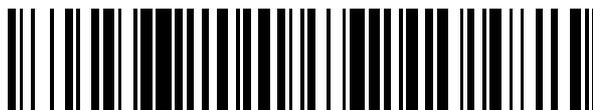


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 363**

51 Int. Cl.:

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2005 E 05813351 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 1830847**

54 Título: **Tratamiento para el cáncer**

30 Prioridad:

06.12.2004 AU 2004906983

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

09.02.2015

73 Titular/es:

**PITNEY PHARMACEUTICALS PTY LIMITED
(100.0%)
2 Lang Road, Centennial Park
Sydney NSW 2021 , AU**

72 Inventor/es:

**MORRIS, DAVID, L. y
POURGHOLAMI, MOHAMMAD, HOSSEIN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 528 363 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

Tratamiento para el cáncer

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere en general a métodos y composiciones para el tratamiento de tumores.

10 **Antecedentes de la invención**

10 El paclitaxel y el docetaxel son miembros de la familia taxoide de medicamentos anti-mitóticos ampliamente utilizados como agentes quimioterapéuticos. Los taxoides promueven la polimerización y la estabilización de los microtúbulos. Sus propiedades anti-mitóticas se derivan de su capacidad para unirse a la tubulina e interrumpir la dinámica de microtúbulos, induciendo de esta manera la detención mitótica y la muerte celular.

15 El paclitaxel tiene actividad contra una amplia variedad de tipos de tumores, incluyendo cánceres de mama, de ovario, de pulmón, de cabeza y cuello. El paclitaxel también tiene actividad en otros tumores malignos que son resistentes a la quimioterapia convencional, incluyendo el linfoma y el cáncer de pulmón microcítico tratados previamente y los tumores esofágico, gástrico, de endometrio, de vejiga y tumores de células germinales (Mekhail y Markman, 2002; Yamazaki et al., 1998). Es uno de los agentes quimioterápicos más exclusivos y exitosos que actualmente se utilizan en la clínica para el tratamiento del cáncer. Sin embargo existen problemas importantes asociados con la terapia con paclitaxel. Uno de ellos es la toxicidad. Toxicidades comunes de paclitaxel incluyen alopecia total, reacciones de hipersensibilidad, mielosupresión (principalmente neutropenia), artralgia, mialgias y neuropatía periférica (Markman, 2003). El desarrollo de tolerancia o resistencia farmacológica en las células tumorales al paclitaxel es también un factor significativo que obstaculiza la eficacia en curso durante el tratamiento con paclitaxel. Para superar la resistencia, generalmente se aumentan las dosis de paclitaxel administradas, lo que conduce al desarrollo de efectos secundarios.

20 En consecuencia, existe una clara necesidad de estrategias alternativas mejoradas para los tratamientos del cáncer a base de taxoides.

30 Otro grupo de agentes que se dirigen a los microtúbulos son los carbamatos de benzimidazol que tienen un modo de acción opuesta a los taxoides en el sentido de que inhiben la polimerización de microtúbulos en lugar de polimerizar la tubulina (Lacey, 1990; Lacey y Gill, 1994). Los carbamatos de benzimidazol incluyen albendazol, un antihelmíntico de amplio espectro utilizado clínicamente para el tratamiento de varias infecciones parasitarias (Horton, 2000). Los presentes inventores han encontrado previamente que albendazol tiene un efecto anti-proliferativo en una amplia gama de líneas celulares de cáncer *in vitro* y en los cánceres en modelos animales y estudios clínicos (WO 02/076454).

35 El documento WO 02/067932 describe métodos para inducir la detención del crecimiento o la muerte de las células hiperproliferativas o tumorales que comprenden la administración de un derivado de benzimidazol, ya sea solo o junto con terapia génica dirigida al gen p53.

40 El documento WO 98/32440 describe un método para inhibir el crecimiento de tumores y cánceres mediante la administración de un agente quimioterapéutico, tal como un agente interactivo con el ADN, un antimetabolito, un agente interactivo con tubulina, asparaginasa o hidroxurea, para reducir la masa tumoral y administrar posteriormente un derivado de benzimidazol.

45 El documento WO 98/51304 describe una composición farmacéutica que inhibe el crecimiento de tumores y cánceres que comprende un fungicida benzimidazol.

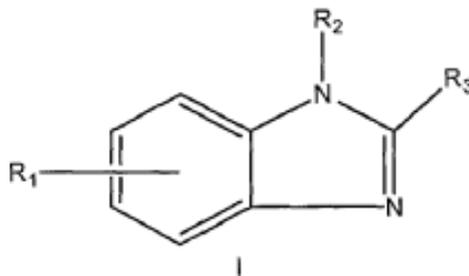
50 El documento WO 01/83457 describe un método para tratar el cáncer que comprende la administración de un carbamato de benzimidazol tetra-sustituido, ya sea solo o con otros agentes quimioterapéuticos o tratamientos contra el cáncer.

55 Como se divulga en la presente memoria, los presentes inventores han encontrado ahora sorprendentemente que las células cancerosas que son altamente resistentes a paclitaxel y parcialmente resistentes a vincristina y colchicina son de hecho hipersensibles a los efectos anti-proliferativos de albendazol. Además, albendazol potencia el efecto de paclitaxel en células de cáncer humano, tanto en líneas celulares sensibles a paclitaxel como resistentes a paclitaxel, de tal manera que utilizados en combinación estos fármacos tienen un efecto aditivo o sinérgico en la inhibición de la proliferación de las células cancerosas.

60 **Sumario de la invención**

65 Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una cantidad eficaz de al menos un taxoide y una cantidad eficaz de al menos un compuesto carbamato de benzimidazol de fórmula I mostrada a continuación para su

uso en un método para el tratamiento de un tumor de ovario en un sujeto;

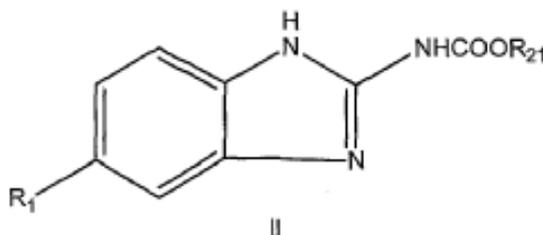


- 5 en la que R₁ se selecciona de H, alquilo sustituido o no sustituido, de cadena lineal o ramificada, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, -SR₇, -SOR₈, -SO₂R₉, -SCN, B'(CH₂)_nBR₁₀, -C(O)-R₁₁ o -OR₁₂, COOR₁₃, -NO₂, NR_{13a}COOR_{13b}, isotiocianato o -CN donde R₇ a R_{13b} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido, de cadena lineal o ramificada, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, B y B' se seleccionan
10 independientemente de O, S, S(O) o SO₂ y n es de 1 a 4;
R₂ se selecciona de H, o alquilo sustituido o no sustituido;
R₃ se selecciona de H, alquilo cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo heteroátomo(s) se selecciona de uno o más de O, S y/o N, -SR₁₄,
15 -OR₁₅, -SOR₁₆, -SO₂R₁₇, -SCN, -C(O)-R₁₈, -OR₁₉, NR₂₀COOR₂₁, en donde, R₁₅ a R₂₁ cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo o arilalquilo;

La sustitución R₁ puede ocurrir en la posición 5 o 6.

20

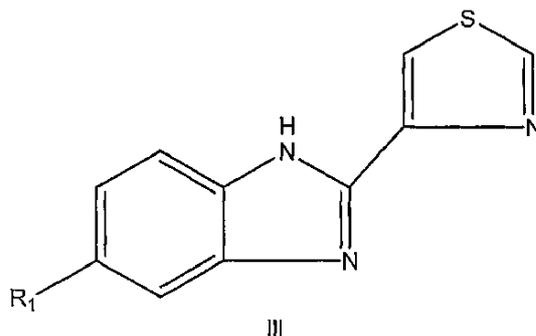
El compuesto carbamato de benzimidazol puede ser un compuesto de la Fórmula II:



- 25 en la que R₁ se selecciona de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, -SR₇, -SOR₈, -SO₂R₉, -SCN, B'(CH₂)_nBR₁₀, -C(O)-R₁₁ o -OR₁₂, COOR₁₃, -NO₂, NR_{13a}COOR_{13b}, isotiocianato o -CN donde R₇ a R_{13b} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, B y B' se seleccionan
30 independientemente de O, S, S(O) o SO₂ y n es de 1 a 4;
R₂₁ es H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo o arilalquilo.

El compuesto carbamato de benzimidazol puede ser un compuesto de la Fórmula III:

35



en la que R₁ se selecciona de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, -SR₇, -SOR₈, -SO₂R₉, -SCN,

B'(CH₂)_nBR₁₀, -C(O)-R₁₁ o -OR₁₂, COOR₁₃, -NO₂, NR_{13a}COOR_{13b}, isotiocianato o -CN donde R₇ a R_{13b} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, B y B' se seleccionan independientemente de O, S, S(O) o SO₂ y n es 1 a 4.

5 El compuesto carbamato de benzimidazol se puede seleccionar del grupo que consiste en albendazol, sulfóxido de albendazol, mebendazol, flubendazol, triclabendazol, oxfenbendazol, luxabendazol, cambendazol, oxiendazol, parbendazol, tiabendazol, cicloendazol, dribendazol, etibendazol y fenbendazol.

10 En una realización, el compuesto carbamato de benzimidazol es albendazol o un metabolito, derivado o análogo del mismo.

El taxoide puede ser paclitaxel, docataxel o un metabolito, derivado o análogo del mismo.

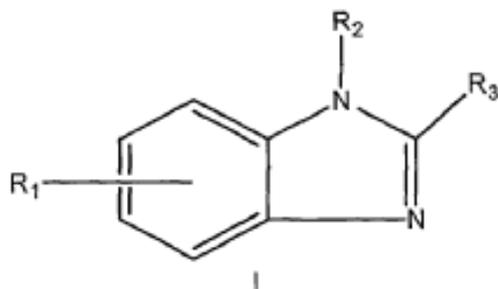
15 El tumor de ovario puede ser insensible al tratamiento con uno o más fármacos antimitóticos. El uno o más fármacos antimitóticos ováricos pueden ser seleccionados de un taxoide, un alcaloide de *Vinca* y un colchicinoide. En una realización, el tumor es un tumor insensible a taxoides. De acuerdo con esta realización, la cantidad de taxoide administrada puede ser una cantidad de otro modo ineficaz para tratar el tumor de ovario si se administra solo.

20 El taxoide y el compuesto carbamato de benzimidazol se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente. En consecuencia, el taxoide y el compuesto carbamato de benzimidazol pueden estar presentes en una sola composición farmacéutica o en composiciones separadas. El taxoide y el compuesto carbamato de benzimidazol se pueden administrar sistémicamente.

25 De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una cantidad eficaz de paclitaxel y una cantidad eficaz de albendazol para su uso en un método para el tratamiento de un tumor de ovario en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto.

30 El paclitaxel y el albendazol se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente. En consecuencia, el paclitaxel y el albendazol pueden estar presentes en una sola composición farmacéutica o en composiciones separadas. El taxoide y el compuesto carbamato de benzimidazol se pueden administrar sistémicamente. En un aspecto preferido de esta realización, el uso es para el tratamiento de un tumor de ovario insensible a taxoide en un sujeto, comprendiendo el método sistémicamente administrar al sujeto paclitaxel y una cantidad eficaz de albendazol. La cantidad de paclitaxel administrada puede ser una cantidad de otro modo ineficaz para tratar el tumor si se administra solo.

También se describe una composición farmacéutica que comprende al menos un taxoide y al menos un compuesto carbamato de benzimidazol de fórmula I:



40 en la que R₁ se selecciona de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, -SR₇, -SOR₈, -SO₂R₉, -SCN, B'(CH₂)_nBR₁₀, -C(O)-R₁₁ o -OR₁₂, COOR₁₃, -NO₂, NR_{13a}COOR_{13b}, isotiocianato o -CN donde R₇ a R_{13b} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, B y B' se seleccionan independientemente de O, S, S(O) o SO₂ y n es 1 a 4 ;

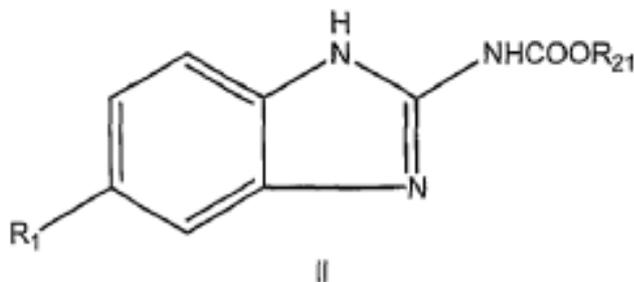
R₂ se selecciona de H, o alquilo sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros cuyo heteroátomo(s) se selecciona de uno o más de O, S y/o N, -SR₁₄, -OR₁₅, -SOR₁₆, -SO₂R₁₇, -SCN, -C(O)-R₁₈, -OR₁₉, NR₂₀COOR₂₁, donde R₁₅ a R₂₁ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, arilo o arilalquilo;

55 o un metabolito, derivado o análogo del mismo.

La sustitución R_1 puede ocurrir en la posición 5 o 6.

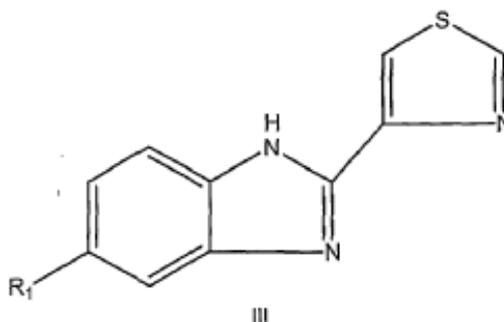
El compuesto carbamato de benzimidazol puede ser un compuesto de la Fórmula II:



5 en la que R_1 se selecciona de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, $-SR_7$, $-SOR_8$, $-SO_2R_9$, $-SCN$, $B'(CH_2)_nBR_{10}$, $-C(O)-R_{11}$ o $-OR_{12}$, $COOR_{13}$, $-NO_2$, $NR_{13a}COOR_{13b}$, isotiocianato o $-CN$ donde R_7 a R_{13b} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, B y B' se seleccionan independientemente de O, S, S(O) o SO_2 y n es de 1 a 4;

10 R_{21} es H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, arilo o arilalquilo.

15 El compuesto carbamato de benzimidazol puede ser un compuesto de la Fórmula III:



20 en la que R_1 se selecciona de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, $-SR_7$, $-SOR_8$, $-SO_2R_9$, $-SCN$, $B'(CH_2)_nBR_{10}$, $-C(O)-R_{11}$ o $-OR_{12}$, $COOR_{13}$, $-NO_2$, $NR_{13a}COOR_{13b}$, isotiocianato o $-CN$ donde R_7 a R_{13b} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, B y B' se seleccionan independientemente de O, S, S(O) o SO_2 y n es 1 a 4.

El compuesto carbamato de benzimidazol se puede seleccionar del grupo que consiste en albendazol, sulfóxido de albendazol, mebendazol, flubendazol, triclabendazol, oxfendazol, luxabendazol, cambendazol, oxibendazol, parbendazol, tiabendazol, ciclobendazol, dribendazol, etibendazol y fenbendazol.

En un caso, el compuesto carbamato de benzimidazol es albendazol o un metabolito, derivado o análogo del mismo.

El taxoide puede ser paclitaxel, docataxel o un metabolito, derivado o análogo del mismo.

35 La composición puede comprender además uno o más vehículos, adyuvantes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Se describe además una composición farmacéutica que comprende paclitaxel y albendazol.

40 La composición puede incluir uno o más vehículos, adyuvantes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de paclitaxel y albendazol para su uso en el tratamiento de un tumor de ovario.

45 El tumor de ovario puede ser insensible al tratamiento con uno o más fármacos antimetabólicos. El uno o más fármacos antimetabólicos se pueden seleccionar de un taxoide, un alcaloide de *Vinca* y un colchicinoide. En una realización, el

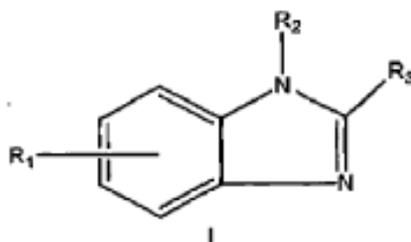
tumor de ovario es un tumor insensible a taxoide.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición para el tratamiento de un tumor de ovario insensible a taxoide en un sujeto, comprendiendo la composición paclitaxel y albendazol.

5 También se describe un método para el tratamiento de un tumor de ovario en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición de acuerdo con el tercero, cuarto o quinto aspecto.

10 Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un uso de al menos un taxoide y al menos un compuesto carbamato de benzimidazol de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un tumor de ovario en un sujeto.

15 También se describe un método para el tratamiento de un tumor de ovario en un sujeto, en el que el tumor es sensible a uno o más fármacos anti-mitóticos, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto carbamato de benzimidazol de fórmula I:



20 en la que R₁ se selecciona de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, arilalquilo, -SR₇, -SOR₈, -SO₂R₉, -SCN, B'(CH₂)_nBR₁₀, -C(O)-R₁₁ o -OR₁₂, COOR₁₃, -NO₂, NR_{13a}COOR_{13b}, isotiocianato o -CN donde R₇ a R_{13b} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, arilalquilo, B y B' se seleccionan independientemente de O, S, S(O) o SO₂ y n es de 1 a 4;

25 R₂ se selecciona de H, o alquilo sustituido o no sustituido;

30 R₃ se selecciona de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, arilalquilo, anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros cuyo heteroátomo(s) se selecciona de uno o más de O, S y/o N, -SR₁₄, -OR₁₅, -SOR₁₆, -SO₂R₁₇, -SCN, -C(O)-R₁₈, -OR₁₉, NR₂₀COOR₂₁, donde R₁₅ a R₂₁ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo o arilalquilo;

o un metabolito, derivado o análogo del mismo.

35 El tumor de ovario puede ser insensible a uno o más de un taxoide, un alcaloide de *Vinca* y un colchicinoide. El taxoide puede ser paclitaxel. El alcaloide de *Vinca* puede ser vincristina. El colchicinoide puede ser colchicina. En una realización, el tumor es insensible a al menos paclitaxel.

40 También se describe el uso de al menos un compuesto carbamato de benzimidazol de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un tumor insensible a al menos un fármaco anti-mitótico.

En los aspectos y realizaciones de la invención descrita anteriormente el sujeto es generalmente un ser humano.

45 También se contemplan dentro de los aspectos anteriores y realizaciones isómeros, incluyendo estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos de Fórmula I, II y III, así como las formas tautómeras de los mismos.

Definiciones

50 En el contexto de esta memoria, el término "que comprende" significa "que incluye principalmente, pero no necesariamente exclusivamente". Por otra parte, las variaciones de la palabra "comprendiendo", tales como "comprende" y "que comprende", tienen correspondientemente significados variados.

55 Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a cualquier y todos los usos que remedian un trastorno o síntomas, previenen el establecimiento de un trastorno o enfermedad, o de otra manera impiden, dificultan, retrasan o revierten la progresión de un trastorno o enfermedad u otros síntomas indeseables en cualquier modo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “cantidad eficaz” incluye dentro de su significado una cantidad no tóxica pero suficiente de un agente o compuesto para proporcionar el efecto deseado. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de factores tales como la especie a tratar, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la afección a tratar, el agente particular a administrar y el modo de administración y así sucesivamente. Por lo tanto, no es posible especificar una “cantidad eficaz” exacta. Sin embargo, para cualquier caso dado, una “cantidad eficaz” apropiada puede ser determinada por un experto normal en la técnica usando sólo experimentación de rutina.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “insensible” se refiere a un tumor o parte del mismo que es resistente, hasta cierto punto, al tratamiento con un agente terapéutico particular. El término “insensible”, por lo tanto, se utiliza para describir los tumores designados de otra manera como resistentes, por ejemplo resistentes a paclitaxel. Sin embargo, este término no se limita a los tumores que muestran niveles completos o incluso significativos de resistencia al agente terapéutico en cuestión, sino que más bien incluye dentro de su alcance los tumores que conservan la sensibilidad al agente pero que muestran una disminución de la sensibilidad al agente cuando se compara con tumores sensibles.

El término “alquilo” como se usa en la presente memoria, incluye dentro de su significado radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada, saturados, monovalentes.

El término “alqueno” como se usa en la presente memoria, incluye dentro de su significado, radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada, monovalentes que tienen al menos un doble enlace.

El término “arilo” como se usa en la presente memoria, incluye dentro de su significado radicales hidrocarbonados conjugados y condensados, polinucleares, sencillos, monovalentes.

Breve descripción de los dibujos

La presente invención se describirá ahora, a modo exclusivamente de ejemplo, con referencia a los siguientes dibujos:

Figura 1: Actividad citotóxica de albendazol y paclitaxel en la inhibición de la proliferación de células OVCAR-3 *in vitro*. **(A)** Inhibición de la respuesta en función de la dosis de la proliferación celular por albendazol solo. **(B)** Inhibición dependiente de la dosis de la proliferación por paclitaxel y la potenciación de este efecto cuando las células fueron co-incubadas con albendazol 0,25 μM . La proliferación celular se midió usando un ensayo de sulforrodamina B. Los resultados se presentan como el % de control (células tratadas con vehículo).

Figura 2: Actividad citotóxica de albendazol y paclitaxel en la inhibición de la proliferación de células SKOV-3 *in vitro*. **(A)** Inhibición de la respuesta en función de la dosis de la proliferación celular por albendazol solo. **(B)** Inhibición dependiente de la dosis de la proliferación por paclitaxel y la potenciación de este efecto cuando las células fueron co-incubadas con albendazol 0,25 μM . La proliferación celular se midió usando un ensayo de sulforrodamina B. Los resultados se presentan como el % de control (células tratadas con vehículo).

Figura 3: Actividad citotóxica de albendazol y paclitaxel en la inhibición de la proliferación de células 1A9 *in vitro*. **(A)** Inhibición de la respuesta en función de la dosis de la proliferación celular por albendazol solo. **(B)** Inhibición dependiente de la dosis de la proliferación por paclitaxel solo. **(C)** Efecto combinado de la incubación conjunta de células 1A9 con diferentes dosis de paclitaxel y albendazol 0,1 μM . La proliferación celular se midió usando un ensayo de sulforrodamina B. Los resultados se presentan como el % de control (células tratadas con vehículo).

Figura 4: Actividad citotóxica de albendazol y paclitaxel en la inhibición de la proliferación de células 1A9PTX22 *in vitro*. **(A)** Inhibición de la respuesta en función de la dosis de la proliferación celular por albendazol solo. **(B)** Inhibición dependiente de la dosis de la proliferación por paclitaxel solo. **(C)** Efecto combinado de la incubación conjunta de células 1A9 con diferentes dosis de paclitaxel y albendazol 0,1 μM . La proliferación celular se midió usando un ensayo de sulforrodamina B. Los resultados se presentan como el % de control (células tratadas con vehículo).

Figura 5: Actividad citotóxica de vincristina **(A)** y colchicina **(B)** en la inhibición de la proliferación de células 1A9 y 1A9PTX22 *in vitro*. Las concentraciones de vincristina **(A)** que se muestran son 0,1 nM, 0,5 nM, 1 nM, 5 nM, 10 nM, 50 nM y 100 nM. Las concentraciones de colchicina **(B)** que se muestran son 0,1 nM, 0,5 nM, 1 nM, 5 nM, 10 nM, 50 nM, 100 nM, 500 nM y 1000 nM. La proliferación celular se midió usando un ensayo de sulforrodamina B - el porcentaje de células vivas (crecimiento celular) se calculó definiendo la densidad óptica de las células no tratadas (control) como 100 %. Los valores representan la media \pm DE de 8 experimentos repetidos, cada uno se repite al menos dos veces.

Mejor modo de realizar la invención

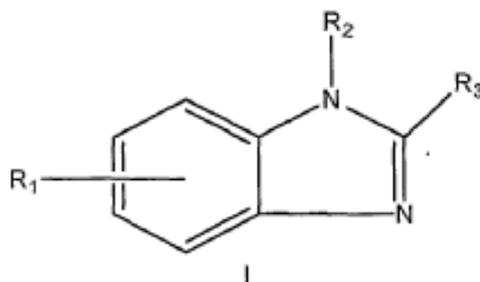
La toxicidad dependiente de la dosis y la resistencia son factores importantes que limitan la adopción y la eficacia del tratamiento de los pacientes con cáncer usando fármacos antimicóticos como paclitaxel. La estrategia de aumentar la dosis de paclitaxel para superar la resistencia simplemente exacerba los problemas de toxicidad de paclitaxel y la aparición de efectos secundarios, además de posiblemente favorecer también el desarrollo de una mayor resistencia a los medicamentos. Existe una clara necesidad de estrategias para maximizar los beneficios de paclitaxel y otros

taxoides, tratamientos de tumores para aumentar la eficacia del fármaco sin la necesidad de aumentar la dosis.

Como se divulga en la presente memoria, los presentes inventores han encontrado ahora que albendazol potencia el efecto de paclitaxel para inhibir la proliferación de células cancerosas humanas. El efecto se observa en células cancerosas humanas tanto sensibles a paclitaxel como resistentes a paclitaxel. Los inventores también han demostrado que las células tumorales resistentes a paclitaxel son hipersensibles a albendazol, un miembro de una clase diferente de agentes anti-tubulina. Este es un hallazgo particularmente sorprendente, ya que un experto en la materia esperaría que una célula resistente a un tipo de agente anti-tubulina sería igualmente resistente al otro. Los inventores han demostrado que esto no es necesariamente el caso.

Por consiguiente, en el contexto clínico la adición de albendazol a paclitaxel puede conducir a una reducción de la dosis de paclitaxel requerida para producir un efecto antitumoral. Además, en los tumores resistentes a paclitaxel, el uso de albendazol, ya sea en la presencia o ausencia de un régimen de tratamiento con paclitaxel puede conducir a la respuesta del tumor y, por lo tanto, a un efecto terapéutico beneficioso previamente inalcanzable. Como se ejemplifica en la presente memoria, generalmente en líneas celulares resistentes a paclitaxel se requiere un aumento de aproximadamente 50 veces en la concentración de paclitaxel para lograr una respuesta similar a la observada en las células sensibles a paclitaxel. Sin embargo, los inventores demuestran aquí que, en presencia de albendazol esta concentración de paclitaxel puede ser reducida en aproximadamente 25 a 50 veces para conseguir una respuesta similar a la observada en las células sensibles a paclitaxel. Es decir, la adición de albendazol a una dosis de otro modo ineficaz de paclitaxel puede producir una respuesta beneficiosa.

Por consiguiente, un aspecto de la presente invención proporciona una cantidad eficaz de al menos un taxoide y una cantidad eficaz de al menos un compuesto carbamato de benzimidazol de fórmula I: para su uso en un método para el tratamiento de un tumor de ovario en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto

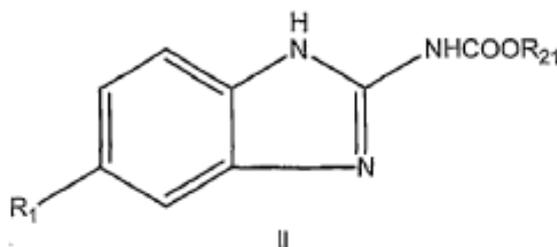


en la que R_1 se selecciona de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, $-SR_7$, $-SOR_8$, $-SO_2R_9$, $-SCN$, $B'(CH_2)_nBR_{10}$, $-C(O)-R_{11}$ o $-OR_{12}$, $COOR_{13}$, $-NO_2$, $NR_{13a}COOR_{13b}$, isotiocianato o $-CN$ donde R_7 a R_{13b} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, B y B' se seleccionan independientemente de O, S, S(O) o SO_2 y n es de 1 a 4;

R_2 se selecciona de H, o alquilo sustituido o no sustituido;

R_3 se selecciona de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros cuyo heteroátomo(s) se selecciona de uno o más de O, S y/o N, $-SR_{14}$, $-OR_{15}$, $-SOR_{16}$, $-SCN$, $-SO_2R_{17}$, $-C(O)-R_{18}$, $-OR_{19}$, $NR_{20}COOR_{21}$, donde R_{15} a R_{21} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo o arilalquilo.

Generalmente, el compuesto carbamato de benzimidazol es un compuesto de fórmula II

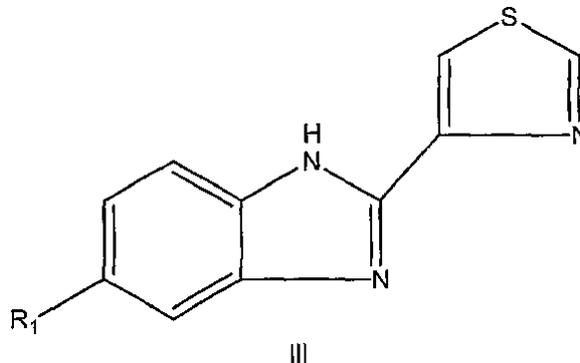


en la que R_1 se selecciona de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, $-SR_7$, $-SOR_8$, $-SO_2R_9$, $-SCN$, $B'(CH_2)_nBR_{10}$, $-C(O)-R_{11}$ o $-OR_{12}$, $COOR_{13}$, $-NO_2$, $NR_{13a}COOR_{13b}$, isotiocianato o $-CN$ donde R_7 a R_{13b} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, B y B' se seleccionan

independientemente de O, S, S(O) o SO₂ y n es de 1 a 4;

R₂₁ es H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alquenilo, alquenilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo o arilalquilo,

5 o de fórmula III



10 en la que R₁ se selecciona de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alquenilo, alquenilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, arilalquilo, -SR₇, -SOR₈, -SO₂R₉, -SCN, B'(CH₂)_nBR₁₀, -C(O)-R₁₁ o -OR₁₂, COOR₁₃, -NO₂, NR_{13a}COOR_{13b}, isotiocianato o -CN donde R₇ a R_{13b} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, alquenilo, alquenilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, arilalquilo, B y B' se seleccionan independientemente de O, S, S(O) o SO₂ y n es 1 a 4.

15 Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que pueden existir isómeros, incluyendo estereoisómeros e isómeros geométricos, de los compuestos carbamato de benzimidazol descritos anteriormente y el uso de tales isómeros se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Además, también se contempla el uso de las formas tautómeras de los compuestos anteriores. Por ejemplo puede existir el grupo benzimidazol sustituido en varias formas tautómeras, incluyendo donde el sustituyente R₁ es uno cualquiera de las posiciones 4 a 7.

20 Como se divulga en la presente memoria, los inventores también han encontrado que las células cancerosas altamente resistentes a paclitaxel y parcialmente resistentes a vincristina y colchicina son hipersensibles a los efectos anti-proliferativos de albendazol. Esto abre vías previamente no existentes para el tratamiento de tumores resistentes o insensibles a los fármacos anti-mitóticos mediante el uso de carbamatos de benzimidazol como albendazol. En la actualidad, la resistencia se combate aumentando la dosis del agente al que se ha desarrollado resistencia, aumentando así el riesgo de efectos secundarios tales como toxicidad y que lleva al desarrollo de una mayor resistencia y el fracaso de la terapia. La aplicación clínica de los carbamatos de benzimidazol en el tratamiento de tumores resistentes a fármacos tales como paclitaxel supera estas deficiencias inherentes en el enfoque de la técnica anterior.

30 Por consiguiente, en un aspecto de la presente invención, el tumor de ovario es insensible a uno o más fármacos anti-mitóticos. Por ejemplo, el tumor puede mostrar resistencia completa o parcial a uno o más de los siguientes: taxanos, alcaloides de *Vinca* y colchicinoides o derivados o análogos de los mismos.

35 El albendazol o un metabolito, derivado o análogo del mismo (tales como sulfóxido de albendazol o sulfona albendazol) es un carbamato de benzimidazol particularmente útil en los usos y composiciones de la presente invención. Sin embargo, se apreciará fácilmente por los expertos en la materia que también se pueden emplear otros carbamatos de benzimidazol. Por ejemplo, otros carbamatos de benzimidazol adecuados incluyen, pero no se limitan a, mebendazol, flubendazol, triclabendazol, oxfendazol, luxabendazol, cambendazol, oxbendazol, parbendazol, tiabendazol, ciclobendazol, dribendazol, etibendazol y fenbendazol.

45 Generalmente, en los usos y composiciones descritos en la presente memoria que emplean el uso de taxoides, el taxoide es paclitaxel o un metabolito, derivado o análogo del mismo, o doclitaxel o un metabolito, derivado o análogo del mismo. Sin embargo, se apreciará fácilmente por los expertos en la materia que también se pueden emplear otros taxoides. Por ejemplo, actualmente están en fase experimental o en ensayo clínico un gran número de derivados de paclitaxel.

50 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un taxoide y al menos un compuesto carbamato de benzimidazol de fórmula I para su uso de acuerdo con los métodos de la invención.

Se apreciará fácilmente por los expertos en la materia que de acuerdo con los usos de la presente invención, cada componente de la combinación se puede administrar al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden, o en momentos diferentes, de manera que se proporcione el efecto terapéutico deseado. Cuando se administran por

separado, puede ser preferible que los componentes se administren por la misma vía de administración, aunque no es necesario que esto sea así. Alternativamente, los componentes pueden formularse juntos en una sola unidad de dosificación como un producto de combinación.

- 5 Los usos de la presente invención pueden comprender además la administración de uno o más corticosteroides y/o antihistamínicos (tales como difenhidramina), por ejemplo como un pre-tratamiento, para contrarrestar el riesgo de que el paciente tenga una reacción adversa al taxoide. Del mismo modo, los usos de la invención pueden comprender la administración de uno o más potenciadores del efecto del taxoide y/o compuesto carbamato de benzimidazol en el tumor a tratar. Tal administración puede ser concomitante con la administración de cualquiera o
10 ambos del taxoide y el compuesto carbamato de benzimidazol. Por ejemplo, un potenciador adecuado de los carbamatos de benzimidazol es una isoquinolina como praziquantel.

Tumores

- 15 Los tumores que pueden tratarse incluyen el de hígado, colorrectal, pulmón, pulmón microcítico, mama, próstata, pancreático, renal, gástrico, endometrial, esófago, tumores de cabeza o cuello, carcinomatosis peritoneal, leucemia, linfomas, sarcomas o metástasis secundarias de los mismos.

Además, los expertos en la materia apreciarán que la presente invención encuentra particular aplicación en el
20 tratamiento de tumores resistentes a taxoides, tales como los tumores resistentes a paclitaxel, así como los tumores resistentes al tratamiento con alcaloides de *Vinca* o colchicinoides.

Composiciones y vías de administración

- 25 De acuerdo con los usos de la presente invención, los compuestos y composiciones se pueden administrar por cualquier vía adecuada, ya sea por vía sistémica, regional o localmente. La ruta de administración particular para ser utilizada en cualquier circunstancia dada dependerá de varios factores, incluyendo la naturaleza del tumor a tratar, la gravedad y la extensión del tumor, la dosis requerida de los compuestos particulares a ser producidos y los efectos secundarios potenciales de los compuestos.

30 Por ejemplo, en circunstancias en las que se requiere que las concentraciones adecuadas de los compuestos deseados se administren directamente al sitio en el cuerpo a tratar, la administración puede ser regional en lugar de sistémica. La administración regional proporciona la capacidad de administrar concentraciones locales muy altas de los compuestos deseados en el sitio requerido y, por lo tanto, es adecuado para lograr el efecto terapéutico o
35 preventivo deseado evitando al mismo tiempo la exposición de los otros órganos del cuerpo a los compuestos y, por lo tanto, potencialmente reduciendo los efectos secundarios.

A modo de ejemplo, la administración de acuerdo con realizaciones de la invención se puede conseguir mediante cualquier ruta estándar, incluyendo intracavitaria, intravesical, intramuscular, intraarterial, intravenosa, subcutánea,
40 tópica u oral. La administración intracavitaria puede ser intraperitoneal o intrapleural. En realizaciones particulares, la administración puede ser mediante infusión intravenosa o intraperitoneal.

En general, las composiciones adecuadas se pueden preparar de acuerdo con métodos que son conocidos por los expertos en la materia y pueden incluir diluyentes, adyuvantes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los
45 diluyentes, adyuvantes y excipientes deben ser "aceptables" en términos de ser compatibles con los otros componentes de la composición y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

Ejemplos de diluyentes farmacéuticamente aceptables son agua desmineralizada o destilada; solución salina; aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón,
50 aceite de maíz, aceites de sésamo, como aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de maní o aceite de coco; aceites de silicona, incluidos polisiloxanos, tales como polisiloxano de metilo, polisiloxano de fenilo y polisiloxano de metilfenilo; siliconas volátiles; aceites minerales tales como parafina líquida, parafina blanda o escualeno; derivados de celulosa tales como metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o hidroxipropilmetilcelulosa; alcanoles inferiores, por ejemplo, etanol o iso-propanol; aralcanoles inferiores; polialquilenglicoles inferiores o alquilenglicoles inferiores, por ejemplo, polietilenglicol, polipropilenglicol, etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol o glicerina; ésteres de ácidos grasos, tales como palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo u oleato de etilo; polivinilpirrolidona; agar; carragenina; goma de tragacanto o goma de acacia y vaselina. Generalmente, el vehículo o
55 vehículos constituirán del 1 % al 99,9 % en peso de las composiciones.

60 Para la administración como una solución o suspensión inyectable, diluyentes o vehículos parenteralmente aceptables no tóxicos pueden incluir, solución de Ringer, triglicérido de cadena media (MCT), solución salina isotónica, solución salina tamponada con fosfato, etanol y 1,2 propilenglicol. Por ejemplo, un vehículo comúnmente utilizado o vehículo para paclitaxel es Cremaphor EL. Paclitaxel se prepara generalmente en 50 % de Cremaphor EL
65 y 50 % de etanol.

Algunos ejemplos de vehículos, diluyentes, excipientes y adyuvantes adecuados para uso oral incluyen aceite de cacahuete, parafina líquida, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, goma de acacia, goma de tragacanto, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, gelatina y lecitina. Además, estas formulaciones orales pueden contener agentes aromatizantes y colorantes adecuados. Cuando se utiliza en forma de cápsula, las cápsulas pueden estar recubiertas con compuestos tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, que retrasan la disgregación.

Los adyuvantes incluyen generalmente emolientes, emulsionantes, agentes espesantes, conservantes, bactericidas y agentes tampón.

Las formas sólidas para administración oral pueden contener aglutinantes aceptables en la práctica farmacéutica humana y veterinaria, edulcorantes, agentes disgregantes, diluyentes, aromatizantes, agentes de recubrimiento, conservantes, lubricantes y/o agentes retardadores. Aglutinantes adecuados incluyen goma de acacia, gelatina, almidón de maíz, goma de tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polietilenglicol. Edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, lactosa, glucosa, aspartamo o sacarina. Agentes disgregantes adecuados incluyen almidón de maíz, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma guar, goma de xantano, bentonita, ácido algínico o agar. Diluyentes adecuados incluyen lactosa, sorbitol, manitol, dextrosa, caolín, celulosa, carbonato de calcio, silicato de calcio o fosfato dicálcico. Agentes saborizantes adecuados incluyen aceite de menta, aceite de gaulteria, cereza, naranja o frambuesa. Agentes de recubrimiento adecuados incluyen polímeros o copolímeros de ácido acrílico y/o ácido metacrílico y/o sus ésteres, ceras, alcoholes grasos, zeína, goma laca o gluten. Conservantes adecuados incluyen benzoato de sodio, vitamina E, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, metilparabeno, propilparabeno o bisulfito de sodio. Lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, oleato sódico, cloruro sódico o talco. Agentes retardantes adecuados incluyen monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formas líquidas para administración oral pueden contener, además de los agentes anteriores, un vehículo líquido. Vehículos líquidos adecuados incluyen agua, aceites tales como aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de maní, aceite de coco, parafina líquida, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, etanol, propanol, isopropanol, glicerol, alcoholes grasos, triglicéridos o mezclas de los mismos.

Las suspensiones para administración oral pueden comprender además agentes dispersantes y/o agentes de suspensión. Agentes de suspensión adecuados incluyen carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato sódico o alcohol de acetilo. Agentes dispersantes adecuados incluyen lecitina, ésteres de polioxietileno de ácidos grasos tales como ácido esteárico, mono-oleato o di-oleato, estearato o laurato de sorbitol polioxietileno, mono-oleato o di-oleato, estearato o laurato de sorbitán polioxietileno y similares.

Las emulsiones para administración oral pueden comprender además uno o más agentes emulsionantes. Agentes emulsionantes adecuados incluyen agentes dispersantes como se ha ejemplificado anteriormente o gomas naturales tales como goma guar, goma de acacia o goma de tragacanto.

Los métodos para preparar composiciones parenteralmente administrables son evidentes para los expertos en la materia y se describen en más detalle en, por ejemplo, Pharmaceutical Science de Remington, 15ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa.

La composición puede incorporar cualquier agente tensioactivo adecuado tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico tal como ésteres de sorbitán o derivados polioxietileno de los mismos. También se pueden incluir agentes de suspensión tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices silíceas y otros componentes tales como lanolina.

Las composiciones también pueden administrarse en forma de liposomas. Los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas y están formados por cristales líquidos monolamelares o multilamelares hidratados que se dispersan en un medio acuoso. Cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas se puede utilizar. Las composiciones en forma de liposomas pueden contener estabilizadores, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica, y en relación con esto se hace referencia específica a: Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), p. 33 y siguientes.

El nivel de dosis eficaz del compuesto administrado para cualquier sujeto particular dependerá de varios factores incluyendo: el tipo de tumor que se está tratando y el estadio del tumor; la actividad del compuesto empleado; la composición empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración; la vía de administración; la tasa de secuestro de compuestos; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el tratamiento, junto con otros factores relacionados bien conocidos en la medicina. Un experto en la materia sería capaz, mediante experimentación rutinaria, de determinar qué dosis eficaz, no tóxica

se requeriría para tratar trastornos aplicables. Estos se determinarán más frecuentemente sobre una base individual.

Para las composiciones de la presente invención, el taxoide puede estar presente en la composición en una concentración de al menos aproximadamente 1 pM. La concentración del taxoide en la composición puede ser de aproximadamente 1 pM a aproximadamente 50 nM, de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 10 nM, de aproximadamente 0,05 nM a aproximadamente 5 nM o de aproximadamente 0,1 nM a aproximadamente 1 nM.

El compuesto carbamato de benzimidazol puede estar presente en la composición en una concentración de al menos aproximadamente 0,005 μM . La concentración de carbamato de benzimidazol en la composición puede ser de aproximadamente 0,005 μM a aproximadamente 10 μM , de aproximadamente 0,01 μM a aproximadamente 1 μM , de aproximadamente 0,1 μM a aproximadamente 0,5 μM o de aproximadamente 0,1 μM a aproximadamente 0,25 μM .

En general, se espera que una dosificación eficaz de una composición para administración a un paciente esté en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 150 mg por kg de peso corporal por 24 horas; generalmente, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 150 mg por kg de peso corporal por 24 horas; aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por 24 horas; aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por 24 horas o aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por 24 horas. Más generalmente, se espera que un intervalo de dosis efectiva esté en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal por 24 horas.

Alternativamente, una dosificación eficaz puede ser de hasta aproximadamente 5.000 mg/m^2 . Generalmente, se espera que una dosificación eficaz esté en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 5.000 mg/m^2 , generalmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 2.500 mg/m^2 , aproximadamente 25 a aproximadamente 2.000 mg/m^2 , aproximadamente 50 a aproximadamente 1.500 mg/m^2 , aproximadamente 50 a aproximadamente 1.000 mg/m^2 o aproximadamente 75 a aproximadamente 600 mg/m^2 .

Además, será evidente para un experto normal en la técnica que la cantidad óptima y el espaciamiento de las dosis individuales se determinen según la naturaleza y extensión del trastorno a tratar, la forma, vía y sitio de administración y la naturaleza del individuo particular que se trata. Además, dichas condiciones óptimas pueden determinarse por técnicas convencionales.

También será evidente para un experto ordinario en la materia que el curso óptimo de tratamiento, tal como, el número de dosis de la composición dada por día para un número definido de días, puede determinarse por los expertos en la materia usando ensayos convencionales de determinación de tratamiento.

La presente invención se describirá ahora además con mayor detalle por referencia a los siguientes ejemplos específicos.

Ejemplos

Ejemplo 1- Administración de paclitaxel y albendazol a células de carcinoma de ovario humano

Se utilizaron las líneas celulares de carcinoma de ovario humano OVCAR-3, SKOV-3, 1A9 y 1A9PTX22. Las células OVCAR-3 y SKOV-3 se obtuvieron de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) y se mantuvieron en medio RPMI y medio McCoy5A respectivamente, de acuerdo a las instrucciones de la ATCC. 1A9 es un clon de la línea celular de carcinoma de ovario humano, A2780 (Sackett *et al.*, 1997). 1A9PTX22 es un subclón resistente a paclitaxel de células 1A9, aislado como un clon individual en un solo paso de selección mediante la exposición de las células 1A9 a 5 ng/ml de paclitaxel en presencia de 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de verapamilo, un antagonista de Pgp (Giannakakou *et al.*, 1997). Las células se mantuvieron en 15 ng/ml de paclitaxel y 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de verapamilo continuamente.

Se usó el ensayo colorimétrico de sulforrodamina B (SRB) para estudiar el efecto de albendazol, paclitaxel o su combinación sobre la citotoxicidad de células tumorales *in vitro*.

Las células se recogieron a partir de cultivos en fase exponencial mediante tripsinización, se contaron y se sembraron en placas de 96 pocillos. Las densidades de siembra óptimas para cada línea celular se determinaron para asegurar un crecimiento exponencial durante un ensayo de 5 días. Las densidades de siembra fueron 5.000, 1.000, 400 y 3.500 células por pocillo para las células OVCAR-3, SKOV-3, 1A9 y 1A9PTX22, respectivamente. Las células sembradas en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos se trataron con 100 μl de medio de cultivo celular que contiene diversas concentraciones de albendazol, paclitaxel o una combinación de los dos. Tanto albendazol como paclitaxel se prepararon originalmente en etanol absoluto y posteriormente se diluyeron con medio de cultivo celular para dar las concentraciones de fármaco deseadas con una concentración final de etanol al 1 %. Los medios de tratamiento fueron reemplazados en días alternos. Al final del período de tratamiento (5 días), los pocillos se sometieron a ensayo para determinar el contenido de proteína celular. El ensayo SRB se realizó de acuerdo con el método descrito por Skehan *et al.* (1990) y Papazisis *et al.* (1997), con modificaciones menores. El medio de cultivo

se aspiró antes de la fijación de las células mediante la adición de 100 µl de ácido tricloroacético frío al 10 %. Después de una hora de incubación a 4 °C, las células se lavaron cinco veces con agua. Las células fueron teñidas a continuación con 200 µl de SRB al 0,4 %, se disolvieron en ácido acético al 1 % durante al menos 15 min y posteriormente se lavaron cuatro veces con ácido acético al 1 % para eliminar la tinción no unida. Las placas se dejaron secar a temperatura ambiente y la tinción de proteína unida se solubilizó con 100 µl de base Tris [tris (hidroximetil)aminometano]] no tamponada 10 mM antes de la lectura de la densidad óptica (DO) a 570 nm.

Para cada una de las cuatro líneas celulares utilizadas en este estudio, la sensibilidad de cada línea se probó inicialmente mediante la incubación de las células con diversas concentraciones de albendazol o paclitaxel durante 5 días. El ensayo SRB se llevó a cabo al final del período de tratamiento para determinar la respuesta celular al tratamiento farmacológico.

Los datos de las células OVCAR-3 se presentan en la Figura 1, donde se representa la respuesta a diferentes dosis de albendazol en la Figura 1A y la respuesta a diversas dosis de paclitaxel solo o en combinación con albendazol (0,25 µM) se presenta en la Figura 1B. Como puede verse en la Figura 1B, la adición de 0,25 µM de albendazol al medio de incubación que contiene paclitaxel condujo a una detención completa de la proliferación celular.

Las células SKOV-3 (Figura 2A y 2B) respondieron al albendazol, paclitaxel o a la combinación de una manera similar. Una inhibición de la respuesta en función de la dosis de la proliferación celular por paclitaxel se veía drásticamente potenciada tras la co-incubación con albendazol. El tratamiento de estas células con 0,01 nM de paclitaxel solo condujo a la inhibición del 14,5 % de la proliferación celular y con 0,25 µM de albendazol solo a una reducción de 48,4 %. Tras la co-incubación con paclitaxel (0,01 nM) y albendazol (0,25 µM) hubo una reducción del 69,4 % en la proliferación celular ($p < 0,001$ en comparación con paclitaxel solo).

Este efecto inhibitorio fue más intenso en las células 1A9 (Figura 3), donde el tratamiento con una concentración baja de albendazol 0,1 µM solo (Figura 3A) o el tratamiento con 0,1 nM de paclitaxel solo (Figura 3B) condujo a 11,8 % y 21,8 % de inhibición, respectivamente. La co-incubación de las células con los dos fármacos a estas concentraciones condujo a un 87,7 % de inhibición de la proliferación ($p < 0,001$) (Figura 3C).

El tratamiento de 1A9PTX22, un sub-línea de 1A9 resistente a paclitaxel, con varias concentraciones de albendazol reveló por un lado la sensibilidad adicional de estas células al albendazol (Figura 4A) y confirmó por otro lado la naturaleza de las células resistentes a paclitaxel (Figura 4B). De estos resultados se puede observar que, en comparación con la línea parental (1A9), la sub-línea de 1A9PTX22 resistente a paclitaxel es aún más sensible a albendazol. La adición de una concentración baja (0,1 M) de albendazol al medio que contenía varias concentraciones de paclitaxel tuvo un efecto drástico sobre la proliferación celular (Figura 4C). Considerando que la proliferación celular no se vio afectada por la adición de 1,0 nM o 5,0 nM de paclitaxel solo, a las mismas concentraciones de paclitaxel, la co-incubación con albendazol (0,1 µM) condujo al 79,1 % de inhibición la proliferación celular a 1,0 nM de paclitaxel y al 99,1 % de inhibición de la proliferación celular a 5,0 nM de paclitaxel. El tratamiento con albendazol solo a 0,1 µM tenía un efecto inhibitorio del 53 % sobre la proliferación de estas células.

Ejemplo 2 - Resistencia cruzada en la línea celular resistente a paclitaxel

Los taxoides, como paclitaxel, son una clase de medicamentos antimicóticos que se dirigen a la tubulina. Una clase bien caracterizada de fármacos de unión a tubulina son los alcaloides de *Vinca*, ejemplificados por vincristina, vinblastina y vinorelbina. Los alcaloides de *Vinca* interfieren con la capacidad de las células para formar correctamente el huso mitótico mediante la prevención de la polimerización normal de los microtúbulos. Tienen importancia en el tratamiento de la leucemia, los linfomas, el cáncer de pulmón microcítico y otros tumores malignos. Una tercera clase de fármacos anti-tubulina, ejemplificados por la colchicina, está comprendida por una colección estructuralmente diversa de moléculas pequeñas que están relacionadas por el hecho de que todas se unen a un sitio común en la tubulina conocido como el sitio de la colchicina y previenen la polimerización normal de los microtúbulos.

Como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1, los presentes inventores han demostrado que la línea celular resistente a paclitaxel 1A9PTX22 muestra un aumento de la sensibilidad a los efectos antiproliferativos de albendazol en comparación con la línea parental sensible paclitaxel 1A9. Para investigar las propiedades de las células 1A9PTX22, los inventores investigaron además el nivel de sensibilidad de estas células a los representantes de otras dos clases de fármacos antimicóticos, concretamente, vincristina y colchicina.

Células 1A9 y 1A9PTX22 sembradas en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos fueron tratadas con 100 µl de medio de cultivo celular que contiene diversas concentraciones de vincristina y colchicina durante 72 horas y los ensayos de SRB se llevaron a cabo como se describe anteriormente. En cuanto a paclitaxel (véase el Ejemplo 1), tanto vincristina como colchicina se prepararon originalmente en etanol absoluto y, posteriormente, se diluyeron con medio de cultivo celular para dar las concentraciones de fármaco deseadas con una concentración final de etanol de 1 %. Los resultados se ilustran en las Figuras 5A (vincristina) y 5B (colchicina). El grado de sensibilidad de las células 1A9PTX22 tanto a vincristina como colchicina se reduce significativamente cuando se compara con la de la línea celular parental 1A9. La resistencia parcial de 1A9PTX22 es evidente para vincristina en concentraciones de 5

nM y superiores y para colchicina a 100 nM y superiores ($p < 0,001$).

Ejemplo 3 - Composiciones para tratamiento

5 De acuerdo con el mejor modo de realización de la invención proporcionada en la presente memoria, las composiciones preferidas específicas se describen a continuación. Lo siguiente se debe interpretar como ejemplos meramente ilustrativos de composiciones y no como una limitación del alcance de la presente invención en modo alguno.

10 **Ejemplo 3(A) - Composición para administración parenteral**

Una composición para inyección parenteral podría prepararse para contener 0,05 mg a 5 g de albendazol y 0,05 mg a 5 g de paclitaxel en 10 ml a 2 litros de carboximetilcelulosa 0,1-10 %.

15 De manera similar, una composición para infusión intravenosa puede comprender 250 ml de solución de Ringer estéril y de 0,05 mg a 5 g de albendazol y 0,05 mg a 5 g de paclitaxel.

Ejemplo 3 (B) - Composición para administración oral

20 Una composición de un agente adecuado en forma de una cápsula se puede preparar llenando una cápsula de gelatina dura de dos piezas estándar con 500 mg de albendazol, en forma de polvo, 500 mg de paclitaxel, 100 mg de lactosa, 35 mg de talco y 10 mg de estearato de magnesio.

Referencias

25 Giannakakou, P., Sackett, D. L., Kang, Y. K., Zhan, Z., Buters, J. T., Fojo, T., and Poruchynsky, M. S. Paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells have mutant beta-tubulins that exhibit impaired paclitaxel-driven polymerization. *Journal of Biological Chemistry*, 272: 17118-17125, 1997.

Horton, J. Albendazole: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans. *Parasitology*, 121, 2000.

30 Lacey, E. Mode of action of benzimidazoles. *Parasitol. Today*, 6:112-115, 1990.

Lacey, E. and Gill, J. H. Biochemistry of benzimidazole resistance. *Acta Tropica*, 56: 245-262, 1994.

Markman, M. Management of toxicities associated with the administration of taxanes. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2:141-146, 2003.

35 Mekhail, T. M. and Markman, M. Paclitaxel in cancer therapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 3: 755-766, 2002.

Papazisis, K. T., Geromichalos, G. D., Dimitriadis, K. A., and Kortsaris, A. H. Optimization of the sulforhodamine B colorimetric assay. *Journal of Immunological Methods*, 208: 151-158, 1997.

Sackett, D. L., Giannakakou, P., Poruchynsky, M., and Fojo, A. Tubulin from paclitaxel-resistant cells as a probe for novel antimicrotubule agents. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology*, 40: 228-232, 1997.

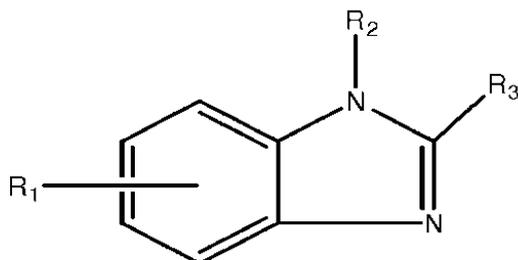
40 Skehan, P., Storeng, R., Scudiero, D., Monks, A., McMahon, J., Vistica, D., Warren, J. T., Bokesch, H., Kenney, S., and Boyd, M. R. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. *Journal of the National Cancer Institute*, 82:1107-1112, 1990.

Yamazaki, S., Sekine, I., and Saijo, N. [Paclitaxel (taxol): a review of its antitumour activity and toxicity in clinical studies]. *Gan to Kagaku Ryoho [Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy]*, 25: 605-615, 1998.

45

REIVINDICACIONES

1. Al menos un taxoide en una cantidad efectiva y al menos un compuesto carbamato de benzimidazol de fórmula I:



I

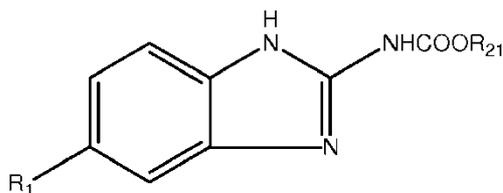
5 en la que R₁ se selecciona de H, alquilo sustituido o no sustituido, de cadena lineal o ramificada, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, -SR₇, -SOR₈, -SO₂R₉, -SCN, B'(CH₂)_nBR₁₀, -C(O)-R₁₁ o -OR₁₂, COOR₁₃, -NO₂, NR_{13a}COOR_{13b}, isotiocianato o -CN donde R₇ a R_{13b} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido, de cadena lineal o ramificada, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, B y B' se seleccionan independientemente de O, S, S(O) o SO₂ y n es de 1 a 4;

10 R₂ se selecciona de H o alquilo sustituido o no sustituido;
 15 R₃ se selecciona de H, alquilo sustituido o no sustituido, de cadena lineal o ramificada, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo(s) heteroátomo(s) se selecciona(n) de uno o más de O, S y/o N, -SR₁₄, -OR₁₅, -SOR₁₆, -SO₂R₁₇, -SCN, -C(O)-R₁₈, -OR₁₉, NR₂₀COOR₂₁, en donde R₁₅ a R₂₁ cada uno se selecciona independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido, de cadena lineal o ramificada, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo o arilalquilo;

20 en una cantidad efectiva para su uso en el tratamiento de un tumor de ovario en un sujeto.

2. El taxoide y carbamato de benzimidazol para el uso de la reivindicación 1 en el que la sustitución R₁ ocurre en las posiciones 5 o 6.

25 3. El taxoide y carbamato de benzimidazol para el uso de las reivindicaciones 1 o 2 en el que el compuesto carbamato de benzimidazol es un compuesto de Fórmula II:

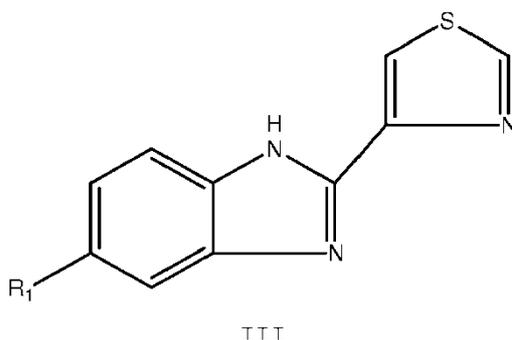


II

30 en la que R₁ se selecciona de H, alquilo sustituido o no sustituido, de cadena lineal o ramificada, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, -SR₇, -SOR₈, -SO₂R₉, -SCN, B'(CH₂)_nBR₁₀, -C(O)-R₁₁ o -OR₁₂, COOR₁₃, -NO₂, NR_{13a}COOR_{13b}, isotiocianato o -CN donde R₇ a R_{13b} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido, de cadena lineal o ramificada, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo, arilalquilo, B y B' se seleccionan independientemente de O, S, S(O) o SO₂ y n es de 1 a 4;

35 R₂₁ es H, alquilo sustituido o no sustituido, de cadena lineal o ramificada, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilquilo, cicloalquenalquilo, arilo o arilalquilo.

40 4. El taxoide y carbamato de benzimidazol para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el compuesto carbamato de benzimidazol es un compuesto de Fórmula III:



- 5 en la que R_1 se selecciona de H, alquilo sustituido o no sustituido, de cadena lineal o ramificada, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, arilalquilo, $-SR_7$, $-SOR_8$, $-SO_2R_9$, $-SCN$, $B'(CH_2)_nBR_{10}$, $-C(O)-R_{11}$ o $-OR_{12}$, $COOR_{13}$, $-NO_2$, $NR_{13a}COOR_{13b}$, isotiocianato o $-CN$ donde R_7 a R_{13b} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo sustituido o no sustituido, de cadena lineal o ramificada, alqueno, alquenalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, arilalquilo, B y B' se seleccionan independientemente de O, S, S(O) o SO_2 y n es 1 a 4.
- 10 5. El taxoide y carbamato de benzimidazol para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que el compuesto carbamato de benzimidazol se selecciona del grupo que consiste en albendazol, sulfóxido de albendazol, mebendazol, flubendazol, triclabendazol, oxfenbendazol, luxabendazol, cambendazol, oxibendazol, parbendazol, tiabendazol, ciclobendazol, dribendazol, etibendazol y fenbendazol.
- 15 6. El taxoide y carbamato de benzimidazol para el uso de la reivindicación 5 en el que el compuesto carbamato de benzimidazol es albendazol.
7. El taxoide y carbamato de benzimidazol para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que el taxoide es paclitaxel o docataxel.
- 20 8. El taxoide y carbamato de benzimidazol para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que el tumor de ovario es insensible al tratamiento con uno o más fármacos antimitóticos.
- 25 9. El taxoide y carbamato de benzimidazol para el uso de la reivindicación 8 en el que los uno o más fármacos antimitóticos se seleccionan de un taxoide, un alcaloide de *Vinca* y un colchicinoide.
10. El taxoide y carbamato de benzimidazol para el uso de la reivindicación 8 en el que el tumor de ovario es un tumor insensible a taxoide.
- 30 11. El taxoide y carbamato de benzimidazol para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que el taxoide y el compuesto carbamato de benzimidazol se administran de manera simultánea, secuencial o sistemática.
12. Paclitaxel y albendazol, respectivamente en una cantidad eficaz, para su uso en el tratamiento de un tumor de ovario en un sujeto.
- 35 13. Paclitaxel y albendazol para el uso de la reivindicación 12, en el que el tratamiento es de un tumor de ovario insensible a taxoide en un sujeto y en el que el método comprende la administración sistémica de paclitaxel y una cantidad eficaz de albendazol.
- 40 14. Paclitaxel y albendazol para el uso de la reivindicación 13 en el que el paclitaxel se administra en una cantidad ineficaz para tratar el tumor de ovario si se administra solo.
15. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de paclitaxel y albendazol para su uso en el tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14.
- 45 16. La composición de la reivindicación 15 que comprende además uno o más vehículos, adyuvantes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 50 17. La composición de las reivindicaciones 15 o 16 en la que el tumor de ovario es insensible al tratamiento con uno o más fármacos antimitóticos, opcionalmente en la que los uno o más fármacos antimitóticos se seleccionan de un taxoide, un alcaloide de *Vinca* y colchicina.

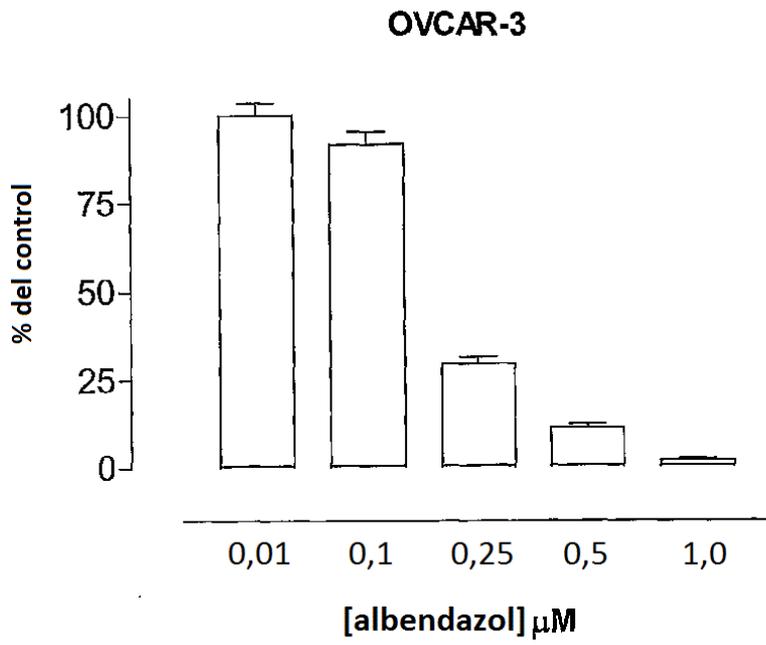
18. La composición de la reivindicación 17 en la que el tumor de ovario es un tumor de ovario insensible a taxoide.

19. Una composición para uso en el tratamiento de un tumor de ovario insensible a taxoide en un sujeto, comprendiendo la composición paclitaxel y albendazol.

5

20. Al menos un carbamato de benzimidazol de fórmula I, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de un tumor de ovario, en donde el tumor de ovario es insensible a uno o más fármacos anti-mitóticos.

A



B

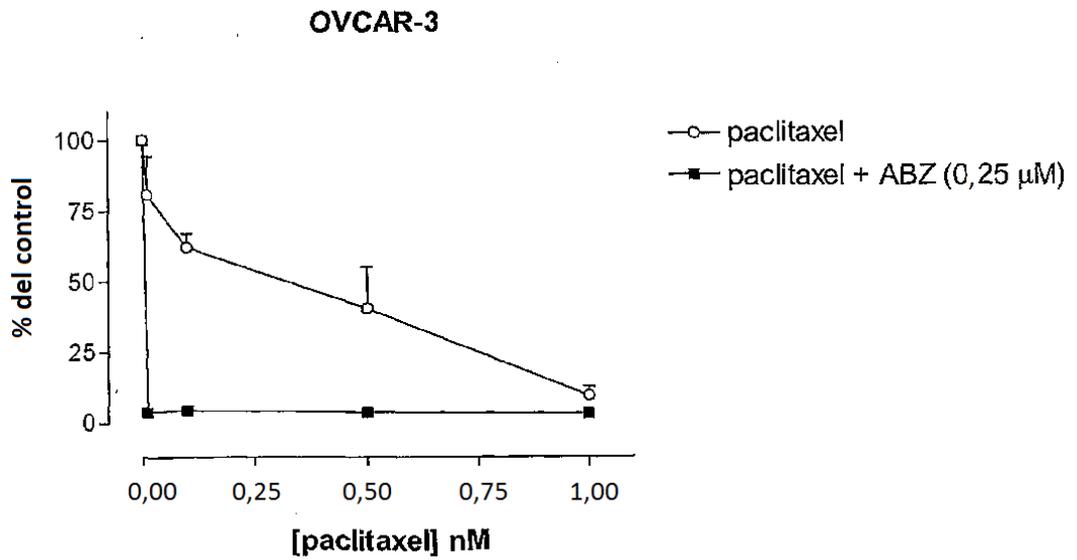
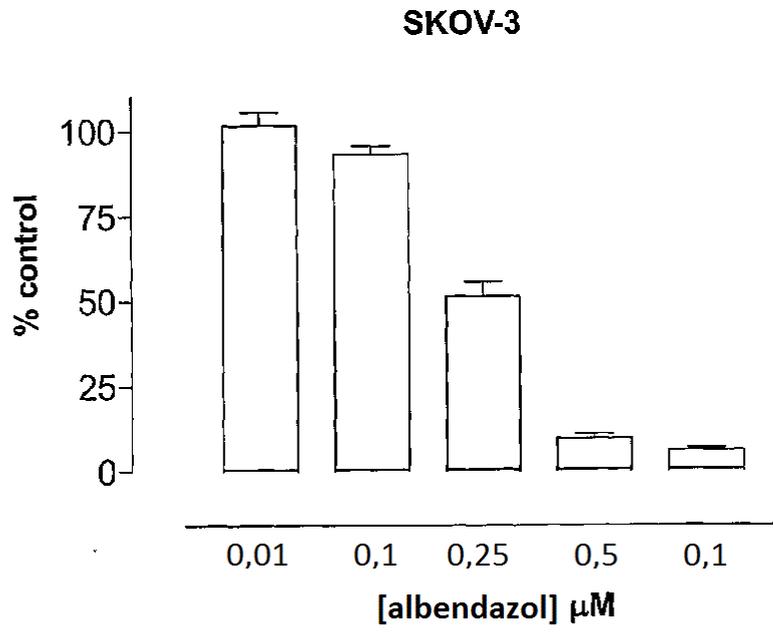


Figura 1

A



B

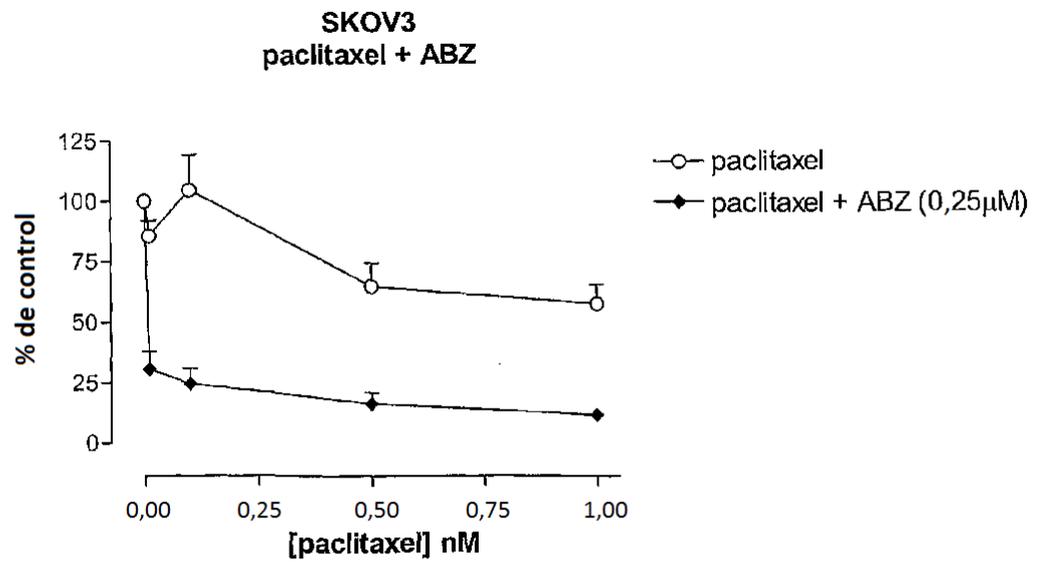
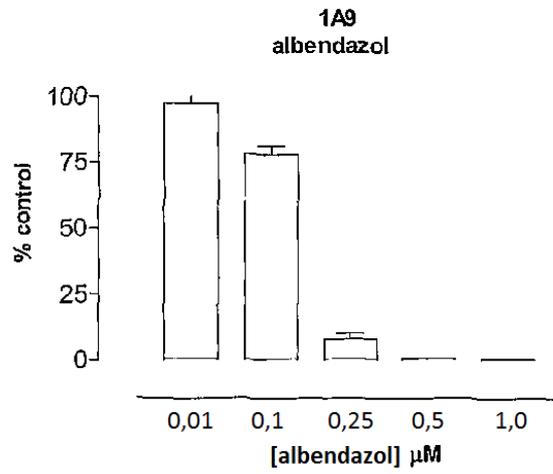
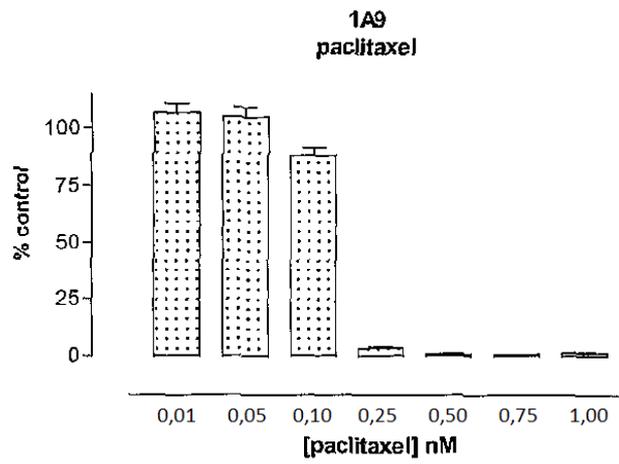


Figura 2

A



B



C

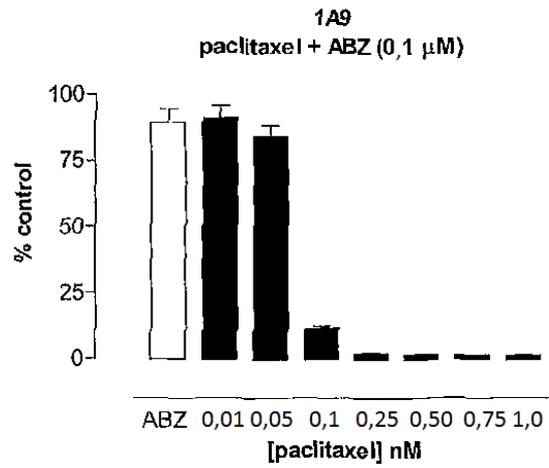
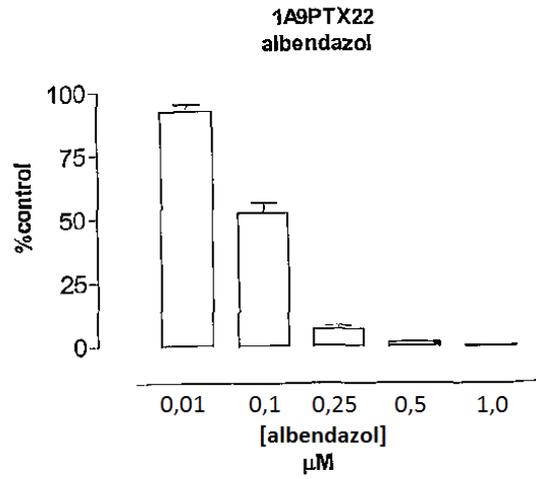
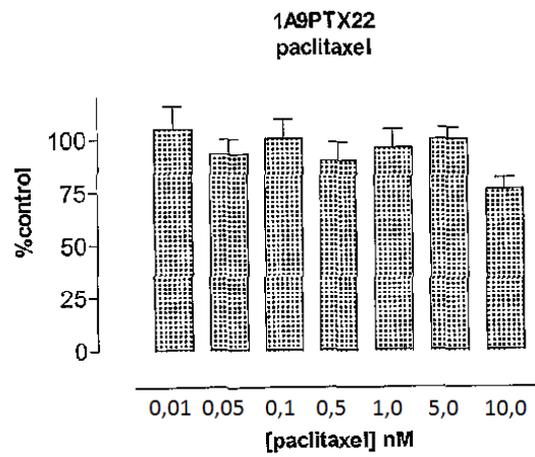


Figura 3

A



B



C

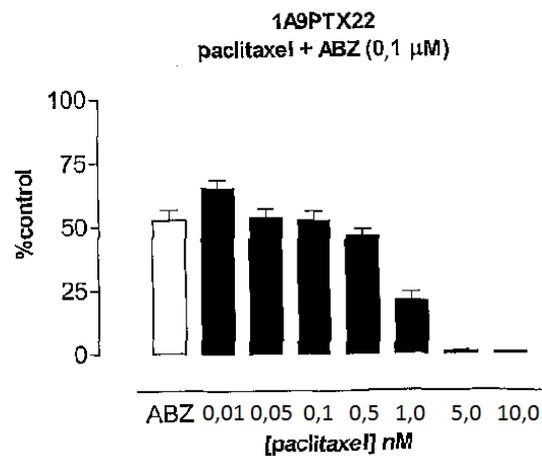
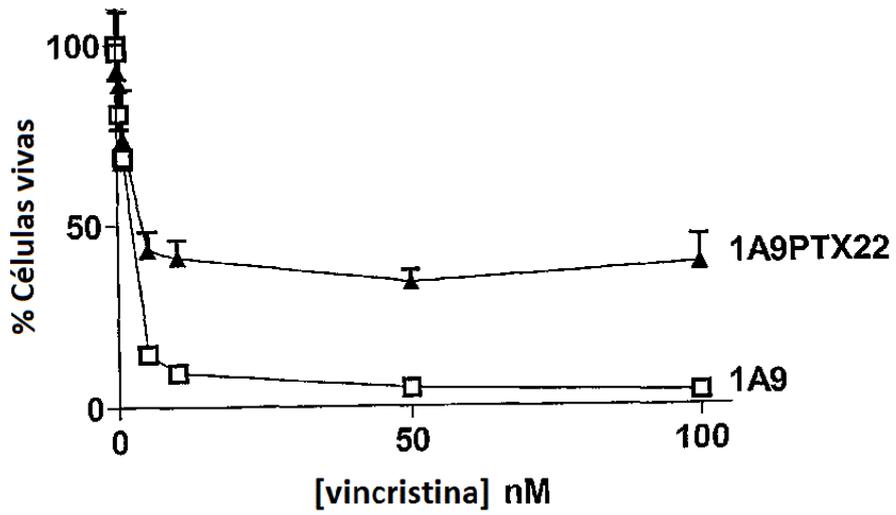


Figura 4

A

Efecto de vincristina sobre células
1A9 y 1A9PTX22 in vitro



B

Efecto de colchicina sobre 1A9 y 1A9PTX22

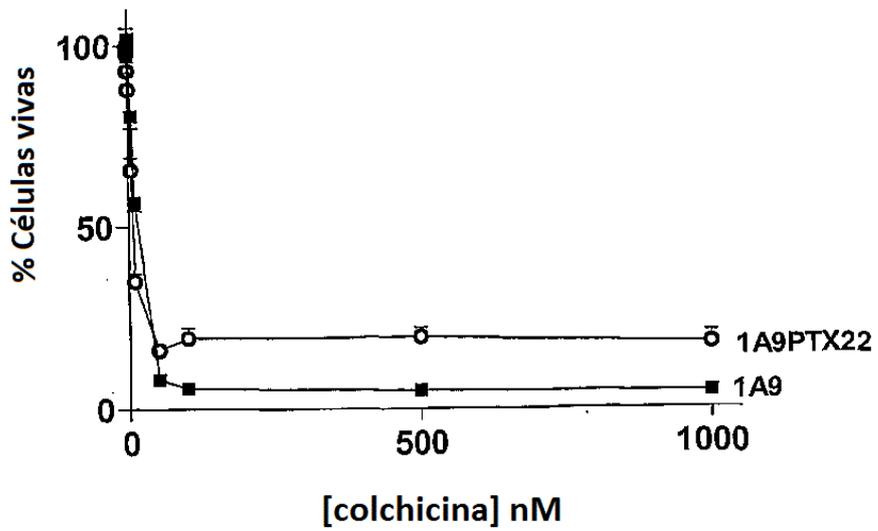


Figura 5