compuestos de fórmula (I) incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como profármacos, análogos, conjugados, hidratos, solvatos y polimorfos, así como estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros) y tautómeros de los mismos. Los compuestos de fórmula (I), y sus síntesis, se describen en la solicitud de patente estadounidense publicada n.º US 2005/0256055, cuya descripción se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

En una realización, una cantidad eficaz de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, puede incluir, por ejemplo, un intervalo de desde aproximadamente 0,01 g/m² hasta aproximadamente 100 g/m². Dosis eficaces adicionales pueden incluir, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 g/m² hasta aproximadamente 90 g/m²; de aproximadamente 1,0 g/m² a aproximadamente 80 g/m²; de aproximadamente 4,0 g/m² a aproximadamente 70 g/m²; de aproximadamente 5,0 g/m² a aproximadamente 60 g/m²; de aproximadamente 10 g/m² a aproximadamente 50 g/m²; de aproximadamente 15 g/m² a aproximadamente 25 g/m²; aproximadamente 4 g/m², aproximadamente 8 g/m²; aproximadamente 12 g/m²; aproximadamente 18 g/m²; aproximadamente 28 g/m²; aproximadamente 35 g/m² y aproximadamente 41 g/m². También pueden usarse otras cantidades dentro de estos intervalos.

En una realización preferida, se administra 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml. En otra realización preferida se administra por infusión 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, a lo largo de aproximadamente 45 minutos. En aún otra realización preferida se administra 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml a lo largo de un periodo de aproximadamente 45 minutos.

En otra realización, puede administrarse 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, por ejemplo, a una tasa de infusión de aproximadamente 0,1 g/min a aproximadamente 4,6 g/min. Las tasas de infusión adicionales incluyen, por ejemplo, de aproximadamente 0,2 g/min

a aproximadamente 2,0 g/min; de aproximadamente 0,2 g/min a aproximadamente 4,0 g/min; de aproximadamente 0,25 g/min a aproximadamente 3,0 g/min, de aproximadamente 0,3 g/min a aproximadamente 2,5 g/min; de aproximadamente 0,35 g/min a aproximadamente 2,0 g/min; de aproximadamente 0,4 g/min a aproximadamente 1,5 g/min; de aproximadamente 0,45 g/min a aproximadamente 1,4 g/min; de aproximadamente 0,5 g/min a aproximadamente 1,3 g/min; de aproximadamente 0,55 g/min a aproximadamente 1,3 g/min; de aproximadamente 0,6 g/min a aproximadamente 1,2 g/min; de aproximadamente 0,55 g/min a aproximadamente 1,2 g/min; de aproximadamente 0,6 g/min a aproximadamente 1,1 g/min; de aproximadamente 0,65 g/min a aproximadamente 1,0 g/min. También pueden usarse otras cantidades dentro de estos intervalos. Los expertos en la técnica pueden calcular la tasa de infusión basándose en la dosis deseada por masa, área de superficie corporal (ASC) del sujeto y tiempo de infusión. Por ejemplo, una dosis de aproximadamente 18,4 g/m², en un paciente con una ASC de 1,7 m², administrada por infusión a lo largo de 45 minutos, tendrá una tasa de infusión de aproximadamente 0,7 g/minuto.

En otra realización, se administra 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, por ejemplo, a de aproximadamente 1,0 mg/ml/min a aproximadamente 50 mg/ml/min. La dosificación adicional puede incluir, por ejemplo, desde aproximadamente 2,0 mg/ml/min hasta aproximadamente 20 mg/ml/min; de aproximadamente 1,5 mg/ml/min a aproximadamente 40 mg/ml/min; de aproximadamente 2,0 mg/ml/min a aproximadamente 35 mg/ml/min; de aproximadamente 2,5 mg/ml/min a aproximadamente 30 mg/ml/min; de aproximadamente 3,0 mg/ml/min a aproximadamente 25 mg/ml/min; de aproximadamente 3,5 mg/ml/min a aproximadamente 20 mg/ml/min; de aproximadamente 4,0 mg/ml/min a aproximadamente 15 mg/ml/min; aproximadamente 4,5 mg/ml/min; aproximadamente 5,0 mg/ml/min; aproximadamente 5,5 mg/ml/min; aproximadamente 6,0 mg/ml/min; aproximadamente 6,5 mg/ml/min; aproximadamente 7,0 mg/ml/min; aproximadamente 7,5 mg/ml/min; aproximadamente 8,0 mg/ml/min; aproximadamente 8,5 mg/ml/min; aproximadamente 9,0 mg/ml/min; aproximadamente 9,5 mg/ml/min; aproximadamente 10 mg/ml/min; aproximadamente 11 mg/ml/min; aproximadamente 12 mg/ml/min; aproximadamente 13 mg/ml/min; y aproximadamente 14 mg/ml/min. También pueden usarse otras cantidades que se aproximen a estos intervalos. Los expertos en la técnica pueden calcular el calendario de dosificación en mg/ml/min basándose en la dosis deseada por masa, ASC del sujeto, tiempo de infusión y concentración deseada. Por ejemplo, una dosis de aproximadamente 18,4 g/m², en un paciente con una ASC de aproximadamente 1,7 m², administrada por infusión a lo largo de 45 minutos a una concentración de 100 mg/ml será de aproximadamente 7 mg/ml/min

En una realización preferida, el método de administración comprende la administración de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, en una composición que es hiperosmótica con respecto a la osmolaridad del plasma o el suero del paciente. En una realización, por ejemplo, el compuesto se administra en una composición que tiene una osmolaridad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 veces la osmolaridad de la osmolaridad de plasma o suero normal en un sujeto. En otra realización, el compuesto se administra en una composición que tiene una osmolaridad de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 veces la osmolaridad de la osmolaridad de plasma o suero normal en un sujeto. En aún otras realizaciones, el compuesto se administra en una composición que tiene una osmolaridad de aproximadamente 1; aproximadamente 2; aproximadamente 3; aproximadamente 4; o aproximadamente 5 veces la osmolaridad de la osmolaridad de plasma o suero normal en un sujeto. El intervalo normal de la osmolaridad de plasma humano oscila entre aproximadamente 280 mOsm y aproximadamente 320 mOsm.

Sin desear limitarse a la teoría, se cree que las composiciones hiperosmóticas facilitan un efecto renal protector induciendo aumentos del aclaramiento renal del agua corporal, mediante un aumento osmóticamente mediado en el aclaramiento de agua libre, potenciando así la tasa, el volumen y/o la frecuencia de la emisión urinaria por unidad de tiempo (es decir, diuresis). Además, se cree que este efecto hiperosmótico facilita la entrada de un agente quimio protector, por ejemplo, un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, en células, o a la inversa, una salida de agua libre del compartimento intracelular en la luz tubular renal y conductos de recogida, mediante, por ejemplo, o bien captación del agente por células renales o bien difusión osmótica de agua en la luz tubular del riñón mediada por un proceso similar a la difusión de Le Chatea). También puede captarse 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, por el epitelio tubular renal mediante mecanismos de transporte dependientes de la energía, y de ese modo ejercer localmente sus efectos biológicos, farmacéuticos y medicinales beneficiosos.

2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato es un compuesto conocido y puede fabricarse mediante métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, J. Org. Chem. 26:1330-1331 (196 1); J. Org. Chem. 59:8239 (1994). Además, también puede sintetizarse 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato y otros ditioéteres tal como se describe resumidamente en la patente estadounidense n.º 5.808.160, la patente estadounidense n.º 6.160.167 y la patente estadounidense n.º 6.504.049. Los compuestos de fórmula (I) pueden fabricarse tal como se describe en la solicitud de patente estadounidense 2005/0256055.

En otras realizaciones, el 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato y/o un análogo del mismo, es una sal de sodio farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, el 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato y/o un análogo del mismo es/son sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) que incluye(n), por ejemplo: (i) 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de monosodio; (ii) 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio y potasio; (iii) 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de dipotasio; (iv)

2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de calcio; (v) 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de magnesio; (vi) 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de manganeso; (vii) 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de amonio; y (viii) 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de monopotasio. Se administran sales de mono y di-potasio de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato y/o un análogo del mismo a un sujeto si la dosis total de potasio administrada en cualquier punto de tiempo dado no es mayor que 100 Meq y el sujeto no es hipercalémico y no tiene un estado que predispondría al sujeto a hipercalemia (por ejemplo, insuficiencia renal).

En una realización, el método de administración comprende además la etapa de administrar uno o más agentes quimioterápicos. La administración de un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, puede ser antes de, inmediatamente antes de, durante, inmediatamente tras o tras la administración del uno o más agentes quimioterápicos.

Los agentes quimioterápicos pueden prepararse y administrarse a sujetos usando métodos conocidos dentro de la técnica. Por ejemplo, puede prepararse paclitaxel usando métodos descritos en las patentes estadounidenses n.^{os} 5.641.803, 6.506.405 y 6.753.006 y se administra tal como se conoce en la técnica (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.^{os} 5.641.803, 6.506.405 y 6.753.006). Paclitaxel puede prepararse para su administración en una dosis en el intervalo de aproximadamente 50 mg/m² y aproximadamente 275 mg/m². Las dosis preferidas incluyen aproximadamente 80 mg/m², aproximadamente 135 mg/m² y aproximadamente 175 mg/m².

Docetaxel puede prepararse usando métodos descritos en la patente estadounidense n.^o 4.814.470 y se administra tal como se conoce en la técnica (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.^{os} 4.814.470, 5.438.072, 5.698.582 y 5.714.512). Docetaxel puede prepararse para su administración en una dosis en el intervalo de aproximadamente 30 mg/m² y aproximadamente 100 mg/m². Las dosis preferidas incluyen aproximadamente 55 mg/m², aproximadamente 60 mg/m², aproximadamente 75 mg/m² y aproximadamente 100 mg/m².

Cisplatino puede prepararse usando métodos descritos en las patentes estadounidenses n.^{os} 4.302.446, 4.322.391, 4.310.515 y 4.915.956 y se administra tal como se conoce en la técnica (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.^{os} 4.177.263, 4.310.515, 4.451.447). Cisplatino puede prepararse para su administración en una dosis en el intervalo de aproximadamente 30 mg/m² y aproximadamente 120 mg/m² en una dosis individual o 15 mg/m² y aproximadamente 20 mg/m² diariamente durante cinco días. Las dosis preferidas incluyen aproximadamente 50 mg/m², aproximadamente 75 mg/m² y aproximadamente 100 mg/m².

Carboplatino puede prepararse usando métodos descritos en la patente estadounidense n.^o 4.657.927 y se administra tal como se conoce en la técnica (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.^o 4.657.927). Carboplatino puede prepararse para su administración en una dosis en el intervalo de aproximadamente 20 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg. Las dosis preferidas incluyen aproximadamente 300 mg/m² y aproximadamente 360 mg/m². Puede calcularse otra dosificación usando una fórmula según las instrucciones del fabricante.

Oxaliplatino puede prepararse usando métodos descritos en las patentes estadounidenses n.^{os} 5.290.961, 5.420.319, 5.338.874 y se administra tal como se conoce en la técnica (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.^o 5.716.988). Oxaliplatino puede prepararse para su administración en una dosis en el intervalo de aproximadamente 50 mg/m² y aproximadamente 200 mg/m². Las dosis preferidas incluyen aproximadamente 85 mg/m² y aproximadamente 130 mg/m².

En otra realización el método comprende una o más etapas de hidratación adicionales. La hidratación comprende la administración de diversos fluidos al sujeto que lo necesita con fines de facilitar el tratamiento médico a dicho sujeto. Tal hidratación puede servir, por ejemplo, para reponer o aumentar los niveles de fluidos internos. Por ejemplo, la hidratación salina puede incluir la administración de aproximadamente 250 ml a aproximadamente 1000 ml de solución salina al 0,9% administrada a lo largo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas. Pueden usarse otras formas de hidratación, incluyendo disoluciones hipertónicas (por ejemplo, cloruro de sodio al 3%) o hipotónicas (por ejemplo, cloruro de sodio 0,45 M o dextrosa al 5% en agua o solución de Ringer lactato) que están disponibles comercialmente para su administración parenteral, en lugar de, o en combinación con, o además de, la hidratación salina según venga indicado por el estado médico del paciente.

En otra realización el método comprende una etapa adicional de administrar uno o más medicamentos de terapia previa. Los medicamentos previos incluyen, por ejemplo, antihistamínicos, esteroides, antieméticos y antagonistas de 5-HT3. Los antihistamínicos pueden incluir, por ejemplo, difenhidramina, clemastina, cimetidina, ranitidina y famotidina. Los esteroides pueden incluir, por ejemplo, corticosteroides, incluyendo hidrocortisona, dexametasona, prednisolona y prednisona. Los antieméticos pueden incluir, por ejemplo, procloroperazina, metoclopramida y dimenhidrinato. Los antagonistas de 5-HT3 pueden incluir, por ejemplo, ondansetrón, dolasetrón y granisetrón. Otros fármacos de terapia previa pueden incluir, por ejemplo, congéneres de diazepam, gabapentina y amitriptilina. La terapia previa puede administrarse al menos un día antes de la quimioterapia, antes de cada tratamiento con quimioterapia, inmediatamente antes de cada tratamiento con quimioterapia, de manera concomitante o simultánea con el tratamiento con quimioterapia, inmediatamente tras la quimioterapia, tras la quimioterapia, y/o según métodos conocidos dentro de la técnica y según el estado médico del paciente.

En una realización, se administra 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o

un análogo del mismo a un sujeto que necesita tratamiento para uno o más cánceres. Dicho sujeto puede ser un ser humano. Said cáncer o cánceres pueden ser cánceres humanos, que pueden incluir, por ejemplo, uno o más cánceres de: ovarios, mama, pulmón, esófago, vejiga, estómago, páncreas, hígado (por ejemplo, conductos biliares, vesícula biliar y ampolla de Vater), testículos, células germinales, hueso, cartílago, cabeza, cuello, oral mucosa, área colorrectal, ano, riñón, uroepitelio, linfoma, sistema nervioso central, próstata, endometrio, cuello uterino, útero, trompa de Falopio, sistema nervioso periférico, y diversos otros cánceres incluyendo melanoma, mesotelioma, mieloma, leucemia y sarcoma de Kaposi.

Aspectos de la presente invención también incluyen dosis, formas de dosificación, formulaciones, composiciones y/o dispositivos controlados u otros que contienen 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, por ejemplo, dosis y formas de dosificación para administración oral (por ejemplo por medio de comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, absorción sublingual y similares), inyección (por ejemplo: administración subcutánea, administración intradérmica, administración subdérmica, administración intramuscular, administración de depósito, administración intravenosa o administración intraarterial), administración intracavidades (por ejemplo, administración en el espacio intrapleuraleal o intraperitoneal), y cualquier administración de este tipo que pueda producirse, por ejemplo, mediante administración por bolo parenteral, inyección intravenosa lenta y goteo intravenoso, así como mediante el uso de dispositivos de infusión (por ejemplo, dispositivos de infusión implantables, tanto activos como pasivos).

Las formas de dosificación, formulaciones, dispositivos y/o composiciones de la invención pueden formularse para su administración periódica, incluyendo administración al menos una vez al día, al menos aproximadamente una vez cada dos días, al menos aproximadamente una vez cada tres días, al menos aproximadamente una vez cada cuatro días, al menos aproximadamente una vez cada cinco días, al menos aproximadamente una vez cada seis días, al menos aproximadamente una vez por semana, al menos aproximadamente una vez cada 1,5 semanas o menos, al menos aproximadamente una vez cada 2 semanas o menos, al menos aproximadamente una vez cada 2,5 semanas o menos, al menos aproximadamente una vez cada 3 semanas o menos, al menos aproximadamente una vez cada 3,5 semanas o menos, al menos aproximadamente una vez cada 4 semanas o menos, al menos aproximadamente una vez cada 5 semanas o menos, o cualquier intervalo de tiempo entre un día y cinco semanas o más de una vez cada cinco semanas.

En una realización preferida, la composición de la invención comprende 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, a de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg/ml o, alternativamente, de aproximadamente 600 a aproximadamente 1.800 mOsm/l.

En algunos de los métodos de la invención, y los usos de las composiciones y formulaciones de la invención, el agente quimio protector puede administrarse junto con un agente quimioterápico en el que la duración de tratamiento comprende al menos 3 ciclos continuos, siendo cada ciclo de un periodo especificado para la medicación con un agente quimioterápico, por ejemplo, un agente antineoplásico de taxano, y un intervalo para suspender la medicación con agente quimioterápico. Junto con las invenciones descritas y reivindicadas en el presente documento, el tratamiento con agente quimioterápico puede comprender, por ejemplo, 2 o más ciclos de tratamiento, 5 o más ciclos de tratamiento, 6 o más ciclos de tratamiento, 7 o más ciclos de tratamiento, 8 o más ciclos de tratamiento, o 9 o más ciclos de tratamiento. Los ciclos de tratamiento también pueden ser continuos. El agente quimioterápico puede ser un agente antineoplásico de taxano, tal como paclitaxel o docetaxel. El agente quimioterápico, que puede ser un agente antineoplásico de taxano tal como paclitaxel o docetaxel, también puede administrarse en un ciclo de terapia en combinación con otro agente quimioterápico, por ejemplo, un fármaco antineoplásico de análogo de platino. El fármaco antineoplásico de análogo de platino, por ejemplo, puede ser cisplatino, carboplatino, oxaliplatino o satraplatino.

Las composiciones y formulaciones de la invención, solas o en combinación con uno o más agentes quimioterápicos, e instrucciones para su uso, pueden incluirse en una forma de envases o kits. Por tanto, la invención también incluye kits que comprenden las composiciones, formulaciones y/o dispositivos descritos en el presente documento con instrucciones para su uso. Por ejemplo, un kit puede comprender un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo e instrucciones para su administración. Los kits pueden comprender adicionalmente uno o más agentes quimioterápicos con instrucciones para su uso. Los kits también pueden comprender adicionalmente uno o más tratamientos previos tal como se describen en el presente documento e instrucciones para su uso.

En general, las composiciones y formulaciones de la invención se administran una vez al día, en las que se administra un agente quimioterápico a intervalos de 1 día a 5 semanas, o cualquier momento entre medias, o intervalos de más de 5 semanas tal como se describe en el presente documento, y las composiciones y formulaciones de la invención se administran en la misma fecha en la que se administra el agente quimioterápico.

Por ejemplo, un ciclo de terapia puede incluir una dosis individual de paclitaxel (175 mg/m²) administrada por vía intravenosa a lo largo de 3 horas, hidratación salina previa al cisplatino durante 1 hora, seguido inmediatamente por una dosis individual de un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato (en una formulación que tiene la concentración y/u osmolaridad expuestas en el presente documento, y/o administrada a una tasa expuesta en el presente documento)

administrado por vía intravenosa a lo largo de aproximadamente 45 minutos, una dosis individual de cisplatino (75 mg/m²) administrada por vía intravenosa a lo largo de 1 hora y posteriormente hidratación salina posterior al cisplatino durante 1,5 horas. Esto es simplemente un ejemplo. Los métodos de la invención pueden llevarse a cabo, y las formulaciones de la invención pueden usarse, con tan sólo un agente quimioterápico, por ejemplo, un taxano o un agente quimioterápico de análogo de platino, o con más de un agente quimioterápico.

Tal como se indica en el presente documento, los métodos de la invención también pueden llevarse a cabo, y las formulaciones de la invención también pueden usarse, junto con uno o más medicamentos previos.

La terapia previa puede administrarse al menos un día antes de la quimioterapia, antes de cada tratamiento con quimioterapia, inmediatamente antes de cada tratamiento con quimioterapia, de manera concomitante o simultánea con el tratamiento con quimioterapia, inmediatamente tras la quimioterapia, tras la quimioterapia, y/o según métodos conocidos dentro de la técnica y según el estado médico del paciente. Los medicamentos previos pueden administrarse según las instrucciones del fabricante. Véase también, por ejemplo, el ejemplo 4 a continuación.

La hidratación salina puede incluir, por ejemplo, la administración de aproximadamente 250 ml a aproximadamente 1000 ml de solución salina al 0,9% administrada a lo largo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas. Pueden usarse otras formas de hidratación, incluyendo disoluciones hipertónicas (por ejemplo, cloruro de sodio al 3%) o hipotónicas (por ejemplo, cloruro de sodio 0,45 M o dextrosa al 5% en agua o solución de Ringer lactato) que están disponibles comercialmente para su administración parenteral, en lugar de, o en combinación con, o además de, la hidratación salina según venga indicado por el estado médico del paciente. Las etapas de hidratación pueden añadirse antes de la administración de paclitaxel, después de la administración de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato (o profármacos, análogos, conjugados, hidratos, solvatos o polimorfos, así como estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros) y tautómeros del mismo)), antes de la administración de cisplatino, y/o después de la administración de cisplatino.

Los ejemplos de dosificación de formas adecuadas para inyección de los compuestos y las formulaciones de la invención incluyen la administración mediante bolo tal como administraciones individuales o múltiples o continuas o constantes mediante inyección intravenosa, administración subcutánea, subdérmica e intramuscular. Estas formas pueden inyectarse usando jeringas, plumas, inyector de chorro y bombas internas o externas, con acceso vascular o peritoneal, por ejemplo. Las jeringas se presentan en una variedad de tamaños incluyendo una capacidad de 0,3, 0,5, 1, 2, 5, 10, 25 y 50 ml. También se conocen en la técnica inyector de chorro sin aguja y usan un aire presurizado para inyectar una pulverización fina de disolución en la piel. También se conocen en la técnica bombas. Las bombas se conectan mediante tubos flexibles a un catéter, que se inserta en el tejido justo debajo de la piel. El catéter se deja en su sitio durante varios días seguidos. La bomba está programada para dispensar la cantidad necesaria de disolución en los momentos apropiados. Además, la invención proporciona formulaciones y dispositivos de administración de dosis por infusión, incluyendo, pero sin limitarse a, dispositivos de infusión implantables para la administración de composiciones y formulaciones de la invención. Los dispositivos de infusión implantables también pueden comprender un recubrimiento, o una parte, de un dispositivo médico en el que el recubrimiento comprende el polímero cargado con 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (o profármacos, análogos, conjugados, hidratos, solvatos, o polimorfos, así como estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros) y tautómeros del mismo)).

Los ejemplos de dispositivos de infusión para compuestos y formulaciones de la invención incluyen bombas de infusión que contienen un 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, que va a administrarse a una tasa y cantidad deseadas para un número de dosis deseado o administración en estado estacionario, e incluyen bombas de fármaco implantables.

Los ejemplos de dispositivos de infusión implantables para compuestos y formulaciones de la invención incluyen cualquier forma sólida o forma líquida en la que el agente activo es una disolución, suspensión o está encapsulado dentro, o dispersado a través de, un polímero biodegradable o polímero sintético, por ejemplo, silicona, polipropileno, caucho de silicona, polímero de Silastic o similar.

Se encuentran ejemplos de formulaciones de fármaco controladas útiles para la administración de los compuestos y las formulaciones de la invención, por ejemplo, en Sweetman, S.C. (Ed.), *The Complete Drug Reference*, 33ª edición, Pharmaceutical Press, Chicago, 2483 págs. (2002); Aulton, M. E. (Ed.), *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 734 págs. (2000); y, Ansel, H. C., Allen, L. V. y Popovich, N. G., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7ª ed., Lippincott, 676 págs. (1999). Los excipientes empleados en la fabricación de sistemas de administración de fármacos se describen en diversas publicaciones conocidas por los expertos en la técnica incluyendo, por ejemplo, Kibbe E. H., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3ª ed., American Pharmaceutical Association, Washington, 665 págs. (2000).

Los ejemplos adicionales de formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, formas de dosificación de liberación modificada (MR) incluyendo formas de liberación retrasada (DR); formas de acción prolongada (PA); formas de liberación controlada (CR); formas de liberación prolongada (ER); formas de liberación retardada (TR); y formas de acción larga (LA). En su mayor parte, estos términos se usan para describir formas de

5 dosificación administradas por vía oral, sin embargo estos términos pueden ser aplicables a cualquiera de las formas de dosificación, formulaciones, composiciones y/o dispositivos descritos en el presente documento. Estas formulaciones realzan la liberación de fármaco total retrasada y controlada durante algún tiempo tras la administración del fármaco, y/o la liberación del fármaco en pequeñas alícuotas de manera intermitente tras la administración, y/o la liberación del fármaco lentamente a una tasa controlada regida por el sistema de administración, y/o la liberación del fármaco a una tasa constante que no varía, y/o la liberación del fármaco durante un periodo significativamente más largo que las formulaciones habituales.

10 Las formas de dosificación de liberación modificada de la invención incluyen formas de dosificación que tienen características de liberación de fármaco basadas en el tiempo, el transcurso y/o la ubicación que están diseñadas para lograr objetivos terapéuticos o de conveniencia que no ofrecen formas convencionales o de liberación inmediata. Véase, por ejemplo, Bogner, R. H, Bioavailability and bioequivalence of extended-release oral dosage forms. *U.S. Pharmacist* 22 (Sup.): 3-12 (1997). Las formas de dosificación de liberación prolongada de la invención incluyen, por ejemplo, tal como se define por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, una forma de dosificación que permite una reducción de la frecuencia de dosificación con respecto a la representada por una forma de dosificación convencional, por ejemplo, una disolución o una forma de dosificación de liberación inmediata.

20 La presente invención proporciona formulaciones de liberación prolongada que contienen 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o análogos del mismo, para su administración parenteral. Las tasas prolongadas de la acción de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, tras la inyección pueden lograrse de varias maneras, incluyendo las siguientes: formas cristalinas o amorfas de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato que tienen características de disolución prolongada; disolver lentamente complejos químicos de la formulación de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato; disoluciones o suspensiones de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, en portadores o vehículos absorbidos lentamente (por ejemplo, oleaginosos); aumento del tamaño de partícula de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o análogos del mismo, en suspensión; o, mediante inyección de microesferas que se erosionan lentamente de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo (véase, por ejemplo, Friess, W, Lee, G. y Groves, M. J, Insoluble collagen matrices for prolonged delivery of proteins. *Pharmaceut. Dev. Technol.* 1:185-193 (1996). Por ejemplo, la duración de acción de las diversas formas de insulina se basa en parte en su forma física (amorfa o cristalina), formación de complejos con agentes añadidos y su forma de dosificación (disolución de suspensión).

35 Puede añadirse un acetato, fosfato, citrato, bicarbonato, glutamina o tampón glutamato para modificar el pH de la composición final. Opcionalmente también puede añadirse un tónico de hidrato de carbono o alcohol polihidroxilado, y también puede añadirse un conservante seleccionado del grupo que consiste en m-cresol, alcohol bencílico, metil, etil, propil y butil-parabenos y fenol. También pueden estar presentes, si se desea, agua para inyección, agentes tónicos tales como cloruro de sodio, así como otros excipientes. Para la administración parenteral, las formulaciones pueden ser isotónicas o sustancialmente isotónicas para evitar irritación y dolor en el sitio de administración. Alternativamente, las formulaciones para administración parenteral también pueden ser hiperosmóticas con respecto al plasma de mamífero normal, tal como se describe en el presente documento.

45 Los términos tampón, disolución tampón y disolución tamponada, cuando se usan con referencia a la concentración de ion hidrógeno o pH, se refieren a la capacidad de un sistema de soluto/disolvente, particularmente una disolución acuosa, para resistir a un cambio en el pH con la adición de ácido o álcali, o tras dilución con un disolvente, o ambos. La característica de disoluciones tamponadas, que experimentan pequeños cambios del pH con la adición de ácido o base, es la presencia o bien de un ácido débil y una sal del ácido débil, o bien de una base débil y una sal de la base débil. Un ejemplo del primer sistema es ácido acético y acetato de sodio. El cambio del pH es ligero siempre que la cantidad de ión hidroxilo añadido no supere la capacidad del sistema de tampón para neutralizarlo.

50 El tampón usado en la práctica de la presente invención se selecciona de cualquiera de los siguientes, por ejemplo, un tampón acetato, fosfato, citrato, bicarbonato, glutamina o glutamato, siendo el tampón más preferido un tampón fosfato.

55 También pueden usarse portadores o excipientes para facilitar la administración de las composiciones y formulaciones de la invención. Los ejemplos de portadores y excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares tales como lactosa, glucosa o sacarosa, o tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, polietilenglicoles y disolventes fisiológicamente compatibles.

60 Puede incluirse un estabilizante en las formulaciones de la invención, pero generalmente no será necesario. Sin embargo, si se incluye, un estabilizante útil en la práctica de la invención es un hidrato de carbono o un alcohol polihidroxilado. Los alcoholes polihidroxilados incluyen compuestos tales como sorbitol, manitol, glicerol, xilitol y copolímero de polipropileno/etilenglicol, así como diversos polietilenglicoles (PEG) con un peso molecular de 200, 400, 1450, 3350, 4000, 6000 y 8000. Los hidratos de carbono incluyen, por ejemplo, manosa, ribosa, trehalosa, maltosa, inositol, lactosa, galactosa, arabinosa o lactosa.

La farmacopea de los EE.UU. (USP) menciona que deben añadirse agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas a preparaciones contenidas en recipientes de múltiples dosis. Deben estar presentes en una concentración adecuada en el momento de uso para prevenir la multiplicación de microorganismos introducidos de manera inadvertida en la preparación mientras se extrae una porción del contenido con una aguja hipodérmica y una jeringa, o usando otros medios invasivos para la administración, tales como inyectores de pluma. Los agentes antimicrobianos deben evaluarse para garantizar la compatibilidad con todos los demás componentes de la fórmula, y debe evaluarse su actividad en la fórmula total para garantizar que un agente particular que es eficaz en una formulación no es ineficaz en otra. No es extraño encontrar que un agente particular será eficaz en una formulación pero no será eficaz en otra formulación.

Un conservante, en el sentido farmacéutico común, es una sustancia que previene o inhibe el crecimiento microbiano y puede añadirse a una formulación farmacéutica con este fin para evitar la degradación consecuente de la formulación por microorganismos. Aunque la cantidad de conservante no es grande, puede no obstante afectar a la estabilidad global del 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato. Los conservantes incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico y alcohol etílico.

Aunque el conservante para su uso en la práctica de la invención puede oscilar entre el 0,005 y el 1,0% (p/v), el intervalo preferido para cada conservante, solo o en combinación con otros, es: alcohol bencílico (0,1-1,0%), o m-cresol (0,1-0,6%), o fenol (0,1-0,8%) o combinación de metil (0,05-0,25%) y etil o propil o butil (0,005%-0,03%)-parabenos. Los parabenos son ésteres de alquilo inferior de ácido para-hidroxibenzoico.

En *“Remington’s Pharmaceutical Sciences”* así como en *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, vol. 1. Avis, et al. (1992)* se expone una descripción detallada de cada conservante. Con estos fines, el 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, puede administrarse por vía parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, técnicas de infusión o inyección intravenosa, intramuscular, intradérmica) en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

Si se desea, la formulación parenteral puede espesarse con un agente espesante tal como a metilcelulosa. La formulación puede prepararse en una forma emulsionada, o bien de agua en aceite o bien de aceite en agua. Puede emplearse cualquiera de una amplia variedad de agentes emulsionantes farmacéuticamente aceptables incluyendo, por ejemplo, polvo de goma arábiga, un surfactante no iónico o un surfactante iónico.

También puede ser deseable añadir agentes de dispersión o suspensión adecuados a la formulación farmacéutica. Estos pueden incluir, por ejemplo, suspensiones acuosas tales como gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Es posible que otros componentes estén presentes en la formulación farmacéutica parenteral de la invención. Tales componentes adicionales pueden incluir agentes humectantes, aceites (por ejemplo, un aceite vegetal tal como sésamo, cacahuetes u oliva), agentes analgésicos, emulsionantes, antioxidantes, agentes de carga, modificadores de la tonicidad, iones de metales, vehículos oleaginosos, proteínas (por ejemplo, albúmina sérica humana, gelatina o proteínas) y un compuesto zwitteriónico (por ejemplo, un aminoácido tal como betaína, taurina, arginina, glicina, lisina o histidina). Evidentemente, tales componentes adicionales no deben afectar adversamente la estabilidad global de la formulación farmacéutica de la presente invención.

Los recipientes y kits también son parte de una composición y pueden considerarse como un componente. Por tanto, la selección de un recipiente se basa en una consideración de la composición del recipiente, así como de los componentes, y el tratamiento al que se someterán.

Con respecto a las formulaciones farmacéuticas, véase también *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, vol. 1, 2ª ed, Avis et al., Eds, Marcel Dekker, Nueva York, N.Y. (1992)*.

Las vías adecuadas de administración parenteral incluyen intramuscular, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, subdérmica, intradérmica, intraarticular, intratecal y similares. También se permite la administración mucosa. La dosis y el régimen de dosificación dependerán del peso, la salud, el tipo de enfermedad y el grado de gravedad de la enfermedad que afecta al sujeto.

Además de los medios anteriores para lograr una acción de fármaco prolongada, la tasas y duración de la administración de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (o profármacos, análogos, conjugados, hidratos, solvatos, o polimorfos, así como estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros) y tautómeros del mismo)), pueden controlarse, por ejemplo, usando bombas de infusión de fármaco controladas mecánicamente.

La invención proporciona en parte formulaciones y dispositivos de administración de dosis por infusión, incluyendo pero sin limitarse a, dispositivos de infusión implantables para la administración de composiciones y formulaciones

de la invención. Los dispositivos de infusión implantables pueden emplear material inerte tal como polímeros biodegradables indicados anteriormente o siliconas sintéticas, por ejemplo, Silastic, caucho de silicona u otros polímeros disponibles comercialmente fabricados y aprobados para tales usos. El polímero puede cargarse con 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato y cualquier excipiente. Los dispositivos de infusión implantables también pueden comprender un recubrimiento, o una porción, de un dispositivo médico en el que el recubrimiento comprende el polímero cargado con 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (o profármacos, análogos, conjugados, hidratos, solvatos, o polimorfos, así como estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros) y tautómeros del mismo)). Tal dispositivo de infusión implantable puede prepararse tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 6.309.380 recubriendo el dispositivo con una disolución en gel o líquido biocompatible y biodegradable o bioabsorbible o bioerosionable *in vivo* que contiene un polímero con la disolución que comprende una cantidad de dosificación deseada de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, y cualquier excipiente. La disolución se convierte en una película que se adhiere al dispositivo médico formando así el dispositivo médico implantable que administra 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato.

También puede prepararse un dispositivo de infusión implantable mediante la formación *in situ* de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, que contiene una matriz sólida tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 6.120.789, incorporada en el presente documento en su totalidad. Los dispositivos de infusión implantables pueden ser pasivos o activos. Un dispositivo de infusión implantable activo puede comprender un depósito de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, un medio para permitir que el 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (o profármacos, análogos, conjugados, hidratos, solvatos, o polimorfos, así como estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros) y tautómeros del mismo)), salga del depósito, por ejemplo una membrana permeable, y una fuerza motriz para propulsar el 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (o profármacos, análogos, conjugados, hidratos, solvatos, o polimorfos, así como estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros) y tautómeros del mismo)), desde el depósito. Tal dispositivo de infusión implantable activo puede activarse adicionalmente mediante una señal extrínseca, tal como la dada a conocer en el documento WO 02/45779, en el que el dispositivo de infusión implantable comprende un sistema configurado para administrar el 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo; que comprende una unidad de activación externa que puede accionarse por un usuario para solicitar la activación del dispositivo de infusión implantable, incluyendo un controlador para rechazar una petición de este tipo antes de que se agote un intervalo de bloqueo. Los ejemplos de un dispositivo de infusión implantable activo incluyen bombas de fármaco implantables. Las bombas de fármaco implantables incluyen, por ejemplo, sistemas de administración de fármaco miniaturizados, informatizados, programables, recargables, con un catéter adjunto que se inserta en un sistema órgano diana, habitualmente la médula espinal o un vaso. Véase, Medtronic lpc. publicaciones: UC9603124EN NP-2687, 1997; UC199503941b EN NP-2347 182577-101, 2000; UC199801017a EN NP3273a 182600-101, 2000; UC200002512 EN NP4050, 2000; UC199900546bEN NP-3678EN, 2000. Medtronic, Inc., Minneapolis, MN (1997-2000). Muchas bombas tienen 2 orificios: uno en el que pueden inyectarse fármacos y el otro que está conectado directamente al catéter para la administración en bolo o el análisis de fluido desde el catéter. Las bombas de infusión de fármaco implantables (por ejemplo, bombas programables SynchroMed EL y SynchroMed; Medtronic) están indicadas para la infusión intratecal a largo plazo de sulfato de morfina para el tratamiento de dolor intrazable crónico; infusión intravascular de floxuridina para el tratamiento de cáncer primario o metastásico; inyección intratecal (inyección de baclofeno) para espasticidad grave; infusión epidural a largo plazo de sulfato de morfina para el tratamiento de dolor intrazable crónico; infusión intravascular a largo plazo de doxorubicina, cisplatino o metotrexato para el tratamiento de cáncer metastásico; e infusión intravenosa a largo plazo de clindamicina para el tratamiento de osteomielitis. Tales bombas también pueden usarse para la infusión a largo plazo de uno o más compuestos simultáneamente, incluyendo 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (o profármacos, análogos, conjugados, hidratos, solvatos, o polimorfos, así como estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros) y tautómeros del mismo)), en combinación con uno o más agentes quimioterápicos de elección, a una cantidad deseada para un número deseado de dosis o administración en estado estacionario. Una forma de una bomba de infusión de fármaco implantable típica (por ejemplo, bomba programable SynchroMed EL; Medtronic) está cubierta con titanio y tiene forma aproximadamente de disco, mide 85,2 mm de diámetro y 22,86 mm de grosor, pesa 185 g, tiene un depósito de fármaco de 10 ml, y funciona con una batería de cloruro de litio-tionilo con una vida útil de 6 a 7 años, dependiendo del uso. La memoria descargable contiene parámetros de administración de fármaco programados y la cantidad de fármaco restante calculada, que puede compararse con la cantidad de fármaco restante real para tener acceso a la exactitud del funcionamiento de la bomba, pero no se registra el funcionamiento de la bomba real a lo largo del tiempo. Habitualmente la bomba se implanta en la pared abdominal derecha o izquierda. Otras bombas útiles en la invención incluyen, por ejemplo, bombas de infusión desechables portátiles (PDIP). Adicionalmente, los dispositivos de infusión implantables pueden emplear sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes, y vesículas multilaminares que pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearil-amina o fosfatidilcolinas.

La invención también proporciona en parte formulaciones y dispositivos de administración de dosis formulados para potenciar la biodisponibilidad de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, profármacos, análogos, conjugados, hidratos, solvatos y/o polimorfos, así como estereoisómeros (incluyendo

diastereoisómeros y enantiómeros) y tautómeros del mismo. Esto puede ser además de, o en combinación con, cualquiera de las formulaciones o dispositivos descritos anteriormente.

Puede lograrse un aumento en la biodisponibilidad de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato mediante la formación de complejos de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, profármacos, análogos, conjugados, hidratos, solvatos y/o polimorfos, así como estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros) y tautómeros del mismo, con uno o más agentes de potenciación de la biodisponibilidad o absorción o en formulaciones de potenciación de la biodisponibilidad o absorción, incluyendo ácidos biliares tales como ácido taurocólico.

La invención también proporciona en parte la formulación de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, profármacos, análogos, conjugados, hidratos, solvatos y/o polimorfos, así como estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros) y tautómeros del mismo, en una microemulsión para potenciar la biodisponibilidad. Una microemulsión es una disolución homogénea fluida y estable compuesta por cuatro constituyentes principales, respectivamente, una fase hidrófila, una fase lipófila, al menos un surfactante (SA) y al menos un cosurfactante (CoSA). Un surfactante es un compuesto químico que presenta dos grupos, el primero polar o iónico, que tiene una gran afinidad por el agua, el segundo que contiene una cadena alifática más larga o más corta y es hidrófobo. Se pretende que estos compuestos químicos que tienen un marcado carácter hidrófilo provoquen la formación de micelas en disolución acuosa u oleosa. Los ejemplos de surfactantes adecuados incluyen mono y diésteres de polietilenglicol (PEG) y mono, di y triglicéridos. Un cosurfactante, también denominado algunas veces "co-tensioactivo", es un compuesto químico que tiene carácter hidrófobo, que se pretende que provoque la solubilización mutua de las fases acuosa y oleosa en una microemulsión. Los ejemplos de co-surfactantes adecuados incluyen etilglicol, ésteres láuricos de propilenglicol, ésteres oleicos de poliglicerol, y compuestos relacionados.

Cualquier dosis de este tipo puede administrarse mediante cualquiera de las vías o en cualquiera de las formas descritas en el presente documento. Por ejemplo, puede administrarse una dosis o unas dosis por vía parenteral usando una forma de dosificación adecuada para la administración parenteral que puede incorporar características o composiciones descritas con respecto a formas de dosificación administradas en una forma de dosificación oral de liberación modificada, liberación prolongada, liberación retrasada, liberación lenta o acción repetida.

Se logrará entender mejor la invención mediante referencia a los siguientes ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos son ilustrativos y no se pretende que limiten la invención o las reivindicaciones de ninguna manera.

EJEMPLO 1

PREPARACIÓN DE DISOLUCIÓN DE 2,2'-DITIO-BIS-ETANO-SULFONATO DE DISODIO PARA ADMINISTRACIÓN

2,2'-Ditio-bis-etano-sulfonato de disodio despirogenado estéril que se ha fabricado para administración parenteral a sujetos, puede prepararse para su administración tal como sigue.

Se verifica que todas las instalaciones y equipos son adecuados para su uso en la preparación de preparaciones farmacéuticas (a continuación en el presente documento "la sala de preparación"). Tras verificar que las instalaciones son adecuadamente estériles y que tienen niveles de endotoxinas, impurezas y contaminantes aceptables, se transfiere la disolución del ejemplo 1 a la sala de preparación. La sala de preparación se monitoriza de manera continua para determinar las partículas aerotransportadas y la flora viable así como el diferencial de presión en comparación con la presión fuera de la sala de preparación. Se aplica una correa térmica a un tanque estéril, del tamaño apropiado, que contiene la composición de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato (es decir, 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio y/u otra sal farmacéuticamente aceptable, profármacos, análogos, conjugados, hidratos, solvatos y/o polimorfos, así como estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros) y tautómeros del mismo)) en forma de disolución para calentar la disolución hasta entre 35-40°C. Tras permitir que la disolución se asiente a esta temperatura durante la noche, se filtra la disolución a través del prefiltro estéril de 0,6 micrómetros y luego a través del prefiltro estéril de 0,2 micrómetros. Cuando la disolución ha pasado entera a través de los filtros, el filtro se somete entonces a una prueba de burbujeo y se lava usando una disolución del 60% de alcohol isopropílico y el 40% de agua y debe alcanzarse el punto de burbujeo del agua de 11 psi. Si no pasa la prueba, debe repetirse la filtración con nuevos filtros hasta que se obtenga una prueba de burbujeo satisfactoria. Se toma una muestra de la disolución que contiene 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio y se somete a ensayo para determinar la pureza antes de proceder a la etapa de llenado.

Entonces se transfiere la disolución a una máquina de llenado Flexicon[®], que dispensa 6,0 g \pm 0,1 g de disolución a cada vial estéril. Entonces se aplica un tapón estéril a cada vial y finalmente se aplica un sello estéril y se fija por presión a cada vial. Se retiran varios viales para las pruebas tras el llenado y el sellado. Se registra el número de viales llenados y se transfieren los viales a una zona de cuarentena para su inspección. Tras inspeccionar los viales, se pone una etiqueta que tiene información impresa relativa al contenido, instrucciones de uso y/o información de seguridad a cada vial. La concentración del 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio, y/u otra sal farmacéuticamente

aceptable, y/o un análogo del mismo, contenida en cada vial está marcada en la etiqueta.

El cálculo de la cantidad requerida de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio se realiza basándose en la tasa de dosis deseada (por ejemplo, gramos o miligramos por m² por minuto, sin limitación) y que se considera apropiada por el médico encargado para el estado del paciente. Por ejemplo, si un médico determina la necesidad de tratar al paciente con 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio junto con la quimioterapia del paciente para reducir, prevenir, mitigar o retrasar la toxicidad, y ha determinado que el paciente tiene un área de superficie corporal (es decir, tal como se determina mediante una metodología convencional aceptable) de 1,7 m² y decide además que la tasa de dosis deseada de la disolución de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio que va a administrarse es aproximadamente de alrededor de 695 mg/min, y la osmolaridad de la disolución de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio de aproximadamente 1.660 mOsm/l, que va a administrarse a lo largo de un periodo total de 45 minutos, el farmacéutico preparará la disolución de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio para su administración tal como sigue: (i) 695 mg/min x 45 minutos = 31.280 miligramos; (ii) a continuación, el farmacéutico preparará una disolución madre al 20% (200 mg/ml) de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio en una cantidad suficiente para su administración al paciente mediante el cálculo de 31.280 miligramos dividido entre 200 mg/ml = 156,4 ml de la disolución de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio al 20%. Entonces se diluye la disolución madre 200 mg/ml para otras diversas concentraciones deseadas.

Cuando se prepara para su administración, la cantidad calculada de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio y/u otra sal farmacéuticamente aceptable, profármacos, análogos, conjugados, hidratos, solvatos y/o polimorfos, así como estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros) y tautómeros del mismo, o bien se toma de una disolución al 20% fabricada de manera apropiada o bien se reconstituye inmediatamente en agua, dextrosa en agua, solución salina fisiológica, dextrosa y solución salina en agua, o cualquier otro diluyente aceptable que esté aprobado para administración parenteral. Se almacena el diluyente para su uso en inyecciones parenterales en un recipiente de plástico o vidrio, libre de pirógenos, estéril, adecuado que esté diseñado para tal administración.

EJEMPLO 2

ADMINISTRACIÓN DE UNA DISOLUCIÓN DE 2,2'-DITIO-BIS-ETANO-SULFONATO DE DISODIO

En el caso de que se desee adicionalmente administrar una disolución de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio al mismo paciente o a uno diferente del ejemplo 1 inmediatamente anterior, que tiene una osmolaridad final de aproximadamente 830 mOsm/l y administrar dicha disolución al paciente a la misma tasa de dosis, el ajuste en la osmolaridad de la preparación de la disolución de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio y la administración de la misma disolución preparada puede ser tal como sigue: (i) se añadirán 156,4 ml de una disolución de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio al 20% (200 mg/ml) a 156,4 ml de agua dextrosa en agua, solución salina fisiológica, dextrosa y solución salina, o cualquier otro diluyente estéril aceptable que esté aprobado para su uso en administración parenteral, y se colocarán en un recipiente de plástico o vidrio adecuado para dicha administración; (ii) se aumentará la tasa de la infusión de disolución de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio en un factor de aproximadamente 2 para garantizar que el medicamento se administre en el plazo de un tiempo total de 45 minutos, si esta era la cantidad de tiempo total usada en el ejemplo 1 para administrar la infusión de disolución de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio al sujeto.

EJEMPLO 3

ADMINISTRACIÓN DE UNA DISOLUCIÓN DE 2,2'-DITIO-BIS-ETANO-SULFONATO DE DISODIO A UNA CONCENTRACIÓN DE 100 MG/ML A LO LARGO DE UN INTERVALO DE TIEMPO DE 45 MINUTOS

La administración de una disolución de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato preparada de manera apropiada, por ejemplo, 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio (y/u otra sal farmacéuticamente aceptable, profármacos, análogos, conjugados, hidratos, solvatos y/o polimorfos, así como estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros) y tautómeros del mismo), aproximadamente 830 mOsm/l en su forma final, se lleva a cabo bajo la orden de un médico ejecutada apropiadamente. Al sujeto se le administra por vía intravenosa una disolución de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio 100 mg/ml a una tasa de aproximadamente 7 ml/minuto durante un total de 45 minutos.

EJEMPLO 4

ADMINISTRACIÓN DE DISOLUCIÓN DE 2,2'-DITIO-BIS-ETANO-SULFONATO DE DISODIO CON UN AGENTE QUIMIOTERÁPICO DE TAXANO

Los pacientes a los que se les diagnosticó cáncer de mama recibieron tratamiento con paclitaxel y 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio; ambos medicamentos se administraron por separado como una única infusión intravenosa diaria una vez cada siete días. Se administró paclitaxel por vía intravenosa a lo largo de un periodo de 1 hora a una dosis de 80 mg/m². Se administraron aproximadamente 18,4 g/m² de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de sodio por vía intravenosa a lo largo de 45 minutos, inmediatamente tras la administración de paclitaxel. Se

determinó el área de superficie corporal (ASC) de los pacientes basándose en el uso de métodos convencionales que se usan habitualmente para tales propósitos, incluyendo nomogramas normalizados y cálculos que utilizan los datos de altura y peso individuales de cada paciente.

5 Se preparó 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio tal como se describe en el ejemplo 1 y se proporcionó en botellas de vidrio a una concentración de reserva de 200 mg/ml.

Cálculo de la dosis: La dosis y el volumen de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio para cada paciente se calcularon con la siguiente fórmula:

10 $(18.400 \text{ mg/m}^2 \times \text{ASC en m}^2) \text{ dividido entre } 200 \text{ mg/ml} = \text{dosis total en mililitros para cada paciente.}$

Por ejemplo, un paciente con una ASC de $1,76 \text{ m}^2$ recibirá un volumen total de 162 ml de disolución madre calculado tal como sigue:

15 $(18.400 \text{ mg/m}^2 \text{ dividido entre } 200 \text{ mg/ml}) \times 1,76 \text{ m}^2 = 92 \times 1,76 = 162 \text{ ml}$

Cálculo de la concentración: La concentración final del medicamento para cada paciente se calculó basándose en la administración de una concentración final de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio de 100 mg/ml.

20 ETAPA 1: CÁLCULO DEL FACTOR DE CONCENTRACIÓN PARA LA CONCENTRACIÓN FINAL QUE VA A ADMINISTRARSE

Concentración de partida (mg/ml) dividido entre concentración objetivo = X= factor de concentración.

25 ETAPA 2: CÁLCULO DEL VOLUMEN DE CONCENTRACIÓN FINAL

Volumen de concentración de partida multiplicado por X = volumen total final.

30 Por ejemplo, si el paciente va a recibir una dosis de 162 ml de 200 mg/ml de disolución madre, los 162 ml de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio se añadirán a un volumen igual de agua estéril para administración intravenosa tal como sigue:

35 ETAPA 1: $200 \text{ mg/ml dividido entre } 100 \text{ mg/ml} = 2$

ETAPA 2: $162 \text{ ml} \times 2 = 324 \text{ ml}$ (volumen total final)

Cálculo de la tasa: Se calculó la tasa de infusión basándose en un tiempo de infusión de 45 minutos.

40 Volumen total = ml/min dividido entre el número total de minutos.

Por ejemplo, si el volumen total es de 324 ml, la tasa será de aproximadamente 7,2 ó 7 ml/min (es decir, 324 ml dividido entre 45 minutos es igual a 7,2 ml por minuto).

45 Se diluyó el paclitaxel en de 250 a 500 cc de dextrosa al 5% para inyección, USP o cloruro de sodio al 0,9% para inyección, USP. Aunque anteriormente se describen 80 mg/m^2 , también pueden administrarse otras dosis. Por ejemplo, puede administrarse paclitaxel desde aproximadamente 50 mg/m^2 hasta aproximadamente 175 m^2 , aproximadamente 100 mg/m^2 , incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 135 mg/m^2 , aproximadamente 150 mg/m^2 y aproximadamente 175 mg/m^2 . Adicionalmente, los tiempos de infusión alternativos pueden incluir, por ejemplo, desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 24 horas. Las disoluciones de paclitaxel pueden prepararse según las instrucciones del fabricante en la etiqueta.

50 Los pacientes positivos para HER2 pueden haber recibido adicionalmente tratamiento con trastuzumab. El trastuzumab se reconstituyó antes de la administración usando exactamente 20 ml del agua bacteriostática suministrada con el fármaco. La disolución madre resultante contenía 21 mg/ml de trastuzumab: se diluyó adicionalmente el trastuzumab antes de la administración añadiendo la cantidad apropiada de fármaco a una bolsa de infusión de poli(cloruro de vinilo) o polietileno que contiene 250 cm^3 de cloruro de sodio al 0,9% para inyección, USP. La primera dosis de trastuzumab fue de 4 mg/kg, administrada por vía intravenosa a lo largo de 90 minutos. Todas las dosis posteriores de trastuzumab fueron de 2 mg/kg, administradas a lo largo de 30 minutos una vez a la semana. Se administró trastuzumab tras completar cada dosis de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio.

Opcionalmente, los pacientes pueden recibir adicionalmente medicamentos previos para paclitaxel y/o hidratación salina. Los medicamentos previos pueden incluir, por ejemplo, dexametasona, difenhidramina y antihistamínicos H2 incluyendo cimetidina, ranitidina o famotidina.

65 La dexametasona puede administrarse según la práctica/el régimen convencional, sin embargo, se recomienda el

siguiente afinamiento para evitar una toxicidad de dexametasona acumulativa en los pacientes. Pueden prepararse 10 mg de dexametasona para administración parenteral según la etiqueta del fabricante y administrarse por vía intravenosa 30 minutos antes de la infusión de paclitaxel durante la primera semana, seguido de 8 mg por vía intravenosa la segunda semana, 6 mg por vía intravenosa la tercera semana, 4 mg por vía intravenosa la cuarta semana y 2 mg por vía intravenosa después mientras continúe el tratamiento con paclitaxel. Si un paciente recibe una dosis de dexametasona inferior a 10 mg y experimenta cualquier reacción de hipersensibilidad, el paciente puede recibir la siguiente dosis de dexametasona superior, u otras dosis superiores de dexametasona si se desea, antes de toda la terapia con paclitaxel adicional.

Si no está disponible dexametasona intravenosa, pueden usarse formulaciones orales de dexametasona comercialmente disponible, a las mismas dosis indicadas anteriormente, administradas 4-6 horas antes de la infusión de paclitaxel. Las dosis indicadas anteriormente pueden sustituirse por prednisona o prednisolona de fuentes comerciales a las siguientes dosis: dosis de dexametasona (dosis de prednisona): 10 mg (60 mg), 8 mg (50 mg), 6 mg (40 mg), 4 mg (25 mg) o 2 mg (15 mg).

Pueden administrarse 50 mg de clorhidrato de difenhidramina, de fuentes comerciales, por vía intravenosa de 30 a 60 minutos antes de la administración de paclitaxel. La difenhidramina debe prepararse y administrarse al paciente según las instrucciones del fabricante.

Opcionalmente puede administrarse uno de los siguientes medicamentos previos antihistamínicos H2 comercialmente disponibles de 30 a 60 minutos antes de la administración de paclitaxel: (i) 50 mg de clorhidrato de ranitidina i.v.; (ii) 300 mg de clorhidrato de cimetidina i.v.; o (iii) 20 mg de famotidina i.v. El antihistamínico H2 que se administra al paciente debe prepararse y administrarse según las instrucciones del fabricante.

La hidratación salina puede incluir, por ejemplo, administración de aproximadamente 250 ml a aproximadamente 1000 ml de solución salina (cloruro de sodio) al 0,9% administrada a lo largo de aproximadamente una hora a aproximadamente 2 horas. Pueden administrarse etapas de hidratación salina, por ejemplo, antes de la administración de paclitaxel o tras la administración de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio.

30 EJEMPLO 5

ADMINISTRACIÓN DE DISOLUCIÓN DE 2,2'-DITIO-BIS-ETANO-SULFONATO DE DISODIO CON UN AGENTE QUIMIOTERÁPICO DE TAXANO Y UN AGENTE QUIMIOTERÁPICO DE PLATINO

También puede administrarse 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, por ejemplo, 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio, en combinación tanto con un agente quimioterápico de taxano como con un agente quimioterápico de platino. Este régimen de tratamiento se administra aproximadamente una vez por semana. Alternativamente, el régimen de tratamiento se administra aproximadamente una vez cada dos semanas, aproximadamente una vez cada dos semanas y media, o aproximadamente una vez cada tres semanas.

Se administra paclitaxel por vía intravenosa a lo largo de un periodo de 1 hora a una dosis de 80 mg/m². Se administran aproximadamente 18 g/m² de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio por vía intravenosa a lo largo de 45 minutos, inmediatamente tras la administración de paclitaxel. Se administra cisplatino, de fuentes comerciales, por vía intravenosa a lo largo de un periodo de 1 hora, inmediatamente tras el 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio. El cisplatino puede administrarse a una dosis de desde aproximadamente 30 mg/m² hasta aproximadamente 120 mg/m².

Se prepara 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio tal como se describe en el ejemplo 1 y se proporciona en botellas de vidrio a una concentración de reserva de 200 mg/ml. La dosis, la concentración y la tasa de infusión se calculan tal como se describe en el ejemplo 4, basándose en una dosis de aproximadamente 18,4 g/m², una concentración de aproximadamente 100 mg/ml y un tiempo de infusión de aproximadamente 45 minutos.

Opcionalmente, los pacientes también reciben medicamentos previos para paclitaxel, medicamentos previos para cisplatino y/o hidratación salina.

Los medicamentos previos pueden incluir, por ejemplo, antihistamínicos, esteroides, antieméticos y antagonistas de 5-HT₃. Los antihistamínicos pueden incluir, sin limitación, por ejemplo, difenhidramina, clemastina, cimetidina, ranitidina y famotidina. Los esteroides pueden incluir, por ejemplo, corticosteroides, incluyendo hidrocortisona, dexametasona, prednisolona y prednisona. Los antieméticos pueden incluir, por ejemplo, proclorperazina, metoclopramida y dimenhidrinato. Los antagonistas de 5-HT₃ pueden incluir, por ejemplo, ondansetrón, dolasetrón, y granisetrón. Otros fármacos de terapia previa pueden incluir, por ejemplo, congéneres de diazepam, gabapentina y amitriptilina. La terapia previa puede administrarse al menos un día antes de la quimioterapia, antes de cada tratamiento de quimioterapia, inmediatamente antes de cada tratamiento de quimioterapia, de manera concomitante o simultánea con el tratamiento de quimioterapia, de manera inmediatamente posterior a la quimioterapia, de manera posterior a la quimioterapia y/o según métodos conocidos en la técnica y según el estado médico del paciente. Los medicamentos previos pueden administrarse según las instrucciones del fabricante y tal como se

describe en el ejemplo 4.

La hidratación salina puede incluir, por ejemplo, administración de aproximadamente 250 ml a aproximadamente 1000 ml de solución salina al 0,9% administrada a lo largo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas. Pueden usarse otras formas de hidratación, incluyendo disoluciones hipertónicas (por ejemplo, cloruro de sodio al 3%) o hipotónicas (por ejemplo, cloruro de sodio al 0,45 o dextrosa al 5% en agua o solución de Ringer lactato) que están comercialmente disponibles para administración parenteral, en lugar de, o en combinación con, o además de, la hidratación salina según venga dictado por el estado médico del paciente. Pueden añadirse etapas de hidratación antes de la administración de paclitaxel, tras la administración de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio, antes de la administración de cisplatino y/o tras la administración de cisplatino.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS CLÍNICOS (FIGURA 1 Y FIGURA 2)

Los resultados de estudios clínicos soportan la administración de compuestos tales como 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio, y/u otra sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un análogo del mismo, a lo largo de un periodo de aproximadamente 45 minutos y a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml, lo que dio como resultado una disminución sustancial observada en la frecuencia de acontecimientos adversos de hipersensibilidad con respecto a la administración del mismo compuesto a lo largo de un periodo de 30 minutos a una concentración de 200 mg/ml. La figura 1 ilustra una comparación del número de acontecimientos adversos de hipersensibilidad entre grupos de pacientes en los que se administró por infusión 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato o un placebo a lo largo de (1) 30 minutos, (2) 30 minutos y 45 minutos, o (3) 45 minutos. Además, también se mostraron el número total de acontecimientos adversos de hipersensibilidad, el tiempo medio hasta el primer acontecimiento adverso de hipersensibilidad, y una variedad de los tipos de acontecimientos adversos de hipersensibilidad. La figura 1 muestra que la proporción de pacientes con al menos un acontecimiento adverso de hipersensibilidad disminuyó desde aproximadamente el 42% hasta aproximadamente el 30%. Estos resultados se basan en un estudio doble ciego, controlado por placebo, con una aleatorización de 1:1; que incluye pacientes que recibieron placebo, así como todos los pacientes en las cohortes tratadas con paclitaxel, que se sabe que produce acontecimientos adversos (por ejemplo, reacciones de hipersensibilidad y formas más graves de reacciones alérgicas incluyendo anafilaxia). El valor esperado global para paclitaxel sólo es de aproximadamente un 40-45% de reacciones de hipersensibilidad; sin embargo se observó una reducción en la proporción global de pacientes que experimentan acontecimientos adversos de hipersensibilidad de aproximadamente el 12% (es decir, de aproximadamente el 42% a aproximadamente el 30%). Esta reducción en la proporción de pacientes que experimentan acontecimientos adversos de hipersensibilidad global representa una reducción en el riesgo de un acontecimiento adverso potencialmente mortal y potencialmente grave observado de aproximadamente el 29% en toda la población de estudio (es decir, las poblaciones tanto de placebo como de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio). Dado que no hay ningún efecto inducido por el placebo esperado o aditivo, que provoque reacciones de hipersensibilidad notificadas, puede haber una reducción aproximada de hasta el 57% en tales acontecimientos de hipersensibilidad en la población de tratamiento con 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio (por ejemplo, aproximadamente un 42% observado en global, antes de la implementación de métodos de administración novedosos a los que se refiere la presente invención, seguido por aproximadamente un 30% de incidencia observada, tras tal implementación). En los cálculos mencionados anteriormente, aproximadamente el 42% representa la incidencia de acontecimientos adversos observada o notificada en toda la población tratada que recibieron paclitaxel más o bien placebo o bien 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio (es decir, 1:1 o aproximadamente el 50%, cada una) a 200 mg/ml a lo largo de un total de 30 minutos; mientras que aproximadamente el 30% representa la incidencia de acontecimientos adversos observados o notificados en toda la población tratada que recibió paclitaxel más o bien placebo o bien 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio (es decir, 1:1 o aproximadamente el 50% cada una) a 100 mg/ml a lo largo de un total de 45 minutos.

La figura 2 ilustra una comparación del número de pacientes que experimentan al menos un acontecimiento adverso grave (AAG) relacionado con fármacos y aquellos pacientes que experimentan al menos un acontecimiento adverso (AA) relacionado con fármacos de grado 3 o superior entre grupos de pacientes en los que se administró por infusión 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio a lo largo de aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 30 y aproximadamente 45 minutos, o aproximadamente 45 minutos. Las concentraciones de fármacos administradas fueron de aproximadamente 200 mg/ml administrados por infusión a lo largo de aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 200 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml administrados por infusión a lo largo de aproximadamente 30 y aproximadamente 45 minutos, respectivamente, y aproximadamente 100 mg/ml administrados por infusión a lo largo de aproximadamente 45 minutos. En la figura 2 se muestran resultados similares al encontrado en la figura 1, con una disminución sustancial observada en la frecuencia de acontecimientos adversos graves relacionados con fármacos con la administración del 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio a lo largo de aproximadamente 45 minutos y a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml cuando se compara con un periodo de administración de aproximadamente 30 minutos a una concentración de aproximadamente 200 mg/ml. La administración durante 45 minutos de un compuesto con una concentración de aproximadamente 100 mg/ml dio como resultado que la proporción de pacientes que experimentan al menos un acontecimiento adverso grave (AAG) relacionado con fármacos se redujera de aproximadamente el 7,6% a aproximadamente el 5,4%, una reducción global aproximada del 29%. Además, el porcentaje de pacientes que experimentan al menos un acontecimiento adverso relacionado con fármacos de grado 3 o superior disminuyó desde el 16,4% (30 minutos,

200 mg/ml) hasta el 8,6% (45 minutos, 100 mg/ml), una reducción global aproximada del 47%. En el párrafo [0070] se proporciona una definición completa de efectos adversos o acontecimientos adversos y en parte establece que los acontecimientos adversos relacionados con fármacos se clasifican de grado 1 a grado 5 y se refieren a la gravedad o intensidad del efecto o acontecimiento (grado 1 es suave, grado 2 es moderado, grado 3 es grave, grado 4 es potencialmente mortal y grado 5 da como resultado la muerte).

EJEMPLO 6

ENSAYO CLÍNICO DE FASE III JAPONÉS DE PACLITAXEL + CISPLATINO PARA NSCLC

I. Sumario de los objetivos y métodos del ensayo clínico

Recientemente se desenmascararon los datos de un ensayo clínico de fase III multicéntrico doble ciego aleatorizado controlado por placebo de Tavocept™ (también conocido en la bibliografía como BNP7787, 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato y dimesna) realizado en Japón (en el presente documento el "ensayo clínico de fase III de Japón") y que implicaba pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado que recibieron los fármacos quimioterápicos paclitaxel y cisplatino.

El objetivo principal del ensayo clínico de fase III de Japón era mostrar que el compuesto de fórmula (I), Tavocept™, previene y/o reduce la neuropatía periférica inducida por terapia de combinación de paclitaxel + cisplatino en pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

Tal como se describe más adelante, el criterio de valoración clínico principal para el ensayo clínico de fase III de Japón estaba diseñado específicamente para demostrar la existencia de un nuevo tipo de neuropatía periférica denominada "neuropatía intermitente".

Los pacientes admitidos en el ensayo incluían aquellos pacientes sin tratamiento previo (excluyendo tratamiento quirúrgico, administración de picibanilo en la membrana serosa, irradiación del 30% o menos de hueso hematopoyético, o agentes quimioterápicos orales en el plazo de 3 meses de entrada en el ensayo).

El ensayo clínico de fase III de Japón se llevó a cabo como un estudio doble ciego porque la neuropatía periférica se diagnostica basándose en síntomas subjetivos evaluados a través de entrevistas clínicas, pruebas de laboratorio y similares. Por consiguiente, las evaluaciones por parte tanto de médicos como de pacientes son sumamente importantes. El presente ensayo se diseñó para mostrar que Tavocept™ previene y/o reduce la neuropatía periférica inducida por paclitaxel y cisplatino en pacientes de NSCLC. Se usó un placebo como control dado que no hay una terapia o fármaco establecido para prevenir la neuropatía periférica. Debido a que la gravedad de neuropatía periférica se evalúa basándose en informes de pacientes (es decir, síntomas subjetivos), se usó el cuestionario de neuropatía periférica (PNQ[®]) en la evaluación primaria. Se usaron el cuestionario CIPN-20 y los criterios comunes de toxicidad del National Cancer Institute (NCI-CTC) en la evaluación secundaria. Se compararon la incidencia y gravedad de las reacciones adversas, el tiempo hasta su aparición, etc. y similares, entre pacientes tratados con Tavocept™ y aquéllos a los que se les administró un placebo usando los métodos mencionados anteriormente.

Con el fin de realizar estas evaluaciones, se administró Tavocept™ (aproximadamente 14-22 g/m², lo más preferiblemente a aproximadamente 18,4 g/m²) o placebo (NaCl al 0,9%) a pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), incluyendo pacientes con adenocarcinoma, que recibían quimioterapia con paclitaxel (aproximadamente 160-190 mg/m², lo más preferiblemente a aproximadamente 175 mg/m²) y cisplatino (aproximadamente 60-100 mg/m², lo más preferiblemente a aproximadamente 80 mg/m²), cada 3 semanas (y repitieron durante un mínimo de 2 ciclos).

II. Sumario de los resultados del ensayo clínico

El ensayo clínico de fase III de Japón también proporcionó varios resultados fisiológicos inesperados que hasta ahora no se habían notificado en ningún estudio científico o clínico previo. Resumiendo, estos resultados inesperados y novedosos incluyen, pero no se limitan a, (i) la diferenciación de neuropatía periférica inducida por quimioterapia en una clase completamente nueva de neuropatía periférica, denominada neuropatía periférica "intermitente"; (ii) un aumento médicamente importante en la supervivencia para pacientes con NSCLC que recibían Tavocept™ y quimioterapia; (iii) un aumento médicamente importante en el tiempo de supervivencia para pacientes con adenocarcinoma que recibían Tavocept™ y quimioterapia; (iv) potenciación de las actividades citotóxicas o apoptóticas de agentes quimioterápicos en pacientes con adenocarcinoma y carcinoma de pulmón de células no pequeñas; (iii) un aumento de la supervivencia de los pacientes y/o retraso en la progresión del tumor mientras se mantiene o se mejora la calidad de vida en pacientes con adenocarcinoma y carcinoma de pulmón de células no pequeñas; y (iv) el mantenimiento o la estimulación de la función hematológica (por ejemplo, un aumento en los niveles de hemoglobina, hematocrito y eritrocitos), en pacientes con adenocarcinoma y carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

Además, hubo observaciones concurrentes en la población del ensayo clínico de reducciones médicamente

importantes en anemia inducida por quimioterapia, náuseas/vómitos, fatiga y daño renal.

III. Neuropatía periférica

5 El término neuropatía se utiliza comúnmente para hacer referencia a neuropatía periférica, que significa una enfermedad del nervio o los nervios periféricos. La neuropatía periférica es el término para el daño a los nervios del sistema nervioso periférico, que puede resultar de una variedad de causas. Las neuropatías periféricas varían en su presentación y origen, y pueden afectar o bien a la unión nerviosa o bien a la unión neuromuscular. La unión neuromuscular (UNM) es la sinapsis o unión del terminal axónico de una neurona motora con la placa terminal motora (es decir, la región altamente excitable de la membrana plasmática de la fibra muscular para el inicio de potenciales de acción nerviosa a través de la superficie muscular, provocando en última instancia que se contraiga el músculo). En vertebrados, la señal pasa a través de la unión neuromuscular a través del neurotransmisor, acetilcolina.

15 Las causas de neuropatía periférica se agrupan ampliamente tal como sigue: (i) enfermedades genéticas (por ejemplo ataxia de Friedreich, síndrome de Charcot-Marie-Tooth y similares); (ii) enfermedades metabólicas/endocrinas (por ejemplo, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, porfiria, amiloidosis, insuficiencia hepática, hipotiroidismo y similares); (iii) causas tóxicas (por ejemplo, alcoholismo, fármacos (fenitoína, isoniazida y especialmente fármacos quimioterápicos, incluyendo, pero sin limitarse a, vincristina, cisplatino, taxanos y similares), metales orgánicos, metales pesados y similares); (iv) enfermedades inflamatorias (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barre, lupus eritematoso sistémico (LES), lepra, síndrome de Sjogren y similares); (v) deficiencias vitamínicas (por ejemplo, vitamina B₁₂, vitamina A, vitamina E, tiamina y similares); y (vi) otras causas (por ejemplo, enfermedad maligna, VIH, radiación y quimioterapia). La causa principal de neuropatía periférica inducida por fármacos está provocada por agentes quimioterápicos.

25 Debe indicarse que muchas de las enfermedades del sistema nervioso periférico pueden presentarse de manera similar a problemas musculares (miopatías) y por tanto es importante desarrollar enfoques altamente precisos y discriminantes para valorar las perturbaciones sensoriales y motrices en pacientes de modo que un médico pueda hacer un diagnóstico preciso. Las neuropatías periféricas pueden ser: o bien (i) simétricas y generalizadas o bien (ii) focales y multifocales, lo que es habitualmente un buen indicador de la causa de la enfermedad nerviosa periférica.

IV. Neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN)

35 Aspectos de la presente invención están relacionados con neuropatía periférica inducida por quimioterapia. La neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN) es un problema clínico común y grave que afecta a muchos pacientes que reciben tratamiento contra el cáncer. Este estado puede plantear retos de diagnósticos y gestión para el médico, particularmente en pacientes con estados o trastornos coexistentes que implican daño o disfunción del sistema nervioso periférico.

40 Muchos agentes quimioterápicos actualmente en uso están asociados con la inducción de CIPN grave y limitante de la dosis que puede afectar adversamente, y en algunos casos de manera permanente, a la calidad de vida por interferencia con las actividades de la vida diaria de los pacientes, y también puede interferir directamente con la administración de quimioterapia planeada (lo que puede afectar adversamente a la eficacia de potencial de tratamiento para el paciente). El objetivo clínico primario en la evaluación de pacientes con posible CIPN se centra en determinar el nivel de deterioro funcional que afecta a actividades de la vida diaria. Estos hallazgos clínicos se usan para tomar decisiones médicas para continuar, modificar, retrasar o detener el tratamiento. Los fármacos notificados más comúnmente como que causan CIPN incluyen, pero no se limitan a, taxanos, agentes de platino, alcaloides de la vinca, talidomida y bortezomib; sin embargo, hay muchos otros agentes que están asociados con el desarrollo de CIPN.

50 Debe hacerse una aproximación cuidadosa al diagnóstico de CIPN en pacientes con posibles estados coexistentes o anteriores que implican o predisponen a neuropatía periférica, y en estos pacientes, que pueden representar un dilema de diagnóstico para el profesional clínico, la evaluación neurológica deberá ir dirigida a la dilucidación y diferenciación de CIPN frente a otras posibles causas de neuropatía periférica.

55 Actualmente no hay un tratamiento aprobado estándar para prevenir, mitigar o gestionar la CIPN. Por consiguiente, el desarrollo de esta toxicidad puede dar como resultado retrasos en el tratamiento, modificaciones de la dosis y, en casos graves, el cese de una forma actual de tratamiento. La modificación, el retraso o el cese en la terapia de un paciente puede aliviar parcial o completamente los síntomas adversos de la CIPN, pero tales maniobras pueden afectar adversamente al tratamiento del tumor primario, especialmente si el tumor maligno del paciente está respondiendo al tratamiento. El desarrollo y la aprobación regulatoria de intervenciones seguras y eficaces para prevenir o mitigar CIPN será un importante avance médico para pacientes con cáncer.

65 Una cantidad creciente de evidencia médica sugiere fuertemente que la incidencia de CIPN se ha notificado de manera incompleta en ensayos clínicos debido a la naturaleza subjetiva de la CIPN, la ausencia de criterios de diagnóstico e importantes limitaciones en las escalas de clasificación disponibles que se usan comúnmente para

evaluar la CIPN. La notificación incompleta puede ser también consecuencia de la ausencia de un tratamiento eficaz aprobado para esta complicación de la quimioterapia. Los retos en el diagnóstico y la valoración del grado de deterioro funcional del paciente de una manera fiable y reproducible es una consideración crítica para el médico en funciones para la toma de decisiones médicas así como en el diseño y la implementación de ensayos clínicos controlados que implican la evaluación prospectiva de quimioterapia neurotóxica o intervenciones dirigidas a prevenir o mitigar la CIPN.

Las manifestaciones clínicas de la CIPN son subjetivas y predominantemente se manifiestan como síntomas pura o predominantemente neurosensoriales; los síntomas de CIPN se notifican de la manera más común en forma de síntomas distribuidos simétricamente distales progresivos de entumecimiento, hormigueo, “pinchazos”, ardor, una sensación disminuida o alterada, o una sensibilidad aumentada que puede ser dolorosa en los pies y las manos. El objetivo clínico primario es determinar la presencia y gravedad de los síntomas asociados con CIPN que dan como resultado la interferencia con actividades de la vida diaria, porque tales hallazgos son críticos para las decisiones de tratamiento. Los síntomas de debilidad motora debido a CIPN se notifican menos comúnmente y, cuando están presentes, se observan en pacientes con los hallazgos sensoriales más persistentes y graves.

No se ha notificado debilidad motora aislada con ausencia completa de afectación sensorial debido a CIPN y, si se observan tales hallazgos en un paciente, deben considerarse otros estados que pueden producir debilidad motora pura tales como miopatía esteroidea, síndrome de Eaton-Lambert, neuropatía motora diabética, caquexia con nivel de actividad disminuido, neuropatía motora paraneoplásica y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) no enmascarada. En algunos pacientes, puede suponer un reto diferenciar CIPN de las manifestaciones neurosensoriales distales simétricas que están asociadas con la neuropatía sensorial paraneoplásica, neuropatía diabética o neuropatías tóxicas/metabólicas. Puede hacerse una aproximación a la dilucidación del diagnóstico del trastorno neuropático subyacente mediante la evaluación cuidadosa de la historia y su comparación con los hallazgos de referencia y los nuevos hallazgos neurosensoriales con el tiempo, reconociendo que la afectación asimétrica, focal o proximal, o la pérdida completa de sensación son indicativos de otras etiologías. El estado coexistente más común que puede plantear un dilema de diagnóstico es la neuropatía diabética, que puede ser asimétrica o simétrica, focal o difusa, o manifestarse como mononeuritis múltiple y tiene muchos patrones y presentaciones clínicas diferentes. La forma más común de neuropatía diabética, la forma polineuropática simétrica distal, tiene hallazgos y síntomas clínicos que pueden ser similares a CIPN, que pueden dilucidarse adicionalmente mediante una evaluación cuidadosa.

Los hallazgos clínicos observados más comúnmente que son un diagnóstico de CIPN son la aparición progresiva simétrica de los siguientes síntomas sensoriales y hallazgos en una distribución en guante y calcetín: parestesia, hiperestesia, hipoestesia y disestesia, que aparecen más comúnmente antes y con síntomas más pronunciados en los dedos de los pies y los pies, con afectación posterior de los dedos de las manos y las manos. La pérdida concurrente de reflejos en los tendones profundos (pérdida de distal habitualmente antes que la proximal) en las extremidades afectadas con disfunción/déficits sensoriales es un signo de diagnóstico importante asociado con mayor daño neurosensorial. Los hallazgos sensoriales, incluyendo propiocepción disminuida o ausente, vibración, tacto, discriminación de dos puntos, discriminación de objetos agudos/romos, temperatura, y el tacto/el dolor están normalmente disminuidos en la distribución en guante y calcetín en pacientes sintomáticos. La aparición de síntomas de CIPN es habitualmente progresiva de manera gradual, pero algunos pacientes experimentan una rápida aparición de síntomas tras la administración de quimioterapia neurotóxica.

La valoración de diagnóstico más importante y desafiante en pacientes con CIPN es determinar el grado de deterioro funcional en las actividades de la vida diaria del paciente porque estos hallazgos solos determinan la necesidad de modificar, interrumpir o detener el tratamiento neurotóxico. Es importante considerar que la naturaleza subjetiva de los síntomas del paciente y el grado de deterioro por CIPN son análogos a los síntomas de paciente de náuseas, dolor y depresión; la evaluación del grado de gravedad y el nivel de deterioro de éstos requiere la cooperación del paciente. Por consiguiente, debe hacerse una aproximación clínica que permita una valoración y dilucidación fiable, conveniente y no invasiva de los síntomas de diagnóstico de CIPN para la gestión del día a día del paciente, así como aplicar tales métodos en ensayos clínicos de intervenciones para prevenir o mitigar la CIPN.

Cuando los síntomas sensoriales de la CIPN son más graves, el paciente expresa comúnmente síntomas de deterioro funcional de actividades importantes de la vida diaria tales como no poder andar, abotonarse la ropa, conducir, usar un teclado o escribir. Puede ser desafiante obtener tal información de algunos pacientes, y para abordar esta consideración, existe una necesidad aumentada de monitorizar y hacer un seguimiento de posibles síntomas de paciente que pueden deberse a CIPN por parte del personal de enfermería y médico.

Se han evaluado muchos tipos de intervenciones terapéuticas como posibles agentes neuroprotectores para CIPN incluyendo amifostina, glutatión, glutamina/glutamato, infusiones de calcio/magnesio, factores neurotróficos, gabapentina y carbamazepina. Se han notificado algunos resultados razonables de ensayos de fase I y fase II con estas intervenciones, pero no pueden extraerse conclusiones definitivas con respecto a estos enfoques porque todos estos estudios tienen un poder estadístico insuficiente para sus criterios de valoración o emplean diseños de ensayo no aleatorizados y/o no controlados. Ninguna de las aproximaciones empíricas o de investigación a las intervenciones de CIPN ha pasado a ser un tratamiento de referencia o ha documentado de otra manera evidencia

del beneficio en prevenir, mitigar o tratar la CIPN. Adicionalmente, muchas de estas terapias empíricas están asociadas con efectos adversos que pueden limitar su utilidad en pacientes, y se desconoce actualmente si hay alguna interferencia concurrente con la actividad antitumoral de la quimioterapia mediante estos enfoques.

5 A. Patogénesis y fisiopatología de CIPN

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes para el desarrollo de CIPN no se han dilucidado completamente. Se notifican una variedad de mecanismos propuestos y resulta evidente que existe un alto grado de similitud en el patrón y espectro de manifestaciones clínicas de CIPN asociada con la administración de diferentes agentes quimioterápicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, agentes de platino, talidomida, bortezomib y taxanos). Se cree que la CIPN surge generalmente como consecuencia de la perturbación del transporte axoplasmático mediado por microtúbulos, degeneración axonal distal (walleriana) y daño directo en los cuerpos de células nerviosas sensoriales de los ganglios de raíz dorsal (GRD). La desmielinación (difusa o segmentaria) secundaria con respecto a la quimioterapia se notifica con poca frecuencia (pero se observa ocasionalmente con cisplatino y se notifica para suramina, un agente en investigación), y cuando se observa, es normalmente un hallazgo aislado y secundario relativo al grado de hallazgos patológicos asociados con GRD y axonales. Es importante observar que la CIPN está asociada con la administración de agentes quimioterápicos que no pueden distribuirse de manera apreciable por toda la barrera hematoencefálica (por ejemplo, taxanos, agentes de platino, alcaloides de la vinca, talidomida y bortezomib). La degeneración axonal terminal y la perturbación axonal de microtúbulos son los procesos patológicos más comunes observados en CIPN y se han notificado en asociación con la exposición a alcaloides de la vinca, agentes de platino, taxanos, talidomida, suramina y otros. La degeneración de mielina periférica (difusa o segmentaria) se ha notificado en asociación con otros agentes tales como perhexilina, hexanos y amiodarona. La desmielinación se observa de manera mucho menos común en CIPN, y el daño de la mielina parece ser un hallazgo secundario en comparación con el daño en el axón terminal o la perturbación de la arquitectura de microtubulina axonal.

Se sabe que los taxanos y las epotilonas inducen una polimerización de tubulina anómala impidiendo la despolimerización de tubulina, mientras que los alcaloides de la vinca despolimerizan la tubulina; todos estos agentes se conocen por su capacidad para alterar la función y la estructura de la microtubulina celular. Se ha demostrado que el platino monohidrato altera directamente la capacidad de la tubulina para polimerizarse, lo que se debe lo más probablemente a la desnaturalización de la tubulina mediante la formación de aductos de platino-tubulina que implican los residuos de cisteína accesibles en la tubulina. Estas observaciones sugieren que la tubulina puede ser una diana esencial en la patogénesis de CIPN. La tubulina, una proteína celular ubicua que está presente en altas concentraciones celulares, desempeña un papel importante en numerosas funciones y procesos celulares críticos, incluyendo un papel crítico en las funciones fisiológicas normales de los nervios periféricos. Debido al alto grado de similitud en los síntomas y signos clínicos de la CIPN observados en asociación con la administración de diferentes clases químicas de fármacos quimioterápicos neurotóxicos, se sugiere un mecanismo subyacente común que implica un posible efecto tóxicos de taxanos, agentes de platino, alcaloides de la vinca y otros agentes quimioterápicos neurotóxicos que está mediado por interacciones farmacológicas con la tubulina neuronal.

Una de las dianas anatómicas importantes para los agentes quimioterápicos neurotóxicos son los ganglios de raíz dorsal (GRD) y las partes anatómicas más grandes de axones aferentes y eferentes, que están ubicados fuera del sistema nervioso central (SNC). Véase, por ejemplo, McKeage, M.J., *et al.*, Nucleolar damage correlates with neurotoxicity induced by different platinum drugs. *Br J Cancer* 85:1219-1225 (2001). A diferencia de la barrera hematoencefálica en el SNC, los GRD y los axones periféricos carecen de una barrera neurovascular eficaz, que permita la fácil difusión de compuestos de alto peso molecular en el intersticio que rodea los GRD y a lo largo de los filamentos axonales. Además de fenestraciones capilares en el suministro vascular a los GRD y axones, hay uniones abiertas entre células endoteliales adyacentes de los vasos sanguíneos epineurales periféricos que permiten a las proteínas y los fármacos pasar fácilmente de la sangre al espacio extracelular. Esta ausencia de una barrera vascular puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de CIPN, permitiendo la exposición relativamente sin impedimento de los GRD y los axones periféricos a agentes neurotóxicos directamente desde el plasma. Las formas no unidas y unidas a proteínas de los fármacos pueden lograr un acceso directo al epineuro local y pueden difundirse fácilmente a lo largo de los fascículos nerviosos, un proceso que está facilitado por el gradiente de presión capilar hidrostática. Los fascículos endoneurales también carecen de vasos linfáticos, lo que limita la eliminación de sustancias tóxicas en el líquido endoneural, permitiendo de ese modo la acumulación local de agentes neurotóxicos. De manera compatible con las consideraciones anteriores, estudios de autopsias y experimentales han mostrado altas concentraciones de platino en los GRD y altas concentraciones de taxanos en los axones periféricos en comparación con niveles significativamente menores de estas sustancias en el cerebro y la médula espinal. Véase, por ejemplo, Gill, J.S., y Windebank, A.J., Cisplatin-induced apoptosis in rat root ganglion neurons is associated with attempted entry into the cell cycle. *J. Clin. Invest.* 101:2842-2850 (1998).

La exposición a cisplatino y carboplatino conduce a un daño directo de los GRD en modelos animales. Véase, por ejemplo, Verdu E, Vilches JJ, Rodríguez FJ, *et al.* Physiological and immunohistochemical characterization of cisplatin-induced neuropathy in mice. *Muscle Nerve* 22:329-340 (1999). Se ha demostrado que el cisplatino interfiere sustancialmente con, y altera, el ensamblaje de los microtúbulos axonales, el transporte axonal vesicular e inhibe la

ramificación de neuritas a partir de las neuronas. Véase, por ejemplo, Tulub, A.A., y Stefanov, V.E., Cisplatin stops tubulin assembly into microtubules. A new insight into the mechanism of antitumor activity of platinum complexes. *Int. J. Biol. Macromol.* 28:191-198 (2001). Las neuronas de GRD expuestas a cisplatino *in vitro* demostraron una condensación nuclear, contracción celular y fragmentación con mantenimiento de la membrana plasmática e integridad de los orgánulos intracelulares. Estos estudios demuestran que las neuronas de GRD tratadas con cisplatino siguen entrando en el ciclo celular antes de observar ninguna medida morfológica detectable de muerte celular. La exposición a cisplatino parece provocar directamente la disfunción de tubulina y la degeneración axonal, interfiriendo de ese modo con el suministro de nutrientes a axones distales mediado por transporte axoplasmático anterógrado rápido; la función de la tubulina y de la microtubulina son críticas para un transporte axoplasmático normal. En modelos animales, el carboplatino induce un patrón sumamente similar de daño histopatológico (GRD y axonopatía con evidencia de degeneración walleriana) que parece indistinguible de hallazgos toxicopatológicos inducidos por cisplatino, lo que sugiere que el cisplatino y el carboplatino actúan sobre una diana intracelular común. Véase, por ejemplo, Screnci, D., y McKeage, M.J., Platinum neurotoxicity: clinical profiles, experimental models and neuroprotective approaches. *J. Inorg. Biochem.* 77: 105-110 (1999).

También se notifica que la exposición a taxanos y alcaloides de la vinca altera la función y estructura de los microtúbulos en los filamentos axonales de nervios periféricos (véase, por ejemplo, Cavaletti, G., *et al.*, Distribution of paclitaxel within the nervous system of the rat after repeated intravenous administration. *Neurotoxicology* 21:389-393 (2001)). Una característica común de la fisiopatología subyacente de CIPN para taxanos, cisplatino, carboplatino y alcaloides de la vinca parece estar mediada en parte por disfunción o daño inducido por fármacos de microtúbulos neuronales, y un número creciente de hallazgos experimentales apuntan a la alteración o interferencia con la función e integridad de la tubulina mediante medicamentos neurotóxicos. La tubulina desempeña un papel crítico en el transporte axoplasmático retrógrado y anterógrado (rápido y lento) normal de axones periféricos. El papel esencial de la tubulina y las proteínas de transporte asociadas (por ejemplo, cinesina y actina) en la función de nervios periféricos supone retos para estudios mecanísticos que implican agentes quimioterápicos y neuroprotectores, pero ha habido avances importantes en el desarrollo de modelos de nervios periféricos de mamíferos que van dirigidos a la dilucidación adicional de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la inducción de CIPN. Claramente, hay una necesidad importante del desarrollo de mejores modelos preclínicos traslacionales de CIPN.

El distintivo de diagnóstico clínico de la CIPN limitante de la dosis es una neuropatía sensorial simétrica distal, que puede ir acompañada de síntomas y signos motores en la misma distribución que los hallazgos sensoriales en hasta aproximadamente la mitad de los pacientes con CIPN. La predominancia relativa observada clínicamente de síntomas neurosensoriales con preservación parcial o completa de la función motora periférica observada en CIPN aún no se ha dilucidado tomando una base fisiopatológica o farmacológica.

Se asumen los siguientes mecanismos patológicos y farmacológicos en un intento por explicar la predominancia de la presentación clínica neurosensorial en relación con la neuromotora y manifestaciones de CIPN: (i) muchos de los agentes quimioterápicos contra el cáncer, neurotóxicos, asociados comúnmente, asociados con CIPN no pueden cruzar la barrera hematoencefálica en concentraciones apreciables, lo que excluye en gran medida un proceso neurotóxico mediado de manera central para la patogénesis de la CIPN; (ii) los cuerpos de células nerviosas de neuronas motoras inferiores están ubicados en la materia gris anterior de la médula espinal; esta ubicación de la distribución de cuerpos de células neuronales está relativamente muy protegida frente a la exposición a fármacos neurotóxicos por la barrera hematoencefálica y la materia de la médula, dejando sólo la parte eferente de los axones motores periféricos con exposición a quimioterapia neurotóxica; (iii) los cuerpos de células nerviosas y axones de las neuronas neurosensoriales para el tacto, posición, temperatura, presión, vibración y receptores de estiramiento de tendones están ubicados fuera del SNC en los GRD, y por tanto los componentes anatómicos de los nervios sensoriales periféricos están expuestos a quimioterapia neurotóxica; (iv) los axones de las neuronas motoras están mielinados más intensamente (tipo A- α , las fibras de mayor diámetro), lo que también puede proporcionar una mayor tolerancia y preservación frente al daño de axones motores inducido por fármacos en relación con fibras sensoriales mielinadas de menor diámetro (por ejemplo, tipo A- β , γ y δ , y tipo B y C); y (v) la preservación relativa observada de la función neuromotora también podría explicarse en parte debido a la presencia de una función de neurona motora superior intacta (estimulación *in situ*), así como un cuerpo celular de neurona motora inferior protegido en la materia gris espinal.

Es importante considerar que la CIPN no se manifiesta en una distribución difusa o dermatomal o focal, y los síntomas distales dependientes de la longitud característicos y las fibras de nervios periféricos anatómicas de mayor longitud. Esta distribución del daño/disfunción sugiere que las neuronas periféricas con la mayor longitud así como que contienen las mayores cantidades de tubulina, cinesina y actina y otras proteínas neurales que pueden ser dianas de toxicidad están implicadas en el aumento observado de la susceptibilidad a la neurotoxicidad aguda o acumulativa que se observa en pacientes con CIPN.

B. Características de diagnóstico clínico de la CIPN

Más normalmente, la aparición de CIPN es gradualmente progresiva, pero algunos pacientes tienen una aparición rápida o un patrón esporádico (es decir, intermitente) tras la administración de quimioterapia neurotóxica. El diagnóstico de CIPN debe distinguirse de otras etiologías que pueden ser confusas, tales como neuropatía sensorial

paraneoplásica, neuropatía diabética o neuropatías tóxicas/metabólicas. Esta diferenciación de diagnóstico se basa en la historia y la comparación con hallazgos de referencia y nuevos hallazgos neurosensoriales en el tiempo, reconociendo que la afectación asimétrica, focal o proximal, o la pérdida completa de sensación son indicativas de otras etiologías.

5 Las características de diagnóstico esenciales de la CIPN incluyen (i) afectación dependiente de la longitud distal de los segmentos de nervios periféricos más largos (por ejemplo, distribución en guante y calcetín); (ii) distribución simétrica de la implicación-ausencia de implicación de nervios periféricos aislados o bien dermatomales o bien focales (por ejemplo, nervio peroneo mediano o común); (iii) aparición temporal tras administración de quimioterapia neurotóxica con síntomas/signos progresivos que pueden resolverse temporalmente o progresar (axonopatía), o una rápida aparición de síntomas/signos poco después de la administración de quimioterapia (neuronopatía); (iv) signos y síntomas de disfunción neurosensorial periférica, que pueden incluir parestesia, disestesia, hipoestesia y dolor; y (v) preservación relativa de la función motora con debilidad motora de ligera a moderada que puede ir acompañada de mioatrofia en la misma distribución clínica que los hallazgos sensoriales. Una característica de diagnóstico esencial de la CIPN es el grado desproporcionado relativo de hallazgos clínicos notificados para síntomas sensoriales en relación con hallazgos y síntomas motores. El solicitante especula basándose en la impresión clínica y datos no publicados limitados que la CIPN también puede presentar una dependencia de la edad. La CIPN puede manifestarse de manera temprana y más frecuentemente en pacientes más ancianos. Esta hipótesis puede respaldarse mediante varios estudios aleatorizados futuros.

20 La evaluación clínica de pacientes de los que se sospecha que tienen CIPN se centra en la localización y distribución de síntomas y signos, anotando la relación temporal con la administración de quimioterapia, y el carácter y la gravedad de síntomas sensoriales con particular atención a la interferencia o alteración de actividades de la vida diaria. La arreflexia localizada, que implica en primer lugar reflejos distales y puede progresar a afectación proximal, si está presente, es un signo de diagnóstico útil de formas más avanzadas de CIPN. La pérdida completa de reflejos de los tendones profundos distales (por ejemplo, de Aquiles o braquiorradial) de las extremidades afectadas puede confirmarse realizando maniobras de refuerzo. El uso apropiado de pruebas de reflejos de refuerzo es un medio más fiable para determinar la verdadera ausencia de reflejos de tendones profundos en los pacientes. El examen clínico de pacientes sintomáticos demuestra comúnmente un deterioro de tacto ligero, discriminación de dos puntos, objetos agudos/romos, propiocepción, temperatura y vibración en un patrón de guante y calcetín simétrico. Los pacientes con CIPN pueden mostrar una prueba de Romberg anómala y pueden tener cierto grado de ataxia. La prueba de Romberg puede ser anómala debido a muchas etiologías, incluyendo trastornos laberínticos, trastornos cerebelosos así como daño o disfunción de la columna dorsal, y debilidad motora. La ataxia no es específica para CIPN; sin embargo, si está presente sugiere un grado más grave de afectación.

35 Antes de la administración de quimioterapia neurotóxica, debe obtenerse la identificación de estados médicos anteriores o coexistentes (por ejemplo, diabetes, VIH, alcoholismo, neuropatía paraneoplásica) o medicamentos neurotóxicos, deficiencia nutricional (por ejemplo, deficiencias de B₁₂, piridoxina o α -tocoferol), o intoxicación por piridoxina, una historia pasada de neuropatía, una historia neurotóxica anterior y cualquier historia familiar de neuropatías hereditarias. Los medicamentos usados comúnmente incluyendo, pero sin limitarse a, metronidazol, misonidazol, colchicina, sulfasalazina, nitrofurantoina, tacrolímús, análogos de nucleósidos (zalcitabina, didanosina, estavudina y lamivudina), hidralazina, fenitoína, isoniazida, perhexilina y disulfiram están asociados con el desarrollo de neuropatía periférica, y el médico debe considerar que el uso anterior o continuado de tales medicamentos puede complicar la gestión de pacientes que se tratan posteriormente con quimioterapia neurotóxica.

45 Una evaluación neurológica clínica de referencia realizada antes de la administración de quimioterapia neurotóxica es importante para la gestión del paciente. En pacientes con estados neurológicos preexistentes, la evaluación clínica por parte de un neurólogo puede ser inestimable en la gestión futura de estos pacientes.

50 Antes de la administración de quimioterapia potencialmente neurotóxica, particularmente vincristina, es importante evaluar a los pacientes para determinar la enfermedad de CMT, que es habitualmente un trastorno sensorial y motor dominante autosómico que afecta a los nervios y los músculos de las extremidades distales. Los pacientes con enfermedad de CMT de tipo I presentan en la infancia media pie caído y atrofia muscular distal lentamente progresiva, que produce "piernas de cigüeña" debido a la atrofia peroneal; la debilitación de los músculos intrínsecos de las manos tienen una aparición posterior. Los pacientes con CMT también pueden tener otras enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, ataxia de Friedrich). Clínicamente, los pacientes con enfermedad de CMT mostrarán una distribución en guante y calcetín de sensación deteriorada de vibración, dolor y temperatura con ausencia de reflejos de los tendones profundos. Tales pacientes habitualmente tienen velocidades de conducción nerviosa práctica o completamente normales pero mostrarán una baja amplitud de potenciales provocados cuando se someten a prueba. La histopatología neural en pacientes sintomáticos demuestra habitualmente degeneración walleriana de axones distales. Los pacientes con CMT tienen una sensibilidad aumentada a la quimioterapia neurotóxica, particularmente vincristina, que debe evitarse porque estos pacientes corren el riesgo de desarrollar una neuropatía grave y potencialmente irreversible que puede imitar el síndrome de Guillain-Barre.

65 C. Clasificación del diagnóstico de CIPN

La CIPN puede clasificarse desde el punto de vista de diagnóstico como una axonopatía distal, menos comúnmente

- como una neuropatía, y puede manifestarse simultáneamente con ambas formas en algunos pacientes. La axonopatía distal implica alteración de la función de los nervios periféricos que afecta a la función axonal y al transporte, dando como resultado una degeneración de tipo walleriana retrógrada de los axones sensoriales terminales y en menor medida, de los axones motores. La neuropatía es el resultado del daño tóxico directo a los cuerpos de células neuronales de GRD; con daño serio o muerte de cuerpos celulares de DRG, los axones unidos experimentan una degeneración anterógrada, dando como resultado la destrucción de los axones, muchos de o todos los cuales no se regeneran. Véase, por ejemplo, Chaudhry. V., *et al.*, Toxic neuropathy in patients with preexisting neuropathy. *Neurology* 60:337-340 (2003).
- La neuropatía CIPN se caracteriza por la rápida aparición de neuropatía sensorial distal simétrica que sigue a la administración de quimioterapia neurotóxica. Hay una afectación simultánea de las extremidades superiores e inferiores, así como de nervios craneales, y hay una pérdida rápida y completa de todos los reflejos de tendones profundos, véase anteriormente.
- Los hallazgos y síntomas de paciente se producen muy rápidamente (en el plazo de horas a varios días) habitualmente tras uno o dos tratamientos, y son más comunes con dosis más altas de quimioterapia neurotóxica. Los hallazgos y síntomas sensoriales de neuropatía CIPN tienen una aparición rápida y son persistentes; hay una ausencia diferenciada de síntomas y signos lentamente progresivos o con altibajos en pacientes con esta forma de CIPN. Los síntomas sensoriales del paciente son habitualmente permanentes, presumiblemente debido a la pérdida de cuerpos de células nerviosas en los GRD y degeneración walleriana anterógrada de los axones periféricos. La debilidad motora y la atrofia pueden observarse en las extremidades afectadas, pero la neuropatía CIPN habitualmente preserva la función motora en relación con el grado de hallazgos y síntomas sensoriales observados.
- La administración de taxanos o la terapia con platino se han asociado con el desarrollo de neuropatía, particularmente con dosis más altas o cuando se administra una terapia neurotóxica de combinación. Véase, por ejemplo, Openshaw, H, *et al.*, Neurophysiological study of peripheral neuropathy after high-dosis paclitaxel. *Clin. Cancer Res.* 10:461-467 (2004).
- La axonopatía distal es la presentación clínica más común de CIPN, y se describe lo más comúnmente como progresiva o con altibajos en la aparición, pasando a manifestarse habitualmente tras múltiples ciclos de tratamiento. La forma de axonopatía de CIPN se caracteriza por una neuropatía predominantemente sensorial simétrica distal con parestesia, disestesia, ardor, dolor o entumecimiento que afecta inicialmente de la manera más común a las extremidades inferiores y puede afectar posteriormente a las extremidades superiores en una distribución en calcetín y guante. Los síntomas neurosensoriales de la axonopatía pueden progresar con un tratamiento adicional, y en casos más graves, va acompañada de pérdida progresiva de reflejos de los nervios profundos distales y ataxia. Los síntomas del paciente y la interferencia con la función pueden empeorar y mejorar entre tratamientos, pero lo más comúnmente progresa con un tratamiento adicional, pasando a ser eventualmente persistente entre ciclos o el paso del tiempo, progresando en algunos casos incluso tras haberse retrasado o discontinuado el tratamiento. Los altibajos de síntomas neurosensoriales pueden estar relacionados con la recuperación parcial o temporal de daño o alteración de la función microtubular y/o regeneración walleriana de axones terminales.
- La debilidad motora y atrofia en las extremidades afectadas es variable y es habitualmente leve o moderada en aproximadamente la mitad de los pacientes afectados. La debilidad distal puede detectarse en pacientes con axonopatía CIPN y puede ir acompañada de signos de mioatrofia simétrica, que puede ser un hallazgo de diagnóstico útil. Las observaciones relativamente comunes en pacientes con debilidad motora asociada a axonopatía CIPN incluyen (i) síntomas motores que no se perciben o notifican por el paciente, pero se observan en el examen clínico; (ii) debilidad distal o disminución de la masa muscular, habitualmente de leve a moderada y que normalmente no interfiere con la actividad funcional; (iii) síntomas sensoriales y anomalías e interferencia resultante con actividades funcionales notificadas por los pacientes que son habitualmente mucho más perturbadoras para ellos que los síntomas motores; y (iv) no es poco común que los pacientes expresen preocupación creciente con respecto a la exacerbación progresiva o la persistencia de sus síntomas y deterioro. El patrón creciente progresivo y la gravedad de los síntomas y la posible interferencia con la función asociada con la axonopatía CIPN pueden empeorar con la continuación del tratamiento y pueden progresar tras el cese completo del tratamiento con agentes tales como cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, talidomida o taxanos.
- La neuropatía motora pura, no acompañada de ningún síntoma, déficit o disfunción sensorial, no se ha notificado para la CIPN. Síntomas y signos motores aislados en un paciente con cáncer sugieren otras etiologías, incluyendo neuropatía motora paraneoplásica o miopatía, miopatía inducida por esteroides (la afectación proximal es la más común) o inducida por fármacos, miastenia grave o síndrome de Eaton-Lambert. Puede ser difícil determinar si hay afectación motora con CIPN debido a la presencia de los estados médicos coexistentes, que incluyen muchas etiologías posibles, y lo más comúnmente por la presencia de debilidad generalizada que se ve exacerbada por un mal estado nutricional, neuropatía tóxica, caquexia o debilitación. La aparición insidiosa de pérdida/deterioro sensorial simétrico con debilidad muscular proximal (especialmente en las caderas y los muslos), caracterizada por un aumento observado en la intensidad con contracciones repetidas (facilitación), que puede ir acompañada de perturbaciones autónomas (por ejemplo, sudoración, taquicardia) y una afectación ocular ocasional, son las características de diagnóstico clave del síndrome miasténico de Eaton-Lambert. El síndrome miasténico de Eaton-

Lambert se observa lo más comúnmente en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas, y se ha notificado en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma, timoma maligno y carcinomas de mama, estómago, colon, próstata, vejiga, riñón o vesícula biliar. En pacientes tratados con taxanos y/o alcaloides de la vinca puede haber mialgias que son suficientemente graves y persistentes para dar como resultado atrofia muscular, que puede coexistir con CIPN en pacientes.

La axonopatía distal es la manifestación clínica notificada más comúnmente de la CIPN para todas las clases de quimioterapia neurotóxica, incluyendo terapia con platino, vinca y taxano. Las características clínicas de la CIPN por talidomida y bortezomib se manifiestan lo más comúnmente como axonopatía. Si el grado de daño axonal es limitado, los axones terminales pueden regenerarse, manifestándose de ese modo como una recuperación sintomática parcial o completa entre ciclos de tratamiento, o tras retrasos en o el cese del tratamiento.

D. Problemas clínicos asociados con CIPN

Muchos agentes quimioterápicos usados comúnmente están asociados con CIPN limitante de la dosis incluyendo, pero sin limitarse a, taxanos (por ejemplo, docetaxel y todas las formulaciones/derivados de paclitaxel), agentes de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino y oxaliplatino) y alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina, y menos comúnmente vinblastina, vindesina y vinorelbina). Véase, por ejemplo, Screnci, D., y McKeage, M.J., Platinum neurotoxicity: clinical profiles, experimental models and neuroprotective approaches. *J. Inorg. Biochem.* 77:105-110 (1999). Más recientemente, se ha notificado que el uso de talidomida y bortezomib tiene una asociación con el desarrollo de CIPN limitante de la dosis y del tratamiento.

Se desconocen la incidencia y prevalencia de CIPN en pacientes que se someten a quimioterapia así como la proporción de pacientes con persistencia o resolución de CIPN tras el tratamiento, pero la aparición de CIPN se notifica ampliamente en diversos estudios controlados y no controlados en asociación con la administración de diversos agentes quimioterápicos. Véase, por ejemplo, Rosell, R., *et al.* Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann. Oncol.* 13:1539-1549 (2002). Además, pocas veces se notifica la proporción de pacientes que experimentan retrasos o interrupción del tratamiento como consecuencia de CIPN en estudios clínicos, y existe una falta de datos clínicos bien controlados referentes al tiempo hasta la aparición, duración y resolución o persistencia de CIPN en la bibliografía médica.

La mayoría de los estudios clínicos anteriores para fármacos tales como cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, paclitaxel (incluyendo las formulaciones que contienen paclitaxel Abraxane, Tocosol y Xyotax), epotilonas y docetaxel notifican incidencias sustancialmente menores de CIPN más grave, al contrario que estudios posteriores que implican mayores poblaciones de pacientes. Esta aparente notificación incompleta de CIPN en fases iniciales del desarrollo de fármacos puede deberse en parte a la ausencia de instrumentos de diagnóstico suficientemente sensibles y fiables para la valoración y notificación de CIPN. Otro factor que contribuye puede incluir la valoración insuficiente y el alto grado de variabilidad de la incidencia notificada y gravedad de CIPN asociada con los métodos de diagnóstico y notificación actualmente disponibles usados en estos ensayos. Además, la comparación de tasas de incidencia y desenlaces de CIPN se vuelve difícil entre estudios cuando se emplean diferentes métodos de valoración.

La importancia de CIPN ha aumentado con la llegada y el aumento del uso de medicamentos neurotóxicos más recientes, e intervenciones de cuidado de apoyo para prevenir o mitigar toxicidades de otros órganos (por ejemplo, neutropenia), junto con el aumento del uso de regímenes de tratamiento semanales y de dosis densa y combinaciones de fármacos que implican más de un compuesto neurotóxico. La incidencia y gravedad de CIPN depende de la dosis, el calendario y la duración del/de los agente(s) neurotóxico(s) administrado(s) al paciente, así como cualquier estado coexistente o preexistente que pueda predisponer al paciente a un aumento de la incidencia de formas más graves de CIPN. El uso de una terapia neurotóxica multimodal que implica la combinación de agentes tales como agentes de taxano y platino, que ha dado como resultado una mejora en la supervivencia del paciente, también ha dado como resultado una mayor incidencia notificada de CIPN. Además, recientemente se notificó que el uso de terapia con taxano semanal en pacientes con cáncer de mama metastásico daba como resultado una tasa de respuesta tumoral objetiva, un tiempo hasta la progresión y una supervivencia global significativamente superiores en comparación con el régimen de tratamiento cada 3 semanas convencional. Véase, por ejemplo, Seidman, A.D., *et al.*, CALGB 9840: Phase III study of weekly paclitaxel via 1-hour (h) infusion versus standard 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer, with trastuzumab for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC [resumen n.º 512]. 22:6s *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* (2004).

El uso de regímenes de taxano semanales y de dosis densa va acompañado de un aumento de la incidencia y prevalencia de CIPN, lo que enfatiza adicionalmente la necesidad de métodos de diagnóstico para la gestión y la notificación así como una intervención segura y eficaz.

IV. Neurotoxicidad de paclitaxel y cisplatino

Se ha encontrado que la neuropatía periférica es una toxicidad limitante de la dosis (DLT) en diversos estudios

clínicos (véase, por ejemplo, Chaudry, V, *et al.*, Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysical studies. *Ann. Neurol.* 35:304-311 (1994); Von Pawel, J, *et al.*, Phase II study of paclitaxel and cisplatin in patients with non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.* 23:47-50 (1996)), y tuvo que interrumpirse la quimioterapia eficaz debido a neuropatía.

La neuropatía inducida por paclitaxel se refiere a la dosis de una vez o acumulativa de paclitaxel y la coadministración de otros fármacos con efectos neurotóxicos tales como cisplatino. La neuropatía inducida por paclitaxel puede incluir: (i) neuropatía sensorial; (ii) neuropatía motora; (iii) neuropatía autonómica; (iv) miopatía; y (v) neuropatía central. Véase, por ejemplo, Rowinsky, E. K. y Donehower, R. C., Paclitaxel (Taxol). *N. Engl. J. Med.* 332:1004-1014 (1995). Entre los síntomas de la neuropatía inducida por paclitaxel, trastornos nerviosos sensoriales (periféricos) tales como entumecimiento que muestra una distribución de tipo guante y calcetín, dolor y causalgia son los más comúnmente notificados. Estos síntomas se producen habitualmente en una fase inicial tras el tratamiento (es decir, 24-72 horas tras el tratamiento) y empeoran a medida que se repite el tratamiento, con frecuencia con trastornos de nervios motores concomitantes tales como debilidad que se produce al mismo tiempo, véase anteriormente. Además, también pueden producirse trastornos de nervios autonómicos tales como íleo paralítico, hipotensión ortostática y trastornos cardíacos (tal como arritmia), así como mialgia. En general, la mialgia se produce 2-3 días tras la administración y desaparece 5 ó 6 días después. Los factores de riesgo para la neuropatía incluyen dosis altas, coadministración con otros fármacos con efectos neurotóxicos y una historia de diabetes o alcoholismo.

La neuropatía inducida por cisplatino está relacionada con la dosis de cisplatino, y se produce habitualmente cuando la dosis acumulativa de cisplatino supera los 300 mg/m². También se notifica que el periodo y régimen de tratamiento están relacionados con la aparición de neuropatía inducida por cisplatino. Véase, por ejemplo, Mollman, J.E., Cisplatin neurotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 322 (2):126-127 (1990). Habitualmente, se produce tras tratamiento a largo plazo (4-7 meses), pero también puede producirse tras el tratamiento inicial. Los signos y síntomas de la neuropatía se producen generalmente durante el periodo de tratamiento, pero también pueden producirse varias semanas tras completarse el tratamiento. También puede observarse empeoramiento tras completarse el tratamiento. La neuropatía inducida por cisplatino se notifica como una neuropatía periférica sensorial y puede estar asociada con síntomas tales como trastornos motores (por ejemplo, reducción de reflejos y pérdida de reflejos y debilidad), síndrome de Lhermitte, neuropatía autonómica, convulsiones mayores o focales, encefalopatía, ceguera cortical transitoria, neuritis óptica retrobulbar y lesión de la retina. Véase, por ejemplo, DeVita, V, *et al.*, *Cancer Principles & Practice of Oncology*, 6ª ed. (2001). Se notifica que la incidencia de neuropatía periférica debida a la terapia de coadministración de paclitaxel y cisplatino oscila entre el 39% y el 71%, con una incidencia del 12,5-42,1% para la neuropatía periférica grave de grado 2 o más. Véase, por ejemplo, Sakai, H, *et al.*, A phase II study of Paclitaxel plus Cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer in Japanese patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 48:499-503 (2001).

La administración concurrente de cisplatino y paclitaxel ha demostrado un potencial aumentado para neurotoxicidad (por ejemplo, neuropatía periférica) y está relacionada con las dosis de fármaco y calendarios usados. A las dosificaciones comúnmente usadas de estos dos fármacos, más del 50% de los pacientes desarrollan neuropatía periférica, y este efecto secundario es con frecuencia limitante de la dosis. Véase, por ejemplo, Berger, T, *et al.*, Neurological monitoring of neurotoxicity induced by paclitaxel/cisplatin chemotherapy. *Eur. J. Cancer* 33:1303-1309 (1997).

A. Efectos inhibidores de un compuesto de fórmula (I) en un modelo de neuropatía inducida por paclitaxel

Se administró paclitaxel (6 mg/kg) por vía intravenosa 5 veces cada dos días a ratas y se evaluó el efecto de un compuesto de fórmula (I), Tavocept™ (dimesna; 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio), sobre la termoparestesia inducida por paclitaxel (es decir, falta de reacción frente a objetos calientes o, con poca frecuencia, fríos colocados sobre la piel). La termoparestesia inducida por paclitaxel se inhibió el 27,5-59,2% (inhibición significativa) mediante la administración por vía intravenosa de 1.000 mg/kg de Tavocept™ inmediatamente tras la administración de paclitaxel. La tasa de inhibición máxima alcanzada mediante 1.000 y 2.000 mg/kg de Tavocept™ fue del 41,7% y del 41,5%, respectivamente, y no hubo diferencias significativas entre los dos grupos de dosis.

Se evaluaron los efectos de Tavocept™ sobre la termoparestesia provocada mediante inyección i.p. de 12 mg/kg de paclitaxel una vez por semana durante 5 semanas. La termoparestesia provocada por paclitaxel se inhibió significativamente mediante la administración de 2.000 mg/kg de Tavocept™ mediante inyección i.v. inmediatamente tras la administración de paclitaxel. Se alcanzaron tasas de inhibición del 19,2-34,1%.

Se administró paclitaxel (6 mg/kg) por vía intravenosa a ratas 5 veces cada dos días y se evaluó el efecto de Tavocept™ sobre las disminuciones de la velocidad de conducción nerviosa (NCV) inducidas por paclitaxel. Las disminuciones de la NCV inducidas por paclitaxel se inhibieron en el 92,2% cuando se administraron 1.000 mg/kg de Tavocept™ por vía intravenosa inmediatamente tras la administración de paclitaxel.

Entonces se evaluaron los efectos de Tavocept™ sobre anomalías histopatológicas de los nervios ciático y tibial provocadas por la inyección i.v. de 30 mg/kg de paclitaxel cada dos días (3 dosis). Los aumentos en la incidencia de anomalías histopatológicas de los nervios ciático y tibial se inhibieron mediante la administración por vía intravenosa

de 2.000 mg/kg de Tavocept™ inmediatamente tras la administración de paclitaxel.

B. Efectos inhibidores de un compuesto de fórmula (I) sobre un modelo de neuropatía inducida por cisplatino

5 Se evaluaron los efectos del compuesto de fórmula (I), Tavocept™ (dimesna; 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio), sobre las disminuciones de la velocidad de conducción nerviosa (NCV) inducidas por cisplatino (2 mg/kg) administrado mediante inyección i.p. dos veces por semana durante 6 semanas consecutivas en ratas. Las disminuciones de la NCV por cisplatino se inhibieron significativamente mediante Tavocept™ cuando se administró por vía intravenosa a 1.000 mg/kg inmediatamente antes de la administración de cisplatino. Se obtuvieron tasas de inhibición del 53,6% y del 64,7%, respectivamente, para disminuciones de la NCV observadas 5 y 6 semanas tras iniciar la administración de cisplatino.

V. Mecanismo de acción postulado de Tavocept™ sobre la neuropatía

15 A. Mecanismo de acción mediante el cual Tavocept™ inhibe la neuropatía inducida por paclitaxel

Paclitaxel es un agente anti-tumores malignos útil y eficaz no sólo para cáncer de mama sino también para otros cánceres incluyendo cáncer de ovarios y de pulmón. Sin embargo, la neuropatía, tal como entumecimiento de las manos y los pies, es uno de sus efectos adversos limitantes de la dosis. Tavocept™ ha mostrado efectos inhibidores sobre modelos de neuropatía inducida por paclitaxel.

Se piensa que la neuropatía inducida por paclitaxel puede atribuirse a la hiperplasia de microtúbulos (véase, por ejemplo, Monitti, A.M., *et al.*, Resistance to antimetabolic drugs in Chinese hamster ovary cells correlates with changes in the level of polymerized tubulin. *J. Biol. Chem.* 266:3987-3994 (1991)) y la pérdida de su inestabilidad dinámica (véase, por ejemplo, Jordan, M.A., *et al.*, Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentrations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 90:9552-9556 (1993)) inducida por paclitaxel que penetra en los axones de células nerviosas. Se piensa que Tavocept™ captado por las células inhibe la neuropatía inducida por paclitaxel evitando que el paclitaxel se una a los microtúbulos. Los resultados de un estudio *in vitro* han demostrado que Tavocept™ inhibe la polimerización de tubulina inducida por paclitaxel (6 µM) a 6 mM. Véase, por ejemplo, Hausheer, F., *et al.*, BNP7787: A novel chemoprotecting agent for platinum and taxane toxicity. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 41:769 (2000). Adicionalmente, los hallazgos de otro estudio *in vitro* mostraron que el paclitaxel no reacciona directamente con Tavocept™ o mesna (véase, por ejemplo, Cavalletti, E., *et al.*, Oral and intravenous BNP7787 protects against paclitaxel-mediated neurotoxicity in Wistar rats. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 40:398 (1999)). Por tanto, no se considera que la inhibición de hiperplasia microtubular inducida por paclitaxel mediante Tavocept™ pueda atribuirse a su unión con paclitaxel; más bien se piensa que disminuye la unión de paclitaxel a microtúbulos como resultado de su efecto sobre microtúbulos o tubulina, una de sus proteínas constituyentes.

B. Mecanismo de acción mediante el cual Tavocept™ inhibe la neuropatía inducida por cisplatino

40 Cisplatino es eficaz para tratar diversos tipos de cáncer incluyendo cáncer de ovarios y de pulmón, pero diversas reacciones adversas tales como nefropatía y neuropatía limitan su uso clínico. Se ha mostrado que Tavocept™ ejerce efectos inhibidores sobre diversos modelos de neuropatía inducida por cisplatino.

45 Cisplatino ejerce sus efectos citotóxicos uniéndose con adenina y guanina de cadenas de ADN en la célula, pero su actividad puede atribuirse a su estructura monoacuosa o monohidroxilada obtenida como resultado de su transformación en células, y no al propio cisplatino. Véase, por ejemplo, Reed, E., *et al.*, Platinum analogues. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy* Lippincott-Raven, Filadelfia, Nueva York, págs. 357-378 (1996). Tras la administración intravenosa, Tavocept™ se capta rápidamente en el riñón y se metaboliza para dar mesna en células usando glutatión intracelular como cofactor. Dado que mesna tiene grupos SH libres en su molécula, se une con estructuras monohidroxiladas y monoacuosas de cisplatino en células evitando así los efectos citotóxicos de estos metabolitos de cisplatino, o inhibe la neuropatía inducida por cisplatino manteniendo una polimerización de tubulina normal. Véase, por ejemplo, Hausheer, F., *et al.*, BNP7787: A novel chemoprotecting agent for platinum and taxane toxicity. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 41:769 (2000).

55 VI. Forma intermitente o esporádica novedosa de neuropatía inducida por quimioterapia

Aspectos de la presente invención se refieren a un tipo novedoso de neuropatía periférica denominado neuropatía periférica "intermitente" o "esporádica". Debe indicarse que, antes de la presente invención, la comunidad médica consideraba que la neuropatía periférica inducida por quimioterapia consistía únicamente en la variedad acumulativa o persistente (definida a continuación). La forma intermitente o esporádica, no notificada hasta ahora, de neuropatía periférica inducida por quimioterapia se define por su presencia no persistente seguida por ausencia, que puede ir seguida por una aparición recurrente variable e intermitente de síntomas y/o deterioro funcional debido a neurotoxicidad, que están temporalmente asociados con la administración de quimioterapia neurotóxica. La neuropatía periférica intermitente inducida por quimioterapia se caracteriza por la presencia y desaparición episódica, aleatoria e impredecible de síntomas y signos de neuropatía. La neuropatía persistente o acumulativa se distingue de la neuropatía intermitente o esporádica por la naturaleza persistente y continua de los síntomas

neurotóxicos y/o el deterioro funcional debido a neurotoxicidad que se observan temporalmente con la administración de quimioterapia, y además tiene relación con la dosis total y la cantidad acumulativa de quimioterapia neurotóxica administrada al paciente.

5 El criterio de valoración principal del ensayo clínico de fase III de Japón descrito en la presente invención se diseñó específicamente para someter a prueba la hipótesis de si se produciría neuropatía periférica intermitente inducida por quimioterapia. El uso de un examen físico, pruebas de laboratorio y una evaluación del paciente altamente detallada, especialmente usando el cuestionario de neuropatía periférica (PNQ[®]), fue responsable de la
10 identificación y caracterización de esta forma intermitente novedosa de neuropatía periférica inducida por quimioterapia. Los resultados ilustrados en la figura 3 indican que la neuropatía periférica intermitente se identificó y midió específicamente en el ensayo clínico de fase III de Japón. Específicamente, en la figura 3, el valor numérico de 0,1565 en la fila de la tabla denominada "Fármaco" bajo la columna de la tabla denominada "Valor de P" demuestra que sólo hay una probabilidad del 15,65% de que la reducción en la neuropatía periférica intermitente y acumulativa
15 observada para Tavocept[™] en el ensayo clínico de fase III de Japón se deba sólo a una probabilidad al azar. Adicionalmente, los resultados ilustrados en la figura 4 y la figura 5 también respaldan el hallazgo de que el compuesto de fórmula (I), Tavocept[™], puede mitigar y/o prevenir la neuropatía periférica intermitente. La figura 4 proporciona datos que respaldan los beneficios de usar el cuestionario de neuropatía periférica (PNQ[®]) y el método estadístico de ecuación de estimación generalizada (GEE) para evaluar la neuropatía periférica intermitente y acumulativa. Los resultados en la figura 5 demuestran que hubo una reducción de aproximadamente el 50% en la
20 neuropatía periférica intermitente o acumulativa grave (de grado D o E) en la población de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) que se trataron con un régimen de paclitaxel/Tavocept[™]/cisplatino en comparación con los pacientes con NSCLC que recibieron un régimen de paclitaxel/placebo de solución salina/cisplatino.

25 Antes de la presente invención, dentro de la comunidad médica se suponía que el desarrollo inicial de neuropatía periférica implicaría la continuación de la sintomatología neurotóxica, normalmente, durante aproximadamente 7 meses tras el cese de la quimioterapia. Además, las anomalías electrofisiológicas durarían años, y quizás indefinidamente, especialmente cuando hay evidencias de retención de platino en la circulación incluso años tras haberse completado el tratamiento. Véase, por ejemplo, Giatema, J., *et al.*, Circulating plasma platinum more than
30 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet* 355:1075 (2000). Sin embargo, con la identificación de esta forma intermitente novedosa de neuropatía, ya no puede suponerse que la neuropatía periférica sea una fisiopatología que se produzca de manera continua.

Los resultados expuestos en la presente solicitud representan un desarrollo extremadamente importante para los
35 pacientes porque este nuevo conocimiento permitirá a los médicos tomar mejores decisiones de tratamiento referentes a pacientes con neuropatía periférica intermitente a los que de lo contrario se les podría haber diagnosticado de manera inapropiada y/o tratado de manera inadecuada. Debido al hecho de que es una herramienta de diagnóstico fiable y altamente sensible, el uso del cuestionario de neuropatía periférica (PNQ[®]) como parte del procedimiento de identificación y tratamiento de la neuropatía periférica intermitente es de gran importancia
40 clínica.

tramitación de la solicitud o solicitudes que conducen a esta patente se interpreta como que se ha abandonado cualquier derecho a todos y cada uno de los equivalentes de la misma que no formen parte de la técnica anterior.

45 Todas las características dadas a conocer en esta memoria descriptiva pueden combinarse en cualquier combinación. Por tanto, a menos que se mencione expresamente lo contrario, cada característica dada a conocer sólo es un ejemplo de una serie genérica de características equivalentes o similares.

Debe entenderse que aunque se ha descrito la invención junto con la descripción detallada de la misma, se pretende que la descripción anterior ilustre y no limite el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por tanto, a partir de lo anterior, se apreciará que, aunque en el presente documento se han descrito realizaciones específicas de la invención con fines de ilustración, pueden realizarse diversas modificaciones sin desviarse del espíritu y el alcance de la invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y la presente invención no se limita salvo por las
50 reivindicaciones adjuntas.
55

Los métodos y las composiciones específicos descritos en el presente documento son representativos de realizaciones preferidas y son a modo de ejemplo, y no se pretende que sean limitaciones del alcance de la invención. A los expertos en la técnica se les ocurrirán otros objetos, aspectos y realizaciones tras consideración de esta memoria descriptiva, y quedan abarcados dentro del espíritu de la invención tal como se define por el alcance de las reivindicaciones. Le resultará fácilmente evidente a un experto en la técnica que pueden realizarse diversas sustituciones y modificaciones a la invención dada a conocer en el presente documento sin apartarse del alcance y el espíritu de la invención. La invención descrita de manera ilustrativa en el presente documento puede ponerse en práctica de manera adecuada en ausencia de cualquier elemento o elementos, o limitación o limitaciones, que no se den a conocer específicamente en el presente documento como esenciales. Por tanto, por ejemplo, en cada caso en el presente documento, en realizaciones o ejemplos de la presente invención, los términos "que comprende", "que
60
65

incluye”, “que contiene”, etc. deben interpretarse de manera expansiva y sin limitación. Los métodos y procedimientos descritos de manera ilustrativa en el presente documento pueden ponerse en práctica de manera adecuada con diferentes órdenes de etapas, y no se limitan necesariamente a los órdenes de etapas indicados en el presente documento o en las reivindicaciones.

5 Los términos y las expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y no se pretende que el uso de tales términos y expresiones excluya ningún equivalente de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, sino que se reconoce que diversas modificaciones son posibles dentro del alcance de la invención según se reivindica. Por tanto, se entenderá que aunque la presente invención se ha dado a
10 conocer específicamente mediante diversas realizaciones y/o realizaciones preferidas y características opcionales, se considera que todas y cada una de las modificaciones y variaciones de los conceptos dados a conocer en el presente documento a las que pueden recurrir los expertos en la técnica están dentro del alcance de esta invención tal como se define por las reivindicaciones adjuntas.

15 La presente invención se ha descrito de manera amplia y genérica en el presente documento. Cada una de las especies y agrupamientos subgenéricos más estrechos que se encuentran dentro de la descripción genérica también forman parte de la invención. Esto incluye la descripción genérica de la invención con una condición o limitación negativa que excluye cualquier contenido del género, independientemente de si el material excluido se menciona específicamente o no en el presente documento.

20 También debe entenderse que tal como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un”, “una” y “el/la” incluyen la referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario, el término “X y/o Y” significa “X” o “Y” o tanto “X” como “Y”. La letra “s” tras un nombre indica las formas tanto en plural como en singular de ese nombre. Además, cuando se describen características o aspectos de la
25 invención en cuanto a grupos de Markush, se pretende, y los expertos en la técnica reconocerán, que la invención abarque, y por tanto también se describe en cuanto a, cualquier miembro individual y cualquier subgrupo de miembros del grupo de Markush, y los solicitantes se reservan el derecho a revisar la solicitud o las reivindicaciones para hacer referencia específicamente a cualquier miembro individual o cualquier subgrupo de miembros del grupo de Markush.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. 2,2'-Ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la mitigación o prevención de neuropatía inducida por quimioterapia intermitente en un sujeto.
2. 2,2'-Ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 1, y además para su uso en la mitigación o prevención de neuropatía inducida por quimioterapia acumulativa en dicho sujeto.
- 10 3. 2,2'-Ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde dicha quimioterapia comprende tratamiento con uno o más agentes quimioterápicos seleccionados del grupo que consiste en: fluropirimidinas; nucleósidos de pirimidina; nucleósidos de purina; antifolatos, complejos de platino; antraciclinas/antracenodionas; epipodofilotoxinas; camptotecinas; hormonas; complejos hormonales; agentes antihormonales; enzimas, proteínas, péptidos, anticuerpos monoclonales, y anticuerpos policlonales; alcaloides de la vinca; taxanos; epotilonas; agentes antimicrotúbulos; agentes alquilantes; antimetabolitos; inhibidores de la topoisomerasa; antivirales; y diversos agentes citotóxicos y citostáticos.
- 15 4. 2,2'-Ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 3, en donde dichos agentes quimioterápicos se seleccionan de complejos de platino y taxanos.
- 20 5. 2,2'-Ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 3 ó 4, en donde dichos complejos de platino se seleccionan del grupo que consiste en: cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, satraplatino y derivados y análogos de los mismos.
- 25 6. 2,2'-Ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde dichos medicamentos de taxano se seleccionan del grupo que consiste en: docetaxel, paclitaxel, formas poliglutamiladas de paclitaxel, paclitaxel liposómico y derivados y análogos de los mismos.
- 30 7. 2,2'-Ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el diagnóstico y tratamiento de dicha forma intermitente de neuropatía se realiza entregando un cuestionario al sujeto, preferiblemente el cuestionario de neuropatía periférica (PNQ[®]), por el médico encargado, o de manera concurrente usando ambos enfoques.
- 35 8. 2,2'-Ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en: una sal de monosodio, una sal de disodio, una sal de sodio y potasio, una sal de dipotasio, una sal de monopotasio, una sal de calcio, una sal de magnesio, una sal de amonio y una sal de manganeso.
- 40 9. 2,2'-Ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato de disodio.
- 45 10. 2,2'-Ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la dosis de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, oscila entre aproximadamente 14 g/m² y aproximadamente 22 g/m², y es preferiblemente de aproximadamente 18,4 g/m².
- 50 11. 2,2'-Ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para mitigar o prevenir la forma intermitente de neuropatía inducida por quimioterapia en un sujeto con cáncer de pulmón, preferiblemente carcinoma de pulmón de células no pequeñas, tratado con medicamentos de quimioterapia de taxano y platino.
- 55 12. 2,2'-Ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para mitigar o prevenir la forma intermitente de neuropatía inducida por quimioterapia en un sujeto con adenocarcinoma tratado con medicamentos de quimioterapia de taxano y platino.
- 60 13. 2,2'-Ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 11 ó 12, en donde dicho sujeto que padece cáncer o adenocarcinoma de pulmón se trató mediante la administración de paclitaxel, 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cisplatino una vez cada 2-4 semanas, en donde la dosis de paclitaxel osciló entre aproximadamente 160 mg/m² y aproximadamente 190 mg/m², la dosis de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, o
- 65

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, osciló entre aproximadamente 14 g/m² y aproximadamente 22 g/m², y la dosis de cisplatino osciló entre aproximadamente 60 mg/m² y aproximadamente 100 mg/m², en donde dicha administración de paclitaxel, 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cisplatino una vez cada 2-4 semanas se repitió al menos una vez.

- 5
14. 2,2'-Ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 13, en donde dicho sujeto que padece cáncer o adenocarcinoma de pulmón se trató mediante la administración de paclitaxel, 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cisplatino una vez cada 3 semanas, en donde la dosis de paclitaxel fue de aproximadamente 175 mg/m², la dosis de 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, fue de aproximadamente 18,4 g/m², y la dosis de cisplatino osciló entre aproximadamente 75 mg/m² y aproximadamente 85 mg/m², en donde dicha administración de paclitaxel, 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cisplatino una vez cada 3 semanas se repitió durante 6 ciclos.
- 10
- 15
15. 2,2'-Ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 1, en donde debe entregarse a dicho sujeto un kit que comprende un cuestionario para el paciente y dicho 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo dicho kit instrucciones para entregar dicho cuestionario para diagnosticar neuropatía periférica intermitente y para administrar dicho 2,2'-ditio-bis-etano-sulfonato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad suficiente para provocar la mitigación y/o prevención de neuropatía inducida por quimioterapia intermitente.
- 20

Fig. 1

	Infusión de 30 min (N = 257)	Infusiones de 30 y 45 min (N = 148)	Infusión de 45 min (N = 50)
Número de pacientes con al menos un acontecimiento adverso de hipersensibilidad	108 (42.0%)	40 (27.0%)	15 (30.0%)
Número total de acontecimientos adversos de hipersensibilidad	314	137	29
Tiempo medio hasta el primer acontecimiento de hipersensibilidad	23.9	69.6	91.6
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNITARIO	32 (12.5%)	9 (6.1%)	6 (12.0%)
CHOQUE ANAFILÁCTICO	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACO	4 (1.6%)	0 (0.0%)	3 (6.0%)
HIPERSENSIBILIDAD	28 (10.9%)	9 (6.1%)	2 (4.0%)
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTINALES	39 (15.2%)	6 (4.1%)	2 (4.0%)
APNEA	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
DISNEA	36 (14.0%)	6 (4.1%)	2 (4.0%)
DISNEA EXACERBADA	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
TRASTORNOS DEL TEJIDO CUTÁNEO Y SUBCUTÁNEO	51 (19.8%)	19 (12.8%)	7 (14.0%)
DERMATITIS ALÉRGICA	8 (3.1%)	11 (7.4%)	2 (4.0%)
ERITEMA	17 (6.6%)	3 (2.0%)	2 (4.0%)
EXANTEMA	27 (10.5%)	3 (2.0%)	1 (2.0%)
EXANTEMA ERITEMATOSO	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
EXANTEMA GENERALIZADO	1 (0.4%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)
EXANTEMA MACULAR	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
URTICARIA	5 (1.9%)	1 (0.7%)	2 (4.0%)
TRASTORNOS VASCULARES	35 (13.6%)	14 (9.5%)	2 (4.0%)
RUBOR	18 (7.0%)	13 (8.8%)	1 (2.0%)
SOFOCO	9 (3.5%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
HIPOTENSIÓN	16 (6.2%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)

Fig. 2

Parámetro de administración y concentración de fármaco	30 minutos (n = 171) 200 mg/ml	30 y 45 minutos (n = 109) 200 mg/ml a 30 minutos 100 mg/ml a 45 minutos	45 minutos (n = 93) 100 mg/ml
Pacientes que experimentan al menos un AAG relacionado con el fármaco	13 (7.6%)	4 (3.7%)	5 (5.4%)
Pacientes que experimentan al menos un AA de grado 3 relacionado con el fármaco	28 (16.4%)	7 (6.4%)	8 (8.6%)

Fig. 3

Criterio de valoración principal - PNQ (método de GEE)			
Prueba de cada factor			
Factor	Grado de libertad	Estadística de la chi cuadrado	Valor de P
Fármaco	1	2.0080	0.1565
Ciclo	5	63.2192	<0.0001
Edad	3	3.6337	0.3038
Fármaco X Ciclo	5	5.4706	0.3612
Fármaco X Edad	3	0.1735	0.6771

Fig. 4

Criterio de valoración secundario - PNQ, NCI - CTC		
	PNQ	NCI-CTC
GEE	0.1778	0.3038
Prueba de Mantel	0.7939	0.6526

Fig. 5

Neuropatía periférica - prueba de Mantel										
Punto	Grupo	A	B	C	D	E	Total	Grado de libertad	Estadística de la chi cuadrado	Valor de P de Mantel
PNG Q1 y Q2	BNP7787	8	45	31	6	1	91	1	0.0296	0.8635
	Placebo	12	42	23	13	1	91			