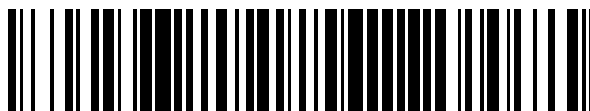


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 207**

51 Int. Cl.:

A61K 31/716 (2006.01)
A61K 31/718 (2006.01)
A61K 31/721 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.07.2014** **PCT/EP2014/065990**
87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015** **WO15014730**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2014** **E 14745106 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017** **EP 3027196**

54 Título: **Polisacárido para uso en la prevención de la formación de metástasis y/o recidiva**

30 Prioridad:

30.07.2013 EP 13178566

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.08.2017

73 Titular/es:

FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)
Else-Kröner-Strasse 1
61352 Bad Homburg, DE

72 Inventor/es:

SUNDERMANN, BERND;
WALZ, LARS;
BAASNER, SILKE;
NOCKEN, FRANK y
MEYER, CHRISTOPH

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 628 207 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

Polisacárido para uso en la prevención de la formación de metástasis y/o recidiva

La presente invención se refiere a polisacáridos que comprenden unidades de monosacáridos opcionalmente sustituidas unidas a través de enlaces alfa-glucosídicos, en los que el polisacárido es un polisacárido neutro, no cargado, y tiene una cadena principal que consiste en unidades de anhidroglucosa enlazadas de forma alfa-1,4-glucosídica, para uso en la prevención de la formación de metástasis y/o recidiva por medio de la administración a una cavidad del cuerpo de un sujeto que sufre de cáncer. Se describe adicionalmente un método para prevenir la formación de metástasis en un sujeto que sufre de cáncer, que comprende la administración de dicha composición a una cavidad del cuerpo de dicho sujeto, y de esa manera prevenir la formación de metástasis en dicho sujeto. La presente solicitud también describe composiciones y kits que comprenden un polisacárido tal como se describe en la presente, y un medio farmacéuticamente aceptable de solubilización del mismo, y a dispositivos que comprenden un polisacárido tal como se describe en la presente, y medios para administrarlo.

El alcance de la presente invención se define por las reivindicaciones anejas.

Los polisacáridos derivados del almidón han sido utilizados en la medicina, por ejemplo como expansores de volumen en la sustitución de plasma, así como en la hemodiálisis clínica (Sommermeyer et al., 1987, Krankenhauspharmazie, 8(8): 271-278; Weidler et al., 1991, Arzneimittelforschung/Drug Research, 41: 494-498). Frecuentemente, para estos fines se usan formas específicas de almidón hidroxialquilado (HAS), en particular almidón hidroxietilado (HES).

A lo largo de los años, se han descrito otros posibles usos médicos de los polisacáridos.

Se ha estudiado a los β -glucanos en aplicaciones orales e i.v. como estimulantes inmunitarios globales, en particular en el tratamiento contra el cáncer (A. Weitberg, J Exp Clin Cancer Res (2008) 27: 40; documento WO2007/084661) y en un modelo de sarcoma de ratón (documento US 4.207.312). Se descubrió que los β -glucanos no tienen un efecto citotóxico directo, por ejemplo en células cancerígenas, sino que tienen efectos inmunoestimulantes (Chan et al., J Hematol Oncol (2009), 2: 25, documento WO2004/030613).

El documento DE 4023788 A1 describe el uso de hidroxialquilalmidón para la terapia con oxígeno hiperbárico del oído interno. El único ejemplo describe la administración de una disolución de HES que comprende un extracto de Ginkgo biloba a un paciente que recibe tratamiento hiperbárico. Sin embargo, no existe indicación de un efecto terapéutico de un tratamiento de ese tipo.

También existen varias descripciones del uso de disoluciones que comprenden poliglucanos como portadores para compuestos farmacéuticamente activos: el documento US 6.207.654 indica el uso de HES para prevenir la fuga de proteínas séricas de las uniones endoteliales capilares y propone el uso de disoluciones que comprenden HES e interleucina-2 para tratar infecciones virales y bacterianas con el objetivo de prevenir neoplasias. Mohamed et al. describen (EJSO (2003) 29:261) y repasan (Surg Oncol Clin N Am (2003) 12: 813) las ventajas de disoluciones isotónicas de peso molecular alto como portadoras para la quimioterapia intraperitoneal. Asimismo, la icodextrina ha sido descrita como un constituyente de una disolución portadora utilizada en la oncoterapia adenoviral intraperitoneal en un modelo de ratón, que muestra que la disolución de icodextrina mejora la supervivencia global en comparación con la PBS (Rocconi et al., Gynecologic Oncology (2006) 103: 985).

En el documento WO2010/096466 se describe que composiciones que comprenden ciertos polímeros aniónicos, tales como sulfato de dextrano, con propiedad contra el daño plaquetario, y agentes antiplaquetarios, tales como inhibidores de los receptores de glicoproteína (GP) IIb/IIIa en plaquetas humanas, pueden inhibir la formación de cicatrices, las adhesiones quirúrgicas, y que estas composiciones inhiben la invasión celular y la fibrosis peridural. Se describe que tales composiciones son útiles inhibiendo la proliferación, invasión o migración de fibroblastos, regulando así tanto el proceso de curación de heridas como evitando la fibrosis.

Además, se han sugerido los poliglucanos para reducir la formación de adhesión postoperatoria; véase, por ejemplo, Van den Tol et al. (Surgery (2005) 137(3): 348), documento US 5.807.833, e I. Bekes (Dissertation an der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen (2008): "Adhäsions- und Nidationsprophylaxe nach i.p. Implantation von SCOV.ip-zellen in SCID-Mäuse mittels Icodextrin, Hyaluronsäure und physiologischer NaCl-Lösung). Este último documento también examina el uso de una disolución de icodextrina para la prevención de la nidación de células tumorales en lesiones introducidas en la cavidad abdominal. No se encontró un efecto significativo en comparación con el control (disolución de NaCl).

El cáncer es todavía una de las causas principales de muerte, en especial en los países desarrollados. En consecuencia, la investigación en el tratamiento y prevención mejorados del cáncer sigue siendo el objetivo de muchos proyectos de investigación. A lo largo de los años, se han ideado métodos para el tratamiento de cánceres primarios, los cuales en la mayoría de los casos son al menos efectivos en un inicio. Sin embargo, dependiendo del tipo de cáncer, existe el riesgo de que el cáncer vuelva a crecer (recidiva) y/o de que proliferen las células cancerígenas a otras zonas del cuerpo (metástasis). En consecuencia, las tasas de supervivencia a cinco años varían desde por ejemplo 100% para el cáncer de mama in situ a 25% para el cáncer ovárico, y valores mínimos de

cerca del 6% para el cáncer pancreático. De esta manera, en años recientes, el enfoque primario de investigación se ha reorientado del tratamiento del cáncer primario a la prevención y el tratamiento de la metástasis y la recidiva. Este enfoque está en especial garantizado para los cánceres de las cavidades del cuerpo, en especial la cavidad abdominal; los cánceres que se desarrollan en la cavidad abdominal causan síntomas solo después de que han alcanzado determinado tamaño, de manera que el riesgo de desprendimiento de células tumorales del tumor, que lleva a la metástasis, se incrementa ampliamente en estos tumores. Este efecto contribuye al pronóstico a menudo pésimo de pacientes diagnosticados con esos cánceres.

De esta manera, existe una necesidad en la técnica de proporcionar medios y métodos para prevenir la metástasis y la recidiva de los tumores. El problema técnico se soluciona a través de las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones y en el presente documento más abajo.

En consecuencia, la presente invención se refiere a un polisacárido que comprende unidades de monosacáridos opcionalmente sustituidas unidas a través de enlaces alfa-glucosídicos, en los que el polisacárido es un polisacárido neutro, no cargado, y tiene una cadena principal que consiste en unidades de anhidroglucosa enlazadas de forma alfa-1,4-glucosídica, para uso en la prevención de la formación de metástasis y/o recidiva por medio de la administración a una cavidad del cuerpo de un sujeto que sufre de cáncer.

Tal como se utilizan en la presente, los términos “tener”, “comprender” o “incluir”, o cualquier variación gramática de estos, se utilizan de una forma no exclusiva. De esta manera, estos términos pueden referirse tanto a situaciones en las cuales, además de las características introducidas por estos términos, no se encuentran presentes características adicionales en la entidad descrita en un contexto dado, y a situaciones en las cuales se encuentran presentes una o más características adicionales. Como ejemplo, las expresiones “A tiene B”, “A comprende B” y “A incluye B” se refieren tanto a situaciones en las que, además de B, no existen otros elementos presentes en A (es decir, una situación en la cual A única y exclusivamente consiste en B), como a situaciones en las que, además de B, se encuentran presentes uno o más elementos adicionales en la entidad A, tales como el elemento C, los elementos C y D, o incluso más elementos.

Además, tal como se utilizan en la presente, los términos “preferiblemente”, “más preferiblemente”, “incluso más preferiblemente”, “particularmente”, “más particularmente”, “específicamente”, “más específicamente”, o términos similares, se utilizan junto con características opcionales, sin restringir posibilidades alternativas. De esta manera, las características presentadas por estos términos son características opcionales, y no se pretende que limiten el alcance de la invención en forma alguna. Como reconocerá un experto en la técnica, la invención puede llevarse a cabo por medio del uso de características alternativas. De manera similar, se pretende que las características presentadas por “en una realización de la invención”, o expresiones similares, sean características opcionales, sin ninguna restricción con respecto a las realizaciones alternativas de la invención, sin ninguna restricción con respecto al alcance de la invención, y sin ninguna restricción con respecto a la posibilidad de combinar las características presentadas de esa manera con otras características opcionales o no opcionales de la invención.

También, tal como se utiliza en la presente, el término “alrededor de”, en conexión con un valor de un parámetro, se refiere a dicho valor que incluye un intervalo de $\pm 10\%$, preferiblemente $\pm 5\%$, más preferiblemente $\pm 2\%$, incluso más preferiblemente $\pm 1\%$ de dicho valor. De manera similar, con respecto a los términos “que consiste esencialmente en” y “que esencialmente consiste en”, A esencialmente consiste en B (o A consiste esencialmente en B) cuando A consiste al menos hasta en un 90%, preferiblemente un 95%, más preferiblemente un 98%, e incluso más preferiblemente un 99% en B.

El término “polisacárido”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un polisacárido que comprende unidades de monosacáridos opcionalmente sustituidas unidas a través de enlaces alfa-glucosídicos (enlaces alfa glucosídicos). El término “enlace alfa-glucosídico” es conocido por los expertos en la técnica, y se refiere a un enlace covalente entre un grupo hemiacetal de un sacárido y un grupo hidroxilo de una segunda molécula, preferiblemente un sacárido. En consecuencia, un “enlace alfa-glucosídico” es un enlace glucosídico que se fija al átomo de carbono anomérico en la posición alfa, por ejemplo en el caso de la D-glucopiranososa en una orientación axial. Asimismo, la expresión “unido de manera glucosídica” se refiere a la unión a través de un enlace glucosídico. Un experto en la técnica entiende que, durante la formación de un enlace glucosídico, se libera una molécula de agua, y que, por lo tanto, por ejemplo una unidad de glucosa involucrada en un enlace glucosídico se denomina, preferiblemente, anhidroglucosa.

Comúnmente, los polisacáridos que contienen enlaces alfa-glucosídicos son digeridos con mayor facilidad por el cuerpo humano en comparación con los que contienen enlaces beta-glucosídicos.

Los métodos para el análisis de polisacáridos y, en particular, los métodos para determinar la presencia de enlaces alfa-glucosídicos, son muy conocidos en la técnica. Preferiblemente, las determinaciones y/o mediciones se realizan por medio de un análisis de IR y de RMN, tal como la espectroscopía de RMN 1D y/o 2D, en particular RMN ^1H , RMN ^{13}C , HSQC, TOCSY, COSY, NOESY y similares, de acuerdo con protocolos estándar.

Preferiblemente, el polisacárido es un polisacárido producido o que puede ser producido por un organismo vivo, o, más preferiblemente, un derivado del mismo. Lo más preferible, el polisacárido es un polisacárido producido por un

organismo del reino vegetal. En particular, el polisacárido puede ser producido o tener la posibilidad de ser producido por una planta vascular (tracheophyta); ser producido o tener la posibilidad de ser producido mediante el uso de una enzima derivada de una bacteria; o puede ser derivado de esos polisacáridos.

5 Preferiblemente, en el polisacárido de la presente invención, más del 90% de las unidades de monosacáridos se unen a través de enlaces alfa-glucosídicos. Más preferiblemente, más del 95% de las unidades de monosacáridos de los polisacáridos de la presente invención se unen a través de enlaces alfa-glucosídicos. Incluso más preferiblemente, más del 98% de las unidades de monosacáridos del polisacárido de la presente invención se unen a través de enlaces alfa-glucosídicos.

10 El término "monosacárido" es conocido por los expertos en la técnica. Preferiblemente, el monosacárido es una hexosa, más preferiblemente glucosa. Incluso más preferiblemente, el monosacárido es D-glucosa. Preferiblemente, el polisacárido de la presente invención puede comprender más de una especie de monosacáridos. Las unidades de monosacáridos comprendidas en el polisacárido de la presente invención se encuentran sustituidas o sin sustituir, tal como se describirá más adelante en el presente documento.

15 Un experto en la técnica entiende que un enlace glucosídico entre dos moléculas de glucosa también puede denominarse "enlace glucosídico". Asimismo, los polisacáridos, en particular los biopolímeros, que consisten o esencialmente consisten en unidades de anhidroglucosa como unidades de monosacáridos se denominan "glucanos". En consecuencia, por ejemplo, un polisacárido que consiste o esencialmente consiste en unidades de anhidroglucosa conectadas a través de enlaces alfa-1,6-glucosídicos se denomina alfa-(1,6)-glucano; de igual manera, un polisacárido que consiste o esencialmente consiste en unidades de anhidroglucosa que forman una estructura principal de moléculas unidas de forma alfa-1,4-glucosídica junto con puntos de ramificación formados mediante enlaces alfa-1,6-glucosídicos se denominaría alfa-(1,4/1,6)-glucano. Un experto en la técnica también entiende que las unidades de anhidroglucosa en un polisacárido a menudo se denominan "unidades de glucosa" o "moléculas de glucosa" para mayor simplicidad.

25 En una realización preferida del polisacárido de la presente invención, al menos 70% de las unidades de monosacáridos comprendidas en el polisacárido son unidades de anhidroglucosa y/o anhidroglucosa sustituidas. Más preferiblemente, al menos 80% de las unidades de monosacáridos comprendidas en el polisacárido son unidades de anhidroglucosa y/o anhidroglucosa sustituidas. Incluso más preferiblemente, al menos 90% de las unidades de monosacáridos comprendidas en el polisacárido son unidades de anhidroglucosa y/o anhidroglucosa sustituidas. Más preferiblemente, al menos el 95%, más preferiblemente al menos 96%, más preferiblemente al menos 97%, más preferiblemente al menos 98%, y más preferiblemente al menos 99% de las unidades de monosacáridos comprendidas en el polisacárido son unidades de anhidroglucosa y/o anhidroglucosa sustituidas. En consecuencia, en una realización preferida, el polisacárido de la presente invención es un glucano o un glucano sustituido.

35 Preferiblemente, las unidades de monosacáridos opcionalmente sustituidas (por ejemplo, las unidades de anhidroglucosa opcionalmente sustituidas) se unen a través de enlaces alfa-1,4-glucosídicos y/o a través de enlaces alfa-1,6-glucosídicos y/o a través de enlaces alfa-1,3-glucosídicos y/o a través de enlaces alfa-1,2-glucosídicos. De esta manera, preferiblemente, el polisacárido de la presente invención es un polisacárido que comprende enlaces alfa-1,4-glucosídicos y/o enlaces alfa-1,6-glucosídicos y/o enlaces alfa-1,3-glucosídicos y/o enlaces alfa-1,2-glucosídicos.

40 Se describe un polisacárido que tiene una cadena principal que consiste en unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,4-glucosídica y/o unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,6-glucosídica y/o unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,3-glucosídica y/o unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,2-glucosídica, así como un polisacárido que tiene una cadena principal que consiste en unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,4-glucosídica y/o unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,6-glucosídica y/o unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,3-glucosídica.

50 Según la invención, el polisacárido tiene una cadena principal que consiste en unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,4-glucosídica. Se describe además un polisacárido que tiene una cadena principal que consiste en unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,3-glucosídica. También se describe además un polisacárido que tiene una cadena principal que consiste en unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,6-glucosídica. También se describe un polisacárido con una cadena principal que consiste en unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,6-glucosídica y unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,4-glucosídica, o un polisacárido con una cadena principal que consiste en unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,6-glucosídica y unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,3-glucosídica. Se describe además un polisacárido que tiene una cadena principal que consiste en unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,6-glucosídica y unidades de anhidroglucosa-unidas de forma alfa-1,3-glucosídica y unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,4-glucosídica.

La expresión "cadena principal", en este contexto, se refiere a la cadena principal del polisacárido que se forma a partir de una serie de bloques de construcción enlazados de forma covalente, en particular unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,4-glucosídica y/o unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,6-

glucosídica y/o unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,3-glucosídica y/o unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,2-glucosídica, que en conjunto crean una cadena continua de la molécula. Preferiblemente, la cadena conectada de forma covalente de unidades de monosacáridos que proporcionan la mejor continuidad estructural, es decir, la mínima variación en el tipo de unión, es considerada la cadena principal. Debe entenderse que los bloques de construcción presentes en esta cadena pueden encontrarse sustituidos o sin sustituir, en los que el patrón de sustitución en cada bloque de construcción puede ser el mismo o puede diferir entre sí. Además, un bloque de construcción de monosacárido determinado puede ser el punto de ramificación. De esta manera, la cadena principal puede sustituirse con al menos una cadena de polisacárido, lo que produce un polisacárido ramificado.

A modo de ejemplo no taxativo, se hace referencia específicamente a los siguientes glucanos: un alfa-(1,4/1,6)-glucano con una cadena principal unida alfa-1,4 junto con puntos de ramificación unidos alfa-1,6 y que comprende preferiblemente un promedio de alrededor de 1 unión alfa-1,6 cada 10 uniones alfa-1,4; o un alfa-(1,4/1,6)-glucano con, por ejemplo, una cadena principal unida alfa-1,4 junto con puntos de ramificación unidos alfa-1,6 y que comprende preferiblemente un promedio de menos de alrededor de 1 unión alfa-1,6 cada 10 uniones alfa-1,4, o un alfa-(1,4/1,6)-glucano con una cadena principal unida alfa-1,4 junto con puntos de ramificación unidos alfa-1,6 y que comprende preferiblemente en promedio alrededor de 1 unión alfa-1,6 cada 30 uniones alfa-1,4.

Un experto en la técnica entiende que, en particular cuando el término "polisacárido" se refiere a un biopolisacárido, es decir, un polisacárido producido o que puede ser producido por (es decir, obtenido o que puede obtenerse de) un organismo vivo, el polisacárido como tal puede comprender impurezas menores, tales como, por ejemplo, impurezas en la cadena principal o en las cadenas laterales. De esta manera, la expresión "el polisacárido tiene una cadena principal que consiste en" se refiere también a los polisacáridos que comprenden estas impurezas menores. Preferiblemente, dichas impurezas menores del polisacárido constituyen menos del 10% de la masa total del polisacárido, más preferiblemente constituyen menos del 5% de la masa total del polisacárido, más preferiblemente menos del 4%, más preferiblemente menos del 3%, más preferiblemente menos del 2%, más preferiblemente menos del 1%, más preferiblemente menos del 0,5%, e incluso más preferiblemente, constituye menos del 0,1% de la masa total del polisacárido.

Preferiblemente, el polisacárido no comprende impurezas en forma de unidades de anhidroglucosa unidas de manera beta-1,3-glucosídica, más preferiblemente, el polisacárido no comprende impurezas en forma de unidades de anhidroglucosa unidas de manera beta-glucosídica, incluso más preferiblemente, el polisacárido no comprende impurezas en forma de unidades de monosacárido unidas de manera β -glucosídica.

Según una realización preferida, el polisacárido comprende unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,4-glucosídica, opcionalmente sustituidas.

Según otra realización preferida, el polisacárido comprende unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,6-glucosídica, opcionalmente sustituidas.

Según una realización preferida adicional, el polisacárido comprende unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,4-glucosídica y unidas de forma alfa-1,6-glucosídica, opcionalmente sustituidas.

Según una realización preferida, al menos 90% de las uniones glucosídicas del polisacárido son uniones alfa-1,4-glucosídicas y/o uniones alfa-1,6-glucosídicas. Más preferiblemente, al menos 95%, más preferiblemente al menos 96%, más preferiblemente al menos 97%, más preferiblemente al menos 98%, más preferiblemente al menos 99% de las uniones glucosídicas del polisacárido son uniones alfa-1,4-glucosídicas y/o uniones alfa-1,6-glucosídicas.

Preferiblemente, el polisacárido de la presente invención es de esta manera un alfa-(1,4)-glucano opcionalmente sustituido (por ejemplo, maltodextrina), o un alfa-(1,4/1,6)-glucano opcionalmente sustituido que tiene una cadena principal unida alfa-1,4 junto con puntos de ramificación unidos alfa-1,6.

El polisacárido de la presente invención es un polisacárido neutro, no cargado. Se describe además un polisacárido básico o ácido, o un polisacárido bipolar.

Preferiblemente, el polisacárido de la presente invención tiene un peso molecular promedio en número, denominado "peso molecular promedio" en la presente, de al menos 1 kDa, más preferiblemente al menos 5 kDa, más preferiblemente al menos 10 kDa, más preferiblemente al menos 13 kDa. Preferiblemente, el polisacárido tiene un peso molecular promedio de como máximo 1200 kDa, más preferiblemente como máximo 1000 kDa, incluso más preferiblemente como máximo 800 kDa. Preferiblemente, el polisacárido tiene un peso molecular promedio en el intervalo de 5 a 1200 kDa, más preferiblemente de 10 a 1000 kDa, y más preferiblemente de 13 a 800 kDa. Los pesos moleculares más preferidos también se muestran más adelante en la presente y en los Ejemplos. Los métodos para determinar el peso molecular de los polisacáridos son conocidos en la técnica. El Mw y el Mn de los polisacáridos de la presente invención por lo general se determinan de acuerdo con el siguiente método: La expresión "peso molecular medio", tal como se utiliza en el contexto de la presente invención, se refiere al peso según se determina de acuerdo con la GPC-MALLS (Cromatografía de permeación en gel con detector de dispersión de luz láser a múltiples ángulos). Para su determinación se utilizaron 2 columnas Tosoh BioSep GMPWXL conectadas en línea (tamaño de partículas 13 μ m, 7,8 mm de diámetro, 30 cm de longitud, Art. No. 08025)

como fase estacionaria. La fase móvil se preparó de la siguiente manera. En un matraz volumétrico, se disolvieron 3,74 g de Na-Acetato*3H₂O, 0,344 g de NaN₃ en 800 ml de agua Milli-Q, y se añadieron 6,9 ml de anhídrido de ácido acético y se llenó el matraz hasta 1 l. Se disolvieron aproximadamente 10 mg del polisacárido en 1 ml de la fase móvil, y se filtraron las partículas con un filtro de jeringa (0,22 mm, mStarII, CoStar Cambridge, MA). La medida se llevó a cabo a un caudal de 0,5 ml/min. Como detectores, se usó un detector de dispersión de luz láser a múltiples ángulos y un refractómetro mantenidos a temperatura constante, y se conectaron en serie. Se utilizó el software Astra (Vers. 5.3.4.14, Wyatt Technology Cooperation) para determinar el Mw medio y el Mn medio de la muestra mediante el uso de un dn/dc de 0,147. El valor se determinó a $\lambda = 690$ nm (disolvente NaOAc/H₂O/0,02% de NaN₃, T = 20°C) de acuerdo con la siguiente bibliografía: W.M. Kulicke, U. Kaiser, D. Schwengers, R. Lemmes, Starch, Vol. 43, Issue 10 (1991), 392-396, y como se describe en el documento WO 2012/004007 A1, Ejemplo 1.9. Sin embargo, los valores de Mw y Mn de HAS y HES mencionados en la presente memoria descriptiva son valores determinados de acuerdo con el método de Sommermeyer et al. (citado más arriba en el presente documento).

Preferiblemente, el polisacárido se selecciona del grupo que consiste en amilopectina sin sustituir, amilopectina sustituida, almidón sin sustituir, almidón sustituido, maltodextrina sin sustituir, icodextrina sin sustituir, maltodextrina sustituida, e icodextrina sustituida. Más preferiblemente, el polisacárido se selecciona del grupo que consiste en icodextrina, maltodextrina e hidroxialquilalmidón (opcionalmente sustituidos), más preferiblemente, el polisacárido se selecciona del grupo que consiste en icodextrina e hidroxialquilalmidón.

En particular, el polisacárido no es ácido hialurónico, y preferiblemente no es un polisacárido que comprenda glucosamina o un derivado de la misma.

Según una realización preferida, la presente invención se refiere a un polisacárido para uso en la prevención de la formación de metástasis y/o recidiva, por medio de la administración a una cavidad del cuerpo de un sujeto que sufre de cáncer, en el que el polisacárido es un polisacárido neutro, no cargado, y tiene una cadena principal que consiste en unidades de anhidroglucosa unidas de manera alfa-1,4-glucosídica, y comprende unidades de anhidroglucosa unidas de manera alfa-1,4- glucosídica y/o unidas de manera alfa-1,6-glucosídica sustituidas o sin sustituir como se describe anteriormente. Más preferiblemente, el polisacárido comprende o consiste esencialmente en unidades de anhidroglucosa sustituidas o sin sustituir unidas de manera alfa-1,4-glucosídica. Incluso más preferiblemente, el polisacárido es una icodextrina que incluye derivados sustituidos del mismo.

El término "dextrano" es conocido por los expertos en la técnica, y se refiere a un glucano que comúnmente comprende una cadena principal de unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,6-glucosídica junto con uniones alfa-1,4 y alfa-1,3 y opcionalmente alfa-1,2 como puntos de ramificación. Los dextranos naturales tienen pesos moleculares en un intervalo entre 10 y 50.000 kDa. También se describen dextranos con pesos moleculares en un intervalo entre 10 y 10.000 kDa, o 10 y 1.000 kDa, o entre 35 y 75 kDa.

El término "icodextrina" es también conocido por la persona experta, y se refiere a un glucano que comprende típicamente una estructura principal de unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,4-glucosídica junto con uniones alfa-1,6 con puntos de ramificación. Las icodextrinas preferidas tienen un Mw de 5 a 30 kDa, más preferiblemente 10 a 20 kDa, y, lo más preferible, 13 a 16 kDa. Las icodextrinas preferidas tienen un Mn de 3 a 10 kDa, más preferiblemente de 4 a 7,5 kDa, y, lo más preferible, de 5 a 6 kDa. En consecuencia, en una realización preferida, la icodextrina tiene un Mw de 13 a 16 kDa y un Mn de 5 a 6 kDa.

Un polisacárido como se describe aquí se puede denominar como "aislado" o "purificado" cuando se ha separado de la mayoría de los componentes con los que estaba asociado anteriormente en el transcurso de su producción. Preferiblemente, una composición que comprende un polipéptido como se describe aquí puede ser al menos o alrededor de 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o 99% pura.

Preferiblemente, para la administración preoperatoria, como se detalla aquí más abajo, se usa una composición que comprende icodextrina como el único polisacárido.

Según una realización incluso más preferida, la presente invención se refiere a un polisacárido para uso en la prevención de la formación de metástasis y/o recidiva mediante la administración a una cavidad del cuerpo de un sujeto que sufre de cáncer, en el que el polisacárido comprende al menos una unidad de anhidroglucosa sustituida, en el que la al menos una unidad de anhidroglucosa está sustituida preferiblemente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en glucosilo, alquilo, cicloalquilo, arilo, halógeno, aminoácido y -(alquilo-)_n-H con n = 1-6, preferiblemente 1-3, y en el que los grupos alquilo en cada unidad que se repite ("n") pueden ser iguales o pueden diferir entre sí, y en el que en cada grupo -(alquilo-O)_n-H presente en el polisacárido, n puede ser el mismo o puede diferir entre sí. Se entiende que cuando los grupos hidroxilo de la unidad de anhidroglucosa están sustituidos, se forma un grupo "-O-sustituyente". Como alternativa, un grupo hidroxilo se puede sustituir por el sustituyente respectivo. De este modo, la expresión "unidad de anhidroglucosa sustituida" se refiere a unidades de anhidroglucosa en las que un sustituyente se puede unir al oxígeno del grupo hidroxilo formando de ese modo un grupo -O-sustituyente, o se puede unir directamente a un átomo de carbono de la unidad de sacárido.

Las expresiones "anhidroglucosa sustituida" o "monosacárido sustituido" o "polisacárido sustituido", como se usan aquí, son conocidas para alguien de pericia normal en la técnica, y se refieren a una unidad de anhidroglucosa o un

monosacárido comprendido en un polisacárido según la presente invención modificado mediante modificación química en, preferiblemente, al menos una reacción de modificación química. La expresión "reacción de modificación química" es conocida por alguien de pericia normal en la técnica, y se refiere a una reacción química que modifica la estructura química de un polisacárido o de una unidad de anhidroglucosa o de monosacárido comprendida en él según la presente invención, preferiblemente sin cambiar sus características estructurales propias. De este modo, preferiblemente, la expresión reacción de modificación química se refiere a hidrólisis parcial o a una modificación de una cadena lateral del polisacárido de la presente invención. Preferiblemente, dicha modificación de una cadena lateral incrementa la semivida del polisacárido de la presente invención en el sitio de administración. Preferiblemente, la modificación de una cadena lateral es alquilación, por ejemplo metilación o etilación, acilación, más preferiblemente acetilación, glicosilación, hidroxilación, hidroxialquilación, desacilación o desmetilación, o derivación con una piperazina, piperidina, piperidinamina, ácido teneráico, piperidinpropanol, halógeno, aminoácido, o polipéptido, preferiblemente un lipopéptido, grupo funcional, o cualquier combinación de los mismos. Más preferiblemente, dicha modificación de una cadena lateral es alquilación, aun más preferiblemente metilación o, lo más preferible etilación. Preferiblemente, el derivado tiene la misma actividad o una actividad similar con respecto a las enfermedades citadas aquí como el polisacárido progenitor como se describe aquí. Preferiblemente, la definición del término "sustituido" se aplica a sustitución de otras unidades de monosacáridos, cambiando lo que haya que cambiar. Preferiblemente, la modificación de una cadena lateral es una modificación con un sustituyente que está libre de actividad anticancerosa. En cualquier caso, el sustituyente de un polisacárido sustituido (tal como un grupo alquilo, como un grupo etilo), como tal, no tiene hasta ahora ninguna actividad cancerosa conocida.

Como se usa aquí, la expresión "grupo alquilo" se refiere a un grupo funcional lineal o ramificado o cadena lateral que consiste en hidrocarburos saturados, preferiblemente de una longitud de cadena de 2 a 12 átomos de carbono. Dicho hidrocarburo saturado puede ser lineal, tal como los restos propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decanilo, undecanilo y dodecanilo; o ramificado, es decir, en el que la cadena principal de carbono se divide en una o más direcciones, que comprende, por ejemplo, restos isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1-isopentilo, 2-isopentilo, 3-isopentilo y neopentilo.

Preferiblemente, el polisacárido comprende al menos una unidad de monosacáridos sustituida, en particular una unidad de anhidroglucosa que está sustituida con al menos un grupo $-(\text{alquil-O})_n\text{-H}$ en el que $n = 1-6$, preferiblemente 1-3, y en el que el grupo alquilo en cada unidad que se repite n puede ser el mismo o puede diferir entre sí, y en el que en cada grupo $-(\text{alquil-O})_n\text{-H}$ presente en el polisacárido, n puede ser el mismo o puede diferir entre sí. En particular, el polisacárido comprende grupos $-\text{O}-(\text{alquil-O})_n\text{-H}$ en los que el protón del grupo hidroxilo se sustituye por el grupo $-(\text{alquil-O})_n\text{-H}$. El número entero n es preferiblemente de 1 a 6, más preferiblemente de 1 a 4, tal como 1, 2, 3 o 4, en el que, si se hay más de un grupo $-(\text{alquil-O})_n\text{-H}$, n puede ser el mismo o puede diferir entre sí, y el alquilo puede ser el mismo y puede diferir entre sí; preferiblemente, en cada grupo, el alquilo es el mismo.

Preferiblemente, el polisacárido comprende al menos una unidad de anhidroglucosa sustituida que está sustituida con al menos un grupo $-(\text{etil-O})_n\text{-H}$, preferiblemente al menos una unidad de anhidroglucosa sustituida en la que el protón de al menos un grupo hidroxilo se sustituye por un grupo $-(\text{etil-O})_n\text{-H}$ (formando de ese modo $-\text{O}-(\text{etil-O})_n\text{-H}$) con $n = 1-6$, preferiblemente 1-3, y en el que el grupo etilo en cada unidad que se repite n puede ser el mismo o puede diferir entre sí, y en el que en cada grupo $-(\text{etil-O})_n\text{-H}$ presente en el polisacárido, n puede ser el mismo o puede diferir entre sí.

En una realización particularmente preferida, el polisacárido de la presente invención es hidroxialquilalmidón (HAS). Se prefieren los hidroxialquilalmidones, hidroxipropilalmidones e hidroxietilalmidones, siendo los hidroxietilalmidones los más preferidos.

Preferiblemente, para la administración preoperatoria, postoperatoria o intraoperatoria como se detalla aquí más abajo, se usa una composición que comprende HAS como único polisacárido.

El almidón es un polisacárido bien conocido según la fórmula $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$, que consiste esencialmente en unidades de alfa-D-glucosa que están acopladas vía uniones glucosídicas. Habitualmente, el almidón consiste esencialmente en amilosa y amilopectina. La amilosa consiste en cadenas lineales en las que las unidades de glucosa están unidas vía uniones alfa-1,4-glucosídicas. La amilopectina es una estructura muy ramificada con uniones alfa-1,4-glucosídicas y uniones alfa-1,6-glucosídicas. Los almidones naturales a partir de los cuales se pueden preparar los hidroxialquilalmidones incluyen, pero no se limitan a, almidones de cereales y almidones de patata. Los almidones de cereales incluyen, pero no se limitan a, almidones de arroz, almidones de trigo tales como almidones de trigo escaña, almidones de espelta, almidones de trigo blando, almidones de farro, almidones de trigo candeal, o almidones de trigo kamut, almidones de maíz, almidones de centeno, almidones de avena, almidones de cebada, almidones de triticale, almidones de espelta y almidones de mijo, tales como almidones de sorgo o los almidones de teff. Los almidones naturales preferidos a partir de los que se pueden preparar hidroxialquilalmidones tienen un contenido elevado de amilopectina con respecto a amilosa. El contenido de amilopectina de estos almidones es, por ejemplo, al menos 70% en peso, preferiblemente al menos 75% en peso, más preferiblemente al menos 80% en peso, más preferiblemente al menos 85% en peso, más preferiblemente al menos 90% en peso, tal como hasta 95% en peso, hasta 96% en peso, hasta 97% en peso, hasta 98% en peso, hasta 99% en peso, o hasta 100% en peso. Los almidones naturales que tienen un contenido de amilopectina especialmente elevado son, por ejemplo, almidones de patata adecuados tales como almidones de patata cerosa que se extraen preferiblemente de patatas

esencialmente libres de amilosa que se cultivan tradicionalmente por ejemplo, la variedad natural Eliane), o variedades de patata con amilopectina genéticamente modificada, y almidones de variedades cerosas de cereales tales como maíz ceroso o arroz ceroso.

El hidroxialquilalmidón (HAS) es un derivado de éter de almidones naturales parcialmente hidrolizados, en los que los grupos hidroxilo en el almidón están hidroxialquilados adecuadamente; de este modo, HAS comprende grupos -O-(alquil-O)_n-H, en los que el protón de al menos un grupo hidroxilo se sustituye por el grupo -(alquilo-O)_n-H, siendo n de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, más preferiblemente de 1 a 2, y más preferiblemente 1. Como polímero, y debido a los procedimientos de preparación, HAS es un compuesto polidisperso en el que las moléculas de hidroxialquilalmidón individuales pueden diferir con respecto al grado de polimerización, al número y el patrón de sitios de ramificación, y al patrón de sustitución, es decir, el número y/o sitios de los grupos hidroxialquilo. Por lo tanto, el hidroxialquilalmidón se caracteriza habitualmente por parámetros estadísticamente promediados. En general, estos son la distribución de pesos moleculares, el grado de sustitución y la relación de sustitución C2/C6.

Hay dos formas posibles para describir el grado de sustitución. El grado de sustitución (DS) del hidroxialquilalmidón se describe con respecto a la porción de monómeros de glucosa sustituidos con respecto a todos los restos de glucosa. El patrón de sustitución del hidroxialquilalmidón también se puede describir como la sustitución molar (MS), en la que se cuenta el número de grupos hidroxialquilo por resto de glucosa. En el contexto de la presente invención, el patrón de sustitución del hidroxialquilalmidón se describe en términos de MS. Con respecto a MS, también se hace referencia a Sommermeyer et al., (1987) *Krankenhauspharmazie*, 8(8), 271-278, en particular p. 273. MS se determina mediante cromatografía de gases tras la hidrólisis total del hidroxialquilalmidón. Se dan valores de MS del material de partida de hidroxialquilalmidón respectivo. Se supone que el valor de MS no se ve afectado durante el método según la presente invención.

También, una disolución de hidroxialquilalmidón particular, se define, preferiblemente, mediante el peso molecular promedio con la ayuda de medios estadísticos. En este contexto, M_n o M_n se calcula como la media aritmética dependiendo del número de moléculas y su peso molecular. El peso molecular medio ponderal M_w se define mediante la siguiente ecuación:

$$M_n = \sum_i n_i M_i / \sum_i n_i$$

en la que n_i es el número de moléculas de hidroxialquilalmidón de la especie i que tiene una masa molar M_i . Como alternativa, la distribución de masas se puede describir mediante el peso molecular medio ponderal M_w o M_w . El peso molecular medio ponderal M_w se define mediante la siguiente ecuación:

$$M_w = \sum_i n_i M_i^2 / \sum_i n_i M_i$$

en la que n_i es el número de moléculas de hidroxialquilalmidón de la especie i que tiene una masa molar M_i . Según la presente invención, los valores de M_w están preferiblemente en el intervalo de 1 a 2000 kDa, más preferiblemente de 5 a 700 kDa, más preferiblemente de 10 a 300 kDa, y lo más preferible de 70 a 150 kDa.

Alguien de pericia normal en la técnica entiende que el peso molecular promedio se puede determinar según Sommermeyer et al. (*Krankenhauspharmazie*, 8, 1987, 08, p. 271-278), o según la Farmacopea Europea 7.0, 01/2011:1785, p. 984. La diferencia entre los dos métodos es el valor del valor de dispersión de la luz dn/dc usado: en el método de Sommermeyer, se usa un valor dn/dc de 0,135, mientras que este valor se cambió a 0,147 +/-0,001 en el método de la Farmacopea. Si no se señala de otro modo, los valores de pesos moleculares promedios como se usan aquí se refieren a valores según se determina con el método de Sommermeyer (citado en otro lugar).

El segundo parámetro, que habitualmente se denomina como MS (sustitución molecular), describe el número de sitios hidroxialquilados por unidad de anhidroglucosa de un hidroxialquilalmidón dado, y se puede determinar según Sommermeyer et al. (*Krankenhauspharmazie* 8 (8), 1987, p. 271-278, en particular la página 273) o según la Farmacopea Europea 7.0, 01/2011:1785, p. 984. Los valores de MS corresponden a la degradabilidad del hidroxialquilalmidón por alfa-amilasa. En general, cuanto mayor es el valor de MS del hidroxialquilalmidón, menor es su degradabilidad respectiva. El parámetro MS también se puede determinar según Ying-Che Lee et al., *Anal. Chem.* 55, 1983, p. 334-338; o K. L. Hodges et al., *Anal. Chem.* 51, 1979, p. 2171. Según estos métodos, una cantidad conocida del hidroxialquilalmidón se somete a escisión del éter en xileno, con lo que se añaden ácido adipínico y ácido yodhídrico. La cantidad de yodoalcano liberado se determina subsiguientemente vía cromatografía de gases usando tolueno como patrón interno y disoluciones de calibración de yodoalcano como patrones externos. Según la presente invención, los valores de MS están preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 3, más preferiblemente de 0,2 a 1,3, y más preferible de 0,3 a 0,7.

El tercer parámetro, que se denomina como la "relación C2/C6", describe la relación del número de las unidades de anhidroglucosa que están sustituidas en la posición C2 con respecto al número de las unidades de anhidroglucosa que están sustituidas en la posición C6. Durante la preparación del hidroxialquilalmidón, la relación C2/C6 se puede influir vía el pH usado para la reacción de hidroxialquilación. Generalmente, cuanto mayor es el pH, más grupos hidroxilo se hidroxialquilan en la posición C6. La relación C2/C6 se puede determinar, por ejemplo, según Sommermeyer et al., *Krankenhauspharmazie* 8 (8), 1987, p. 271-278, en particular la página 273. Según la presente

invención, los valores típicos de la relación C2/C6 están en el intervalo de 2 a 20, preferiblemente de 2 a 14, y más preferiblemente de 2 a 12.

Por razones prácticas, la siguiente nomenclatura se aplica para identificar diferentes preparaciones de HAS y HES: un código de letras en abreviatura indica el tipo de modificación (por ejemplo, "HES" para hidroxietilalmidón), seguido de dos números, que indican el peso molecular promedio y la sustitución molecular, respectivamente. En consecuencia, "HES 130/0.4" indica hidroxietilalmidón con un peso molecular promedio de 130 kDa y una MS de 0.4. Un experto normal en la técnica entiende que, puesto que la hidrólisis parcial así como la sustitución de cadenas laterales son procesos estadísticos, los valores indicados son valores promedio que incluyen un cierto intervalo. Preferiblemente, los valores de MS y los valores de C2/C6 indican un intervalo de valores $\pm 20\%$, más preferiblemente $\pm 10\%$, y lo más preferible $\pm 5\%$.

En consecuencia, realizaciones preferidas del polisacárido de la presente invención son HES 70/0.5, HES 130/0.4, y HES 450/0.7. Dichos derivados de HES específicos se prefieren especialmente para la administración preoperatoria, intraoperatoria, y postoperatoria.

Con respecto a la preparación de hidroxialquilalmidón, más particularmente de hidroxietilalmidón, se hace referencia, por ejemplo, a Sommermeyer et al., *Chromatographia*, 25, 1988, p. 167-168; C. Jungheinrich et al., *Clin. Pharmacokin.*, 44 (7), 2005, p. 681-699; J.-M. Mishler IV, *Pharmacology of hydroxyethyl starches*, Oxford Medical Publications, 20 2002, p. 1-30.

Preferiblemente, el polisacárido es osmóticamente activo. Como se usa aquí, la expresión "osmóticamente activo" significa un compuesto que tiene la propiedad de hacer que se produzca la ósmosis. De este modo, el polisacárido osmóticamente activo de la presente invención, cuando está presente en una disolución en un lado de una membrana semipermeable, provoca que el agua destilada presente en otro lado se difunda a lo largo de dicha membrana semipermeable. Preferiblemente, la propiedad de un polisacárido que es osmóticamente activo se determina determinando la osmolalidad de una disolución al 5% del polisacárido según el método estándar descrito en la Farmacopea Británica Volumen V, Apéndice V: N. Osmolalidad (2012). Un polisacárido que tiene una osmolalidad de 100 mOsmoles/kg, según se determina mediante el método mencionado anteriormente, se considera que es osmóticamente activo.

Preferiblemente, el polisacárido es biodegradable, y lo más preferible, el polisacárido es osmóticamente activo y biodegradable.

El término "biodegradable", como se usa aquí, significa que un polisacárido de la presente invención se descompone a través de la acción de un organismo vivo dentro de un marco de tiempo específico. Preferiblemente, el término se refiere a un polisacárido de la presente invención que se descompone a través de la acción del metabolismo del sujeto al que se ha administrado el polisacárido. Más preferiblemente, el término se refiere a un polisacárido de la presente invención que se descompone a través de la acción de células y/o enzimas presentes en el sujeto en el sitio de administración. Preferiblemente, el marco de tiempo requerido para la degradación de la mitad de la cantidad de polisacárido administrado inicialmente es al menos o alrededor de un día, más preferiblemente al menos o alrededor de dos días, y lo más preferible al menos o alrededor de tres días. Preferiblemente, el marco de tiempo requerido para la degradación de la mitad de la cantidad de polisacárido administrado inicialmente es como máximo dos meses, más preferiblemente como máximo un mes, y lo más preferible como máximo dos semanas. En consecuencia, la semivida del polisacárido biodegradable según la presente invención en el sitio de administración y/o en el sujeto al que se aplica dicho polisacárido es preferiblemente un día a dos meses, más preferiblemente es dos días a un mes, y lo más preferible es tres días a dos semanas. El término "descompone", como se usa aquí, se refiere a cualquier proceso que disminuya y/o que termine la actividad osmótica del polisacárido biodegradable en el sitio de administración. De este modo, un experto de pericia normal en la técnica entiende que el término "descompone" se refiere preferiblemente a una descomposición completa o a una descomposición parcial del polisacárido biodegradable de la presente invención, o a una eliminación del polisacárido biodegradable del sitio de administración. Preferiblemente, el polisacárido biodegradable se descompone hasta un grado que permita la metabolización y/o excreción de los productos de la degradación por el sujeto de la presente invención. De lo anterior, sin embargo, se entiende que el término "descompone" también incluye absorber el polisacárido mediante las células presentes en y/o que migran al sitio de administración del polisacárido en ausencia de, o junto con, cualquier descomposición de las moléculas de polisacárido. Preferiblemente, la biodegradabilidad se determina según el método de Bekes (obra citada en otro lugar) determinando la glucosa polimérica de una muestra y comparando la cantidad determinada con la cantidad administrada o con una muestra extraída previamente. Un experto de pericia normal en la técnica entiende que los polisacáridos de la presente invención que comprenden unidades de anhidroglucosa unidas vía enlaces alfa-glucosídicos son biodegradables mediante alfa-amilasas.

El término "prevenir", como se usa aquí, se refiere a lograr un resultado deseable en el que un primer sujeto que tiene una enfermedad o trastorno citado aquí retiene una mejor salud al ser tratado como se describe aquí que un segundo sujeto que no ha sido tratado o un segundo sujeto que se ha tratado de forma comparable con el primer sujeto, excepto por la administración de una composición como se describe aquí. Esto es, un polisacárido para uso en la prevención de la formación de metástasis y/o recidiva, o un método para prevenir la formación de metástasis y/o recidiva, logra un resultado en el que un primer sujeto, como se señala anteriormente, retiene una mejor salud en

virtud de la formación retrasada de metástasis y/o de un menor número de metástasis. Preferiblemente, el primer sujeto no experimenta metástasis durante al menos un cierto período de tiempo (por ejemplo, cinco años). Se entenderá que el período de tiempo depende de la cantidad de la composición que se ha administrado y de factores individuales del sujeto explicados en cualquier otra parte en esta memoria descriptiva. Se entenderá que la prevención puede no ser eficaz en todos los sujetos tratados con la composición según la presente invención. Sin embargo, el término requiere que una porción, preferiblemente significativa de forma estadística, de sujetos de una cohorte o población se prevengan de forma eficaz de sufrir una enfermedad o trastorno citado aquí o sus síntomas asociados. Preferiblemente, en este contexto se concibe una cohorte o población de sujetos que normalmente, es decir, sin medidas preventivas según la presente invención, desarrollaría una enfermedad o trastorno como se cita aquí. El hecho de que una porción sea estadísticamente significativa se puede determinar sin más por alguien de pericia normal en la técnica usando diversas herramientas de evaluación estadísticas conocidas, por ejemplo determinación de intervalos de confianza, determinación del valor p, prueba de la t de Student, prueba de Mann-Whitney, etc. Los intervalos de confianza preferidos son al menos 90%, al menos 95%, al menos 97%, al menos 98%, o al menos 99%. Los valores p son preferiblemente 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, o 0,0001. Preferiblemente, el tratamiento debe de ser eficaz para al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, o al menos 90% de los sujetos de una cohorte o población dada.

“Cáncer”, en el contexto de la presente invención, se refiere a una enfermedad de un animal, incluyendo seres humanos, caracterizada por el crecimiento incontrolado de un grupo de células corporales (“células cancerosas”). Este crecimiento incontrolado puede ir acompañado de intrusión en y destrucción de tejido circundante, y posiblemente diseminación de las células cancerosas a otras localizaciones en el cuerpo (metástasis). Preferiblemente, una metástasis es una metástasis de uno de los cánceres definidos aquí más abajo, más preferiblemente de un cáncer preferido. Un experto normal en la técnica sabe que un cáncer puede reaparecer tras un tratamiento inicialmente exitoso (recidiva). Preferiblemente, una recidiva es una recidiva de cáncer en un sujeto tras tratamiento con un fármaco anticanceroso o/y radioterapia. Más preferiblemente, una recidiva es una recidiva de cáncer en un sujeto, en la que las células cancerosas de la recidiva son resistentes a un fármaco anticanceroso o/y a radioterapia.

Preferiblemente, la recidiva es una recidiva de uno de los cánceres definidos aquí más abajo, más preferiblemente de un cáncer preferido.

El término “cáncer”, como se usa aquí, se refiere preferiblemente a un trastorno o enfermedad proliferativa causada o caracterizada por la proliferación de células que han perdido susceptibilidad al control del crecimiento normal (“células cancerosas”). Este crecimiento incontrolado puede ir acompañado de intrusión en y destrucción del tejido circundante, y posiblemente diseminación de células cancerosas desde la fuente primaria u original de su aparición a otras localizaciones en el cuerpo (metástasis). Alguien de pericia normal en la técnica sabe que un cáncer que forma un tumor sólido puede reaparecer tras un tratamiento inicialmente exitoso (recidiva). Preferiblemente, el término engloba tumores y cualesquiera otros trastornos proliferativos. De este modo, el término pretende incluir todos los estados patológicos que implican células malignas, independientemente de la etapa o de la invasividad. Preferiblemente, el término incluye tumores sólidos que surgen en tejidos u órganos sólidos, así como tumores hematopoyéticos (por ejemplo leucemias y linfomas).

El cáncer puede estar localizado en un tejido u órgano específico (por ejemplo, en los ovarios, la próstata o el páncreas), y, de este modo, puede no haberse diseminado más allá del tejido de origen. Adicionalmente, el cáncer puede ser invasivo y, de este modo, se puede haber diseminado más allá de la capa de tejido en el que se originó a los tejidos circundantes normales (frecuentemente también denominado como cáncer localmente avanzado). Los cánceres invasivos pueden ser o no metastásicos. De este modo, el cáncer también puede ser metastásico. Un cáncer es metastásico si se ha diseminado desde su localización original hacia partes distantes del cuerpo. Por ejemplo, es bien conocido en la técnica que las células de cáncer de mama se pueden diseminar a otro órgano o parte corporal, tal como los ganglios linfáticos.

Preferiblemente, el cáncer se selecciona de la lista que consiste en leucemia linfoblástica aguda (adultez), leucemia linfoblástica aguda (infancia), leucemia mieloide aguda (adultez), leucemia mieloide aguda (infancia), carcinoma adrenocortical, carcinoma adrenocortical (infancia), cánceres relacionados con SIDA, linfoma relacionado con SIDA, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas (infancia), tumor teratoideo/rabdoide atípico (infancia), cáncer del sistema nervioso central, carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar (extrahepático), cáncer de la vejiga, cáncer de la vejiga (infancia), cáncer de huesos, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, glioma del tronco encefálico (infancia), tumor cerebral (adultez), tumor cerebral (infancia), glioma del tronco encefálico (infancia), tumor cerebral del sistema nervioso central, tumor teratoideo/rabdoide atípico (infancia), tumor cerebral, tumores embrionarios del sistema nervioso central (infancia), astrocitomas (infancia), tumor cerebral, craneofaringioma, tumor cerebral (infancia), tumor cerebral de ependimoblastoma (infancia), tumor cerebral de ependimoma (infancia), tumor cerebral de meduloblastoma (infancia), tumor cerebral de medulopitelioma (infancia), tumores parenquimatosos pineales de diferenciación intermedia, tumor cerebral (infancia), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales y tumor cerebral de pineoblastoma (infancia), tumores cerebrales y de la médula espinal (infancia), cáncer de mama, cáncer de mama (infancia), cáncer de mama (hombres), tumores bronquiales (infancia), linfoma de Burkitt, tumor carcinoide (infancia), tumor carcinoide, carcinoma gastrointestinal, tumor teratoideo/rabdoide atípico (infancia), tumores embrionarios del sistema nervioso central (infancia), linfoma del

sistema nervioso central (SNC), cáncer cervical primario, cáncer cervical (infancia), cánceres de la infancia, cordoma (infancia), leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal (infancia), craneofaringioma (infancia), linfoma de células T cutáneo, tumores embrionarios, sistema nervioso central (infancia), cáncer endometrial, ependimoblastoma (infancia), ependimoma (infancia), cáncer esofágico, cáncer esofágico (infancia), estesioblastoma (infancia), familia de tumores de sarcoma de Ewing, tumor de células germinales extracraneal (infancia), tumor de células germinales extragonadal, cáncer del conducto biliar extrahepático, cáncer ocular, melanoma intraocular, cáncer ocular, retinoblastoma, cáncer de la vesícula biliar, cáncer gástrico (de estómago), cáncer gástrico (de estómago) (infancia), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromico gastrointestinal (GIST), tumor de células estromicas gastrointestinal (infancia), tumor de células germinales, extracraneal (infancia), tumor de células germinales, extragonadal, tumor de células germinales, cáncer ovárico, tumor trofoblástico gestacional, glioma (adultez), glioma (infancia), cáncer del tronco encefálico, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón (infancia), cáncer hepatocelular (de hígado) (adultez) (primario), cáncer hepatocelular (de hígado) (infancia) (primario), histiocitosis, células de Langerhans, linfoma de Hodgkin (adultez), linfoma de Hodgkin (infancia), cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón (de células renales), cáncer de riñón (infancia), histiocitosis de células de Langerhans, cáncer laríngeo, cáncer laríngeo (infancia), leucemia, leucemia linfoblástica aguda (adultez), leucemia linfoblástica aguda (infancia), leucemia mielode aguda (adultez), leucemia mielode aguda (infancia), leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica, célula pilosa, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer de hígado (adultez) (primario), cáncer de hígado (infancia) (primario), cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, linfoma no de Hodgkin (adultez), linfoma no de Hodgkin (infancia), linfoma del sistema nervioso central (SNC) primario, macroglobulinemia de Waldenstrom, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, meduloblastoma (infancia), medulopitelioma (infancia), melanoma, melanoma intraocular (del ojo), carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno (adultez), mesotelioma (infancia), cáncer de cuello escamoso metastásico con cáncer de boca primario oculto, síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (infancia), mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielogenosa, leucemia mielode crónica aguda (adultez), leucemia mielode aguda (infancia), mieloma múltiple, cáncer de la cavidad nasal y de los senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, cáncer nasofaríngeo (infancia), neuroblastoma, cáncer oral (infancia), cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer ovárico (infancia), cáncer epitelial ovárico, tumor de células germinales ovárico, tumor ovárico con bajo potencial maligno, cáncer pancreático, cáncer pancreático (infancia), cáncer pancreático, tumores de células de los islotes, papilomatosis (infancia), cáncer de senos paranasales y de la cavidad nasal, cáncer paratiroideo, cáncer del pene, cáncer faríngeo, tumores parenquimatosos pineales de diferenciación intermedia (infancia), pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales (infancia), tumor de la pituitaria, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, cáncer de embarazo y de mama, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células renales (de riñón), cáncer de células transicionales de la pelvis renal y del uréter, cáncer del aparato respiratorio con cambios en el cromosoma 15, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma (infancia), cáncer de las glándulas salivares, cáncer de las glándulas salivares (infancia), sarcoma, familia de tumores de sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos (adultez), sarcoma de tejidos blandos (infancia), sarcoma uterino, síndrome de Sézary, cáncer de piel (no melanómico), cáncer de piel (infancia), cáncer de piel (melanómico), carcinoma de piel de células de Merkel, cáncer pulmonar microcítico, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando (adultez), sarcoma de tejido blando (infancia), carcinoma de células escamosas, véase cáncer de piel (no melanómico), cáncer de estómago (gástrico), cáncer de estómago (gástrico) (infancia), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales (infancia), linfoma de células T cutáneo, cáncer testicular, cáncer testicular (infancia), cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, timoma y carcinoma tímico (infancia), cáncer de tiroides, cáncer de tiroides (infancia), cáncer de células transicionales de la pelvis renal y del uréter, tumor trofoblástico gestacional T, carcinoma de sitio primario desconocido del adulto, cáncer de sitio primario desconocido del niño, cánceres inusuales de la infancia, cáncer de células transicionales del uréter y de la pelvis renal, cáncer uretral, cáncer uterino, endometrial, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vaginal (infancia), cáncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenstrom, y tumor de Wilms.

Más preferiblemente, el cáncer es un cáncer que forma un tumor. Incluso más preferiblemente, el cáncer es cáncer ovárico, carcinoma ovárico, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de vejiga, o cáncer de hígado. Lo más preferible, el cáncer es cáncer colorrectal o cáncer de mama.

La expresión "cavidad corporal", como se usa aquí, se refiere a cualquier espacio hueco en el cuerpo de un sujeto que se puede llenar con líquido o gas, y/u órganos o partes del mismo, incluyendo, por ejemplo, la vejiga. Preferiblemente, la cavidad corporal es una cavidad corporal forrada con una membrana cerosa, por ejemplo, más preferiblemente, una cavidad abdominal, una cavidad pleural, una cavidad sinovial, o una cavidad pericárdica. Lo más preferible, la cavidad corporal es la cavidad abdominal.

El término "sujeto" se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano.

La expresión "sujeto que sufre cáncer" se refiere a un sujeto que comprende o que tiene células cancerosas, preferiblemente un tumor, en su cuerpo. Preferiblemente, la expresión se refiere a un sujeto para el que se sabe que las células cancerosas están presentes en el cuerpo del sujeto; de este modo, más preferiblemente, el sujeto que

sufre cáncer es un sujeto diagnosticado por sufrir cáncer, o que se sabe que sufre cáncer.

Según la presente invención, el término “administración” se refiere a la aplicación de una composición como se describe aquí (por ejemplo, un polisacárido según la presente invención o una formulación que incluye dicho polisacárido) a un sujeto. Preferiblemente, el término se refiere a una administración continua durante un período de tiempo. Más preferiblemente, el término se refiere a una aplicación repetida o a una aplicación de una sola vez. Preferiblemente, la administración se refiere a la administración a una cavidad del cuerpo, más preferiblemente a la cavidad abdominal. La composición o el polisacárido se puede administrar por cualquier método adecuado conocido por los expertos en la técnica. El modo preferido de administración depende de si el polisacárido o una composición que comprende el polisacárido se va a administrar como una administración preoperatoria, intraoperatoria, y/o postoperatoria. Por ejemplo, la composición o el polisacárido se puede administrar a una cavidad del cuerpo abierta (que se ha abierto mediante intervención quirúrgica, de este modo intraoperatoriamente) o a una cavidad del cuerpo cerrada, es decir, preoperatoriamente y/o postoperatoriamente a través de una incisión menos abierta o un procedimiento menos invasivo. Los métodos de administración adecuados son conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, inyección o infusión, en particular inyección intraperitoneal o infusión intraperitoneal.

El término “cirugía”, como se usa aquí, se refiere a una intervención quirúrgica, preferiblemente en una cavidad del cuerpo de un sujeto. Se entiende que el término se refiere a cualquier tipo de intervención quirúrgica, independientemente de si la cirugía se lleva a cabo en el contexto del padecimiento de cáncer del sujeto. Más preferiblemente, la cirugía de la presente invención es una intervención quirúrgica que elimina parcial o, más preferiblemente, completamente un tumor (resección tumoral) y/o una metástasis (resección metastásica), o una intervención quirúrgica para obtener una biopsia de un tumor y/o de una metástasis.

El término “composición”, como se usa aquí, se refiere a una composición que comprende, que consiste esencialmente en, o que consiste en el polisacárido como se especifica aquí. Preferiblemente, la composición es una composición farmacéutica. Preferiblemente la composición consiste en el polisacárido de la presente invención.

Según una realización preferida adicional, la composición comprende otros ingredientes, más preferiblemente ingredientes farmacéuticamente aceptables como se conocen por alguien de pericia normal en la técnica y como se especifican, a título de ejemplo, aquí. La expresión “otros ingredientes” se refiere, por ejemplo, a al menos un disolvente como se especifica aquí, o a otros aditivos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los ingredientes farmacéuticamente aceptables preferidos son excipientes, seleccionados preferiblemente de la lista que consiste en monosacáridos, disacáridos, sales inorgánicas, agentes antimicrobianos, antioxidantes, tensioactivos, amortiguadores, ácidos, bases, y cualesquiera combinaciones de los mismos.

Los monosacáridos preferidos son sacáridos, tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa, y similares; como disacáridos, se mencionan a título de ejemplo lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa, y similares.

Las sales inorgánicas o amortiguadores preferidos son ácido cítrico, cloruro sódico, cloruro potásico, sulfato sódico, nitrato potásico, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, y cualquier combinación de los mismos. Los agentes antimicrobianos preferidos para prevenir o detectar el crecimiento microbiano son cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, timerosal, y cualquier combinación de los mismos. Los antioxidantes preferidos son palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, bisulfito sódico, sulfoxilato de formaldehído sódico, metabisulfito sódico, y cualquier combinación de los mismos. Los tensioactivos preferidos son polisorbatos, o ésteres de sorbitán del tipo pluronics; lípidos, tales como fosfolípidos y lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, ácidos y ésteres grasos; esteroides, tales como colesterol; y agentes quelantes, tales como EDTA o cinc, o cualquier combinación compatible de los mismos. Los ácidos y bases preferidos son ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fórmico, ácido tricloroacético, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, y combinaciones de los mismos, y/o hidróxido de sodio, acetato de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, acetato de amonio, acetato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, citrato de sodio, formiato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, fumarato de potasio, y combinaciones de los mismos. Otros ingredientes farmacéuticamente aceptables preferidos incluyen vitaminas, micronutrientes, antioxidantes y similares.

Preferiblemente, los “otros ingredientes” son ingredientes galénicos, es decir, ingredientes que no median un efecto farmacéutico relacionado con células cancerosas. De este modo, preferiblemente, la composición comprende un polisacárido de la presente invención como el único ingrediente que previene la formación de metástasis y/o la recidiva.

Más preferiblemente, la composición comprende un polisacárido de la presente invención como el único compuesto anticanceroso aprobado por la European Medicines Agency (EMA) y/o por la Food and Drug Administration (FDA).

Lo más preferible, la composición comprende un polisacárido de la presente invención como el único compuesto terapéuticamente activo aprobado por la European Medicines Agency (EMA) y/o por la Food and Drug Administration (FDA).

En una realización preferida, el polisacárido es preferiblemente HAS, más preferiblemente HES, o la composición de la presente invención comprende preferiblemente HAS, más preferiblemente HES, y el polisacárido o la composición se administra postoperatoriamente. De este modo, la presente invención se refiere a un polisacárido o a una composición que comprende un polisacárido, para uso en la prevención de la formación de metástasis y/o de la recaída mediante administración a una cavidad del cuerpo de un sujeto que sufre cáncer, en el que el polisacárido o la composición se administrará postoperatoriamente, y en el que el polisacárido es preferiblemente HAS, más preferiblemente HES. La expresión “administración postoperatoria” se refiere a una administración después de que se realizó una intervención quirúrgica como se define anteriormente. Preferiblemente, la expresión se refiere a un marco de tiempo entre inmediatamente después de la cirugía y cuatro semanas después. Más preferiblemente, la expresión se refiere a un marco de tiempo entre inmediatamente después de la cirugía y una semana después; incluso más preferiblemente, la expresión se refiere a un marco de tiempo entre inmediatamente después de la cirugía y 24 horas después; lo más preferible, la expresión se refiere a un marco de tiempo entre inmediatamente después de la cirugía y cuatro horas después. “Después de la cirugía” se refiere al tiempo después de terminar la cirugía, es decir, tras el cierre de la incisión previamente formada, por ejemplo mediante suturas o grapas. Preferiblemente, “después de la cirugía” se refiere al cierre de una incisión realizada en un órgano, pero antes de cerrar la cavidad del cuerpo. En cada caso, el polisacárido o composición de la invención se administra preferiblemente mediante inyección, más preferiblemente mediante inyección intraperitoneal o infusión intraperitoneal.

En una realización preferida adicional, el polisacárido es preferiblemente HAS, más preferiblemente HES, o la composición de la presente invención comprende preferiblemente HAS, más preferiblemente HES, y el polisacárido o la composición se administra intraoperatoriamente. Como se entiende por la persona experta, la expresión “administración intraoperatoria” se refiere a una administración durante una intervención quirúrgica, es decir, antes del cierre de la incisión. De este modo, la presente invención también se refiere a un polisacárido y a una composición que comprende un polisacárido, para uso en la prevención de la formación de metástasis y/o recidiva mediante administración a una cavidad del cuerpo de un sujeto que padece cáncer, en el que el polisacárido o la composición se administrará intraoperatoriamente, y en el que el polisacárido es HAS, más preferiblemente HES.

En una realización preferida adicional, el polisacárido es preferiblemente icodextrina, o HAS, más preferiblemente HAS, lo más preferible HES; o la composición de la presente invención preferiblemente comprende icodextrina, o HAS, más preferiblemente HAS, lo más preferible HES; y el polisacárido o la composición se administra preoperatoriamente. La expresión “administración preoperatoria” se refiere a una administración en un marco de tiempo entre cuatro semanas e inmediatamente antes de la cirugía. Más preferiblemente, la expresión se refiere a un marco de tiempo entre tres semanas e inmediatamente antes de la cirugía. Incluso más preferiblemente, el término se refiere a un marco de tiempo entre dos semanas e inmediatamente antes de la cirugía. Lo más preferible, la expresión se refiere a un marco de tiempo entre una semana e inmediatamente antes de la cirugía. Se entiende que, preferiblemente, la administración del polisacárido a un sujeto no comenzará antes de que se haya obtenido el diagnóstico de que dicho sujeto padece cáncer. De este modo, preferiblemente, la administración preoperatoria es una administración durante el marco de tiempo entre el diagnóstico del cáncer y la cirugía como se define aquí anteriormente. De este modo, la presente invención también se refiere a un polisacárido y a una composición que comprende un polisacárido, para uso en la prevención de la formación de metástasis y/o recidiva mediante administración a una cavidad del cuerpo de un paciente que sufre cáncer, en el que el polisacárido o la composición se administrará preoperatoriamente, y en el que el polisacárido es icodextrina, o HAS, más preferiblemente HAS, lo más preferible HES. En este caso, el polisacárido o composición de la invención se administra preferiblemente mediante inyección, más preferiblemente mediante inyección intraperitoneal o infusión intraperitoneal.

Preferiblemente, la composición es una disolución farmacéuticamente aceptable. La expresión “disolución farmacéuticamente aceptable”, como se usa aquí, se refiere a una composición que comprende el polisacárido de la presente invención y uno o más vehículos líquidos farmacéuticamente aceptables.

La composición de la presente invención, más preferiblemente la disolución farmacéuticamente aceptable, se administra, preferiblemente, a una cavidad del cuerpo de un sujeto como se define aquí anteriormente. Más preferiblemente, la disolución farmacéuticamente aceptable se administra a la cavidad abdominal. La expresión “administración a una cavidad del cuerpo” es entendida por la persona experta, y se refiere a una administración a la luz dentro de la cavidad del cuerpo.

El vehículo o vehículos líquidos deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los ingredientes de la formulación, y no ser perjudiciales para el receptor de los mismos. El vehículo o vehículos líquidos se seleccionan de manera que no afecten la actividad biológica del polisacárido. En consecuencia, el vehículo líquido es preferiblemente una disolución isotónica o levemente hipo- o hipertónica de ingredientes no perjudiciales en un disolvente adecuado. Preferiblemente, el disolvente adecuado comprende agua, más preferiblemente agua diluida; de este modo, la disolución farmacéuticamente aceptable es, preferiblemente, una disolución acuosa. Más preferiblemente, el vehículo líquido es disolución salina fisiológica, disolución salina amortiguada con fosfato, disolución cardioplégica, disolución de Ringer o disolución de Hank. Además, la disolución farmacéuticamente aceptable incluye preferiblemente otros vehículos o estabilizantes no tóxicos, no terapéuticos, no inmunogénicos, y similares.

Preferiblemente, la concentración del polisacárido en la disolución farmacológicamente aceptable es 0,5% (p/v) a 25% (p/v), más preferiblemente 2% (p/v) a 15% (p/v), incluso más preferiblemente 3% (p/v) a 12,5% (p/v), y lo más preferible 4% (p/v) a 10% (p/v), basado en el volumen total de la disolución. Las concentraciones e intervalos de concentraciones preferidos para realizaciones específicas de la presente invención son los siguientes:

5 preferiblemente, la concentración de HAS, en particular HES, en la disolución farmacológicamente aceptable es 0,5% (p/v) a 25% (p/v), más preferiblemente 2% (p/v) a 15% (p/v), incluso más preferiblemente 3% (p/v) a 12,5% (p/v), y lo más preferible 4% (p/v) a 10% (p/v), basado en el volumen total de la disolución. Preferiblemente, la concentración de dextrano en la disolución farmacológicamente aceptable es 0,5% (p/v) a 25% (p/v), más preferiblemente 3% (p/v) a 20% (p/v), incluso más preferiblemente 5% (p/v) a 15% (p/v), y lo más preferible 7,5%

10 (p/v) a 12,5% (p/v), basado en el volumen total de la disolución. Preferiblemente, la concentración de icodextrina en la disolución farmacológicamente aceptable es 0,5% (p/v) a 25% (p/v), más preferiblemente 1% (p/v) a 15% (p/v), incluso más preferiblemente 2% (p/v) a 12,5% (p/v), y lo más preferible 3% (p/v) a 6% (p/v), basado en el volumen total de la disolución.

Las disoluciones farmacéuticamente aceptables preferidas que comprenden el polisacárido de la presente invención son, a título de ejemplo: HES 70/0,5, 60 g/l en disolución salina fisiológica (0,9%), HES 130/0,4, 100 g/l en disolución salina fisiológica (0,9%), y HES 450/0,7, 60 g/l en disolución de perfusión cardioplégica (DL-hidrogenoaspartato de magnesio tetrahidratado 0,721 g/l, hidrócloruro de procaína 1,091 g/l, cloruro de calcio dihidratado 0,074 g/l, cloruro sódico 1,461 g/l, cloruro potásico 0,373 g/l, glucosa monohidratada 1,982 g/l, manitol 36,44 g/l). Dichas disoluciones son especialmente preferidas para la administración preoperatoria, intraoperatoria, y postoperatoria.

20 Otra disolución farmacéuticamente aceptable preferida que comprende el polisacárido de la presente invención es icodextrina, 40 g/l en una disolución acuosa de cloruro sódico 5,4 g/l, lactato de sodio 4,5 g/l, cloruro de calcio 257 mg/l, cloruro magnésico 61 mg/l, que es particularmente preferida para la administración preoperatoria.

Ventajosamente, se encontró durante el trabajo que subyace a la presente invención que los polisacáridos de la presente invención, cuando se aplican a la cavidad abdominal de un mamífero, interfieren con la nidación de células cancerosas en la cavidad abdominal. Incluso más sorprendentemente, se encontró que el efecto inhibitor también es observable en ausencia de lesiones causadas, por ejemplo por trauma quirúrgico, en el abdomen. Esto significa que los polisacáridos son útiles en la prevención de metástasis y/o recidiva en cualquier momento que exista el peligro de nidación de células cancerosas libres, que pueden surgir por desprendimiento de un tumor primario, una metástasis, o una recidiva, en una cavidad del cuerpo.

30 Las definiciones hechas anteriormente se aplican, cambiando lo que sea necesario, a lo siguiente. Las definiciones y explicaciones adicionales realizadas más abajo también se aplican para todas las realizaciones descritas en esta memoria descriptiva, cambiando lo que sea necesario.

La presente invención también se refiere a un uso de un polisacárido de la presente invención para la fabricación de una preparación farmacéutica (por ejemplo, un medicamento) para prevenir la formación de metástasis en un sujeto que padece cáncer.

35 La presente invención se refiere además a un método para prevenir la formación de metástasis en una cavidad del cuerpo de un sujeto que padece cáncer, que comprende a) administrar una disolución farmacéuticamente aceptable que comprende un polisacárido a una cavidad del cuerpo de dicho sujeto, y b) prevenir de ese modo la formación de metástasis en una cavidad del cuerpo de dicho sujeto.

40 Preferiblemente, el método de la presente invención es un método in vivo. Además, puede comprender etapas además de aquellas mencionadas explícitamente antes. Además, una o más de dichas etapas se pueden llevar a cabo mediante equipo automatizado. Por ejemplo, etapas de tratamiento adicionales se pueden referir, por ejemplo, a identificar que un sujeto padece cáncer antes de la etapa a), o eliminar dicha disolución farmacéuticamente aceptable que comprende un polisacárido de dicha cavidad del cuerpo tras la etapa a) en combinación con una

45 etapa a) repetida, es decir, inundando dicha cavidad del cuerpo con dicha disolución farmacéuticamente aceptable que comprende un polisacárido.

Preferiblemente, la eliminación quirúrgica de las células cancerosas se lleva a cabo antes, durante, o después de la etapa de administrar una disolución farmacéuticamente aceptable que comprende un polisacárido a una cavidad del cuerpo de dicho sujeto. Más preferiblemente, la eliminación quirúrgica de las células cancerosas es, en un caso en el que el cáncer forma un tumor sólido, la eliminación de al menos parte del tumor primario de dicho cáncer antes o después de administrar dicha disolución acuosa que comprende un polisacárido en la etapa a). Más preferiblemente, en tal caso se elimina por cirugía al menos el tumor primario o una parte del mismo. Lo más preferible, en tal caso se elimina completamente al menos el tumor primario.

50 Preferiblemente, la cantidad de disolución farmacéuticamente aceptable que comprende un polisacárido administrada se determina mediante el tamaño y/o la capacidad de la cavidad del cuerpo en la que se va a administrar dicha disolución. La persona experta entiende que, en principio, es preferible administrar un volumen elevado de la disolución farmacéuticamente aceptable que comprende un polisacárido. Sin embargo, también se entiende que el volumen a administrar está limitado de forma natural por la capacidad de la cavidad del cuerpo, y

55

también que una dosis eficaz de un polisacárido se puede administrar usando un volumen más pequeño de disolución que comprende una mayor concentración de dicho polisacárido.

Una dosis eficaz del polisacárido de la presente invención es una dosis que evita la metástasis y/o la recidiva en un sujeto. La eficacia y la toxicidad de los compuestos se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales experimentales, por ejemplo ED50 (la dosis terapéuticamente eficaz en 50% de la población) y LD50 (la dosis letal para el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico, y se puede expresar como la relación LD50/ED50.

El régimen de dosificación se determinará por el médico y por otros factores clínicos, preferiblemente según uno cualquiera de los métodos descritos anteriormente. Como es bien conocido en las técnicas médicas, una dosificación para cualquier paciente depende de muchos factores, incluyendo el tamaño del paciente, el área superficial del cuerpo, la edad, el compuesto particular a administrar, el sexo, el tiempo y la vía de administración, la salud general, y otros fármacos que se estén administrando concurrentemente. La eficacia se puede monitorizar mediante evaluación periódica. Una dosis típica puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 5 g a 250 g de polisacárido por administración en la cavidad abdominal; sin embargo, se conciben dosis por debajo o por encima de este intervalo ejemplar, especialmente considerando los factores mencionados anteriormente y considerando el tamaño más pequeño de otras cavidades del cuerpo, por ejemplo el pericardio. Se concibe que, preferiblemente, la dosis se ajuste en consecuencia. En general, el régimen como una administración normal de la composición farmacéutica debería de estar en el intervalo de 5 g a 250 g por día durante 4 a 7 días.

La disolución farmacéuticamente aceptable que comprende un polisacárido citado aquí se administra al menos una vez a fin de prevenir una enfermedad o afección citada en esta memoria descriptiva. Sin embargo, la mencionada disolución farmacéuticamente aceptable que comprende un polisacárido se puede administrar más de una vez, por ejemplo cada cuatro a siete días durante un tiempo de hasta varias semanas.

Se entiende que otros modos de administración descritos aquí se aplican igualmente con respecto al método para prevenir la formación de metástasis en una cavidad del cuerpo.

También, la presente solicitud describe un kit que comprende un polisacárido y un medio farmacológicamente aceptable para solubilizarlo.

El término "kit", como se usa aquí, se refiere a una colección de los compuestos, medios o reactivos mencionados anteriormente de la presente invención que pueden estar o no envasados juntos.

Los componentes del kit pueden comprender viales separados (es decir, como un kit de partes separadas), o se pueden proporcionar en un único vial. Además, se ha de entender que el kit se puede usar para poner en práctica los métodos citados aquí anteriormente. Más preferiblemente, se concibe que todos los componentes se proporcionen de una manera lista para uso para poner en práctica los métodos citados anteriormente. Además, un kit puede contener instrucciones para llevar a cabo los mencionados métodos.

Las instrucciones se pueden proporcionar mediante un manual de usuario en forma de papel o electrónica. Por ejemplo, el manual puede comprender instrucciones para interpretar los resultados obtenidos cuando se llevan a cabo los métodos mencionados anteriormente usando el kit descrito aquí.

Además, la presente invención se refiere a un dispositivo que comprende un polisacárido y medios para administrarlo.

El término "dispositivo", como se usa aquí, se refiere a un sistema que comprende al menos el polisacárido según la presente invención citado en las reivindicaciones o aquí, preferiblemente comprendido en una disolución farmacéuticamente aceptable, y un medio para administrarlo a un sujeto. Los medios para administrar el polisacárido de la presente invención, que incluyen una disolución farmacéuticamente aceptable que lo comprende, son bien conocidos por la persona experta, e incluyen, por ejemplo, jeringuillas, conjuntos de infusión, inhaladores, y similares. Preferiblemente, los medios mencionados anteriormente están comprendidos por un único dispositivo.

También se describe lo siguiente:

1. Un polisacárido que comprende unidades de monosacáridos opcionalmente sustituidas unidas mediante enlaces alfa-glucosídicos como compuesto terapéuticamente activo para uso en la prevención de la formación de metástasis y/o recidiva mediante administración a una cavidad del cuerpo de un sujeto que padece cáncer.

2. El polisacárido para uso de la realización 1, en el que el polisacárido es para administración postoperatoria, para administración intraoperatoria, y/o para administración preoperatoria.

3. El polisacárido para uso de la realización 1 o 2, en el que el polisacárido comprende enlaces alfa-1,4-glucosídicos y/o enlaces alfa-1,6-glucosídicos y/o enlaces alfa-1,3-glucosídicos y/o enlaces 1,2 glucosídicos.

4. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en el que al menos 95%, más

preferiblemente al menos 96%, más preferiblemente al menos 97%, más preferiblemente al menos 98%, más preferiblemente al menos 99%, de las unidades de monosacáridos comprendidas en el polisacárido son unidades de anhidroglucosa y/o de anhidroglucosa sustituidas.

5. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en el que el polisacárido comprende unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,6-glucosídica.
6. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en el que el polisacárido comprende unidades de anhidroglucosa opcionalmente sustituidas unidas de forma alfa-1,4-glucosídica, y unidades de anhidroglucosa opcionalmente sustituidas, unidas de forma alfa-1,6-glucosídica.
7. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en el que el polisacárido es lineal o ramificado.
8. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en el que el polisacárido no es ácido hialurónico, preferiblemente no es una poliglucosamina.
9. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en el que el polisacárido se selecciona del grupo que consiste en amilopectina no sustituida, amilopectina sustituida, almidón no sustituido, almidón sustituido, maltodextrina no sustituida, dextrano no sustituido, icodextrina no sustituida, maltodextrina sustituida, dextrano sustituido e icodextrina sustituida.
10. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, en el que el polisacárido comprende al menos una unidad de anhidroglucosa sustituida, en el que la al menos una unidad de anhidroglucosa está sustituida preferiblemente con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en glicosilo, alquilo, arilo, cicloalquilo, halógeno, aminoácido y - (alquil-)_n-H, con n = 1-6, preferiblemente 1-3, y en el que el grupo alquilo en cada unidad n que se repite puede ser el mismo o puede diferir entre sí y en el que en cada grupo -(alquil-O)_n-H presente en el polisacárido, n puede ser el mismo o puede diferir entre sí.
11. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, en el que el polisacárido comprende al menos una unidad de anhidroglucosa sustituida que está sustituida con al menos un grupo - (alquil-O)_n-H con n = 1-6, preferiblemente 1-3, y en el que el grupo alquilo en cada unidad n que se repite puede ser el mismo o puede diferir entre sí, y en el que en cada grupo -(alquil-O)_n-H presente en el polisacárido, n puede ser el mismo o diferir entre sí.
12. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el polisacárido comprende al menos una unidad de anhidroglucosa sustituida que está sustituida con al menos un grupo - (etil-O)_n-H con n = 1-6, preferiblemente 1-3, y en el que el grupo alquilo en cada unidad n que se repite puede ser el mismo o puede diferir entre sí, y en el que en cada grupo -(etil-O)_n-H presente en el polisacárido, n puede ser el mismo o diferir entre sí.
13. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 12, en el que el polisacárido es hidroxialquilalmidón.
14. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, en el que el polisacárido es hidroxietilalmidón.
15. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 12, en el que el polisacárido se selecciona del grupo que consiste en dextrano, hidroxialquilalmidón e icodextrina.
16. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 15, en el que el polisacárido es dextrano o HAS, más preferiblemente HAS, lo más preferible HES, y en el que el polisacárido es para administración postoperatoria o se va a administrar postoperatoriamente.
17. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 15, en el que el polisacárido es dextrano o HAS, más preferiblemente HAS, lo más preferible HES, y en el que el polisacárido es para administración intraoperatoria o se va a administrar intraoperatoriamente.
18. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 15, en el que el polisacárido es icodextrina, dextrano o HAS, más preferiblemente dextrano o HAS, más preferiblemente HAS, lo más preferible HES, y en el que el polisacárido es para administración preoperatoria o se va a administrar preoperatoriamente.
19. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, en el que el polisacárido es icodextrina, y en el que el polisacárido es para administración preoperatoria o se va a administrar preoperatoriamente.
20. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 10 a 14, en el que el polisacárido tiene un valor de la sustitución molar (MS) en el intervalo de 0,1 a 3.

21. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que el polisacárido es osmóticamente activo y/o biodegradable.
22. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 21, en el que el polisacárido tiene un peso molecular promedio de 5 a 1200 kDa, preferiblemente 70 a 800 kDa.
- 5 23. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 22, en el que dicho cáncer forma un tumor sólido.
24. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 23, en el que el cáncer es cáncer ovárico, carcinoma ovárico, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, o cáncer de mama.
- 10 25. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 24, en el que el polisacárido está comprendido en una disolución líquida farmacéuticamente aceptable.
26. El polisacárido para uso de la realización 25, en el que la concentración del polisacárido en dicha composición es 1% (p/v) a 25% (p/v), preferiblemente 2% (p/v) a 15% (p/v), más preferiblemente 3% (p/v) a 12,5% (p/v) y lo más preferible 4% (p/v) a 10% (p/v), basado en el volumen total de la composición.
- 15 27. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 26, en el que se previene la metástasis y/o la recidiva en una cavidad del cuerpo de dicho sujeto, preferiblemente la cavidad abdominal.
28. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 25 o 26, en el que la disolución líquida farmacéuticamente aceptable es una disolución acuosa.
- 20 29. Una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, para uso en la prevención de la formación de metástasis y/o recidiva mediante administración a una cavidad del cuerpo de un sujeto que padece cáncer, que comprende un polisacárido terapéuticamente activo que comprende unidades de monosacáridos opcionalmente sustituidas unidas mediante enlaces alfa-glucosídicos.
30. La composición para uso de la realización 29, en la que la composición comprende un polisacárido como el único ingrediente activo que previene la formación de metástasis y/o la recidiva.
- 25 31. La composición para uso de la realización 29 o 30, en la que el polisacárido es dextrano o HAS, más preferiblemente HAS, lo más preferible HES, y en el que la composición es para administración intraoperatoria o se va a administrar intraoperatoriamente.
- 30 32. La composición para uso de la realización 29 o 30, en la que el polisacárido es dextrano o HAS, más preferiblemente HAS, lo más preferible HES, y en el que la composición es para administración postoperatoria o se va a administrar postoperatoriamente.
33. La composición para uso de la realización 29 o 30, en la que el polisacárido es icodextrina, dextrano o HAS, más preferiblemente dextrano o HAS, más preferiblemente HAS, lo más preferiblemente HES, y en el que la composición es para administración preoperatoria o se va a administrar preoperatoriamente.
- 35 34. La composición para uso de la realización 29 o 30, en la que el polisacárido es icodextrina, y en el que la composición es para administración preoperatoria o se va a administrar preoperatoriamente.
35. Uso de un polisacárido, preferiblemente de un polisacárido como se describe en una cualquiera de las realizaciones 1 a 28, para la fabricación de una composición para prevenir la formación de metástasis en un sujeto que padece cáncer.
- 40 36. Un método para prevenir la formación de metástasis y/o la recidiva en un sujeto que padece cáncer, que comprende
 - a) administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéutica de una composición que comprende un polisacárido según una cualquiera de las realizaciones 1 a 28 a una cavidad del cuerpo de dicho sujeto, y
 - b) prevenir de ese modo la formación de metástasis en dicho sujeto.
- 45 37. El método para prevenir la formación de metástasis en un sujeto que padece cáncer de la realización 36, en el que se previene la formación de metástasis en una cavidad del cuerpo, preferiblemente en la cavidad del cuerpo en la que se administró el polisacárido.
38. El método para prevenir la formación de metástasis en una cavidad del cuerpo de un sujeto que padece cáncer de la realización 36 o 37, en el que el cáncer forma un tumor sólido, y en el que dicho método comprende la etapa adicional de eliminar al menos parte del tumor primario de dicho cáncer tras administrar
- 50

dicha disolución acuosa que comprende un polisacárido en la etapa a).

39. El método para prevenir la formación de metástasis en una cavidad del cuerpo de un sujeto que padece cáncer de una cualquiera de las realizaciones 36 a 38, en el que se elimina por cirugía al menos el tumor primario o una parte del mismo.

5 40. El método para prevenir la formación de metástasis en una cavidad del cuerpo de un sujeto que padece cáncer de una cualquiera de las realizaciones 36 a 39, en el que al menos dicho tumor primario se elimina completamente.

41. Un kit que comprende un polisacárido, preferiblemente un polisacárido como se define en una cualquiera de las realizaciones 1 a 28, y un medio farmacéuticamente aceptable para solubilizarlo.

10 42. Un dispositivo que comprende un polisacárido, preferiblemente un polisacárido como se define en una cualquiera de las realizaciones 1 a 28, y medios para administrarlo.

43. El dispositivo de la realización 42, en el que el polisacárido está comprendido en una disolución acuosa, y en el que los medios para la administración son medios para administrar un líquido.

15 44. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 28, o la composición para uso de la realización 29 o 30, en el que el polisacárido es para administración preoperatoria.

45. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 28, o la composición para uso de la realización 29 o 30, en el que el polisacárido es para administración postoperatoria.

46. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 28, o la composición para uso de la realización 29 o 30, en el que el polisacárido es para administración intraoperatoria.

20 47. El polisacárido para uso de una cualquiera de las realizaciones 1 a 28, o la composición para uso de la realización 29 o 30, en el que el sujeto es un ser humano.

Breve descripción de los dibujos

25 La Figura 1 muestra el desarrollo del índice de carcinomatosis peritoneal (PCI; media de todos los animales $\pm$ SEM) de ratones inoculados con células tumorales LS174T como se observa en el ejemplo 1. En el día 0, se administraron 2×10^6 células LS174T mediante inyección intraperitoneal en la cavidad abdominal de todos los ratones atímicos BALB/c. En 10 a 15 minutos después del implante de las células, los ratones se trataron una vez intraperitonealmente con diversas sustancias. Los tratamientos respectivos se indican mediante los siguientes símbolos. Barra negra disolución salina isotónica al 0,9% (NaCl), indicado como "Control 1". Barra blanca: Thelosan®, indicado como "Control 2". Líneas verticales: Salinhes® (HES 70/0.5 al 6%), indicado como "HES 1". Líneas diagonales: Voluven® 10% (HES 130/0.4), indicado como "HES 2". Líneas horizontales: Cardioplegische Perfusionslösung (HES 450/0.7), indicado como "HES 3". Barra punteada: Adept®, indicado como "Icodextrina".

35 La Figura 2 muestra el desarrollo del índice de carcinomatosis peritoneal (PCI; valores individuales de todos los animales; línea negra: mediana) de ratones inoculados con células tumorales LS174T a lo largo del tiempo, como se observa en el ejemplo 1. Los tratamientos se indican mediante los siguientes símbolos: el "▲" (triángulo vertical negro) se usa cuando se administró disolución salina isotónica al 0,9% (NaCl) a ratones, indicado como "Control 1". El "△" (triángulo vertical blanco) se usa cuando se administró Thelosan® a ratones, indicado como "Control 2". El "●" (círculo negro) se usa cuando Salinhes® (HES 70/0.5 al 6%) se administró a ratones, indicado como "HES 1". El "⊗" (círculo cruzado blanco) se usa cuando se administró Voluven® 10% (HES 130/0.4) a ratones, indicado como "HES 2". El "○" (círculo blanco) se usa cuando Cardioplegische Perfusionslösung (HES 450/0.7) se administró a ratones, indicado como "HES 3". El "■" (cuadrado negro) se usa cuando Adept® se administró a ratones, indicado como "Icodextrina".

45 La Figura 3 muestra el desarrollo del índice de carcinomatosis peritoneal (PCI; media de todos los animales $\pm$ SEM) para el hígado, como se observa en el ejemplo 1. Los tratamientos respectivos se indican mediante los siguientes símbolos. Barra negra disolución salina isotónica al 0,9% (NaCl), indicado como "Control 1". Barra blanca: Thelosan®, indicado como "Control 2". Líneas verticales: Salinhes® (HES 70/0.5 al 6%), indicado como "HES 1". Líneas diagonales: Voluven® 10% (HES 130/0.4), indicado como "HES 2". Líneas horizontales: Cardioplegische Perfusionslösung (HES 450/0.7), indicado como "HES 3". Barra punteada: Adept®, indicado como "Icodextrina".

50 La Figura 4 muestra el desarrollo del índice de carcinomatosis peritoneal (PCI; valores individuales de todos los animales; línea negra: mediana) para el hígado, como se observa en el ejemplo 1. Los tratamientos se indican mediante los siguientes símbolos: el "▲" (triángulo vertical negro) se usa cuando se administró disolución salina isotónica al 0,9% (NaCl) a ratones, indicado como "Control 1". El "△" (triángulo vertical blanco) se usa cuando Thelosan® se administró a ratones, indicado como "Control 2". El "●" (círculo negro)

se usa cuando Salinhes® (HES al 6% 70/0,5) se administró a ratones, indicado como "HES 1". El "⊗" (círculo cruzado blanco) se usa cuando Voluven® 10% (HES 130/0.4) se administró a ratones, indicado como "HES 2". El "○" (círculo blanco) se usa cuando Cardioplegische Perfusionslösung (HES 450/0.7) se administró a ratones, indicado como "HES 3". El "■" (cuadrado negro) se usa cuando Adept® se administró a ratones, indicado como "Icodextrina".

La Figura 5 muestra el desarrollo del índice de carcinomatosis peritoneal (PCI; media de todos los animales $\pm$ SEM) para los riñones, como se observa en el ejemplo 1. Los tratamientos respectivos se indican mediante los siguientes símbolos. Barra negra disolución salina isotónica al 0,9% (NaCl), indicado como "Control 1". Barra blanca: Thelosan®, indicado como "Control 2". Líneas verticales: Salinhes® (HES al 6% 70/0,5), indicado como "HES 1". Líneas diagonales: Voluven® 10% (HES 130/0.4), indicado como "HES 2". Líneas horizontales: Cardioplegische Perfusionslösung (HES 450/0.7), indicado como "HES 3". Barra punteada: Adept®, indicado como "Icodextrina".

La Figura 6 muestra el desarrollo del índice de carcinomatosis peritoneal (PCI; valores individuales de todos los animales; línea negra: mediana) para el riñón, como se observa en el ejemplo 1. Los tratamientos se indican mediante los siguientes símbolos: el "▲" (triángulo vertical negro) se usa cuando se administró disolución salina isotónica al 0,9% (NaCl) a ratones, indicado como "Control 1". El "Δ" (triángulo vertical blanco) se usa cuando Thelosan® se administró a ratones, indicado como "Control 2". El "●" (círculo negro) se usa cuando Salinhes® (HES al 6% 70/0,5) se administró a ratones, indicado como "HES 1". El "⊗" (círculo cruzado blanco) se usa cuando Voluven® 10% (HES 130/0.4) se administró a ratones, indicado como "HES 2". El "○" (círculo blanco) se usa cuando Cardioplegische Perfusionslösung (HES 450/0.7) se administró a ratones, indicado como "HES 3". El "■" (cuadrado negro) se usa cuando Adept® se administró a ratones, indicado como "Icodextrina".

La Figura 7 muestra el desarrollo del índice de carcinomatosis peritoneal (PCI; media de todos los animales $\pm$ SEM) para el colon, como se observa en el Ejemplo 1. Los tratamientos respectivos se indican mediante los siguientes símbolos. Barra negra disolución salina isotónica al 0,9% (NaCl), indicado como "Control 1". Barra blanca: Thelosan®, indicado como "Control 2". Líneas verticales: Salinhes® (HES al 6% 70/0,5), indicado como "HES 1". Líneas diagonales: Voluven® 10% (HES 130/0.4), indicado como "HES 2". Líneas horizontales: Cardioplegische Perfusionslösung (HES 450/0.7), indicado como "HES 3". Barra punteada: Adept®, indicado como "Icodextrina".

La Figura 8 muestra el desarrollo del índice de carcinomatosis peritoneal (PCI; valores individuales de todos los animales; línea negra: mediana) para el colon, como se observa en el ejemplo 1. Los tratamientos se indican mediante los siguientes símbolos: el "▲" (triángulo vertical negro) se usa cuando se administró disolución salina isotónica al 0,9% (NaCl) a ratones, indicado como "Control 1". El "Δ" (triángulo vertical blanco) se usa cuando Thelosan® se administró a ratones, indicado como "Control 2". El "●" (círculo negro) se usa cuando Salinhes® (HES al 6% 70/0,5) se administró a ratones, indicado como "HES 1". El "⊗" (círculo cruzado blanco) se usa cuando Voluven® 10% (HES 130/0.4) se administró a ratones, indicado como "HES 2". El "○" (círculo blanco) se usa cuando Cardioplegische Perfusionslösung (HES 450/0.7) se administró a ratones, indicado como "HES 3". El "■" (cuadrado negro) se usa cuando Adept® se administró a ratones, indicado como "Icodextrina".

La Figura 9 muestra el desarrollo del índice de carcinomatosis peritoneal (PCI; media de todos los animales $\pm$ SEM) de ratones inoculados con células tumorales LS174T, como se observa en el ejemplo 2. En el día 0, se administraron 2×10^6 LS174T mediante inyección intraperitoneal en la cavidad abdominal de todos los ratones atímicos BALB/c. En 10 a 15 minutos después del implante de las células, los ratones se trataron una vez intraperitonealmente con diversas sustancias. Los tratamientos respectivos se indican mediante los siguientes símbolos. Barra negra: no tratado, indicado como "Control 1". Barra blanca: disolución salina isotónica al 0,9% (NaCl), indicado como "Control 2". Líneas verticales: Voluven 6% (HES 130/0.4), indicado como "HES 1". Líneas diagonales: Voluven® 10% (HES 130/0.4), indicado como "HES 2". Líneas horizontales: dextrano 40 al 10%, indicado como "Dextrano". Barra punteada: Adept®, indicado como "Icodextrina".

La Figura 10 muestra el desarrollo del índice de carcinomatosis peritoneal (PCI; valores individuales de todos los animales; línea negra: mediana) de ratones inoculados con células tumorales LS174-T a lo largo del tiempo, como se observa en el ejemplo 2. Los tratamientos se indican mediante los siguientes símbolos: el "▲" (triángulo vertical negro) se usa para ratones no tratados, indicado como "Control 1". El "Δ" (triángulo vertical blanco) se usa cuando se administró disolución salina isotónica al 0,9% (NaCl) a ratones, indicado como "Control 2". El "●" (círculo negro) se usa cuando Voluven® 6% (HES 130/0.4) se administró a ratones, indicado como "HES 1". El "○" (círculo blanco) se usa cuando Voluven® 10% (HES 130/0.4) se administró a ratones, indicado como "HES 2". El "◆" (diamante negro) se usa cuando se administró dextrano 40 al 10% a ratones, indicado como "Dextrano". El "■" (cuadrado negro) se usa cuando Adept® se administró a ratones, indicado como "Icodextrina".

La Figura 11 muestra el desarrollo del índice de carcinomatosis peritoneal (PCI; media de todos los animales

± SEM) para el hígado, como se observa en el Ejemplo 2. Los tratamientos respectivos se indican mediante los siguientes símbolos. Barra negra: no tratado, indicado como "Control 1". Barra blanca: disolución salina isotónica al 0,9% (NaCl), indicado como "Control 2". Líneas verticales: Voluven 6% (HES 130/0.4), indicado como "HES 1". Líneas diagonales: Voluven® 10% (HES 130/0.4), indicado como "HES 2". Líneas horizontales: dextrano 40 al 10%, indicado como "Dextrano". Barra punteada: Adept®, indicado como "Icodextrina".

La Figura 12 muestra el desarrollo del índice de carcinomatosis peritoneal (PCI; valores individuales de todos los animales; línea negra: mediana) para el hígado, como se observa en el Ejemplo 2. Los tratamientos se indican mediante los siguientes símbolos: el "▲" (triángulo vertical negro) se usa para ratones no tratados, indicado como "Control 1". El "△" (triángulo vertical blanco) se usa cuando se administró disolución salina isotónica al 0,9% (NaCl) a ratones, indicado como "Control 2". El "●" (círculo negro) se usa cuando Voluven® 6% (HES 130/0.4) se administró a ratones, indicado como "HES 1". El "○" (círculo blanco) se usa cuando Voluven® 10% (HES 130/0.4) se administró a ratones, indicado como "HES 2". El "◆" (diamante negro) se usa cuando se administró dextrano 40 al 10% a ratones, indicado como "Dextrano". El "■" (cuadrado negro) se usa cuando Adept® se administró a ratones, indicado como "Icodextrina".

La Figura 13 muestra el desarrollo del índice de carcinomatosis peritoneal (PCI; media de todos los animales ± SEM) para el colon, como se observa en el Ejemplo 2. Los tratamientos respectivos se indican mediante los siguientes símbolos. Barra negra: no tratado, indicado como "Control 1". Barra blanca: disolución salina isotónica al 0,9% (NaCl), indicado como "Control 2". Líneas verticales: Voluven 6% (HES 130/0.4), indicado como "HES 1". Líneas diagonales: Voluven® 10% (HES 130/0.4), indicado como "HES 2". Líneas horizontales: dextrano 40 al 10%, indicado como "Dextrano". Barra punteada: Adept®, indicado como "Icodextrina".

La Figura 14 muestra el desarrollo del índice de carcinomatosis peritoneal (PCI; valores individuales de todos los animales; línea negra: mediana) para el colon, como se observa en el ejemplo 2. Los tratamientos se indican mediante los siguientes símbolos: el "▲" (triángulo vertical negro) se usa para ratones no tratados, indicado como "Control 1". El "△" (triángulo vertical blanco) se usa cuando se administró disolución salina isotónica al 0,9% (NaCl) a ratones, indicado como "Control 2". El "●" (círculo negro) se usa cuando Voluven® 6% (HES 130/0.4) se administró a ratones, indicado como "HES 1". El "○" (círculo blanco) se usa cuando Voluven® 10% (HES 130/0.4) se administró a ratones, indicado como "HES 2". El "◆" (diamante negro) se usa cuando se administró dextrano 40 al 10% a ratones, indicado como "Dextrano". El "■" (cuadrado negro) se usa cuando Adept® se administró a ratones, indicado como "Icodextrina".

Los siguientes Ejemplos ilustran meramente la invención. No se deben interpretar en absoluto como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplo 1:

Sumario: Ratones atímicos BALB/c hembras adultos se trataron con una única inyección i.p. de disolución salina, de Thelosan®, de disolución de fluido Salinhes® al 6%, Voluven® 10%, Cardioplegische Perfusionslösung ("disolución de perfusión cardioplégica" – véase más abajo) o Adept® tras la inoculación con células de carcinoma de colon humano LS174T para determinar el crecimiento de las células tumorales y el peso corporal durante el transcurso del experimento.

Sustancias:

Como Control 1 y como Control 2 se usaron disolución salina (NaCl al 0,9%) (Lote 120148091, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Alemania) y Thelosan (hialuronato de sodio 800 mg/l, sulfato de condroitina 800 mg/l, NaCl 8,3 g/l en agua para inyección) (Lote 20EBD010, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Alemania). El hidroxietilalmidón (HES) que contiene los artículos de ensayo disolución de fluido Salinhes® al 6% (poli(O-2-hidroxietil)almidón (HES 70/0.5) 60 g/l, NaCl 9 g/l) (Lote 90FIS521), Voluven® 10% (poli(O-2-hidroxietil)almidón (HES 130/0.4) 100 g/l, NaCl 9 g/l) (Lote 14FC3308) y Cardioplegische Perfusionslösung (poli(O-2-hidroxietil)almidón (HES 450/0.7) 60 g/l, DL-hidrogenoaspartato de magnesio 4 H₂O 0,721 g/l, hidrocloreuro de procaína 1,091 g/l, cloruro de calcio 2 H₂O 0,074 g/l, cloruro de sodio 1,461 g/l, cloruro potásico 0,373 g/l, glucosa monohidratada 1,982 g/l, manitol 36,44 g/l, otros constituyentes: ácido clorhídrico, hidróxido sódico, agua para inyección (Lote 16FA0199) se obtuvieron de Fresenius Kabi Deutschland GmbH (Bad Homburg, Alemania) como productos listos para uso. Adept® (icodextrina 40 g/l, cloruro sódico 5,4 g/l, lactato de sodio 4,5 g/l, cloruro de calcio 257 mg/l, cloruro de magnesio 61 mg/l) (Lote 11892004) se obtuvo de Baxter Deutschland GmbH (Unterschleisheim, Alemania) como producto listo para uso. Todas las disoluciones se almacenaron a temperatura ambiente (<25°C) hasta el uso. Todas las disoluciones se inyectaron en condiciones estériles.

Animales:

En el estudio se usaron ratones atímicos BALB/c hembras adultos (raza CAnN.Cg-Foxn1nu/Cr1) (Charles River GmbH, Sulzfeld, Alemania). Al comienzo del experimento tenían 5-6 semanas, y tenían un peso corporal de la

mediana entre 16 y 18 g.

Todos los ratones se mantuvieron en condiciones de barrera estrictamente controladas y estandarizadas. Se alojaron – máximo cuatro ratones/jaula – en jaulas ventiladas individualmente, en las siguientes condiciones medioambientales: temperatura ambiente 22+/-3°C, humedad relativa 30-70%, 12 horas de luz fluorescente artificial/12 horas de oscuridad. Recibieron alimento y lecho de dormir sometidos a autoclave (Ssniff, Soest, Alemania), y agua del grifo de la comunidad sometida a autoclave a voluntad.

Modelo de carcinomatosis:

El estudio consistió en 6 grupos experimentales, conteniendo cada uno 25 (Grupo 1) o 24 (Grupos 2-6) ratones atímicos BALB/c hembras. En el día 0, se administraron 2×10^6 células LS174T en 300 µl de PBS mediante inyección intraperitoneal en la cavidad abdominal de todos los ratones atímicos BALB/c (Grupos 1-6). Para cada ronda de implantación se usaron suspensiones celulares recientemente preparadas, rondas en las que se implantaron a 4 animales de cada uno de los Grupos 1-6. Para la implantación de 24 animales por grupo, se necesitaron 6 rondas de implantación con suspensiones celulares recientemente preparadas para 24 animales (Grupos 1-6) (en la última ronda se tuvieron en cuenta las células para un animal adicional del Grupo 1). En 10 a 15 minutos después del implante de las células, los animales se trataron una vez intraperitonealmente con diferentes disoluciones de almidón y Thelosan® (Grupos 2-5). Los animales del Grupo 6 recibieron Adept®. Todas las disoluciones se administraron según se suministraron, cada una en un volumen de 500 µl por ratón. Los animales del Grupo 1 recibieron 500 µl de disolución salina (véase la Tabla 1).

Tabla 1

Grupo	Tratamiento	Volumen de administración	Vía de aplicación	Número de animales
1	Disolución salina	500 µl/ratón	i.p.	25
2	Thelosan®	500 µl/ratón	i.p.	24
3	Disolución de fluido Salinhes® 6%	500 µl/ratón	i.p.	24
4	Voluven® 10%	500 µl/ratón	i.p.	24
5	Cardioplegische Perfusionslösung	500 µl/ratón	i.p.	24
6	Adept®	500 µl/ratón	i.p.	24

Los pesos de los animales se tomaron cada dos días (lunes, miércoles y viernes). El comportamiento de los animales se monitorizó diariamente.

Durante el transcurso del estudio, varios animales de todos los grupos de estudio se sacrificaron debido a razones éticas (ascitis, paresia, hinchamiento de la pared abdominal) antes de lo programado, y se realizó una necropsia. En el día 43 del estudio, el estudio se terminó debido a razones éticas, todos los animales que quedaban se sacrificaron, y se llevó a cabo una necropsia. En la necropsia, todos los animales se pesaron y se eutanasiaron por dislocación cervical. Los animales se inspeccionaron macroscópicamente, y se llevó a cabo una cuantificación de los tumores visibles, calculando el índice de carcinomatosis peritoneal (PCI).

Para este fin, todos los tumores de la cavidad abdominal se categorizaron vía once regiones diferentes de interés (véase la Tabla 2 más abajo), y se clasificaron según la Puntuación de Tamaño de Lesión en LS-0 a LS-4 usando los diámetros tumorales, enumerados en la Tabla 2. Entonces, se sumó el número de tumores dentro de las diferentes regiones de interés para cada Tamaño de Lesión y se multiplicó por el factor correspondiente 0, 1, 2, 3 o 4 para LS-0, LS-1, LS-2, LS-3 y LS-4, respectivamente, para obtener los valores de PCI específicos del Tamaño de Lesión PCI_{LS0} a PCI_{LS4} . Finalmente, estos cinco resultados se sumaron a fin de obtener el Índice de Carcinomatosis Peritoneal total (PCI_{total}).

Adicionalmente, para cada grupo se calcularon los valores de PCI específicos de los órganos. Para este fin, los valores de PCI individuales para cada región de interés se calcularon para cada animal como se describe anteriormente, obteniendo los valores de PCI específicos de los órganos PCI_{RI1} a PCI_{RI11} . Finalmente, para cada región de interés, se sumaron los valores de PCI_{RI} para todos los animales por grupo, y se determinaron los valores de la media y de la mediana.

Tabla 2: Índice de Carcinomatosis Peritoneal (PCI): esquema de evaluación

Regiones de interés (RI)		Puntuación de Tamaño de Lesión (LS)					Valores de PCI específicos de RI
		LS-0	LS-1	LS-2	LS-3	LS-4	
		Tumores no visibles	diámetro del tumor <2mm	diámetro del tumor 2-5mm	diámetro del tumor 5-10mm	diámetro del tumor >10mm	
1	Peritoneo derecho						PCI _{RI1}
2	Peritoneo izquierdo						PCI _{RI2}
3	Estómago						PCI _{RI3}
4	Riñón						PCI _{RI4}
5	Intestino						PCI _{RI5}
6	Intestino ciego						PCI _{RI6}
7	Colon						PCI _{RI7}
8	Hígado						PCI _{RI8}
9	Bazo						PCI _{RI9}
10	Diafragma						PCI _{RI10}
11	Mesenterio						PCI _{RI11}
Valores de PCI específicos del Tamaño de la Lesión		PCI _{LS0}	PCI _{LS1}	PCI _{LS2}	PCI _{LS3}	PCI _{LS4}	$\Sigma = \text{PCI}_{\text{total}}$

Evaluación estadística:

- 5 Los pesos de los animales, los valores totales de PCI por grupo, así como los valores de PCI específicos de los órganos se analizaron usando análisis de datos descriptivos (media con SEM; mediana). Además, asimismo se muestran todos los valores individuales a lo largo de todas las muestras y específicos de los órganos (valores individuales y mediana). Todos los análisis de datos se llevaron a cabo usando GraphPad Prism 5 de GraphPad Software, Inc., San Diego, USA.

Resultados:

- 10 El hidroxietilalmidón y la icodextrina provocaron una clara reducción del índice de carcinomatosis peritoneal en comparación con los grupos del Control (Figs. 1 y 2). Este efecto se observó especialmente en el hígado (Figs. 3 y 4), en el riñón (Figs. 5 y 6), y en el colon (Figs. 7 y 8). No se detectó toxicidad relacionada con las sustancias, puesto que el desarrollo del peso de los animales fue similar para todos los grupos (no mostrado).

Ejemplo 2

- 15 Sumario: Ratones atímicos BALB/c hembras adultos se trataron con una única inyección i.p. de disolución salina, de Voluven® 6%, Voluven® 10%, Dextrano 40 10% o Adept® tras la inoculación con células de carcinoma de colon humano LS147T para determinar el crecimiento de las células tumorales y el peso corporal durante el transcurso del experimento en comparación con un grupo de Control no tratado.

Sustancias:

- 20 Como Control 2 se usaron disolución salina (NaCl al 0,9%) (Lote 120148091, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Alemania). El hidroxietilalmidón (HES) que contiene los artículos de ensayo Voluven® al 6% (poli(O-2-hidroxietil)almidón (HES 130/0.4) 60 g/l, NaCl 9 g/l) (Lote 14EL3310), y Voluven® 10% (poli(O-2-hidroxietil)almidón (HES 130/0.4) 100 g/l, NaCl 9 g/l) (Lote 14FC3308) se obtuvieron de Fresenius Kabi Deutschland GmbH (Bad Homburg, Alemania) como productos listos para uso. Dextran 40 10% (Poliglucosa 100 g/l, NaCl 9 g/l) (Lote 2881143432) se obtuvo de AlleMan Pharma GmbH (Rimbach, Alemania) y Adept® (icodextrina 40 g/l, cloruro sódico

5,4 g/l, lactato de sodio 4,5 g/l, cloruro de calcio 257 mg/l, cloruro de magnesio 61 mg/l) (Lote 11892004) se obtuvo de Baxter Deutschland GmbH (Unterschleißheim, Alemania) como producto listo para uso. Todas las disoluciones se almacenaron a temperatura ambiente (<25°C) hasta el uso. Todas las disoluciones se inyectaron en condiciones estériles.

5 Animales:

En el estudio se usaron ratones atímicos BALB/c hembras adultos (raza CAnN.Cg-Foxn1nu/Cr1) (Charles River GmbH, Sulzfeld, Alemania). Al comienzo del experimento tenían 5-6 semanas, y tenían un peso corporal de la mediana entre 16 y 20 g.

- 10 Todos los ratones se mantuvieron en condiciones de barrera estrictamente controladas y estandarizadas. Se alojaron – máximo cuatro ratones/jaula – en jaulas ventiladas individualmente, en las siguientes condiciones medioambientales: temperatura ambiente 22+/-3°C, humedad relativa 30-70%, 12 horas de luz fluorescente artificial/12 horas de oscuridad. Recibieron alimento y lecho de dormir sometidos a autoclave (Ssniff, Soest, Alemania), y agua del grifo de la comunidad a voluntad sometida a autoclave.

Modelo de carcinomatosis:

- 15 El estudio consistió en 6 grupos experimentales, conteniendo cada uno 25 ratones atímicos BALB/c hembras. En el día 0, se administraron 2×10^6 células LS174T en 300 µl de PBS mediante inyección intraperitoneal en la cavidad abdominal de todos los ratones atímicos BALB/c (Grupos 1-6). Para cada ronda de implantación se usaron suspensiones celulares recientemente preparadas, rondas en las que se implantaron a 4 animales de cada uno de los Grupos 1-6. Para la implantación de 25 animales por grupo, se necesitaron 6 rondas de implantación con suspensiones celulares recientemente preparadas para 25 animales (Grupos 1-6) (en la última ronda se tuvieron en cuenta las células para un animal adicional del Grupo 1). En 10 a 15 minutos después del implante de las células, los animales se trataron una vez intraperitonealmente con Voluven® 6%, Voluven® 10%, Dextrano 40 10% y Adept® (Grupos 3-6). Todas las disoluciones se administraron según se suministraron, cada una en un volumen de 500 µl por ratón. Los animales del Grupo 1 permanecieron sin tratar, y los animales del Grupo 2 recibieron 500 µl de disolución salina (véase la Tabla 3).

Tabla 3

Grupo	Tratamiento	Volumen de la administración	Vía de aplicación	Número de animales
1	Sin tratar	-	i.p.	25
2	Disolución salina	500 µl/ratón	i.p.	25
3	Voluven® 6%	500 µl/ ratón	i.p.	25
4	Voluven® 10%	500 µl/ ratón	i.p.	25
5	Dextrano 40 10%	500 µl/ ratón	i.p.	25
6	Adept®	500 µl/ ratón	i.p.	25

Los pesos de los animales se tomaron cada dos días (lunes, miércoles y viernes). El comportamiento de los animales se monitorizó diariamente.

- 30 Durante el transcurso del estudio, varios animales de todos los grupos de estudio se sacrificaron debido a razones éticas (ascitis, paresia, hinchamiento de la pared abdominal) antes de lo programado, y se realizó una necropsia. En el día 34 del estudio, el estudio se terminó debido a razones éticas, todos los animales que quedaban se sacrificaron, y se llevó a cabo una necropsia. En la necropsia, todos los animales se pesaron y se eutanasiaron por dislocación cervical. Los animales se inspeccionaron macroscópicamente, y se llevó a cabo una cuantificación de los tumores visibles, calculando el índice de carcinomatosis peritoneal (PCI).

- 35 Para este fin, todos los tumores de la cavidad abdominal se categorizaron vía once regiones diferentes de interés (véase la Tabla 2 anterior), y se clasificaron según la Puntuación de Tamaño de Lesión en LS-0 a LS-4 usando los diámetros tumorales, enumerados en la Tabla 2. Entonces, el número de tumores dentro de las diferentes regiones de interés para cada Tamaño de Lesión se sumó y se multiplicó por el factor correspondiente 0, 1, 2, 3 o 4 para LS-0, LS-1, LS-2, LS-3 y LS-4, respectivamente, para obtener los valores de PCI específicos del Tamaño de Lesión PCI_{LS0} a PCI_{LS4} . Finalmente, estos cinco resultados se sumaron a fin de obtener el Índice de Carcinomatosis Peritoneal total (PCI_{total}).

Adicionalmente, para cada grupo se calcularon los valores de PCI específicos de los órganos. Para este fin, los

valores de PCI individuales para cada región de interés se calcularon para cada animal como se describe anteriormente, obteniendo los valores de PCI específicos de los órganos PCI_{RI1} a PCI_{RI11} . Finalmente, para cada región de interés, se sumaron los valores de PCI_{RI} para todos los animales por grupo, y se determinaron los valores de la media y de la mediana.

5 Evaluación estadística:

Los pesos de los animales, los valores totales de PCI por grupo, así como los valores de PCI específicos de los órganos se analizaron usando análisis de datos descriptivos (media con SEM; mediana). Además, asimismo se muestran todos los valores individuales a lo largo de todas las muestras y específicos de los órganos (valores individuales y mediana). Todos los análisis de datos se llevaron a cabo usando GraphPad Prism 5 de GraphPad Software, Inc., San Diego, USA.

10

Resultados:

El hidroxietilalmidón, el Dextrano 40 y la icodextrina provocaron una clara reducción del índice de carcinomatosis peritoneal en comparación con los grupos del Control (Figs. 9 y 10). Este efecto se observó especialmente en el hígado (Figs. 11 y 12) y en el colon (Figs. 13 y 14). No se detectó toxicidad relacionada con las sustancias, puesto que el desarrollo del peso de los animales fue similar en todos los grupos.

15

REIVINDICACIONES

1. Un polisacárido que comprende unidades de monosacáridos opcionalmente sustituidas unidas mediante enlaces alfa-glucosídicos, en el que el polisacárido es un polisacárido neutro, no cargado, y tiene una cadena principal que consiste en unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,4-glucosídica, como compuesto terapéuticamente activo para uso en la prevención de la formación de metástasis y/o recidiva mediante administración a una cavidad del cuerpo de un sujeto que padece cáncer.
2. El polisacárido para uso de la reivindicación 1, en el que el polisacárido es para administración postoperatoria, para administración intraoperatoria, y/o para administración preoperatoria.
3. El polisacárido para uso de la reivindicación 1 o 2, en el que el polisacárido comprende unidades de anhidroglucosa unidas de forma glucosídica, preferiblemente comprende unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,4-glucosídica y/o unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,6-glucosídica, en el que las unidades de anhidroglucosa están opcionalmente sustituidas.
4. El polisacárido para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que al menos 90% de las uniones glucosídicas del polisacárido son uniones alfa-1,4-glucosídicas y/o uniones alfa-1,6-glucosídicas.
5. El polisacárido para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el polisacárido comprende además al menos un grupo hidroxialquilo.
6. El polisacárido para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el polisacárido es hidroxialquilalmidón, preferiblemente hidroxietilalmidón.
7. El polisacárido para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho cáncer forma un tumor sólido.
8. El polisacárido para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el cáncer es cáncer ovárico, carcinoma ovárico, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, o cáncer de mama.
9. El polisacárido para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho polisacárido está comprendido en una disolución farmacéuticamente aceptable, preferiblemente una disolución acuosa.
10. El polisacárido para uso de la reivindicación 9, en el que la concentración del polisacárido en dicha disolución farmacéuticamente aceptable es 1% (p/v) a 25% (p/v), preferiblemente 2% (p/v) a 15% (p/v), más preferiblemente 3% (p/v) a 12,5% (p/v) y lo más preferible 4% (p/v) a 10% (p/v).
11. El polisacárido para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 10, en el que se previene la metástasis y/o la recidiva en una cavidad del cuerpo de dicho sujeto, preferiblemente la cavidad abdominal.
12. El polisacárido para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el polisacárido tiene un peso molecular promedio de 5 a 1200 kDa, preferiblemente 13 a 800 kDa.
13. El polisacárido para uso de la reivindicación 5 o 6, en el que el polisacárido tiene un valor de sustitución molar (MS) en el intervalo de 0,1 a 3.
14. Una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, para uso en la prevención de la formación de metástasis y/o recidiva mediante administración a una cavidad del cuerpo de un sujeto que padece cáncer, que comprende un polisacárido terapéuticamente activo que comprende unidades de monosacáridos opcionalmente sustituidas unidas mediante enlaces alfa-glucosídicos, en la que el polisacárido es un polisacárido neutro, no cargado, y tiene una cadena principal que consiste en unidades de anhidroglucosa unidas de forma alfa-1,4-glucosídica.
15. La composición para uso de la reivindicación 14, en la que la composición comprende un polisacárido como el único ingrediente que previene la formación de metástasis y/o la recidiva.

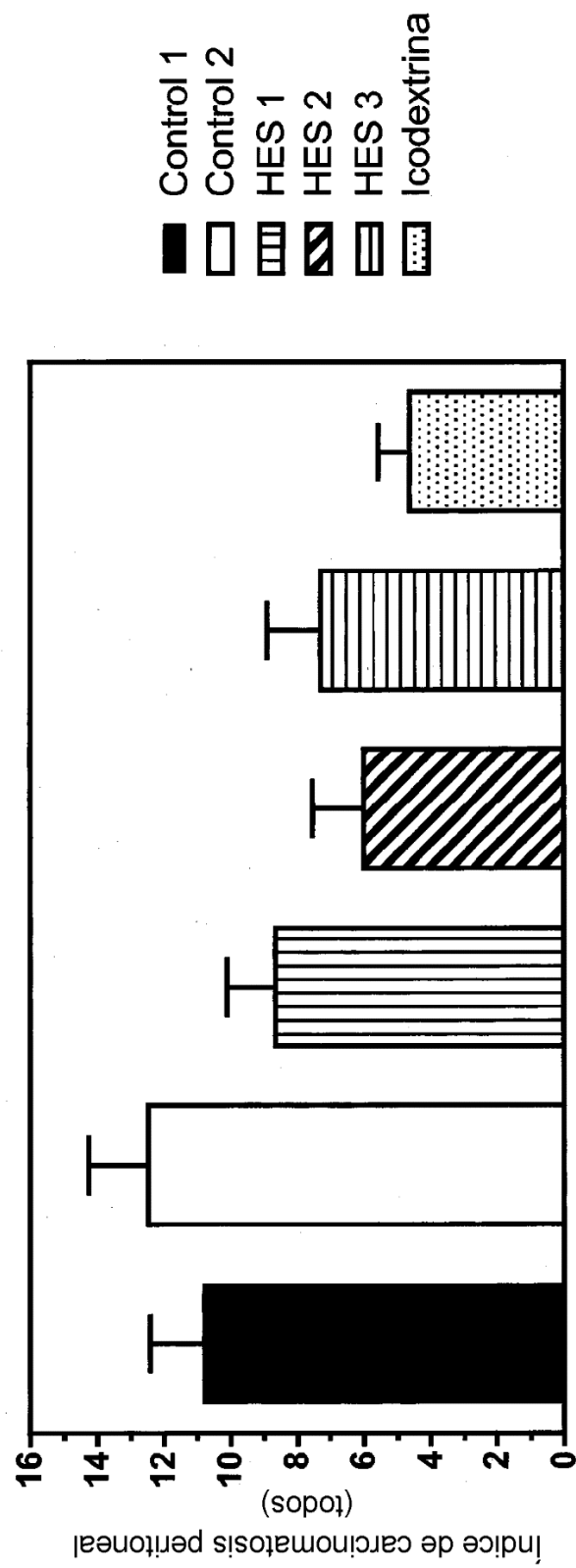


Fig. 1

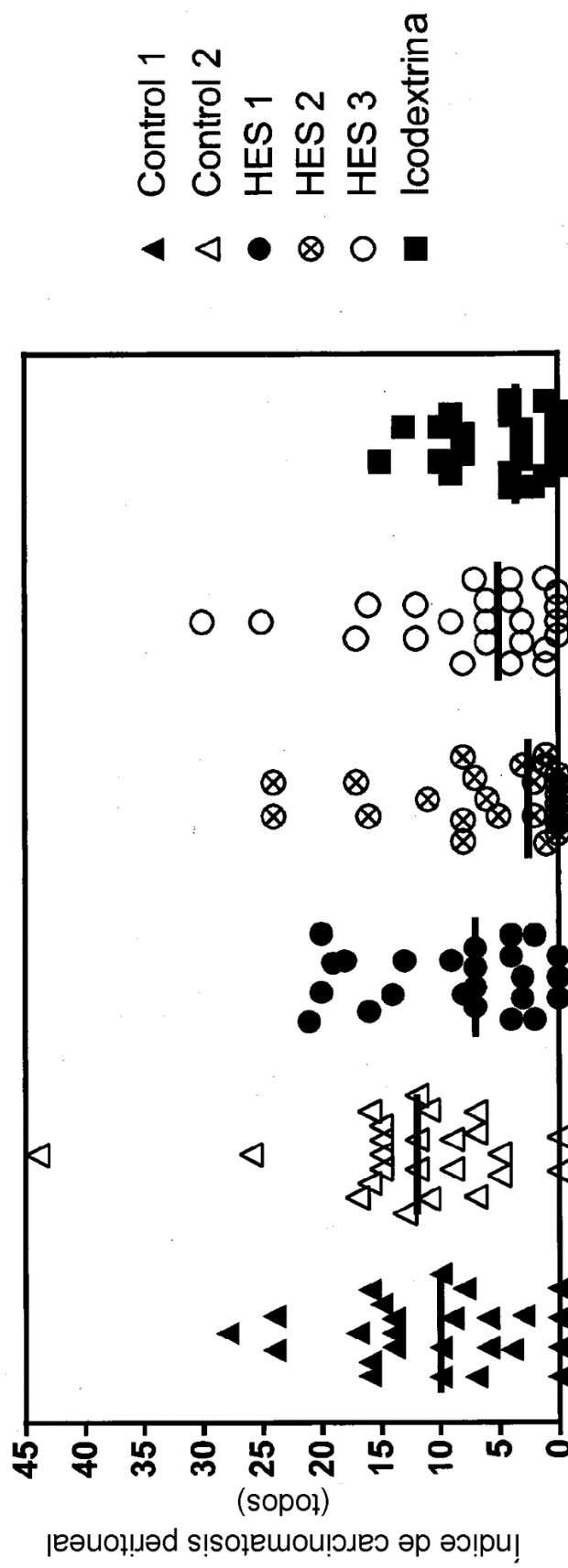


Fig. 2

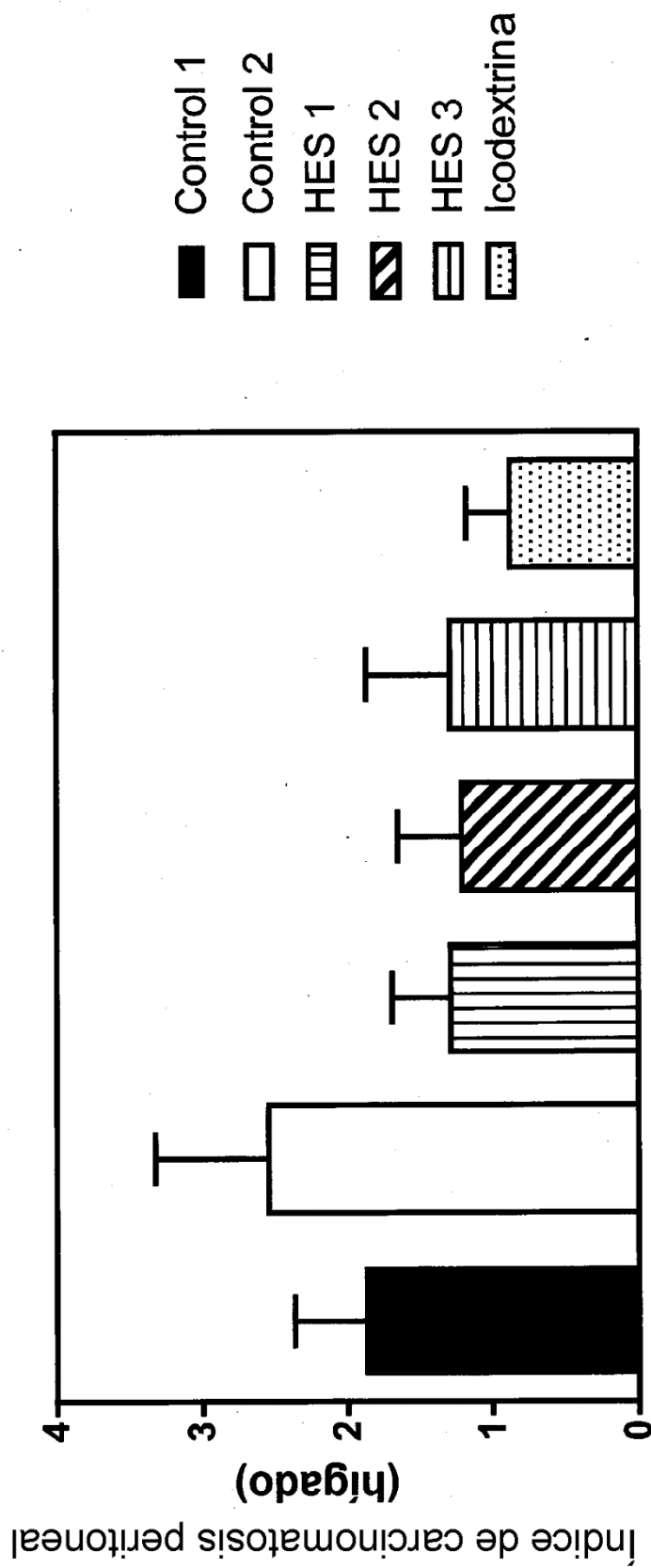


Fig. 3

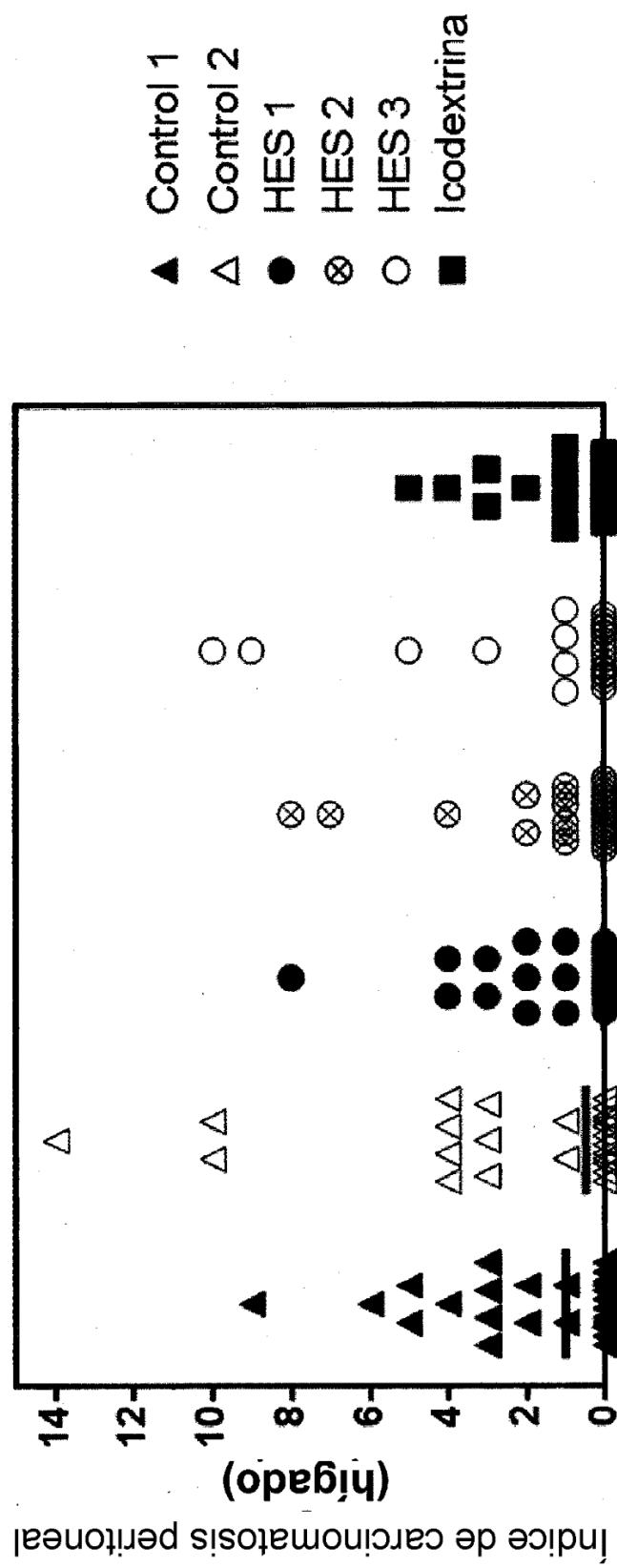


Fig. 4

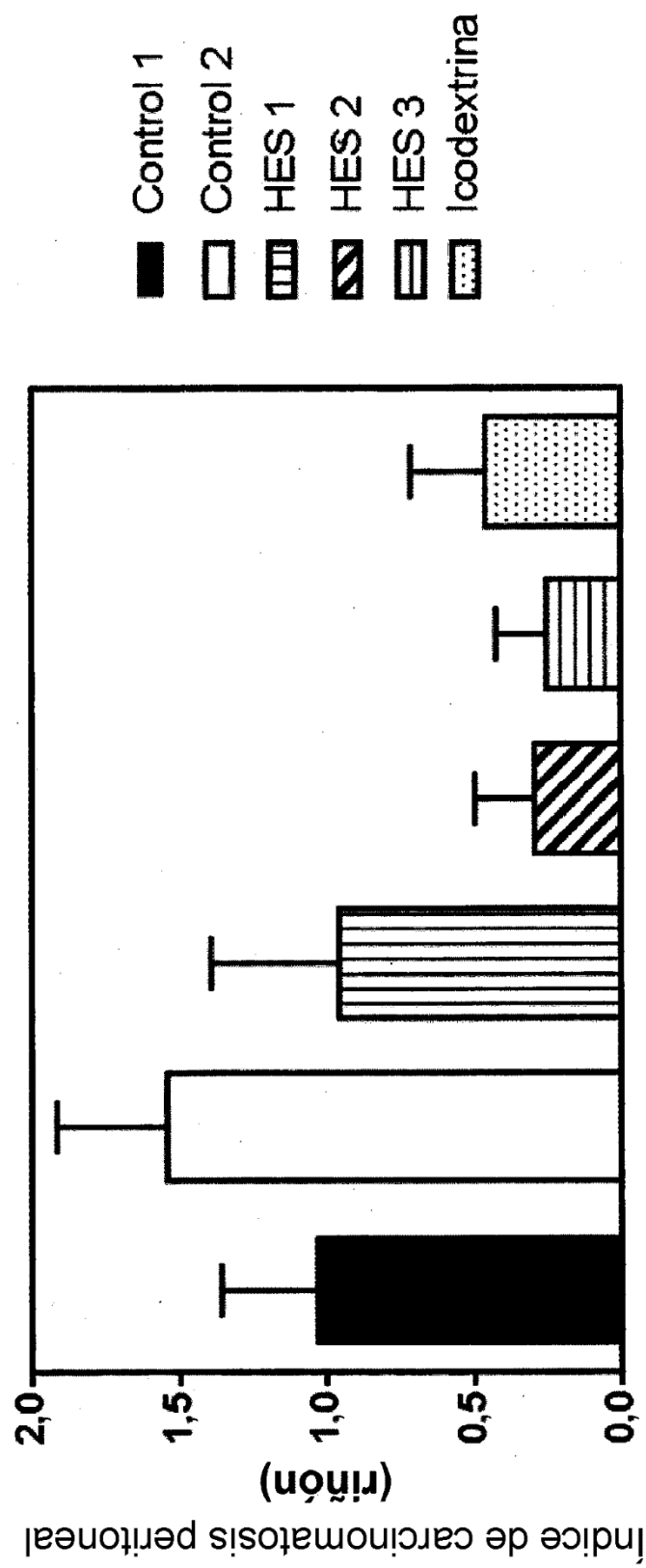


Fig. 5

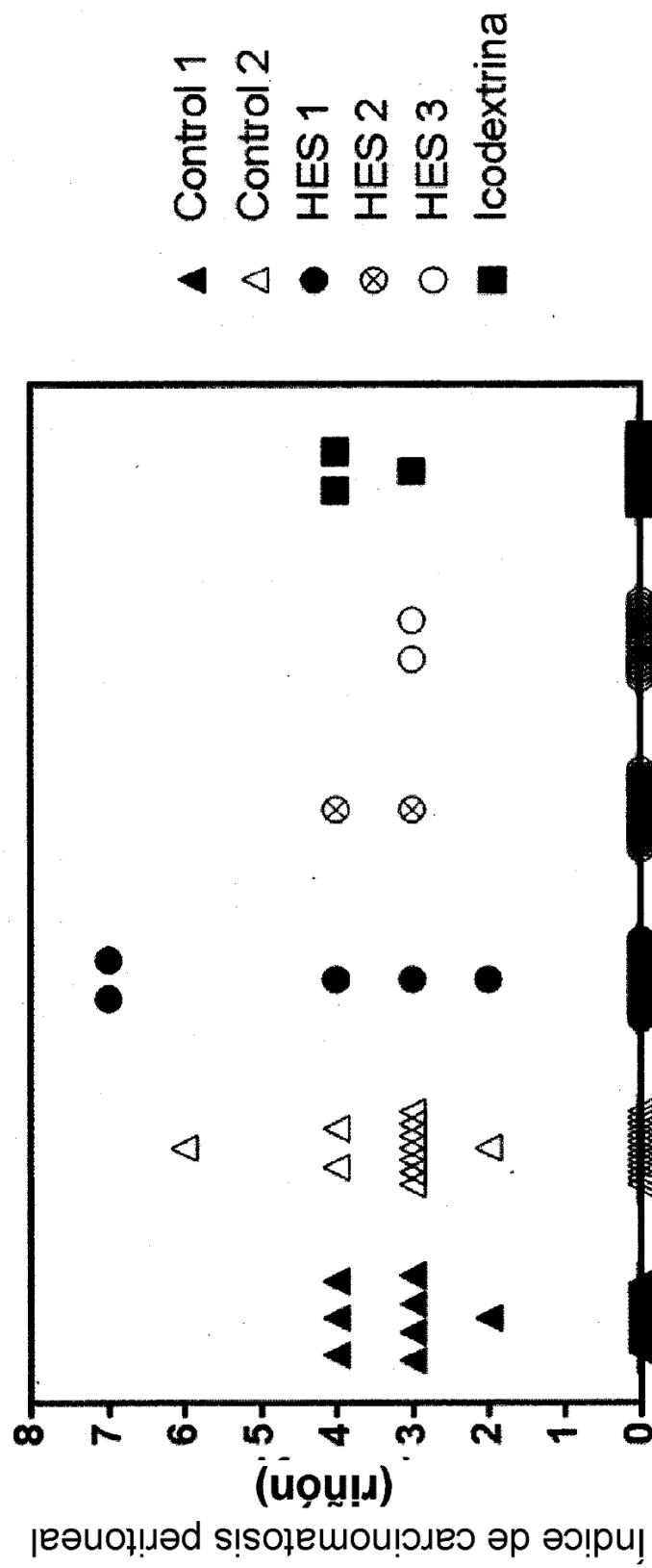


Fig. 6

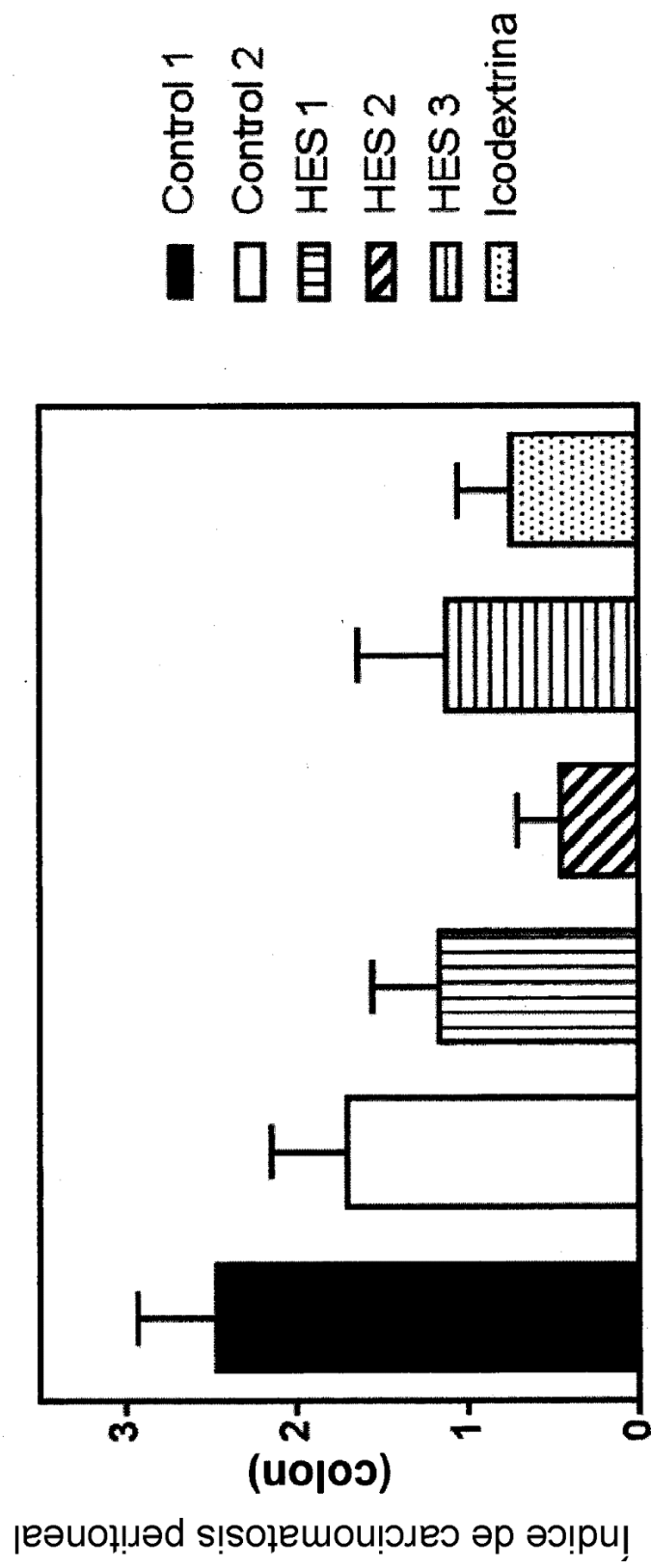


Fig. 7

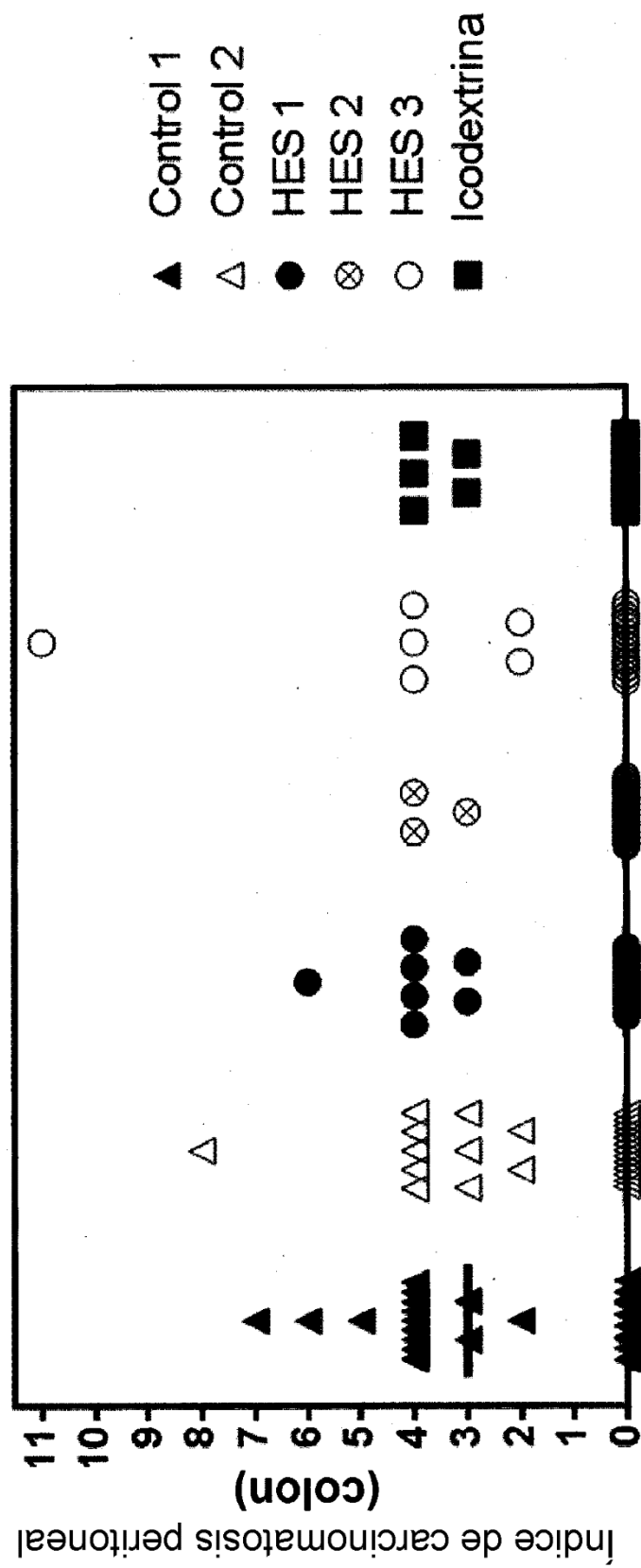


Fig. 8

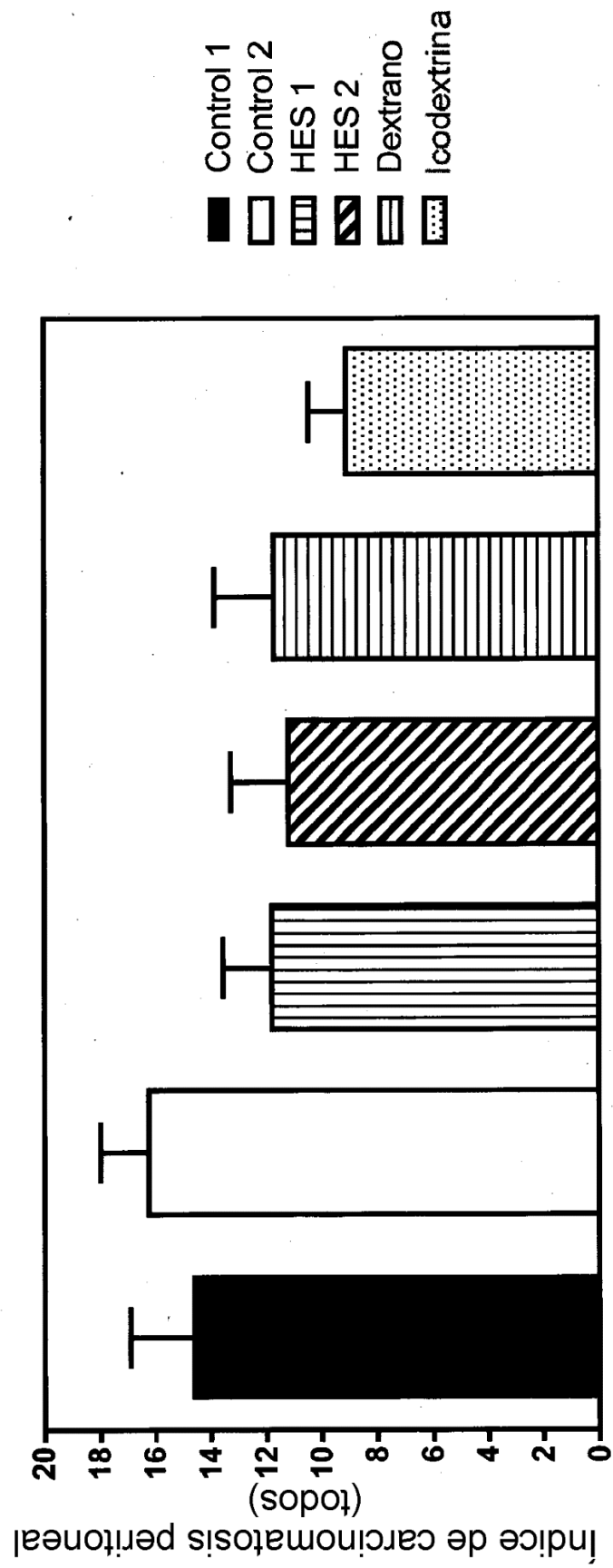


Fig. 9

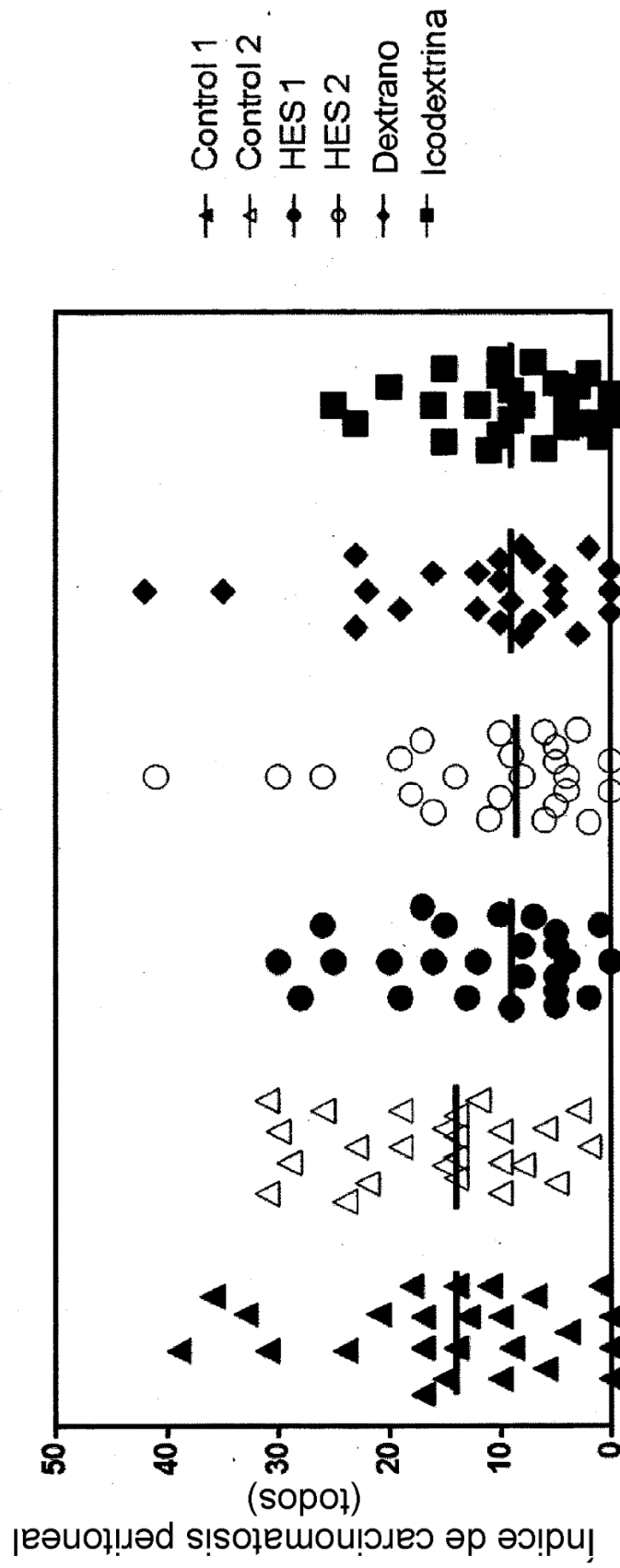


Fig. 10

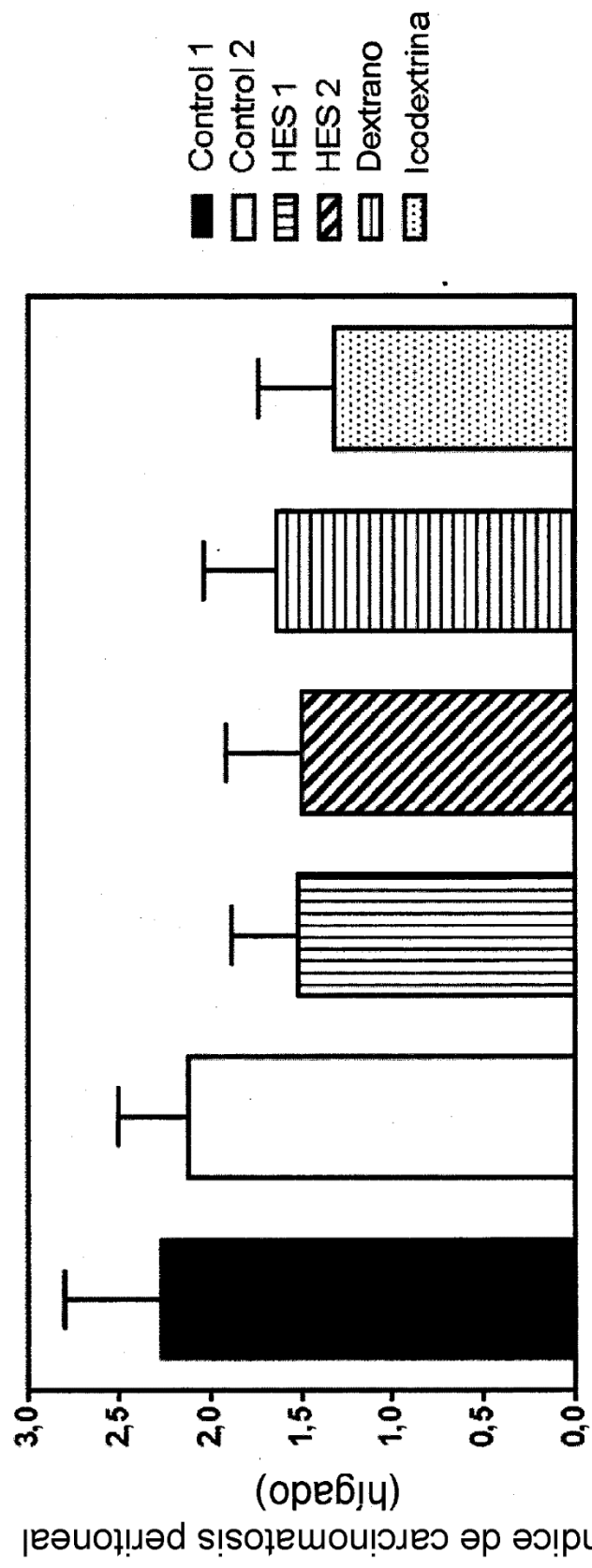


Fig. 11

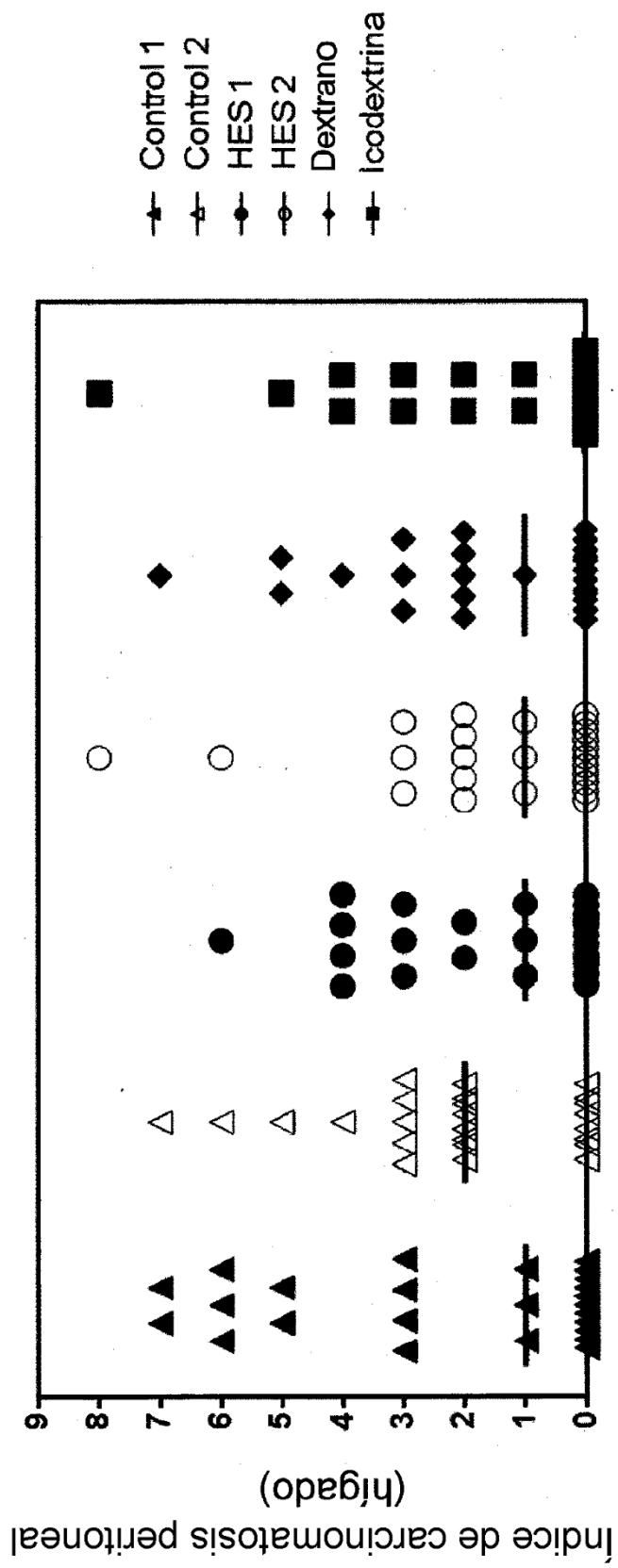


Fig. 12

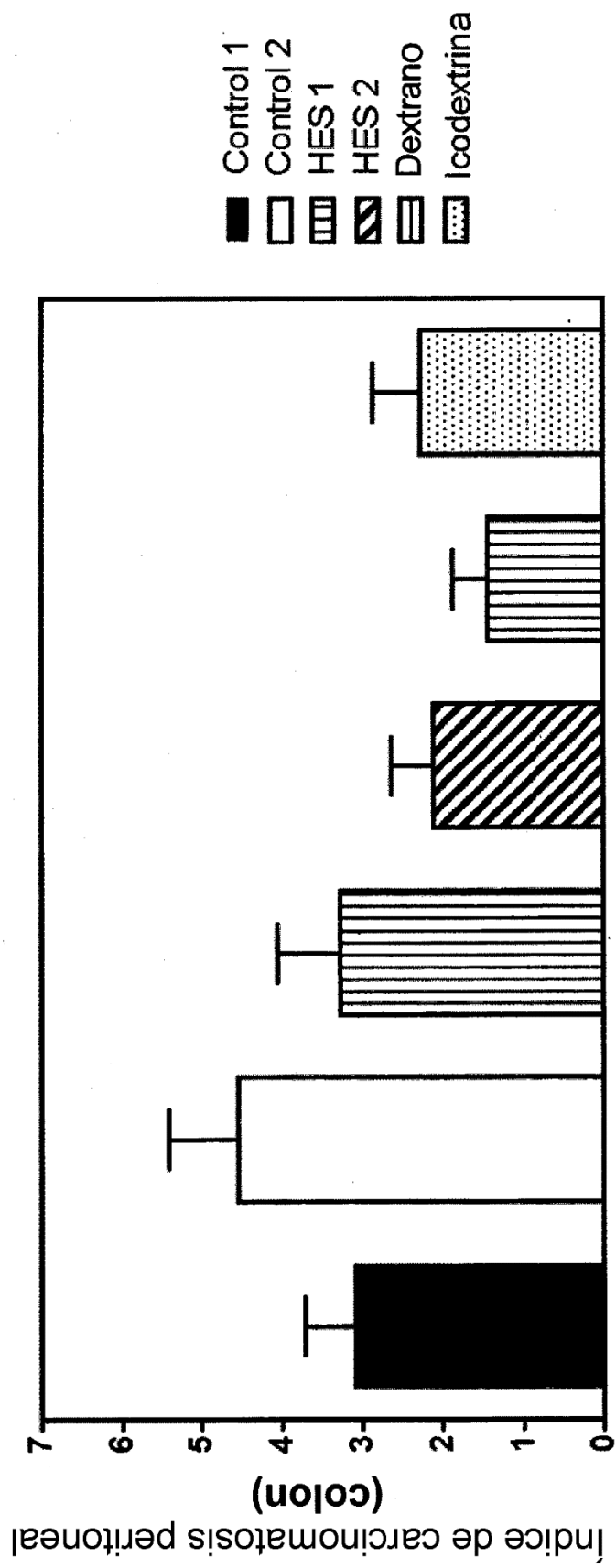


Fig. 13

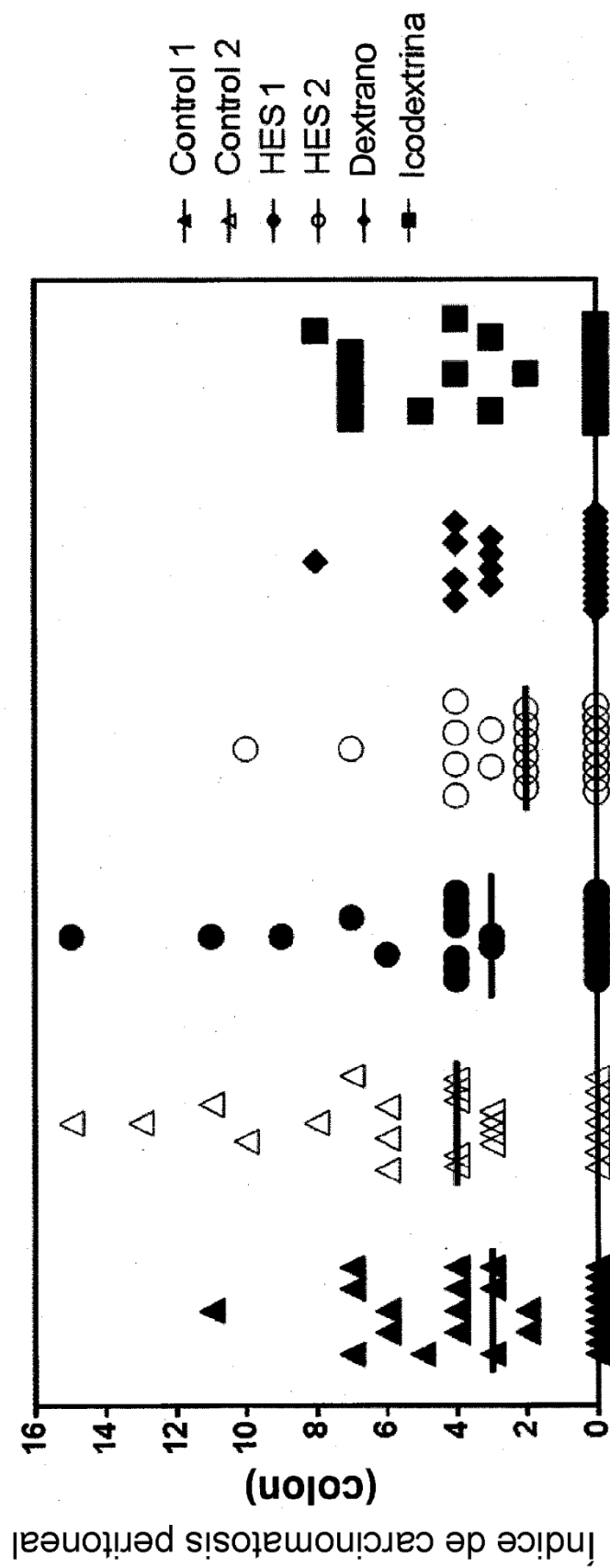


Fig. 14