

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 786**

51 Int. Cl.:

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 36/45 (2006.01)

A61K 36/87 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2007** **E 12177486 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016** **EP 2520295**

54 Título: **Procedimientos para prevenir y tratar la mucositis**

30 Prioridad:

28.07.2006 EP 06015732

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

22.02.2017

73 Titular/es:

**INDENA S.P.A. (100.0%)
Viale Ortles, 12
20139 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**BOMBARDELLI, EZIO y
MORAZZONI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 602 786 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

Procedimientos para prevenir y tratar la mucositis

Campo de la invención

5 En el presente documento se desvelan composiciones farmacéuticas para tratar y prevenir la mucositis, en particular la mucositis que sigue a la administración de fármacos quimioterápicos o una combinación de dichos fármacos con radioterapia. Más específicamente, en el presente documento se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden un extracto que contiene al menos uno de entre un antocianósido o una proantocianidina para el tratamiento o la prevención de la mucositis. La cantidad terapéuticamente eficaz del extracto puede administrarse en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de entre un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un analgésico, un agente antimicrobiano o un agente antifúngico.

Antecedentes

15 El primer objetivo de la oncología es la erradicación completa del tumor por cualquier medio, incluso cuando esto conduzca a efectos secundarios graves; el lema *primum non nocere* ("en primer lugar, no dañar") no se usa como directriz en el tratamiento de tumores, sino que tiene que reemplazarse por *primum succerrere* ("en primer lugar, apresurarse a ayudar"). El tratamiento oncológico implica normalmente la cirugía radical, una radioterapia dirigida que incluye el tratamiento fotodinámico, altas dosis de fármacos quimioterápicos, radioterapia y la dosis máxima tolerada de citocinas cuando los pacientes tienen efectos secundarios graves. Además de estos tratamientos, se establece la práctica de administrar anticuerpos monoclonales para tumores específicos en combinación con la quimioterapia, lo que tiene efectos secundarios similares a los notificados para la combinación de quimioterapia y radioterapia. El desafío al que se enfrenta la profesión médica, en consecuencia, es usar todos los medios disponibles para maximizar el resultado terapéutico.

25 Sin embargo, los tratamientos actuales no son lo suficientemente selectivos para dirigirse solo a la célula tumoral; la quimioterapia también se dirige a todos los tejidos que proliferan activamente, creando problemas en los tejidos similares a los causados por la radioterapia. Estos tratamientos inducen procedimientos necróticos que conducen a respuestas inmunitarias negativas e inducen procedimientos inflamatorios graves.

30 Uno de los efectos secundarios de la radioterapia y sobre todo de la quimioterapia, es la mucositis, que normalmente afecta al tracto gastrointestinal, especialmente la boca, el esófago, el estómago, el intestino y la vagina en las mujeres. El colon está implicado en la mayoría de los casos, al igual que otras membranas mucosas accesibles. Además, el tratamiento de la mucositis debe ajustarse para cada tipo de fármaco quimioterápico o antiproliferativo utilizado. La mucositis también puede afectar a los órganos sexuales.

Los fármacos que principalmente provocan mucositis son las antraciclinas, el fluorouracilo, el paclitaxel, la actinomicina, la mitramicina, el etopósido, el topotecán, la amsacrina, el metotrexato, la hidroxiurea y sus combinaciones con otros fármacos quimioterápicos tales como los complejos de platino, etc., que son los fármacos más habituales utilizados más en el tratamiento oncológico.

35 La mucositis es un síntoma grave, que afecta negativamente la calidad de vida del paciente, ya que hace difícil comer y conduce a infecciones que requieren la interrupción de la quimioterapia o el reemplazo de componentes efectivos de la mezcla, con una consiguiente reducción de la eficacia del tratamiento. La combinación de la quimioterapia y la radioterapia produce mucositis en el 90 % de los pacientes. La mucositis es provocada por reacciones inmunitarias, que todavía se están investigando, junto con el efecto directo de la quimioterapia sobre los tejidos que proliferan activamente. Como las membranas mucosas son tejidos que proliferan activamente, las lesiones que se forman durante la quimioterapia, debido al adelgazamiento de la capa mucosa, normalmente van seguidas de infecciones de origen bacteriano, fúngico y viral. En vista de la génesis de la mucositis, el tratamiento completo requiere generalmente la administración sistémica de antibióticos, antifúngicos o agentes antiinflamatorios con propiedades inmunoestimulantes, combinados con tratamientos tópicos que contienen compuestos que modulan la curación de heridas y previenen la infección.

Sumario de la invención

50 En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento o la prevención de la mucositis en un paciente, por ejemplo, un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un extracto, tal como un extracto vegetal, que comprende al menos uno de entre un antocianósido o una proantocianidina, derivado de *Vitis Vinifera*. Como se usa en el presente documento, el término "antocianósido" o "antocianósidos" incluye los antocianósidos, las agliconas de los antocianósidos, es decir, las antocianidinas, así como las sales y los derivados de los mismos. Además, como se usa en el presente documento, el término "antocianósido" es intercambiable y sinónimo del término "antocianina". Además, como se usa en el presente documento, el término "aglicona" es intercambiable y sinónimo del término "aglicón". Además, como se usa en el presente documento, el término "proantocianidina" es intercambiable y sinónimo del término "proantocianidina".

Los ejemplos de antocianósidos incluyen, sin limitación, glucósidos de cianidina, delphinidina o pelargonidina o agliconas de dichos glucósidos. Los ejemplos de proantocianidinas incluyen, sin limitación, proantocianidina A2 o proantocianidina B2. Los ejemplos de extractos vegetales que comprenden al menos uno de entre un antocianósido o una proantocianidina incluyen, sin limitación, extractos derivados de *Vaccinium myrtillus*, *Vitis vinifera* u otras plantas que contengan dichos compuestos.

En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz del extracto que comprende al menos un antocianósido o proantocianidina puede ser de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg por dosis unitaria. En otras realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz del extracto que comprende al menos un antocianósido o proantocianidina puede ser de aproximadamente 3000 mg o menos por día. Además, la cantidad terapéuticamente eficaz del extracto que comprende al menos un antocianósido o proantocianidina puede administrarse al paciente mediante administración sistémica, tal como la administración oral o mediante administración tópica.

En ciertas realizaciones, las composiciones que se describen en el presente documento pueden comprender adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de entre un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un analgésico, un agente antimicrobiano o agente antifúngico. El agente antiinflamatorio, el agente inmunomodulador o el analgésico pueden comprender un andrografólido o un análogo natural o sintético del mismo, una lactona sesquiterpénica o un análogo natural o sintético de la misma, un partenólido o un análogo natural o sintético del mismo, una cinaropicrina o un análogo natural o sintético de la misma, o una isobutilamida de un ácido graso poliinsaturado, o un extracto lipófilo de *Zanthoxylum bungeanum*.

Las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*. En ciertas composiciones, el extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia* está presente en cantidades de aproximadamente 0,02 mg a 0,05 mg por dosis unitaria.

El agente antimicrobiano o el agente antifúngico pueden ser naturales o sintéticos. Por ejemplo, el agente antimicrobiano o el agente antifúngico pueden comprender miconazol; un antibiótico; un benzofurano; un alcaloide de isoquinolina, tal como un alcaloide de benzofenantridina o un alcaloide de fenantridina; una sanguinarina o un análogo natural o sintético de la misma; queleritrina o un análogo natural o sintético de la misma; quelidonina o un análogo natural o sintético de la misma; eupomatenoides o un análogo natural o sintético del mismo; o un extracto, tal como un extracto vegetal, que comprende cualquiera de dichos compuestos. Las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento comprenden un agente antimicrobiano o un agente antifúngico seleccionados entre un extracto de *Sanguinaria canadensis*, *Macleaya cordata* o *Macleaya macrocarpa*. La cantidad terapéuticamente eficaz del agente antimicrobiano o del agente antifúngico puede administrarse al paciente mediante administración sistémica, tal como la administración oral, o mediante administración tópica.

Por ejemplo, el uso puede comprender la administración y la composición puede comprender un comprimido, tal como un comprimido de disolución lenta u otra composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas comprenden un extracto derivado de *Vitis vinifera*, un alcaloide de isoquinolina extraído de *Sanguinaria canadensis*, *Macleaya cordata* o *Macleaya macrocarpa* y un extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*.

La composición farmacéutica puede tomar varias formas. En algunos casos, está en forma de un comprimido, una cápsula, un chile, una forma líquida, un gel vaginal o granulados. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, tal como un comprimido de disolución lenta y la cantidad terapéuticamente eficaz del extracto que comprende al menos un antocianósido o una proantocianidina está contenida en el comprimido en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg por comprimido. En otra realización, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido y la cantidad terapéuticamente eficaz del agente antimicrobiano o del agente antifúngico está contenida en el comprimido en una cantidad de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg por comprimido.

La mucositis en diversas partes del cuerpo del paciente puede tratarse o prevenirse usando los procedimientos y composiciones que se describen en el presente documento. Por ejemplo, la mucositis puede aparecer en una parte del tracto gastrointestinal del paciente, tal como la boca, el esófago, el estómago, el intestino grueso o el colon del paciente. En otras realizaciones, la mucositis puede aparecer en un órgano sexual, tal como la vagina, o en la piel. En ciertos casos que implican un órgano sexual, puede administrarse al paciente o incluirse en las composiciones una cantidad terapéuticamente eficaz de un alcaloide de benzofenantridina, un benzofurano o un análogo del mismo, un hiperforina o un análogo de la misma o un floriglucinol o un análogo del mismo.

En algunas realizaciones, el paciente tiene un cáncer. Además, la mucositis puede aparecer en relación con la administración de quimioterapia o radioterapia al paciente, tal como la administración de una antraciclina, fluorouracilo, paclitaxel, actinomicina, mitramicina, etopósido, topotecán, amsacrina, metotrexato, hidroxiurea o un complejo de platino. La cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones farmacéuticas puede administrarse al paciente antes, después o mientras el paciente recibe quimioterapia.

Descripción detallada

Los antocianósidos y las proantocianidinas son sustancias con diferentes mecanismos de acción en parte asociados a su naturaleza química. Estas sustancias son antioxidantes potentes, estimuladores de la proliferación de fibroblastos y la producción de moco a nivel gástrico, inhibidores potentes de proteasas, (especialmente β -glucuronidasa, hialuronidasa y colagenasa) y agentes potentes de curación de heridas. Una característica especial es su efecto sobre la fragilidad y la permeabilidad capilares, que con frecuencia conduce a una actividad antiinflamatoria tópica significativa. Los antocianósidos y las proantocianidinas, así como las composiciones que comprenden dichos compuestos se describen en la Publicación Internacional n.º WO 2006/063716A1 (solicitud PCT n.º PCT/EP2005/013047). Los agentes de polifenol más apropiados se seleccionarán dependiendo de la zona afectada por la mucositis. Como los antocianósidos y las antocianidinas tienen una fuerte coloración roja debido a su naturaleza química, se usarán para el tratamiento del tracto gastrointestinal. Para el tratamiento de los órganos sexuales o áreas expuestas de la piel, los antocianósidos se reemplazarán por proantocianidinas, que no tienen color y son igualmente activos para estos fines.

Los antocianósidos, especialmente los glucósidos de cianidina o delfinidina o las agliconas de dichos glucósidos, que están presentes abundantemente, por ejemplo, en los extractos de *Vaccinium myrtillus* y otras especies, han demostrado una actividad antiulcerosa preventiva y curativa significativa en la rata, cuando se administran por vía oral, en diversos modelos experimentales de úlceras gástricas (piloro-ligadura, reserpina, fenilbutazona, restricción y ácido acético) sin afectar a la secreción gástrica y aumentando la capa mucosa, como puede demostrarse histológicamente. De nuevo en la rata, estos compuestos protegen la mucosa gástrica frente a las lesiones inducidas por la aspirina, un hallazgo que también se ha confirmado en el ser humano mediante la medición de sangre oculta en las heces.

Cuando se administran por vía gástrica, los compuestos inhiben la reducción del potencial transmucosa y aumentan la retrodispersión de H^+ inducida por salicilatos. Todos estos parámetros indican que la actividad gastroprotectora se asocia a la eficiencia de la barrera mucosa. En voluntarios, la administración de cianidina aumentó significativamente la secreción de PGE_2 en comparación con los controles, lo que ayuda a explicar el efecto gastroprotector de los antocianósidos. La relación ARN/DNA y la síntesis de proteínas también aumentan, al igual que la secreción de moco. El fenómeno más notable se relaciona con la producción de moco y su almacenamiento después de la formación debido al efecto inhibitorio sobre las metaloproteasas, tales como la hialuronidasa, la colagenasa y la glucuronidasa. Estas acciones pueden documentarse mediante la acción directa tópica y sistémica. Tanto los antocianósidos como las proantocianidinas divulgadas en el presente documento tienen una actividad de curación de heridas notable, que es útil para proteger contra el daño tisular.

Por tanto, es muy importante usar estos productos para tratar pacientes que se someten a quimioterapia con fármacos que se sabe bien que provocan mucositis.

Como las infecciones bacterianas y/o fúngicas son especialmente frecuentes en la mucositis, es particularmente importante un tratamiento, tal como un tratamiento tópico, con sustancias que inhiben el crecimiento de bacterias y hongos. Las sustancias o agentes antimicrobianos o antifúngicos elegidas para este propósito incluyen alcaloides de isoquinolina, tales como alcaloides de benzofenantridina o alcaloides de fenantridina, sanguinarina, quelitertrina y quelidonina, que inhiben el crecimiento de bacterias Gram+ y Gram- y numerosas cepas de *Candida* y otros hongos patógenos, a concentraciones nanomolares. Pueden usarse antifúngicos sintéticos, tales como el miconazol o antibióticos antifúngicos y benzofuranos tales como el eupomatenoido y sus análogos naturales o sintéticos, en combinación de diferentes maneras. La ventaja de los alcaloides de isoquinolina, tales como los alcaloides de benzofenantridina o los alcaloides de fenantridina, es que estos compuestos se absorben solamente en un pequeño grado por administración oral, son agentes antimicrobianos muy potentes y poseen una acción analgésica local fuerte. En algunas formulaciones para el tratamiento de la mucositis inducida por fármacos quimioterápicos, puede ser útil para algunas formas combinar isobutilamidas de ácidos grasos poliinsaturados que poseen un efecto agonista sobre los receptores de cannabinoide CB1 y CB2 y una acción antiinflamatoria y analgésica.

El tratamiento con las formulaciones desveladas en el presente documento tiene la característica inusual de que todos los componentes de la combinación se absorben en un grado insignificante en la administración oral, por lo que pueden administrarse de forma preventiva, antes de que comience la quimioterapia o simultáneamente, continuando el tratamiento entre los ciclos para reducir el riesgo de mucositis. Si estos componentes se absorben, tienen una actividad angiogénica como se informó en *Free Radical Research*, 36, 1023-1031, 2002, que inhibe la expresión de VEGF. El tratamiento sistémico con antiinflamatorios inmoestimulantes implica el uso de andrografólido y sus análogos naturales o sintéticos o el uso de lactonas sesquiterpénicas tales como partenólido, cinaropicrina o sus análogos naturales o sintéticos. Estos compuestos inhiben procedimientos inflamatorios actuando sobre TNF- α y NF- κ B y estimulan la reactividad inmunológica.

Además de agentes antimicrobianos alcaloideos, se eligieron benzofuranos naturales o sintéticos, que presentan una actividad complementaria a esos agentes, actuando con diferentes mecanismos.

Las composiciones desveladas en el presente documento previenen la formación de placas purulentas en la cavidad oral infectadas de diversas maneras por saprófitos, evitando el uso de antibióticos y al mismo tiempo reduciendo la

5 duración de la infección. Las composiciones farmacéuticas que se usan se formulan principalmente en forma de comprimidos que se disuelven lentamente en la cavidad oral o en forma de chicles que permiten la liberación lenta de los componentes activos. Estas composiciones se usan principalmente en tratamientos preventivos, pero también de forma curativa y para la higiene oral. De acuerdo con un aspecto preferido, las composiciones desveladas en la presente invención también contendrán aceites esenciales para aumentar su índice de aprobación en términos de frescura de la cavidad oral.

10 En el tratamiento farmacológico de seres humanos, las dosis que han demostrado ser eficaces cuando se administran en un intervalo de formulación adecuado oscilan entre 10 y 200 mg por comprimido para los antocianósidos, las proantocianidinas o los extractos que comprenden al menos un antocianósido o proantocianidina, y una concentración de un alcaloide de isoquinolina, tal como un alcaloide de benzofenantridina o un alcaloide de fenantridina, que oscila entre 2 y 10 mg por comprimido o entre el 0,05 y el 0,2 % cuando se administra en formas líquidas para hacer gárgaras, etc. Las composiciones pueden comprender extractos que contengan un antocianósido o una proantocianidina en cantidades de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg por dosis unitaria. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden extractos que contienen 15 alcaloides de isoquinolina en cantidades de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 20 mg por dosis.

En particular, las composiciones desveladas en el presente documento ejercen no solo un efecto preventivo sino también un efecto terapéutico, especialmente en lo que respecta a la duración de la forma patológica.

20 Las composiciones también incluyen formulaciones pediátricas, tales como formas de goma o de caramelo de disolución lenta compatibles con la estabilidad de los componentes activos. Se usarán comprimidos, cápsulas y granulados dispersables o formas líquidas orales que promuevan el contacto íntimo entre los componentes activos y las paredes del tracto gastrointestinal para tratar la mucositis gástrica y colorrectal. Las formulaciones para esta indicación específica no pueden contener agentes antimicrobianos, pero siempre contendrán preferentemente agentes antiinflamatorios e inmunomoduladores. El tratamiento preferentemente se realizará con antocianósidos de *Vitis vinifera*, a dosis comprendidas entre 50 y 500 mg por dosis unitaria con un tratamiento diario de hasta 3000 mg.

25 Las formulaciones incluyen pesarios vaginales, espumas, geles o cremas, dependiendo de la tolerabilidad de las preparaciones para las membranas mucosas dañadas. Por tanto, estas composiciones se prepararán de acuerdo con procedimientos convencionales, como los descritos en "*Remington's Pharmaceutical Handbook*", Mack Publishing Co., NY, EE.UU., junto con excipientes adecuados.

30 Los siguientes ejemplos ilustrativos se exponen para ayudar a entender las composiciones que se describen en el presente documento.

Ejemplos

Ejemplo I – Comprimidos de 1000 mg

1.	Extracto alcohólico de <i>Vitis vinifera</i>	80,0 mg
2.	Extracto alcohólico de <i>Sanguinaria canadensis</i>	2,0 mg
3.	Extracto lipófilo de <i>Echinacea angustifolia</i>	5,0 mg
4.	Lecitina de soja	30,0 mg
5.	Ácido cítrico anhidro	5,0 mg
6.	L-Cisteína	5,0 mg
7.	Lactosa	200,0 mg
8.	Manitol	507,5 mg
9.	Metilcelulosa	40,0 mg
10.	Palmitoestearato de glicerol	50,0 mg
11.	Sabores de bayas	40,0 mg
12.	Acesulfamo de potasio	0,5 mg
13.	Talco	10,0 mg
14.	Bicarbonato de sodio	25,0 mg

35 El extracto de *Echinacea angustifolia* se adsorbió sobre una pequeña cantidad de manitol y se mezclaron con los componentes restantes de la formulación junto con la porción restante del manitol. La mezcla se hizo pasar a través de un tamiz de malla 20 y se comprimió con punzones de tamaño adecuado para obtener comprimidos de 1000 mg.

Ejemplo II- Cápsulas de gelatina dura - composición por cápsula

Cianidina	250 mg
Lactosa	100 mg
Celulosa microcristalina	100 mg
Carboximetilcelulosa de sodio reticulada	45 mg
Dióxido de silicio coloidal	5 mg

Los polvos se mezclaron en un mezclador adecuado y la mezcla obtenida se usó para rellenar cápsulas de gelatina dura en una cantidad de 500 mg/cápsula.

5

Ejemplo III - Cápsulas de gelatina dura - composición por cápsula

1.	Cianidina	200 mg
2.	Andrografólido	70 mg
3.	Lactosa	100 mg
4.	Celulosa microcristalina	100 mg
5.	Carboximetilcelulosa de sodio reticulada	40 mg
6.	Dióxido de silicio coloidal	5 mg
7.	Estearato de magnesio	5 mg

El procedimiento de preparación para el Ejemplo III fue similar al descrito para el Ejemplo II.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de la mucositis que comprende al menos un extracto derivado de *Vitis vinifera*; un extracto de *Sanguinaria canadensis*, *Macleaya cordata* o *Macleaya macrocarpa* y un extracto lipófilo de *Echinacea angustifolia*.
- 5 2. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición es adecuada para administración sistémica o para administración oral o tópica.
3. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la composición está en forma de un comprimido, una cápsula, un chicle, una forma líquida, un gel vaginal o granulados.
- 10 4. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en la que la mucositis aparece en una parte del tracto gastrointestinal del paciente.
5. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en la que la mucositis aparece en la boca, el esófago, el estómago, el intestino, el colon, los órganos sexuales o la piel del paciente.
6. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en la que la mucositis aparece en la boca del paciente.
- 15 7. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en la que el paciente tiene un cáncer.
8. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en la que la mucositis aparece en relación con la administración de una quimioterapia o una radioterapia al paciente.
- 20 9. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en la que la mucositis aparece en relación con la administración de una quimioterapia que comprende la administración de una antraciclina, fluorouracilo, paclitaxel, actinomicina, mitramicina, etopósido, topotecán, amsacrina, metotrexato, hidroxiurea o un complejo de platino.
10. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición se administra al paciente antes, durante o después de que el paciente reciba una quimioterapia.