

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 847**

51 Int. Cl.:

C07H 21/02 (2006.01)

A01N 43/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2007** **E 07839791 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014** **EP 2097435**

54 Título: **Tratamientos terapéuticos basados en la administración de fragmentos pequeños de ARN**

30 Prioridad:

27.10.2006 US 854841 P

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

16.09.2014

73 Titular/es:

MOLECULAR INTERNATIONAL RESEARCH, INC.
(100.0%)

315 Madison Avenue
New York, NY 10017, US

72 Inventor/es:

BELJANSKI, SYLVIE y
HALL, JOHN

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 494 847 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

Tratamientos terapéuticos basados en la administración de fragmentos pequeños de ARN

Campo de la invención

La presente invención generalmente se refiere a tratamientos terapéuticos que previenen o mejoran la trombocitopenia. Más específicamente, la invención proporciona una preparación quimioterapéutica mejorada para usar en un método para prevenir o mejorar la supresión de la médula ósea y, específicamente, trombocitopenia, inducida por fármacos anticancerosos. La presente invención también proporciona una preparación terapéutica para usar en el tratamiento de la trombocitopenia asociada con trastornos inmunitarios conocida como púrpura trombocitopénica inmunitaria. Más particularmente, las preparaciones terapéuticas proporcionadas por la presente invención comprenden fragmentos pequeños de ARN.

Antecedentes de la invención

La quimioterapia es el tratamiento principal para la mayoría de los cánceres. Aunque los oncólogos han mejorado el tratamiento de referencia con diversas combinaciones de fármacos y con fármacos más nuevos con menores efectos secundarios, el hecho es que la quimioterapia a menudo se asocia con complicaciones que, como poco, son desagradables y, en el peor de los casos, devastadoras. En los casos de los cánceres avanzados, metástasis o tumores resistentes al tratamiento, la quimioterapia se puede usar en las formas especialmente agresivas que normalmente producen supresión de la médula ósea, inmunidad reducida, bajos recuentos de plaquetas y la consiguiente muerte del paciente. Junto con dichas terapias se han usado numerosos agentes que ayudan a mantener el recuento de glóbulos blancos pero estos agentes no siempre son eficaces y, en ningún caso, estimulan la producción de plaquetas. El descenso crítico de los niveles de plaquetas inducido por la quimioterapia, una afección denominada trombocitopenia, suele ser el factor principal en el fallecimiento del paciente quien, debido a que su sangre ya no puede realizar la coagulación con eficacia, es susceptible a hemorragias incontroladas tanto internas como externas.

La trombocitopenia inducida por quimioterapia también es un obstáculo importante para el oncólogo clínico, cuyo objetivo es reducir el tamaño del tumor del paciente y ralentizar el avance del cáncer. Dado que el recuento de plaquetas en el paciente es tan crucial, este número se monitoriza estrechamente durante el curso del tratamiento con quimioterapia y cuando la cifra desciende por debajo de un umbral seguro se reducen las dosis o se suspende el tratamiento hasta que se logra recuperar el recuento de plaquetas. En pacientes que han recibido rondas previas de quimioterapia y cuya médula ósea han sufrido daños permanentes, la recuperación del recuento de plaquetas puede requerir un tiempo considerable y puede no producirse. Como resultado, la pérdida de plaquetas inducida por fármacos anticancerosos es en la actualidad la etapa limitante de la velocidad en la quimioterapia. A medida que se alcanza la trombocitopenia (grado 3, 10.000-50.000 plaquetas por mililitro de sangre; grado 4, < 10.000 plaquetas por mililitro de sangre), los riesgos de hemorragia mortal son agudos y muchos pacientes de cáncer han sucumbido a hemorragias no controladas. Además, para un paciente con trombocitopenia de grado 4, el tratamiento se debe reducir o suspender hasta que los niveles de plaquetas aumentan por encima del umbral.

Normalmente, la quimioterapia se administra periódicamente en varios ciclos que continúan durante muchas semanas. La separación entre ciclos permite que la mayoría de los pacientes al comienzo del tratamiento renueven su población de plaquetas, normalmente en días, antes de someterse al siguiente ciclo de quimioterapia. A medida que el tratamiento progresa, el colapso en el número de plaquetas tras la quimioterapia (nadir) se agrava y el proceso de renovación se prolonga. Normalmente, la capacidad del paciente para restablecer unas cifras seguras de plaquetas disminuye progresivamente, como se ve en la Figura 1. Es habitual que el descenso del recuento de plaquetas y/o el posterior retraso o fracaso de la proliferación fuercen al oncólogo a suspender el tratamiento. Esto se produce cuando la trombocitopenia se convierte en limitante de la velocidad en la quimioterapia del cáncer y esta afección es el principal motivo por el cual el tratamiento sale mal, lo que significa que no se alcanza el objetivo de reducción del tamaño o destrucción del tumor del paciente.

Este problema fundamental existe en todas las etapas de la quimioterapia. La terapia del cáncer puede implicar varios ciclos de quimioterapia y muchos oncólogos consideran que la trombocitopenia tiene un efecto crucial en las primeras etapas del tratamiento, así como en las etapas posteriores. En las primeras etapas, los oncólogos suelen seleccionar la mezcla óptima de fármacos que induzca la mejor respuesta en el paciente. Esta fase crucial de encontrar el tratamiento adecuado para el cáncer individual con objeto de obtener el mejor efecto terapéutico se interrumpe cuando el tratamiento se suspende por trombocitopenia. El tumor obtiene un respiro justo cuando el tratamiento debería ser óptimo y el cáncer puede avanzar, posiblemente produciendo metástasis y haciéndose más resistente al tratamiento posterior. El éxito de la terapia para estos pacientes requiere un régimen nuevo que mantenga los recuentos de plaquetas.

Como se ha indicado anteriormente, en pacientes con cánceres en estadios tardíos que han recibido ciclos previos de quimioterapia, la repoblación de los glóbulos blancos y especialmente de plaquetas está comprometida por los daños permanentes que han sufrido las células madres en la médula ósea. El éxito del tratamiento de estos

pacientes requiere un nuevo régimen que proteja a las células madre de la médula ósea y que pueda estimular la producción de plaquetas incluso en los casos de daños en la médula ósea. La presente invención proporciona un régimen quimioterapéutico que cumple estas necesidades críticas y, por tanto, que tiene el potencial de revolucionar la quimioterapia para el cáncer.

La trombocitopenia también es un problema significativo para individuos que sufren defectos en la producción de plaquetas y procesamiento asociado con una enfermedad conocida como púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI). Tanto niños como adultos que pueden verse afectados que sufren esta enfermedad no consiguen mantener un recuento normal de plaquetas debido a la destrucción acelerada de las plaquetas y a una deficiente producción de plaquetas. En la PTI se generan anticuerpos antiplaquetarios como parte de una respuesta autoinmunitaria que puede estar influida por factores genéticos. Aunque la etiología detallada de la PTI todavía se desconoce, es la presencia de estos anticuerpos lo que causa una pérdida crucial de plaquetas y también parece ser un factor en la reducción de la producción de plaquetas en la médula ósea. Como resultado, estos individuos afrontan los mismos síntomas clínicos que los pacientes que sufren supresión de médula ósea inducida por quimioterapia, incluido el mayor riesgo de hemorragias internas y externas, y, en los casos extremos, hemorragias potencialmente mortales. Se ha estimado que todos los años se diagnostica esta afección en aproximadamente 200.000 individuos en EE.UU. En comparación con la incidencia de la trombocitopenia hallada en pacientes sometidos a terapia mielosupresora, la PTI es relativamente rara y se clasifica como una enfermedad huérfana. No obstante, a pesar de las diferentes causas, la patología subyacente y los síntomas clínicos de la PTI y la trombocitopenia inducida por fármacos son consistentes y la presente invención describe un agente que estimula eficazmente la producción de plaquetas y, por tanto, trata con éxito la trombocitopenia en ambas poblaciones de pacientes.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona preparaciones terapéuticas para usar en métodos de tratamiento que previenen o mejoran la trombocitopenia que comprenden fragmentos pequeños de ARN. La trombocitopenia adecuada para el tratamiento de acuerdo con la presente invención incluye trombocitopenia inducida por fármacos anticancerosos en un régimen de quimioterapia y púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) congénita.

En una realización, la preparación terapéutica de la presente invención es para administrar a pacientes con cáncer sometidos a un régimen de quimioterapia para prevenir o mejorar la supresión de la médula ósea y, específicamente la trombocitopenia, inducida por fármacos anticancerosos.

La presente invención proporciona la sincronización de la administración de fármacos anticancerosos con la administración de una preparación de fragmentos pequeños de ARN. Se cree que la preparación de fragmentos pequeños de ARN posee efectos protectores sobre la médula ósea a través de la estimulación de la proliferación de glóbulos blancos y plaquetas. Los efectos protectores sobre la médula ósea permiten que los pacientes mantengan sus niveles de glóbulos blancos y sus recuentos de plaquetas, de modo que evitan infecciones y hemorragias. Los oncólogos que prescriben un régimen de acuerdo con la presente invención pueden ahora optimizar quimioterapias que se administrarán completas sin interrupciones con el fin de conseguir el beneficio completo de la quimioterapia. Los pacientes que reciben este régimen están protegidos de los efectos de la supresión de la médula ósea y pueden completar la terapia y vivir más tiempo.

En otra realización, la presente invención proporciona una preparación que comprende fragmentos pequeños de ARN para usar en un método de tratamiento de la PTI. La preparación de fragmentos pequeños de ARN estimula la producción de plaquetas y, de este modo, se alivian los síntomas asociados con la enfermedad. Los individuos con PTI a los que se administran fragmentos de ARN muestran mejoras significativas en el recuento de plaquetas, ya no están en riesgo de hemorragia y experimentan mejor calidad de vida.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona una preparación de fragmentos pequeños de ARN y al menos un compuesto anticanceroso para usar en el tratamiento de un tumor sólido en un paciente humano, donde dichos fragmentos pequeños de ARN son fragmentos pequeños de ARN bacteriano compuestos por poliribonucleótidos monocatenarios que tienen de 10 a 80 unidades de ribonucleótidos y una proporción global entre las bases púricas y las bases pirimidínicas [(G+A)/(C+U)] de entre 1,0 y 2,5, y, además, donde dichos fragmentos pequeños de ARN se administran al sujeto a una dosis de al menos 60 mg al menos en días alternos para mantener los niveles de plaquetas o permitir la recuperación de plaquetas hasta un nivel normal durante y después de la administración de dicho compuesto anticanceroso.

La invención también proporciona el uso de fragmentos pequeños de ARN en la fabricación de una preparación para:

- estimular la proliferación y acelerar la regeneración de las plaquetas en un paciente de cáncer con un tumor sólido sometido a quimioterapia con un fármaco anticanceroso; o
- estimular la proliferación y acelerar la regeneración de los trombocitos en un paciente de cáncer con un tumor sólido sometido a quimioterapia con un fármaco anticanceroso, o

estimular la proliferación de glóbulos blancos en un paciente de cáncer con un tumor sólido sometido a quimioterapia con un fármaco anticanceroso; donde dichos fragmentos pequeños de ARN son fragmentos pequeños de ARN bacteriano compuestos por poliribonucleótidos monocatenarios que tienen de 10 a 80 unidades de ribonucleótidos y una proporción global entre bases púricas y bases pirimidínicas $[(G+A)/(C+U)]$ de entre 1,0 y 2,5, y, además, donde dichos fragmentos pequeños de ARN se administran a un sujeto a una dosis de al menos 60 mg al menos en días alternos para mantener el nivel de plaquetas o permitir la recuperación de las plaquetas hasta un nivel normal durante y después de la administración de dicho compuesto anticanceroso.

La invención proporciona adicionalmente una preparación de fragmentos pequeños de ARN para usar en el tratamiento de la trombocitopenia en un paciente humano que sufre púrpura trombocitopénica inmunitaria, donde dichos fragmentos pequeños de ARN son fragmentos pequeños de ARN bacteriano compuestos por poliribonucleótidos monocatenarios que tienen de 10 a 80 unidades de ribonucleótidos y una proporción global entre bases púricas y bases pirimidínicas $[(G+A)/(C+U)]$ de entre 1,0 y 2,5, y, además, donde dichos fragmentos pequeños de ARN se administran a una dosis de al menos 20 mg/semana y durante un tiempo suficiente para elevar el recuento de plaquetas.

La invención proporciona adicionalmente el uso de una preparación de fragmentos pequeños de ARN y al menos un compuesto anticanceroso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un tumor sólido en un paciente humano, donde dichos fragmentos pequeños de ARN son fragmentos pequeños de ARN bacteriano compuestos por poliribonucleótidos monocatenarios que tienen de 10 a 80 unidades de ribonucleótidos y una proporción global entre las bases purinas y las bases pirimidínicas $[(G+A)/(C+U)]$ de entre 1,0 y 2,5, y, además, donde dichos fragmentos pequeños de ARN se administran al sujeto a una dosis de al menos 60 mg al menos en días alternos para mantener los niveles de plaquetas o permitir la recuperación de plaquetas hasta un nivel normal durante y después de la administración de dicho compuesto anticanceroso.

La invención proporciona también el uso de una preparación de fragmentos pequeños de ARN para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la trombocitopenia en un paciente humano que sufre púrpura trombocitopénica inmunitaria, donde dichos fragmentos pequeños de ARN son fragmentos pequeños de ARN bacteriano compuestos por poliribonucleótidos monocatenarios que tienen de 10 a 80 unidades de ribonucleótidos y una proporción global entre bases púricas y bases pirimidínicas $[(G+A)/(C+U)]$ de entre 1,0 y 2,5, y, además, donde dichos fragmentos pequeños de ARN se administran a una dosis de al menos 20 mg/semana y durante un tiempo suficiente para elevar el recuento de plaquetas.

La invención proporciona adicionalmente una preparación de fragmentos pequeños de ARN y al menos un compuesto anticanceroso para usar en el tratamiento de un tumor sólido en un paciente humano, donde dichos fragmentos pequeños de ARN son fragmentos pequeños de ARN bacteriano compuestos por poliribonucleótidos monocatenarios que tienen de 10 a 80 unidades de ribonucleótidos y una proporción global entre las bases purinas y las bases pirimidínicas $[(G+A)/(C+U)]$ de entre 1,0 y 2,5, donde dicha preparación es para uso simultáneo, por separado o secuencial con al menos un compuesto anticanceroso y, además, donde dichos fragmentos pequeños de ARN se administran al sujeto a una dosis de al menos 60 mg al menos en días alternos para mantener los niveles de plaquetas o permitir la recuperación de plaquetas hasta un nivel normal durante y después de la administración de dicho compuesto anticanceroso.

La invención proporciona también una preparación de al menos un compuesto anticanceroso para usar en el tratamiento de un tumor sólido en un paciente humano, donde dicha preparación es para uso simultáneo, por separado o secuencial con una preparación de fragmentos pequeños de ARN, que son fragmentos pequeños de ARN bacteriano compuestos por poliribonucleótidos monocatenarios que tienen de 10 a 80 unidades de ribonucleótidos y una proporción global entre las bases purinas y las bases pirimidínicas $[(G+A)/(C+U)]$ de entre 1,0 y 2,5, y, además, donde dichos fragmentos pequeños de ARN se administran a un sujeto a una dosis de al menos 60 mg al menos en días alternos para mantener los niveles de plaquetas o permitir la recuperación de plaquetas hasta un nivel normal durante y después de la administración de dicho compuesto anticanceroso.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 ilustra la progresiva incapacidad de recuperar plaquetas en un paciente típico que NO había recibido el producto ReaLBuild® como componente de su tratamiento.

La Figura 2 muestra los resultados de un paciente cuyas plaquetas están protegidas por la administración del producto ReaLBuild®.

La Figura 3 muestra los efectos protectores del producto ReaLBuild® sobre las plaquetas en un paciente que ha recibido seis quimioterapias previas.

La Figura 4 muestra los resultados de un paciente sometido a un régimen de quimioterapia que incluyó la administración del producto ReaLBuild®.

La Figura 5 muestra los resultados de un paciente sometido a un régimen de quimioterapia que incluyó la administración del producto ReaLBuild®.

La **Figura 6** muestra los resultados de un paciente sometido a un régimen de quimioterapia que incluyó la administración del producto ReaLBuild®.

La **Figura 7** muestra un resumen de los resultados para todos los pacientes en el ensayo clínico (descrito en el Ejemplo 1) que correlaciona la dosis del producto ReaLBuild® con los efectos sobre los nadir y los niveles de recuperación de plaquetas.

La **Figura 8** muestra los resultados de tres pacientes con PTI antes y después de la administración del producto ReaLBuild®.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona preparaciones terapéuticas basadas en la administración de fragmentos pequeños de ARN que se pueden usar para prevenir o mejorar la trombocitopenia.

Por "trombocitopenia" se quiere decir una afección caracterizada por defectos en la producción y procesamiento de las plaquetas e incluye tanto la trombocitopenia inducida por fármacos anticancerosos como la trombocitopenia congénita, tal como la PTI.

Por "tratar" o "tratamiento" se quiere decir prevenir o reducir el riesgo de apariciones de una enfermedad o afección, o inhibir o mejorar los síntomas de una enfermedad o afección, o acelerar la recuperación de una enfermedad o afección.

Se sabe que las quimioterapias a menudo producen una extensa supresión de la médula ósea y trombocitopenia. La presente invención proporciona un nuevo régimen quimioterapéutico que incorpora la administración de fragmentos pequeños de ARN antes, durante y/o después de la administración de fármacos anticancerosos con el resultado de control de la supresión de la médula ósea, la terapia se puede completar en toda su potencia y se prolonga la vida del paciente. El éxito de este régimen se demostró en un ensayo clínico humano con pacientes de cáncer sometidos a quimioterapias que normalmente causan una extensa supresión de la médula ósea y trombocitopenia. Todos los pacientes completaron el curso completo de terapia sin ninguna reducción de la dosis de los fármacos. Se descubrió que el régimen era eficaz en la prevención de la trombocitopenia en pacientes que han recibido varios tratamientos quimioterapéuticos previos y con daños sostenidos de la médula ósea. Los presentes inventores han demostrado por primera vez que la administración de fragmentos pequeños de ARN tiene una amplia aplicación en la quimioterapia y puede controlar con eficacia y/o prevenir la supresión de la médula ósea y la trombocitopenia en pacientes que sufren una gama de cánceres y que reciben terapia con diversos fármacos anticancerosos o combinaciones de fármacos.

Adicionalmente, los presentes inventores han demostrado que la administración de fragmentos pequeños de ARN aumentaron con éxito los recuentos de plaquetas en pacientes que sufren PTI.

Sin desear quedar anclado a teoría concreta alguna, se cree que los fragmentos pequeños de ARN funcionan como cebadores para la síntesis de ADN en las células madre en la médula ósea. Mediante esta acción, los fragmentos pequeños de ARN estimulan la proliferación de los diversos linajes de glóbulos blancos, de modo que mantienen y/o restauran los niveles normales de linfocitos y plaquetas (trombocitos). Como alternativa o adicionalmente, es posible que los ARN captados por las células madre sean degradados por las ARNasas y los ribonucleósidos resultantes son convertidos en desoxirribonucleósidos mediante la ribonucleósido reductasa, de modo que se enriquecen los recursos celulares para reparar el ADN genómico dañado por los fármacos anticancerosos. Un análisis de la localización de los fragmentos de ARN tras la administración a animales reveló que los fragmentos se concentran rápidamente en la médula ósea pero también en el hígado, la glándula suprarrenal y otros varios órganos. La localización en la médula ósea es consistente con la idea de que los fragmentos de ARN estimulan la proliferación de los diversos linajes de glóbulos blancos. Además, la localización de los ARN en las suprarrenales sugiere que los ARN protegen y/o estimulan estas glándulas, lo que puede tener como resultado la liberación de las hormonas (p. ej., adrenalina) que potencian la energía y que también pueden estimular el sistema inmunológico. Dicho estímulo justificaría el refuerzo de la vitalidad experimentado por muchos de los pacientes en el ensayo clínico.

En base a los descubrimientos de la presente invención, la presente invención proporciona tratamientos terapéuticos que previenen o mejoran la trombocitopenia en base a la administración de fragmentos pequeños de ARN.

En una realización, la presente invención proporciona una preparación de fragmentos pequeños de ARN y al menos un compuesto anticanceroso para usar en el tratamiento de un tumor sólido en un paciente humano, donde dichos fragmentos pequeños de ARN son fragmentos pequeños de ARN bacteriano compuestos por poliribonucleótidos monocatenarios que tienen de 10 a 80 unidades de ribonucleótidos y una proporción global entre las bases purinas y las bases pirimidínicas [(G+A)/(C+U)] de entre 1,0 y 2,5, y, además, donde dichos fragmentos pequeños de ARN se administran al sujeto a una dosis de al menos 60 mg al menos en días alternos para mantener los niveles de plaquetas o permitir la recuperación de plaquetas hasta un nivel normal durante y después de la administración de dicho compuesto anticanceroso.

En una realización, dichos fragmentos pequeños de ARN son para administrar antes, de forma simultánea o después de la administración de dicho compuesto anticanceroso a dicho sujeto.

5 En una realización, la administración de dichos fragmentos pequeños de ARN a dicho sujeto se realiza para comenzar el día antes de un ciclo de tratamiento con dicho compuesto anticanceroso y para continuar a diario o en días alternos durante el ciclo de tratamiento con dicho compuesto anticanceroso y durante al menos una semana adicional después de la finalización del ciclo de tratamiento con dicho compuesto anticanceroso.

10 En una realización, la administración de dichos fragmentos pequeños de ARN a dicho sujeto se realiza para comenzar el día antes del primero ciclo de tratamiento con dicho compuesto anticanceroso.

En una realización, dicho sujeto ha recibido al menos un ciclo de quimioterapia con un compuesto anticanceroso antes de la administración de dicha preparación de fragmentos pequeños de ARN.

15 En una realización, la preparación es para usar en el tratamiento de un tumor sólido seleccionado de cáncer de mama, de esófago, de nasofaringe, de colon, de páncreas, de pulmón y de próstata.

20 En una realización, dicho compuesto anticanceroso o una combinación de compuestos que comprenden dicho compuesto producen supresión de la médula ósea.

En una realización, dicho compuesto se selecciona de los indicados en la Tabla 1 o la Tabla 2.

25 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de fragmentos pequeños de ARN en la fabricación de una preparación para:

estimular la proliferación y acelerar la regeneración de las plaquetas en un paciente de cáncer con un tumor sólido sometido a quimioterapia con un fármaco anticanceroso; o
estimular la proliferación y acelerar la regeneración de los trombocitos en un paciente de cáncer con un tumor sólido sometido a quimioterapia con un fármaco anticanceroso, o
30 estimular la proliferación de glóbulos blancos en un paciente de cáncer con un tumor sólido sometido a quimioterapia con un fármaco anticanceroso; donde dichos fragmentos pequeños de ARN son fragmentos pequeños de ARN bacteriano compuestos por poliribonucleótidos monocatenarios que tienen de 10 a 80 unidades de ribonucleótidos y una proporción global entre bases púricas y bases pirimidínicas [(G+A)/(C+U)] de entre 1,0 y 2,5. y, además, donde
35 dichos fragmentos pequeños de ARN se administran a un sujeto a una dosis de al menos 60 mg al menos en días alternos para mantener el nivel de plaquetas o permitir la recuperación de las plaquetas hasta un nivel normal durante y después de la administración de dicho compuesto anticanceroso.

40 Las plaquetas, también conocidas como trombocitos, son fragmentos celulares que circulan en la sangre y permiten la formación de coágulos sanguíneos.

Con "glóbulos blancos" se pretende incluir basófilos, eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, macrófagos y linfocitos (incluidos linfocitos T y B y células NK).

45 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación de fragmentos pequeños de ARN para usar en el tratamiento de la trombocitopenia en un paciente humano que sufre púrpura trombocitopénica inmunitaria, donde dichos fragmentos pequeños de ARN son fragmentos pequeños de ARN bacteriano compuestos por poliribonucleótidos monocatenarios que tienen de 10 a 80 unidades de ribonucleótidos y una proporción global entre las bases púricas y las bases pirimidínicas [(G+A)/(C+U)] de entre 1,0 y 2,5, y, además, donde
50 dichos fragmentos pequeños de ARN se administran a una dosis de al menos 20 mg/semana y durante un tiempo suficiente para elevar el recuento de plaquetas.

De acuerdo con la presente invención, una preparación de fragmentos de ARN adecuados para administrar está compuesto por poliribonucleótidos monocatenarios que tienen de 10 a 80, preferentemente 20 - 80 unidades de ribonucleótidos, y que tienen una proporción global entre las bases púricas y las bases pirimidínicas [(G+A)/(C+U)] de entre 1,0 y 2,5.

La preparación de fragmentos de ARN se puede fabricar mediante degradación de los ácidos ribonucleicos extraídos de microorganismos, tales como levaduras y bacterias, o de órganos animales. Un ejemplo de una cepa bacteriana adecuada para usar en la extracción de ARN es la cepa no patógena de E. coli, T3000 (K12), que pertenece a las especies que normalmente son huéspedes de la flora intestinal. Los agentes usados para la degradación incluyen ribonucleasas, tales como la ribonucleasa pancreática de mamífero o una ribonucleasa de Neurospora crassa; así como reactivos químicos, tales como una base de metal alcalino (p. ej., hidróxido sódico o hidróxido potásico), preferentemente a una concentración final de 0,1N en la solución de reacción. En, por ejemplo, la patente de EE.UU. 4.335.239. se han descrito métodos para preparar fragmentos pequeños de ARN.

Una preparación de fragmentos de ARN se puede combinar con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables para administrar. Como se usa en el presente documento, un vehículo farmacéuticamente aceptable incluye todos y cada uno de disolventes, medios de dispersión, agentes isotónicos y similares. Excepto en tanto que cualquier medio convencional, agente, diluyente o vehículo es perjudicial para el receptor o para la eficacia terapéutica de los fragmentos de ARN o el fármaco anticanceroso, su uso en la práctica de los métodos de la presente invención es adecuado. El vehículo puede ser un vehículo líquido, semisólido, por ejemplo pastas, o sólido. Ejemplos de vehículos incluyen agua, soluciones salinas, alcohol, azúcar, gel, aceites, lípidos, liposomas, resinas, matrices porosas, aglutinantes, cargas, revestimientos, conservantes y similares, o combinaciones de los mismos. De acuerdo con la presente invención, los ingredientes activos de las presentes composiciones farmacéuticas se pueden combinar con el vehículo de cualquier modo conveniente y práctico, por ejemplo mediante mezcla, solución, suspensión, emulsificación, encapsulación, absorción y similares, y se puede constituir en formulaciones tales como comprimidos, cápsulas, polvo, jarabe, suspensiones que son adecuadas para inyecciones, implantaciones, inhalaciones, ingestiones o similares.

Como alternativa, las preparaciones de fragmentos de ARN o formulaciones que contienen una preparación de fragmentos de ARN combinados con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, que son adecuadas para administración, se pueden obtener comercialmente. Una preparación comercial preferida de fragmentos de ARN para usar en el presente régimen es el producto comercializado con la marca comercial "ReaLBuild®". Un régimen quimioterapéutico que incluye la administración del producto ReaLBuild® también se denomina en el presente documento un régimen ReaLBuild® o, más generalmente, un régimen de ARN.

El producto ReaLBuild® está compuesto por una preparación de cadenas monocatenarias de 10 a 80 ribonucleótidos con la proporción global entre bases púricas y bases pirimidínicas (G+A)/(C+U) que varía de 1 a 2,5. Este producto se fabrica extrayendo ARN de la cepa de E. coli K 12 usando los métodos descritos en la patente de EE.UU. 4.335.239. El producto está en forma de polvo liofilizado que contiene manitol, que se añade para darle un gusto dulce.

De acuerdo con la presente invención, se puede administrar al paciente una preparación adecuada de fragmentos de ARN por varias vías, incluyendo las vías sublingual, oral, parenteral (p. ej., intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, subcutánea o intramuscular). En una realización preferida, se administra al paciente una preparación adecuada de fragmentos de ARN por vía sublingual.

Una preparación adecuada de fragmentos de ARN se puede administrar al paciente antes, durante y/o después de la administración de fármacos anticancerosos. En una realización preferida, una preparación adecuada de fragmentos de ARN se administra al paciente comenzando el día antes del primer ciclo de un tratamiento de quimioterapia y continuando diariamente o en días alternos a lo largo de todos los ciclos de tratamiento y durante al menos una semana adicional después de finalizar el último ciclo.

En términos generales, la dosis diaria de los fragmentos de ARN es de al menos 20 miligramos y de hasta 500 miligramos. La dosis precisa de los fragmentos de ARN la puede determinar el médico encargado del tratamiento teniendo en cuenta el nivel de plaquetas del paciente, la vía de administración y otros parámetros físicos tales como la edad el peso y el bienestar global. En realizaciones específicas, se administra al paciente una dosis diaria sublingual de al menos 40 mg o de al menos 60 mg o de al menos 80 mg.

Como se ha descrito anteriormente en el presente documento, se puede incorporar una preparación adecuada de fragmentos de ARN en quimioterapias para tratar una serie de cánceres, en particular tumores sólidos, incluyendo, entre otros, cáncer de mama, de esófago, de nasofaringe, de colon, de páncreas, de ciego, de pulmón y de próstata.

Adicionalmente, el presente régimen quimioterapéutico es aplicable a cualquier fármaco anticanceroso quimioterapéutico o a una combinación de fármacos, especialmente las que causan supresión de la médula ósea y trombocitopenia. Los fármacos que normalmente no se asocian con supresión de la médula ósea o trombocitopenia también se pueden incluir en el régimen. Ejemplos de fármacos quimioterapéuticos y combinaciones de fármacos para tratar varios cánceres se indican más adelante y de ningún modo son limitantes del alcance de la presente invención. Los derivados funcionales de un fármaco, es decir, derivados que mantienen el efecto farmacológico deseado del fármaco, también se pueden usar en la práctica de la presente invención, tales como sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos activos, análogos y similares. El oncólogo encargado del tratamiento puede determinar las combinaciones exactas, dosis, cronología y vía de administración de los fármacos quimioterapéuticos usando procedimientos estándar (p. ej., teniendo en cuenta los cálculos del área de superficie corporal).

Tabla 1

Quimioterapia (marca)
Avastin
Capecitabina (Xeloda)
Carboplatino (Paraplatin)
Cetuximab (Erbix)

Quimioterapia (marca)
Cisplatino (CDDP)
Cisplatino (Platinol))
Ciclofosfamida (Cytosan)
Docetaxel (Taxotere)
Doxorubicina (Adriamycin)
Etopósido (VePesid)
Femara
Floxuridina (FUDR)
Gemcitabina
Ifosfamida (Ifex)
Iressa
Irinotecán (Camptosar)
Leucovorina (Immunex)
Mesna (Mesnex)
Mini Ice
Mitomicina (Mutamycin)
Navelbine
Oxaliplatino (Eloxatin)
Paclitaxel (Abraxane)
Paclitaxel (Taxol)
Pemetrexed (Alimta)
Tarceva
Temozolomida
Topotecán (Hycamtin)
Trastuzumab (Herceptin)
Zolemata (ácido zoledrónico)

Tabla 2**Combinaciones quimioterapéuticas**

Leucovorina/Floxuridina/Cisplatino/Mitomicina
 Pemetrexed/Cisplatino/Cetuximab
 Docetaxel/Carboplatino
 Docetaxel/Carboplatino
 Pemetrexed/Cisplatino
 Leucovorina/Floxuridina
 Doxorubicina
 Mini ICE (Mesna, Ifosfamida, Carbo, Etopo)
 Doxorubicina
 Paclitaxel
 Cetuximab/Irinotecán
 Pemetrexed/Cisplatino
 Docetaxel/Carboplatino
 Paclitaxel/Carboplatino
 Leucovorina/Floxuridina/Topotecán
 Leucovorina/Floxuridina/Topotecán
 Leucovorina/Floxuridina/Cetuximab/Mitomicina
 Leucovorina/Floxuridina/Cisplatino/Mitomicina
 Leucovorina/Floxuridina/Cisplatino/Mitomicina
 Leucovorina/Floxuridina/Oxaliplatino
 Docetaxel/Carboplatino/Pemetrexed/Cisplatino
 Docetaxel/Carboplatino
 Cetuximab/Irinotecán
 Doxorubicina/Ciclofosfamida
 Docetaxel/Carboplatino
 Pemetrexed
 Capecitabina
 Capecitabina/Oxaliplatino/Irinotecán
 Docetaxel
 Etopósido/Trastuzumab/Ácido zoledrónico/Carboplatino/Mesna/Ifosfamida
 Leucovorina/Floxuridina/Cisplatino/Mitomicina

5

Otros fármacos que son beneficiosos para un paciente sometido a quimioterapia también se pueden incluir en el régimen. Por ejemplo, los fármacos Neupogen® o Neulasta® se pueden usar para ayudar a mantener los niveles de

otras poblaciones de glóbulos blancos (p. ej., neutrófilos). Dichos fármacos beneficiosos adicionales se pueden administrar de forma simultánea con una preparación de fragmentos de ARN o con el o los fármacos quimioterapéuticos; o, como alternativa, se pueden administrar por separado.

- 5 La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos siguientes, que, de ningún modo, son limitantes.

Ejemplo 1. Los regímenes quimioterapéuticos que incorporan la administración del producto RealBuild® previno la trombocitopenia en pacientes con cáncer avanzado

10 El producto RealBuild® se analizó en un ensayo clínico de fase I en un centro principal de tratamiento del cáncer (Cancer Treatment Centers of America), diseñado para investigar tanto la seguridad como la eficacia del producto RealBuild®. Los participantes en el ensayo padecían una serie de cánceres avanzados (incluyendo de mama, esófago, nasofaringe, colon, páncreas) y muchos habían sido tratados previamente extensamente con diversas quimioterapias previas que habían fallado o sufrían enfermedad metastásica. Se administró a los pacientes diversos fármacos quimioterapéuticos, incluyendo fármacos que se sabe bien que inducen supresión de la médula ósea y trombocitopenia. Los recuentos de células sanguíneas, incluidos los recuentos de plaquetas, se monitorizaron como habitualmente para pacientes que están recibiendo quimioterapias agresivas. En las circunstancias, este ensayo representa una prueba intensa para cualquier agente destinado a estimular la producción de glóbulos blancos y

20 prevenir la trombocitopenia.

En este ensayo, la elegibilidad para recibir los fragmentos de ARN RealBuild® estaba supeditada al potencial inicio de la trombocitopenia, definida como recuentos de plaquetas inferiores a 80.000 plaquetas/ml o habiendo demostrado una trombocitopenia inducida por quimioterapia de 80.000 o menos en su ciclo más reciente. Los

25 pacientes comenzaron a tomar el producto RealBuild® en cuanto se alcanzó este factor desencadenante y continuaron tomando el producto en días alternos durante el resto de los ciclos de tratamiento.

En la Tabla 3 se proporciona un resumen de los resultados del ensayo clínico con el producto RealBuild®. Las primeras seis columnas de izquierda a derecha indican A) los números ID del paciente; B) el sexo de los pacientes; C) el número de tratamientos quimioterapéuticos previos; D) el tipo de cáncer; E) el cálculo del área de superficie corporal usado para determinar la dosis de los fármacos quimioterapéuticos y F) el régimen farmacológico que se administró al paciente. La columna "Dosis de ARN" (G) se refiere a la dosis inicial de ARN en miligramos con la que comenzó el paciente. "Nadir previo al ARN" (H) indica el menor recuento de plaquetas registrado que el paciente presentaba antes de comenzar el tratamiento con ARN. "Recuperación tras ARN" (I) se refiere al recuento de plaquetas inducido por el ARN. "Nadir tras ARN" (J) indica el menor recuento de plaquetas tras un ciclo adicional de quimioterapia. "Recuperación tras ARN" (K) indica el recuento de plaquetas tras la recuperación del ciclo de tratamiento. La columna de "Dosis final de ARN" (L) indica la dosis de ARN tomada al finalizar el tratamiento y sirve como indicador de la o las escaladas de la dosis. Obsérvese que el paciente 26 nunca recibió terapia y, por tanto, nunca se le administró ARN.

Los resultados típicos que muestran los recuentos de plaquetas de cuatro pacientes en el ensayo se muestran desde la Figura 2 a la Figura 6. En todas las figuras, el número de plaquetas (en rojo, eje y) se representa frente al tiempo que el paciente ha estado recibiendo quimioterapia (eje x). Las barras verticales representan las dosis de quimioterapia. En todos los casos, el número de pacientes osciló: el recuento de plaquetas descendió tras la administración de los fármacos anticancerosos y después se elevó a media que la médula ósea de los pacientes se recuperó de los efectos del tratamiento. Otro tratamiento indujo un descenso de las plaquetas, seguido de nuevo de una recuperación de los recuentos y así sucesivamente.

La Figura 1 ilustra la progresiva incapacidad de recuperar plaquetas en un paciente típico que no había recibido el producto RealBuild® como componente de su tratamiento. Esto sirve como control negativo para el ensayo. Para este paciente control, los nadires bajos y los recuentos de plaquetas en descenso asociados con cada recuperación forzaron dos reducciones de la dosis de quimioterapia: las líneas verticales más cortas significan dosis más pequeñas que las especificadas en el protocolo. Por último, tras 175 días, las plaquetas no se recuperaron y se suspendió la terapia.

La Figura 2 muestra los resultados de un paciente cuyas plaquetas están protegidas por el producto RealBuild®. Al descenso de las plaquetas inducido por cada ronda de quimioterapia le siguió una rápida recuperación de los recuentos de plaquetas, dentro del intervalo normal. No se produjo reducción de la dosis ni suspensión del tratamiento y el paciente completó la terapia prescrita sin sufrir los efectos de la trombocitopenia.

El gráfico de la Figura 3 muestra los efectos protectores del producto RealBuild® sobre las plaquetas en un paciente que ha recibido seis quimioterapias previas. Los números máximos de plaquetas no fueron tan elevados como los del paciente representado en la Figura 2, pero el hecho es que el producto RealBuild® mantuvo la recuperación de los recuentos en el intervalo normal (> 100.000 plaquetas por ml) y el ciclo completo de la terapia se completó sin reducir la dosis ni ninguna otra complicación.

La Figura 4 muestra los resultados de un paciente sometido a un régimen basado en la administración del producto ReaLBuild®. Este paciente había recibido cuatro quimioterapias previas además de dos ciclos de radioterapia. De nuevo, el régimen mantuvo los niveles de plaquetas del paciente dentro del intervalo normal y la terapia se completó sin reducir la dosis.

La eficacia de un régimen basado en la administración del producto ReaLBuild® en la protección de los niveles de plaquetas se demuestra claramente comparando los datos para el paciente en la Figura 5 con los del control mostrados en la Figura 1. En este caso, el régimen no solo mantuvo la recuperación de los niveles de las plaquetas en el intervalo normal sino que también mantuvo los nadires relativamente altos. Este efecto se observó en una serie de pacientes, lo que indica que este régimen de quimioterapia permite completar los tratamientos en los que los recuentos de plaquetas permanecen muy por encima de los niveles críticos.

La Figura 6 muestra los resultados de un paciente sometido a un régimen basado en la administración del producto ReaLBuild®. Este paciente recibió seis quimioterapias previas. Incluso en este caso, el régimen mantuvo con eficacia la recuperación de los niveles de plaquetas en el intervalo normal.

El éxito del régimen quimioterapéutico basado en la administración del producto ReaLBuild® se resume en la Figura 7. Esta figura muestra el efecto del régimen sobre los nadires de las plaquetas y las recuperaciones de las plaquetas para cada paciente en el ensayo y para cada dosis del producto ReaLBuild®. El gráfico superior muestra los niveles de plaquetas de los pacientes antes de la protección mediante la administración del producto ReaLBuild®. El gráfico central muestra el efecto de dosis específicas del producto ReaLBuild® sobre los nadir de las plaquetas. Las mejoras globales se observaron con la dosis de 80 mg. El gráfico inferior muestra los niveles de recuperación de plaquetas tras la primera dosis de cada dosis específica del producto ReaLBuild®. La escala en este gráfico es diferente de la de los recuentos basales previos al régimen mostrados en el gráfico superior. Las recuperaciones de plaquetas mejoran significativamente especialmente a las dosis de 60 mg y 80 mg.

Ejemplo 2. El potencial del producto ReaLBuild®: Transformación del cáncer desde una enfermedad terminal a una enfermedad crónica

El ensayo clínico tratado en la sección anterior también reveló varios aspectos importantes del uso de un régimen basado en la administración del producto ReaLBuild® en pacientes de quimioterapia.

En primer lugar, el producto ReaLBuild® no se asocia con ningún efecto secundario negativo y no existe absolutamente toxicidad alguna. De hecho, muchos de los pacientes en el ensayo notificaron que se sentían mejor mientras tomaban el producto y otros comentarios que tenían más energía. Estos comentarios indican un efecto positivo sobre la calidad de vida.

En segundo lugar, el efecto protector sobre los recuentos de plaquetas en los participantes del ensayo se asoció estrictamente con la administración del producto ReaLBuild®. Los pacientes eliminados del ensayo porque la terapia había fallado y sus tumores habían progresado tampoco mantuvieron los niveles de plaquetas cuando se suspendió el producto ReaLBuild®. Al finalizar el ensayo, se retiró en todos los pacientes el producto ReaLBuild® y muchos de ellos fueron muy lentos recuperando sus niveles de plaquetas o no lo consiguieron.

En tercer lugar, el producto no superinduce los números de glóbulos blancos. Los pacientes en el ensayo no sobreprodujeron plaquetas, sino que estas células volvieron al intervalo normal. Este aspecto sugiere un equilibrio regulador que no anula el producto ReaLBuild®. De hecho, las escaladas de la dosis en el ensayo proporcionaron alguna información sobre cuál podría ser la mejor dosis para un paciente individual, pero no se produjeron efectos adversos desde la dosis menor a la más alta. El producto ReaLBuild® se tolera con facilidad, incluso por esta población muy enferma.

En cuarto lugar, el producto ReaLBuild® no interfiere con la quimioterapia de ningún modo y es específico en su estimulación de glóbulos blancos, no estimula el crecimiento de las células tumorales. Esto significa que el régimen se puede montar desde una amplia selección de fármacos anticancerosos siempre que exista un riesgo de supresión de médula ósea y trombocitopenia.

Por último, para los 31 pacientes del ensayo no se produjeron reducciones de la dosis ni muertes. Parece que el producto ReaLBuild® prolongó las vidas de los pacientes.

Estas observaciones indican que los regímenes de la presente invención abren un nuevo horizonte en la terapia contra el cáncer. En un sentido más amplio, se puede aplicar un régimen de la presente invención no solo con los pacientes en estadio tardío sometidos a quimioterapia como en el ensayo clínico, sino también en pacientes con cánceres recién diagnosticados y en estadios precoces. El régimen libera a los oncólogos de las restricciones impuestas por la supresión de la médula ósea y la trombocitopenia y les permite desarrollar y optimizar quimioterapias con un efecto anticanceroso máximo. El régimen es un factor significativo en la transformación del cáncer desde una enfermedad terminal a una crónica y continuará siendo útil con los fármacos recién desarrollados que proporcionan una base para las quimioterapias que permiten curaciones completas del cáncer.

TABLA 3

ID del PAC,	SEXO	Nº antes del	Lugar	BSA (m ²)	Fármacos quimioterapéuticos	Dosis de ARN	Nadir previo al ARN	Recuperación después del ARN	Nadir después del ARN	Recuperación después del ARN	Dosis final de ARN
1	F	4	Colon	1,80	Leucovorina/Floxuridina/Cisplatino/Mitomidina	20	19	188,0	28	150	20
2	F	6	Mama	1,72	Pemetrexed/Oxiplatino/Cetuximab	20	39	90,0	73	121	80
3	F	1	Mama	2,02	Docetaxel/Carboplatino	20	77	234,0	52	336	20
4	F	2	Nasofaringe	2,16	Docetaxel/Carboplatino	20	57	162,0	46	196	40
5	F	8	Mama	1,77	Pemetrexed/Cisplatino	20	32	128,0	20	65	40
6	F	2	Colon	1,82	Leucovorina/Floxuridina	20	51	161,0	44	133	20
7	F	4	desconocido	1,76	Doxorubicina	20	21	121,0	51	131	40
8	F	6	Mama	2,08	Mini ICE (Mesna, uosramule, Carbo, Etopo)	20	44	169,0	29	95	40
9	F	3	Mama	1,62	Doxorubicina	20	30	186,0	34	177	80
10	F	5	Mama	2,01	Paclitaxel	20	58	248,0	106	222	20
11	M	4	Anal/Rectal	2,10	Cetuximab/irinotecán	40	66	153,0	87	126	80
12	F	3	Mama	1,56	Pemetrexed/Cisplatino	40	13	248,0	59	178	80
13	M	0	Esófago	1,84	Docetaxel/Carboplatino	40	55	384,0	20		40
14	F	1	Páncreas	1,86	Paclitaxel/Carboplatino	40	49	154,0			40
15	F	4	desconocido	1,78	Leucovorina/Floxuridina/Irinotecán	40	33	594,0	147	413	80
16	F	1	Páncreas	1,78	Leucovorina/Floxuridina/Topotecán	40	66	244,0	87	289	40
17	F	2	Páncreas	1,61	Leucovorina/Floxuridina/Cetuximab/Mitomidina	40	65	173,0	53	152	80
18	M	1	Páncreas	2,14	Leucovorina/Floxuridina/Cisplatino/Mitomidina	40	23	409,0	63	251	80
19	M	0	Páncreas	1,95	Leucovorina/Floxuridina/Cisplatino/Mitomidina	40	64	257,0	23	172	80
20	M	0	Colon	2,03	Leucovorina/Floxuridina/Oxiplatino	40	40	131,0	56	147	80
21	M	1		1,74	Docetaxel/Carboplatino/Pemetrexed/Cisplatino	60	60	140,0	45	129	80
22	M	0	Mama	1,71	Docetaxel/Carboplatino	60	56	226,0	226	360	80
23	F	3	Mama	1,74	Cetuximab/irinotecán	60	51	356,0	39	339	80
24	F	0	Pulmón	1,73	Doxorubicina/Ciclofosfamida	60	64	190,0	42	142	80
25	F	1	Mama	1,84	Docetaxel/Carboplatino	60	73	132,0	67	173	60
26						60					
27	F	4	Mama	1,52	Pemetrexed	60	71	92,0	28	146	80
28	F	4	Colon	1,77	Capecitabina	60	51	59,0	72	109	60
29	F	3	Pulmón	1,65	Capecitabina/Oxiplatino/Irinotecán	60	52	447,0	123	195	80
30	F	3	Mama	1,58	Docetaxel	60	70	168,0	72	183	60
31	F	2	Pulmón	1,55	Etoposido/Trastuzumab/ácido zoledrónico/carbop	80	62	428,0	22	433	80
32	M	1	Colon	2,25	Leucovorina/Floxuridina/Cisplatino/Mitomidina	80	34	382,0	27	284	80

Ejemplo 3. El producto ReaLBuild® es un tratamiento eficaz para la púrpura trombocitopénica inmunitaria

Aunque la causa de recuentos de plaquetas críticamente bajos en pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria es la presencia de anticuerpos antiplaquetarios en lugar de fármacos quimioterapéuticos, el producto ReaLBuild® induce con eficacia la proliferación de plaquetas en los casos de PTI como lo hace en los pacientes de

5 cáncer con trombocitopenia inducida por fármacos.

En la Tabla 4 se muestra información sobre los pacientes, las dosis del producto ReaLBuild® y los recuentos de plaquetas antes y después del tratamiento para tres individuos diagnosticados con púrpura trombocitopénica inmunitaria. El paciente R.S. es un varón con PTI grave, como indica los recuentos de plaquetas previos al

10 tratamiento de 49.000 y 31.000. La administración del producto ReaLBuild® aumentó significativamente los recuentos de plaquetas de este paciente (107.000). Los pacientes V.A. y D.JY. sufren ambos PTI y sus recuentos plaquetas previos al tratamiento fueron inferiores a los normales. La administración del producto ReaLBuild® restauró los niveles normales de plaquetas en ambos pacientes.

15 La figura 8 presenta los datos de la tabla 4 en forma gráfica. Las curvas para cada paciente demuestran los incrementos de los recuentos de plaquetas asociados con la administración del producto ReaLBuild®. Cabe destacar que estos pacientes sufrían PTI y tenían antecedentes de recuentos bajos de plaquetas. La mejora de sus recuentos de plaquetas se correlacionó directamente con la administración del producto ReaLBuild® y no estaban tomando ningún otro medicamento que influyera sobre las poblaciones de glóbulos blancos durante los periodos de

20 tiempo indicados en la Tabla 4 y la Figura 8.

TABLA 4

	DIAGNÓSTICO:	Dosis de ReaLBuild (20mg)	Sin RLB	RECuentos de PLAQUETAS mm ³		Con RLB	Con RLB
				Sin RLB	Sin RLB		
Nombre: R.S.	Púrpura trombocitopénica grave	El primer mes 2 a la semana, después 1 cada 10 días	Día 1	Día 1.592	Día 1.600	Día 1.930	Día 2.369
SEXO: F							
Peso: 49 kg							
			49,000	39,000	31,000	87,000	107,000
	DIAGNÓSTICO:	Dosis de ReaLBuild (20mg)	Sin RLB	RECuentos de PLAQUETAS mm ³		Con RLB	Con RLB
				Con RLB	Con RLB		
Nombre: V.A.	Púrpura trombocitopénica inmunitaria	1 dosis a la semana	Día 1	Día 49	Día 351	Día 633	Día 724
SEXO: M							
Peso: 84 kg							
			141,000	151,000	172,000	177,000	209,000
	DIAGNÓSTICO:	Dosis de ReaLBuild (20mg)	Sin RLB	RECuentos de PLAQUETAS mm ³		Con RLB	Con RLB
				Con RLB	Con RLB		
Nombre: D.JY	Púrpura trombocitopénica inmunitaria	1 dosis a la semana	Día 1	Día 468	Día 640		
SEXO: M							
Peso: 64 kg							
			74,900	134,000	147,000		

REIVINDICACIONES

1. Una preparación de fragmentos pequeños de ARN y al menos un compuesto anticanceroso para usar en el tratamiento de un tumor sólido en un paciente humano, donde dichos fragmentos pequeños de ARN son fragmentos pequeños de ARN bacteriano compuestos por poliribonucleótidos monocatenarios que tienen de 10 a 80 unidades de ribonucleótidos y una proporción global entre las bases purinas y las bases pirimidínicas $[(G+A)/(C+U)]$ de entre 1,0 y 2,5, y, además, donde dichos fragmentos pequeños de ARN se administran al sujeto a una dosis de al menos 60 mg al menos en días alternos para mantener los niveles de plaquetas o permitir la recuperación de plaquetas hasta un nivel normal durante y después de la administración de dicho compuesto anticanceroso.
2. Una preparación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dichos fragmentos pequeños de ARN son para administrar antes, de forma simultánea o después de la administración de dicho compuesto anticanceroso a dicho sujeto.
3. Una preparación para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde la administración de dichos fragmentos pequeños de ARN a dicho sujeto se realiza para comenzar el día antes de un ciclo de tratamiento con dicho compuesto anticanceroso y para continuar a diario o en días alternos durante el ciclo de tratamiento con dicho compuesto anticanceroso y durante al menos una semana adicional después de la finalización del ciclo de tratamiento con dicho compuesto anticanceroso.
4. Una preparación para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde la administración de dichos fragmentos pequeños de ARN a dicho sujeto se realiza para comenzar el día antes del primero ciclo de tratamiento con dicho compuesto anticanceroso.
5. Una preparación para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho sujeto ha recibido al menos un ciclo de quimioterapia con un compuesto anticanceroso antes de la administración de dicha preparación de fragmentos pequeños de ARN.
6. Una preparación para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, de esófago, de nasofaringe, de colon, de páncreas, de ciego, de pulmón y de próstata.
7. Una preparación para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto anticanceroso o una combinación de compuestos que comprenden dicho compuesto causan supresión de la médula ósea.
8. La preparación para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde dicho compuesto se selecciona de los indicados en la Tabla 1 o la Tabla 2.
9. Uso de fragmentos pequeños de ARN en la fabricación de una preparación para:
 - estimular la proliferación y acelerar la regeneración de las plaquetas en un paciente de cáncer con un tumor sólido sometido a quimioterapia con un fármaco anticanceroso; o
 - estimular la proliferación y acelerar la regeneración de los trombocitos en un paciente de cáncer con un tumor sólido sometido a quimioterapia con un fármaco anticanceroso, o
 - estimular la proliferación de glóbulos blancos en un paciente de cáncer con un tumor sólido sometido a quimioterapia con un fármaco anticanceroso; donde
 - dichos fragmentos pequeños de ARN son fragmentos pequeños de ARN bacteriano compuestos por poliribonucleótidos monocatenarios que tienen de 10 a 80 unidades de ribonucleótidos y una proporción global entre bases púricas y bases pirimidínicas $[(G+A)/(C+U)]$ de entre 1,0 y 2,5, y, además, donde
 - dichos fragmentos pequeños de ARN se administran a un sujeto a una dosis de al menos 60 mg al menos en días alternos para mantener el nivel de plaquetas o permitir la recuperación de las plaquetas hasta un nivel normal durante y después de la administración de dicho compuesto anticanceroso.
10. Una preparación de fragmentos pequeños de ARN para el uso en el tratamiento de la trombocitopenia en un paciente humano que sufre púrpura trombocitopénica inmunitaria, donde
- dichos fragmentos pequeños de ARN son fragmentos pequeños de ARN bacteriano compuestos por poliribonucleótidos monocatenarios que tienen de 10 a 80 unidades de ribonucleótidos y una proporción global entre bases púricas y bases pirimidínicas $[(G+A)/(C+U)]$ de entre 1,0 y 2,5, y, además, donde
- dichos fragmentos pequeños de ARN se administran a una dosis de al menos 20 mg/semana y durante un tiempo suficiente para elevar el recuento de plaquetas.
11. Uso de una preparación de fragmentos pequeños de ARN y al menos un compuesto anticanceroso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un tumor sólido en un paciente humano, donde dichos fragmentos pequeños de ARN son fragmentos pequeños de ARN bacteriano compuestos por poliribonucleótidos monocatenarios que tienen de 10 a 80 unidades de ribonucleótidos y una proporción global entre las bases purinas y las bases pirimidínicas $[(G+A)/(C+U)]$ de entre 1,0 y 2,5, y, además, donde dichos fragmentos pequeños de ARN se

administran al sujeto a una dosis de al menos 60 mg al menos en días alternos para mantener los niveles de plaquetas o permitir la recuperación de plaquetas hasta un nivel normal durante y después de la administración de dicho compuesto anticanceroso.

- 5 12. Uso de una preparación de fragmentos pequeños de ARN para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la trombocitopenia en un paciente humano que sufre púrpura trombocitopénica inmunitaria, donde dichos fragmentos pequeños de ARN son fragmentos pequeños de ARN bacteriano compuestos por poliribonucleótidos monocatenarios que tienen de 10 a 80 unidades de ribonucleótidos y una proporción global entre bases púricas y bases pirimidínicas $[(G+A)/(C+U)]$ de entre 1,0 y 2,5, y, además, donde dichos fragmentos pequeños de ARN se administran a una dosis de al menos 20 mg/semana y durante un tiempo suficiente para elevar el recuento de plaquetas.

- 10 13. Una preparación de fragmentos pequeños de ARN y al menos un compuesto anticanceroso para usar en el tratamiento de un tumor sólido en un paciente humano, donde dichos fragmentos pequeños de ARN son fragmentos pequeños de ARN bacteriano compuestos por poliribonucleótidos monocatenarios que tienen de 10 a 80 unidades de ribonucleótidos y una proporción global entre las bases purinas y las bases pirimidínicas $[(G+A)/(C+U)]$ de entre 1,0 y 2,5, donde el tratamiento comprende el uso simultáneo, por separado o secuencial de dicha preparación con una preparación de al menos un compuesto anticanceroso y, además, donde dichos fragmentos pequeños de ARN se administran al sujeto a una dosis de al menos 60 mg al menos en días alternos para mantener los niveles de plaquetas o permitir la recuperación de plaquetas hasta un nivel normal durante y después de la administración de dicho compuesto anticanceroso.

- 15 14. Una preparación de al menos un compuesto anticanceroso para usar en el tratamiento de un tumor sólido en un paciente humano, donde el tratamiento comprende el uso simultáneo, por separado o secuencial de dicha preparación con una preparación de fragmentos pequeños de ARN, que son fragmentos pequeños de ARN bacteriano compuestos por poliribonucleótidos monocatenarios que tienen de 10 a 80 unidades de ribonucleótidos y una proporción global entre las bases purinas y las bases pirimidínicas $[(G+A)/(C+U)]$ de entre 1,0 y 2,5, y, además, donde dichos fragmentos pequeños de ARN se administran a un sujeto a una dosis de al menos 60 mg al menos en días alternos para mantener los niveles de plaquetas o permitir la recuperación de plaquetas hasta un nivel normal durante y después de la administración de dicho compuesto anticanceroso.

- 20 25 30

FIGURA 1

Cómo induce la quimioterapia trombocitopenia en un paciente de cáncer

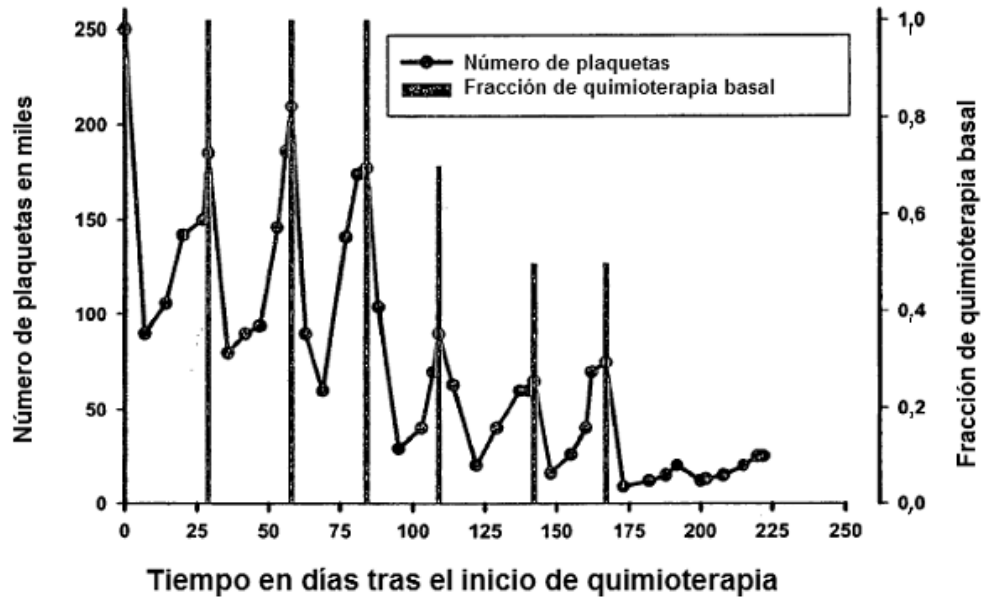


FIGURA 2

Paciente en tratamiento con adriamicina. El paciente había recibido dos terapias hormonales previas y se sometió a dos protocolos de radioterapia.

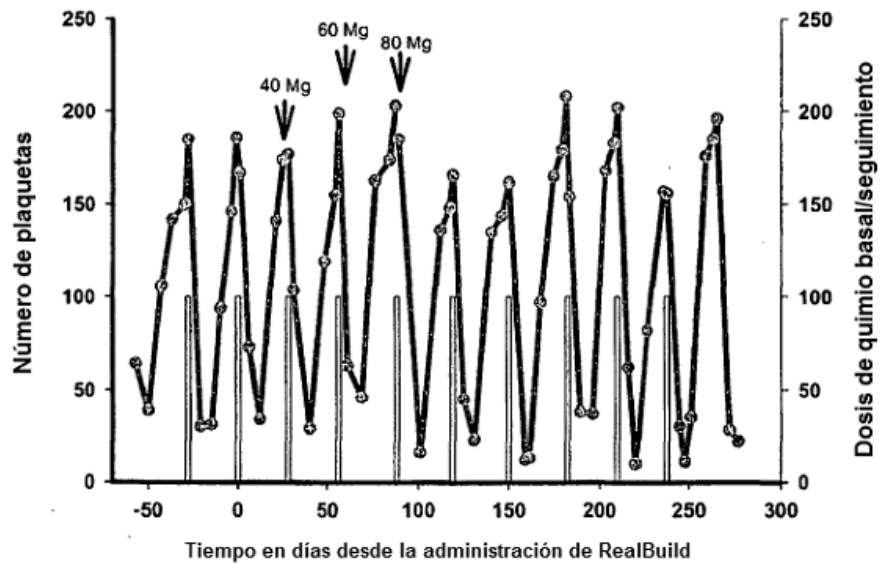


FIGURA 3

El paciente 29 comenzó a 60 mg y había recibido seis quimioterapias previas.

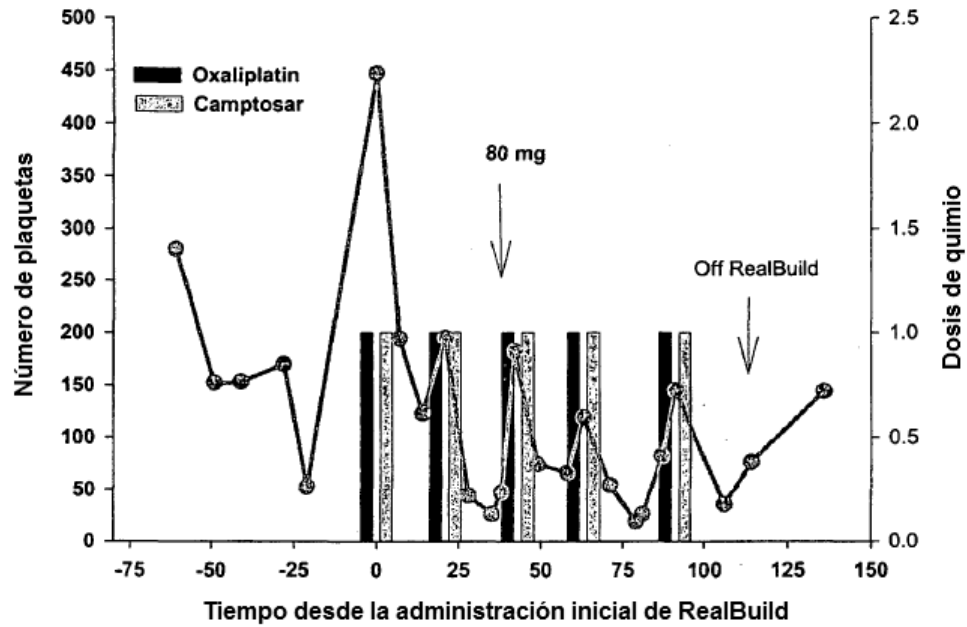


FIGURA 4

Paciente en tratamiento con terapia protegida con Realbuild

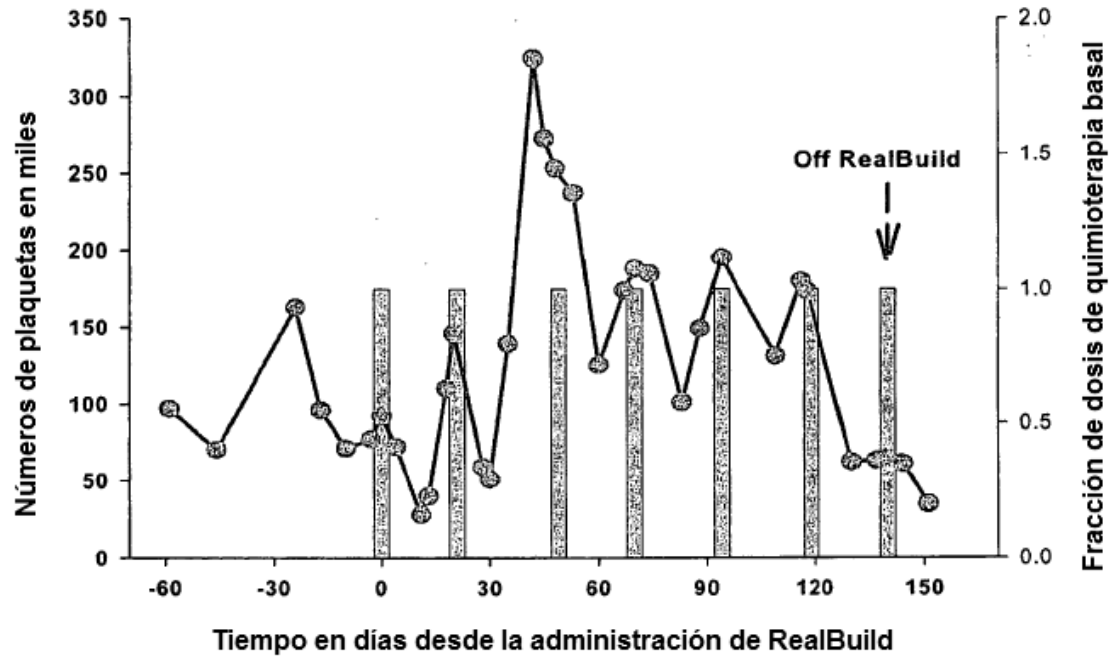
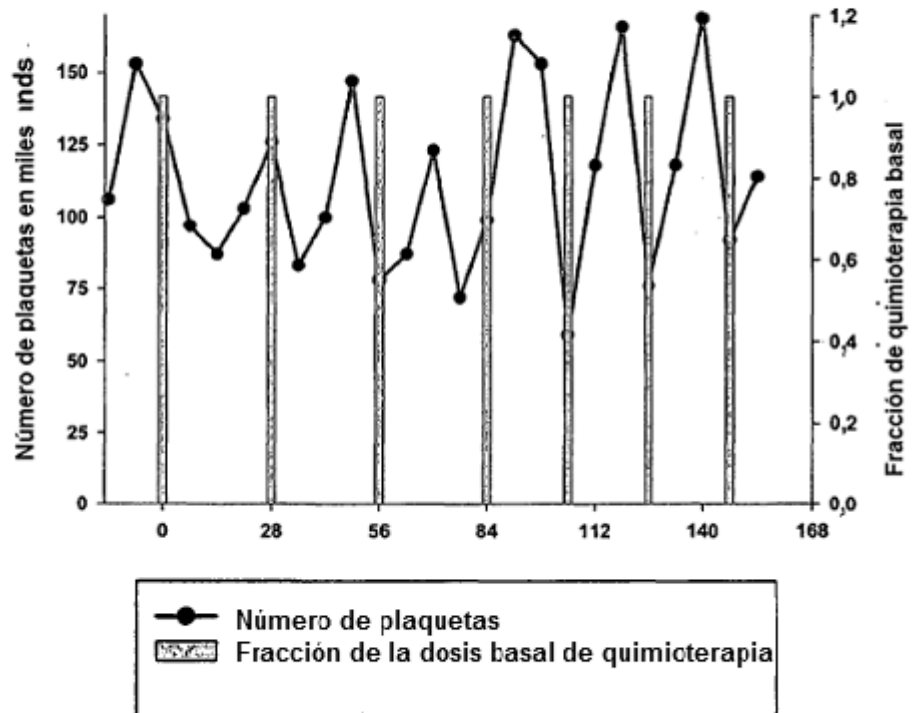


FIGURA 5

Paciente sometido a quimioterapia protegida con Realbuild



El paciente 11 comenzó con 40 mg

FIGURA 6

Paciente 2: el paciente comenzó con el protocolo de 600 mg/m² de Alimta y 75 mg/m² de cisplatino. El paciente había recibido seis quimioterapias previas.

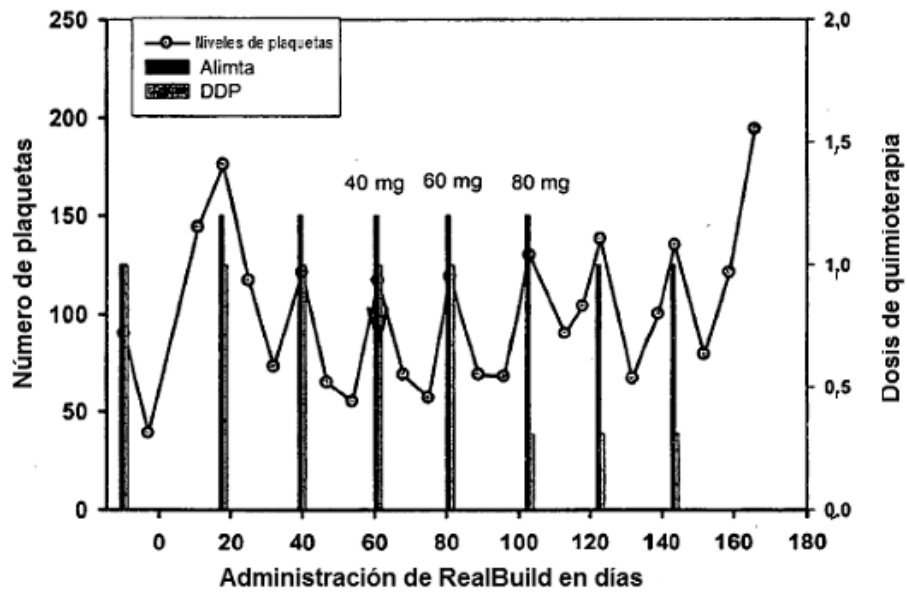
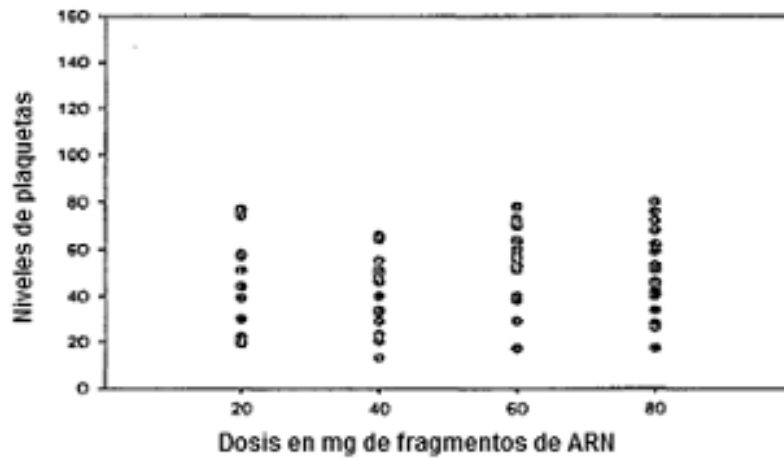
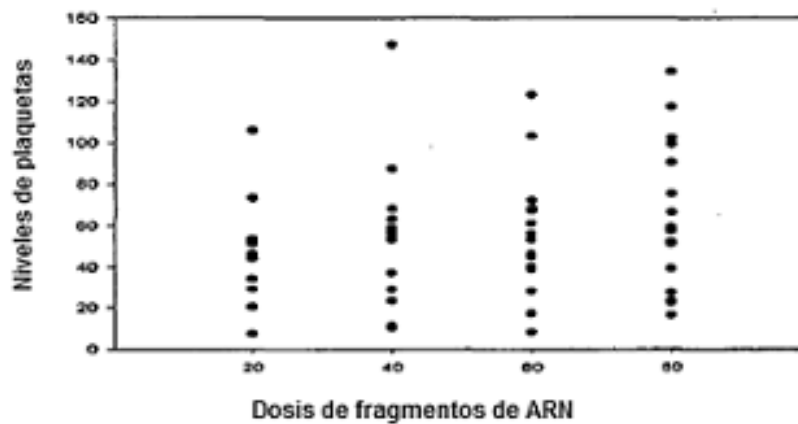


FIGURA 7 **Curvas de respuesta a la dosis entre fragmentos de E. c** **respuestas de las plaquetas a la quimioterapia**

Niveles de dosis antes de la protección con una
dosis específica de fragmentos de ARN.



Nadir de las plaquetas tras la exposición inicial a una dosis específica
de fragmentos de ARN.



Recuperación de los niveles de plaquetas (de 5 a 8 días después del nadir) tras
la primera dosis de una dosis específica de fragmentos de ARN.

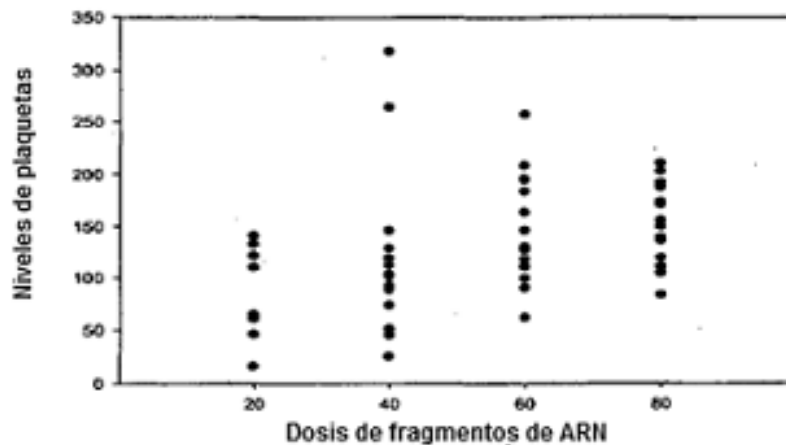
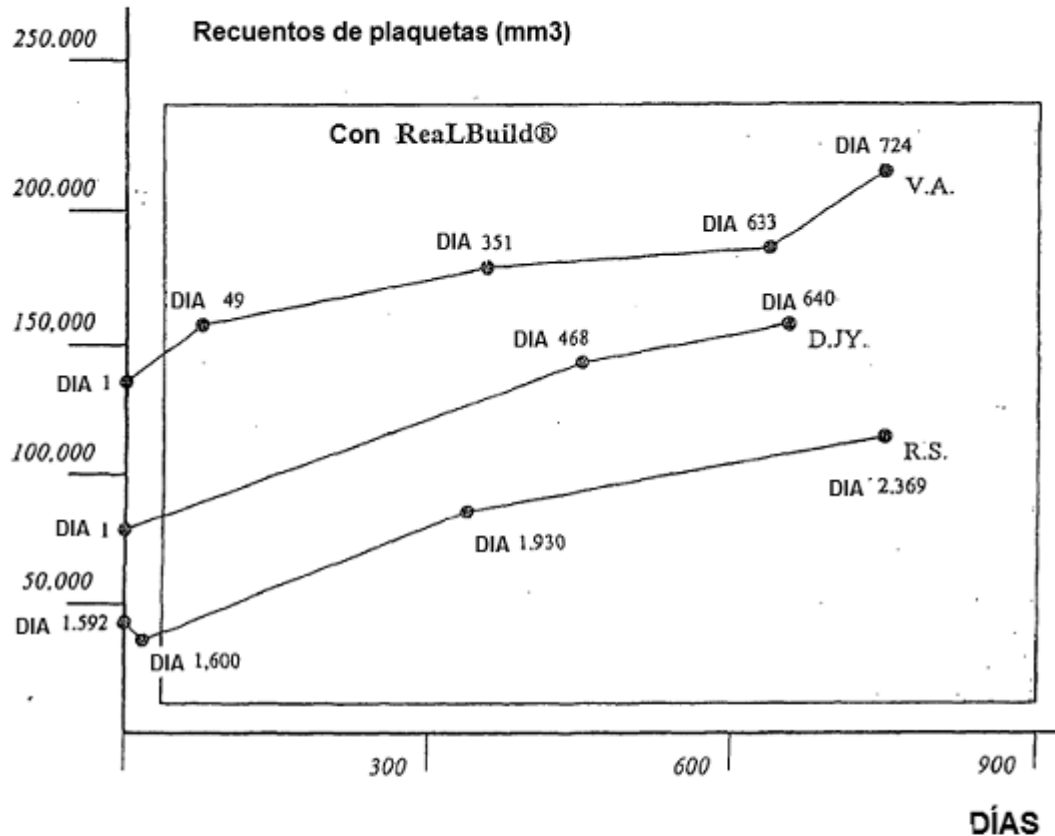


FIGURA 8
RECuentos de PLAQUETAS EN PACIENTES CON pti ANTES Y
DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE REALBUILD®



Nombre: V.A.

Desde octubre de 2007, este paciente tiene recuentos normales de plaquetas y todavía está tomando 1 dosis de RealBuild® (20 mg) a la semana

Nombre: D.J.Y.

Desde octubre de 2007, este paciente tiene recuentos normales de plaquetas y todavía está tomando 1 dosis de RealBuild® (20 mg) a la semana

Nombre: R.S.

Desde octubre de 2007, este paciente tiene recuentos normales de plaquetas y todavía está tomando 1 dosis de RealBuild® (20 mg) a la semana