

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 114**

51 Int. Cl.:

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2008 PCT/US2008/079802**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2009 WO09052090**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2008 E 08840441 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2211868**

54 Título: **Una disolución que contiene silicato para uso en el tratamiento de melanoma**

30 Prioridad:

15.10.2007 US 960794 P
15.05.2008 US 71754 P
21.08.2008 US 90833 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.01.2018

73 Titular/es:

7 OAKS PHARMACEUTICAL CORPORATION
(100.0%)
161 HARRY STANLEY DRIVE
EASLEY, SC 29640, US

72 Inventor/es:

STANLEY, RICHARD, THOMAS y
STANLEY, DAVID, EDWARD

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 652 114 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

Una disolución que contiene silicato para uso en el tratamiento de melanoma

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a disoluciones que comprenden un silicato. En particular, se refiere a tales disoluciones que son adecuadas para tratar melanoma.

10 **Antecedentes de la invención**

Existe la necesidad en la técnica de agentes terapéuticos contra el cáncer. El cáncer se caracteriza por un crecimiento celular descontrolado y muchas terapias contra el cáncer trabajan inhibiendo la división celular. Aunque los nuevos agentes terapéuticos se centran en la inhibición de la división celular ya que las células normales no se dividen después de la maduración, no obstante, las células normales se ven afectadas por agentes antitumorales. Existe una tremenda variabilidad en la eficiencia de determinados agentes quimioterápicos; algunos fármacos son más eficaces que otros para determinados pacientes, para determinados cánceres o en determinadas fases del tratamiento.

Por consiguiente, ya que el tratamiento eficaz de muchas enfermedades y trastornos sigue siendo un reto en la medicina moderna, también existe la necesidad en la técnica de agentes adicionales para tratar el cáncer. La presente invención satisface esta necesidad.

Los inventores de la presente invención hallaron sorprendentemente que el propio silicato es útil en el tratamiento de varias afecciones. Aunque Gibson *et al.* notificaron previamente que la bioactividad de la hidroxiapatita se potencia mediante la incorporación de iones silicato en una red cristalina de hidroxiapatita, Gibson no reconoció el valor terapéutico del silicato solo, ni el uso de silicato para tratar varias otras afecciones, incluyendo cáncer; véase Gibson *et al.*, Key Eng. Mater. 218-220 (2002) 203-206.

Además, se vende Bensal HP (que contiene ácido salicílico, ácido benzoico, PEG y QRB-7 (extracto de la corteza de roble rojo)) para su uso en complicaciones asociadas con piodermias, y se vende Lexaderm (que contiene ácido salicílico, ácido benzoico y QRB-7) como pomada antibacteriana, antifúngica y antiinflamatoria para uso veterinario. Sin embargo, estas composiciones no contienen silicato solo y no habría sido posible identificar el silicato como principio activo en estas composiciones basándose en ingeniería inversa de Bensal HP, Lexaderm o QRB-7, o cualquiera de los elementos individuales en estas composiciones.

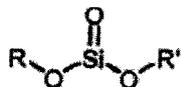
Las patentes estadounidenses n.^{os} 5.658.896 y 5.534.509 divulgan el uso de polímeros de silicato que pueden usarse para tratar determinadas enfermedades pero no divulga composiciones que contienen silicato que no están polimerizadas ni su uso en el tratamiento del cáncer.

El documento US-A-2004/0097467 divulga el uso de un complejo de inositol-silicato de arginina que puede usarse para el tratamiento de hipertensión pulmonar, enfermedad renal, aterosclerosis, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, hiperglucemia, insuficiencia cardíaca, enfermedad de Fabry, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asfixia perinatal, síndrome de aspiración de meconio, septicemia por estreptococos del grupo B, hernia diafragmática congénita, cardiopatía isquémica, hiperhomocisteinemia, esclerosis múltiple, arteritis de Takayasu, poliquistosis renal autosómica dominante, insuficiencia renal en fase terminal, cáncer y hepatopatía.

50 **Sumario de la invención**

Según la presente invención, se proporciona una disolución que tiene un pH de 6,0-8,0 que comprende un silicato como principio activo para su uso en el tratamiento de melanoma.

En una realización, la presente invención describe una composición farmacéutica que consiste esencialmente en



55 y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, un catión monovalente tal como un ion de sodio o potasio, un catión divalente, un grupo amonio cuaternario o un fragmento orgánico. Los cationes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc y tetraalquilamonio tales como un grupo tetrametilamonio o un grupo tetrabutilamonio.

60 Las composiciones de la presente invención no son un extracto de corteza de roble, tal como un extracto de corteza de roble rojo o blanco, ni los extractos de corteza de roble divulgados en las patentes estadounidenses n.^{os} US

7.014.870, US 6.149.947 o US 5.080.900.

En una realización, la composición comprende una sal de silicato, tal como sal de silicato de sodio, potasio o litio. En otra realización, la composición consiste esencialmente en una sal de silicato.

La composición según la presente invención puede administrarse para administración oral, parenteral, tópica, intravenosa o subcutánea.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Primer plano de la región intestinal de ratones sin tratar (A y B) y tratados (C y D) que contiene células de melanoma B16. Se les administró a los ratones tratados 100 μg , 135 μg y 135 μg de silicato de sodio durante tres días consecutivos, respectivamente, tras la inyección de células B16.

Figura 2. Fotografía de ratones sin tratar (panel superior) y tratados (panel inferior) que contienen células de melanoma B16. Se les administró a los ratones tratados 100 μg , 50 μg , y 50 μg de silicato de sodio en agua estéril por vía subcutánea durante tres días consecutivos, respectivamente, tras la administración de células S180.

Figura 3. Gráfica que describe la toxicidad del silicato de sodio en células 373 y L-929 en (A) cultivo libre de suero, y (B) cultivo de suero de ternero fetal.

Descripción detallada de la invención

Los presentes inventores descubrieron sorprendentemente que un silicato es adecuado para tratar melanoma.

Sin desear limitarse a ninguna teoría, los inventores plantean la hipótesis de que las composiciones de la presente invención estimulan el sistema inmunitario innato. El sistema inmunitario innato es un sistema inmunitario "primitivo" porque evolucionó en primer lugar y contiene células que reaccionan frente a xenoantígenos de manera no específica. Están presentes células del sistema inmunitario innato antes de la exposición al antígeno, e incluyen células fagocíticas tales como macrófagos, neutrófilos y linfocitos citotóxicos naturales. El sistema inmunitario innato defiende a un hospedador frente a la infección por otros organismos, así como "lucha" contra varias afecciones tales como cáncer y afecciones inflamatorias; esta inmunidad natural defiende a los individuos frente a un entorno hostil.

Por tanto, las composiciones de la presente invención dan como resultado en última instancia la activación de macrófagos y, por tanto, son adecuadas para tratar una variedad de afecciones que podrían prevenirse, tratarse o al menos aliviarse mediante la profilaxis o el tratamiento con otro agente que active el sistema inmunitario innato.

Por ejemplo, a medida que crecen los tumores, producen a su vez un factor quimiotáctico de macrófagos (MAF) como parte del proceso angiogénico, llevan células monocíticas tales como macrófagos al tumor en un intento del cuerpo de combatir la afección. Dado que se plantea la hipótesis de que las composiciones descritas en el presente documento activan los macrófagos, la presente invención es aplicable para su uso en la prevención o el tratamiento de melanoma.

Composiciones

Silicato

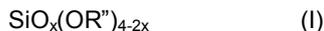
Un silicato es un compuesto en el que la parte aniónica contiene uno o más átomos centrales de silicio rodeados por ligandos electronegativos. En una realización, por consiguiente, la parte aniónica del silicato de la presente invención contiene un átomo central de silicio rodeado por 3 átomos de oxígeno.

El silicato de la presente invención contiene una parte aniónica asociada con otros iones o compuestos, tales como fragmentos orgánicos, péptidos o proteínas (incluyendo anticuerpos) que satisfacen la valencia del anión silicato. Por ejemplo, los iones a modo de ejemplo que pueden equilibrar la carga en un anión silicato incluyen, pero no se limitan a, cualquier catión monovalente tal como litio, sodio y potasio, cualquier catión divalente tal como calcio o magnesio, y grupos amonio cuaternario, tales como tetralquilamonio, por ejemplo $\text{N}(\text{CH}_3)_4$ o $\text{N}(\text{butilo})_4$. En otras palabras, el ion o compuesto asociado con el anión silicato puede ser cualquier catión o grupo orgánico que satisfaga la valencia del anión silicato.

Las composiciones para su uso en los procedimientos terapéuticos de la presente invención liberan un anión silicato *in vivo*, en las que el silicato a partir del cual se derivó el anión es el principio activo; los silicatos de la presente invención tienen el efecto terapéutico. El anión silicato puede ser $(\text{SiO}_3)^{2-}$ y/o $(\text{ROSiO}_2)^-$, en los que el grupo R puede ser cualquier catión o grupo orgánico que satisfaga la valencia del anión silicato. El anión silicato puede volver a asociarse o no con otros componentes en el cuerpo tras la administración.

En una realización, la invención contempla una disolución farmacéutica que comprende un excipiente

farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la fórmula I:



5 en la que x es 0 ó 1. Cada aparición de R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, un catión monovalente, un grupo amonio cuaternario y un fragmento orgánico. Alternativamente, dos R", tomados conjuntamente, representan un ion divalente.

10 Los ejemplos de cationes monovalentes incluyen, pero no se limitan a, iones de metales tales como iones de litio, sodio y potasio. Los cationes divalentes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, iones de calcio, magnesio y zinc.

15 Los iones tetraalquilamonio se conocen bien en la técnica. Iones a modo de ejemplo a este respecto presentan sustituyentes alquilo C₁₋₈ lineales o ramificados tales como metilo, etilo, propilo, butilo y octilo. Por ejemplo, el ion puede ser tetrametilamonio o tetrabutilamonio.

20 "Fragmentos orgánicos" tal como se define en el presente documento abarcan restos químicos típicos que son susceptibles de usarse en óxidos de silicio tales como la fórmula I anterior. Por consiguiente, en algunas realizaciones, un fragmento orgánico es uno seleccionado del grupo que consiste en -C(O)R¹, -C(O)OR¹, -C(O)N(R¹)₂, alquilo C₁₋₁₆ y fenilo. El sustituyente R¹ en cada caso tal como se usa en el presente documento es H o un alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado. En una realización, el fragmento orgánico es alquilo C₁₋₆, tal como alquilo C₁₋₈. Los grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen metilo, etilo, butilo y octilo.

25 En una realización, "x" en la fórmula I es 0. Por consiguiente, el compuesto de fórmula I es Si(OR)₄. Cuando R" en cada caso es H, el compuesto se conoce comúnmente como ácido silícico. Por tanto, los compuestos en los que R" es un ion o fragmento orgánico se denominan a menudo silicatos.

30 En otra realización, "x" en la fórmula I es 1. Por consiguiente, el compuesto de fórmula I es SiO(OR)₂. Cuando R" en cada caso es H en esta realización, el compuesto se conoce comúnmente como ácido ortosilícico, y así los compuestos en los que uno o más R" es distinto de H se denominan a menudo ortosilicatos.

35 Las composiciones de la presente invención también pueden formularse como profármaco. Tal como se usa en el presente documento, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otra manera en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un anión silicato. Los profármacos pueden prepararse normalmente usando procedimientos bien conocidos, tales como aquellos descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmbH).

40 Tal como se usa en el presente documento, "p/v" significa peso/volumen, de tal manera que "el 1 % p/v" significa 1 gramo del componente especificado en 100 ml del volumen de líquido. De forma similar, "p/p" significa peso/peso, de tal manera que "el 1 % p/p" significa 1 gramo del componente especificado en 100 g de peso total de la formulación.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención consisten esencialmente en silicato o un compuesto de fórmula I como principio activo. En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un silicato o un compuesto de fórmula I, en las que la composición comprende del 0,003 % p/v a aproximadamente el 50 % p/v, de aproximadamente el 0,01 % p/v a aproximadamente el 50 % p/v, de aproximadamente el 0,02 % p/v a aproximadamente el 50 % p/v, del 0,05 % p/v a aproximadamente el 50 % p/v, del 0,1 % p/v a aproximadamente el 50 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, del 0,5 % p/v a aproximadamente el 45 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 45 %, de aproximadamente el 2 % p/v a aproximadamente el 50 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, de aproximadamente el 3 % p/v a aproximadamente el 50 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, de aproximadamente el 5 % p/v a aproximadamente el 50 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I; de aproximadamente el 4 % p/v a aproximadamente el 50 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, de aproximadamente el 5 % p/v a aproximadamente el 50 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, de aproximadamente el 6 % p/v a aproximadamente el 50 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, de aproximadamente el 7 % p/v a aproximadamente el 50 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, de aproximadamente el 8 % p/v a aproximadamente el 50 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, de aproximadamente el 10 % p/v a aproximadamente el 50 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, de aproximadamente el 15 % p/v a aproximadamente el 50 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, de aproximadamente el 20 % p/v a aproximadamente el 50 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, del 0,005 % p/v a aproximadamente el 0,025 % p/v, de aproximadamente el 0,01 % p/v a aproximadamente el 0,02 % p/v o de aproximadamente el 0,0125 % p/v a aproximadamente el 0,0175 % p/v. En este contexto, el término "aproximadamente" connota +/- el 0,005 %.

65 En otra realización, la composición farmacéutica comprende al menos el 0,003 % p/v de silicato o un compuesto de

fórmula I, al menos el 0,005 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 0,01 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 0,02 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 0,05 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 0,1 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 0,5 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 1,0 % de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 2,0 % p/v de silicato o a compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 3,0 % de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 4,0 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 5,0 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 6,0 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 7,0 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 8,0 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 9,0 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 10,0 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 12,0 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 13,0 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 15,0 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 20 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 25 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 30 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 35 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I, al menos aproximadamente el 40 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I o al menos aproximadamente el 45 % p/v de silicato o un compuesto de fórmula I. En este contexto, el término "aproximadamente" connota +/- el 0,005 %.

Procedimiento de producción

Dosificaciones y formulaciones

Un nivel de dosificación apropiado será generalmente de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del paciente al día que puede administrarse en dosis únicas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 25 mg/kg al día; más preferiblemente desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 25 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser desde aproximadamente 0,005 hasta aproximadamente 0,05, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 mg/kg al día. En este contexto, el término "aproximadamente" connota +/- el 1 % en mg/kg.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular podrán variar y dependerán de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y momento de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y la terapia a la que esté sometiendo el hospedador.

El pH de la composición de la presente invención está en el intervalo de 6,0-8,0, más preferiblemente 6,5-7,8 y lo más preferiblemente, 6,8-7,4. Adicionalmente, cuando se preparan todas las disoluciones que contienen silicato o de fórmula I, se someten a ultrafiltración para retirar material polimérico o agregado. Las disoluciones que contienen silicato o de fórmula I están en el intervalo de aproximadamente 1-5 mg/ml, preferiblemente 1-3 mg/ml, más preferiblemente 1-2 mg/ml y lo más preferiblemente 1 mg/ml. En algunas realizaciones, las disoluciones que contienen silicato y de fórmula I son de menos de 1 mg/ml, tal como de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria única que comprenden silicato o un compuesto de fórmula I como principio activo también están abarcadas por la invención. Las formas de dosificación individuales de la invención pueden ser adecuadas para aplicación oral, mucosa (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo inyección subcutánea, intramuscular, en bolo, intraarterial o intravenosa), transdérmica o local (inyección directa, técnicas de microcirugía o aplicación tópica, incluyendo aplicación tópica a la superficie de la piel así como aplicación tópica a una herida o un órgano al descubierto). La presente invención también contempla un procedimiento para suministro orientado de un silicato o un compuesto de fórmula I, tal como un sistema de suministro de fármaco local que dirige la administración del silicato o un compuesto de fórmula I a una diana particular. Un ejemplo de un mecanismo de este tipo incluye un sistema de suministro de fármaco basado en catéter, un implante recubierto con un silicato o un compuesto de fórmula I, y un material de sutura recubierto con un silicato o un compuesto de fórmula I.

Los ejemplos de formas de dosificación incluyen formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), disoluciones y elixires; y formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente. Estas y otras maneras en las que formas de dosificación específicas abarcadas por esta invención variarán unas de otras resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack

Publishing, Easton PA (1990).

5 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más portadores, excipientes o diluyentes. Los expertos en la técnica de la farmacia conocen bien excipientes adecuados, y se proporcionan ejemplos no limitativos de excipientes adecuados en el presente documento. Que un excipiente particular sea adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica incluyendo, pero sin limitarse a, la manera en la que se administrará la forma de dosificación a un paciente. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los principios activos específicos en la forma de dosificación.

10 Los expertos en la técnica conocen bien vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenteral de la invención. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro de sodio, solución de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de cloruro de sodio y dextrosa, e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero sin limitarse a, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo. Otros vehículos incluyen acetona, etanol, 1,3-butanodiol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de los mismos para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o pomadas, que no son tóxicos y son farmacéuticamente aceptables. Pueden añadirse también si se desea cremas hidratantes o humectantes a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación tópicas. Se conocen bien en la técnica ejemplos de tales componentes adicionales. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

25 Dependiendo del tejido específico que vaya a tratarse, pueden usarse componentes adicionales antes de, conjuntamente con, o de manera posterior al tratamiento con principios activos de la invención. Por ejemplo, pueden usarse potenciadores de la penetración para ayudar en el suministro de principios activos al tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero no se limitan a: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, alcohol oleílico y tetrahidrofúrilico; sulfóxidos de alquilo tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; calidades de Kollidon (povidona, polividona); urea; y diversos ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitano).

35 Puede ajustarse también el pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, para mejorar el suministro de uno o más principios activos. Se describen anteriormente intervalos de pH preferidos. De manera similar, puede ajustarse la polaridad de un portador disolvente, su fuerza iónica o tonicidad para mejorar el suministro. Pueden añadirse también compuestos tales como estearatos a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más principios activos así como para mejorar el suministro. A este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensoactivo, y como agente de potenciación del suministro o de potenciación de la penetración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

45 Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases de múltiples dosis, opcionalmente con un conservante añadido. La composición de esta invención puede adoptar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, tal como se describió anteriormente, y puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. La composición también puede formularse usando un excipiente farmacéuticamente aceptable. Tales excipientes se conocen bien en la técnica, pero normalmente serán una disolución acuosa fisiológicamente tolerable. Las disoluciones fisiológicamente tolerables son aquellas que son esencialmente no tóxicas. Los excipientes preferidos pueden ser o bien inertes o bien potenciadores.

55 Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de principios activos, y pueden prepararse mediante procedimientos de farmacia que conocen bien los expertos en la técnica. Véase generalmente Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

60 La invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la tasa a la que se descompondrá un principio activo. Tales compuestos, que en el presente documento se denominan "estabilizadores," incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos.

65 En la presente invención también se contemplan formulaciones de liberación controlada. Los productos farmacéuticos de liberación controlada pueden mejorar la terapia farmacológica con respecto a lo conseguido por sus homólogos no controlados. De manera ideal, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de

manera de óptima en el tratamiento médico se caracteriza por una cantidad mínima de fármaco (compuesto que contiene el principio activo o el principio activo solo) que se emplea para curar o controlar la afección en una cantidad de tiempo mínima. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad ampliada del principio activo, frecuencia de dosificación reducida y cumplimiento aumentado por parte del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar al momento de aparición de la acción u otras características, tales como, niveles en sangre del principio activo y, por tanto, pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco que produce de inmediato el efecto terapéutico deseado, y liberar gradualmente y de manera continua otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Para mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse desde la forma de dosificación a una tasa que reemplazará la cantidad de fármaco que está metabolizándose y excretándose del cuerpo. La liberación controlada de un principio activo puede estimularse por diversas condiciones incluyendo, pero sin limitarse a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

Las composiciones de la presente invención también pueden prepararse en combinación con otros principios activos de tal manera que la composición comprenda silicato o un compuesto de fórmula I como el primer principio activo, y uno o más de otros principios activos.

Por ejemplo, se conoce bien el uso de un adyuvante para potenciar una respuesta inmunitaria normal a circunstancias tales como vacunación. Muchos adyuvantes ralentizan la liberación de antígeno en el cuerpo y formándose de ese modo un depósito de antígeno que se libera gradualmente y proporciona así un estímulo antigénico prolongado. Por ejemplo, antígenos que persisten normalmente durante sólo unos pocos días pueden retenerse en el cuerpo durante varias semanas por medio de adyuvantes. Por tanto, la respuesta inmunitaria a un antígeno presente en una vacuna puede aumentarse mediante la inclusión de un adyuvante y una cantidad eficaz de una composición que contiene un silicato o un compuesto de fórmula I de la presente invención.

Por consiguiente, en otra realización, las composiciones de la presente invención pueden comprender un antígeno, un adyuvante eficaz para potenciar una respuesta inmunitaria, y un silicato o un compuesto de fórmula I.

Un silicato o un compuesto de fórmula I "purificado", incluyendo una sal de un compuesto de fórmula I o un silicato tal como se describe en el presente documento, se refiere a un silicato o un compuesto de fórmula I sustancialmente puro, que está sustancialmente libre, esencialmente libre o libre de otro compuesto. La pureza del silicato o un compuesto de fórmula I se refiere al silicato o un compuesto de fórmula I antes de su formulación en una composición farmacéutica.

En una realización, el silicato o compuesto de fórmula I en la composición farmacéutica tiene preferiblemente un peso molecular menor de 1000 Dalton y más preferiblemente, menor de 500 Dalton.

En aún otra realización, el silicato o un compuesto de fórmula I de la presente invención puede hacerse pasar a través de carbón activado. Por ejemplo, una disolución de un silicato o compuesto de fórmula I puede hacerse pasar a través de un filtro de carbón activado al final de una jeringa antes de la administración.

Procedimientos terapéuticos

Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o los síntomas asociados con una enfermedad. En determinadas realizaciones, tales términos se refieren a minimizar la propagación o empeoramiento de la enfermedad que resulta de la administración de uno o más agentes terapéuticos a un paciente con tal enfermedad.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" se refieren a la prevención de la aparición, recaída o propagación de la enfermedad en un paciente que resulta de la administración de un agente terapéutico.

El término "cantidad eficaz" tal como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad de silicato o un compuesto de fórmula I suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o para retrasar o minimizar los síntomas asociados con una enfermedad. Además, una cantidad terapéuticamente eficaz con respecto a un silicato o un compuesto de fórmula I significa la cantidad de agente terapéutico solo, o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o la prevención de una enfermedad. Usado en relación con un silicato o un compuesto de fórmula I, el término puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o las causas de enfermedad, o potencia la eficacia terapéutica de o produce sinergia con otros agentes terapéuticos.

Un "paciente" incluye un animal (por ejemplo, vaca, caballo, oveja, cerdo, gallina, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobaya), en una realización un mamífero tal como un animal no primate y un primate (por ejemplo,

mono y humano), y en otra realización un humano. En una realización preferida, un paciente es un humano. En realizaciones específicas, el paciente es un lactante, niño, adolescente o adulto humano.

5 Las composiciones que contienen silicato o los compuestos de fórmula I de la presente invención no son tóxicos para todas las células por igual sino que parecen ser citotóxicos para células que están "sometidas a estrés" (por ejemplo, células infectadas por virus, células tumorales, etc.).

10 Los siguientes ejemplos no limitantes se facilitan solamente a modo de ilustración y no han de considerarse limitaciones de esta invención. Hay muchas variaciones evidentes dentro del alcance de esta invención.

10 EJEMPLO 1: Modelos metastásicos

Modelo de melanoma

15 Se administraron por vía intravenosa un millón de células de melanoma B16 a 3 ratones (grupo experimental), y se proporcionaron 600.000 células B16 a un grupo de control de 3 ratones. 3 días más tarde, se trataron 3 ratones con 100 µg de silicato de sodio en PBS (por vía intravenosa), 135 µg de silicato de sodio en agua (por vía intraperitoneal) y 135 µg de silicato de sodio en agua (por vía intraperitoneal) en los días 4, 5 y 6 tras la administración por vía i.v. de células B16, respectivamente. Se muestra un ratón tratado a modo de ejemplo del grupo experimental en las figuras 20 1C y D y no tenía evidencias de tumores en la cavidad peritoneal. A la inversa, los ratones sin tratar contenían más de 60 tumores en la cavidad peritoneal (62, 64 y 71 tumores en cada uno de los tres ratones). Véanse las figuras 1A y B.

25 Modelo de sarcoma

25 Se les inyectaron por vía intraperitoneal dos millones de células S180 a 8 ratones. 3 días más tarde, se les administró entonces por vía subcutánea 100 µg, 50 µg y 50 µg de silicato de sodio en agua estéril a 4 ratones en los días 4, 5 y 6 tras la inyección por vía i.p. de células S180, respectivamente. En el día 14 tras la administración de células S180, los cuatro ratones de control sin tratar mostraron ascitis extensa y para el día 23, todos habían fallecido. Sin embargo, los 4 ratones tratados no mostraron signos de ascitis y permanecieron sanos más allá de 45 30 días.

EJEMPLO 2: Modelo de melanoma subcutáneo

35 Se les inyectaron por vía subcutánea un millón de células de melanoma B16 a cuatro ratones, dos en el grupo experimental, dos en el grupo de tratamiento. Tres días más tarde, se les inyectaron por vía subcutánea 135 µg de silicato de sodio en el mismo sitio del ratón en el grupo de tratamiento durante tres días consecutivos. Tras la administración de las células de melanoma B16, el grupo de control sólo recibió PBS. La figura 2 demuestra que 2 40 semanas tras la inyección inicial de células tumorales, los ratones tratados no tenían signos visibles de un tumor (figura 2, panel inferior), mientras que el ratón sin tratar tenía un tumor visible (figura 2, panel superior).

EJEMPLO 3: Toxicidad de silicato de sodio en células 3T3 y L-929 en cultivo

45 Se hicieron crecer por separado células 3T3 y L-929 en ausencia y presencia de suero. Tal como se proporciona en la figura 3, se añadieron cantidades variables de silicato de sodio por ml de PBS al cultivo después de hacerse crecer las células hasta aproximadamente el 30-50 % de confluencia. Se representa la estimulación del crecimiento por debajo del eje X y se muestra la citotoxicidad por encima del eje X. Los datos demuestran que las células tumorales (L-929) se destruyen a concentraciones por encima de 10 µg/ml de silicato de sodio, mientras que el crecimiento de células no tumorales (3T3) está soportado e incluso se estimula ligeramente a través de mayores 50 concentraciones de silicato de sodio, y no se destruyen hasta al menos 100 µg/ml de silicato de sodio. Las células se destruyen mediante necrosis. Por tanto, el silicato de sodio no es tóxico para todas las células tumorales y no tumorales por igual sino que parece ser específico para células tumorales.

REIVINDICACIONES

1. Una disolución que tiene un pH de 6,0-8,0 que comprende un silicato como principio activo para su uso en el tratamiento de melanoma.
- 5 2. Una disolución para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición comprende una sal de silicato.
- 10 3. Una disolución para su uso según la reivindicación 2, en la que la composición comprende una sal de silicato de sodio, potasio o litio.
4. Una disolución para su uso según cualquier reivindicación anterior, formulada para administración oral, parenteral, tópica, intravenosa o subcutánea.
- 15 5. Una disolución para su uso según cualquier reivindicación anterior, que tiene un pH de 6,5-7,8.
6. Una disolución para su uso según la reivindicación 1, que comprende 1-5 mg/ml del silicato.

FIGURA 1

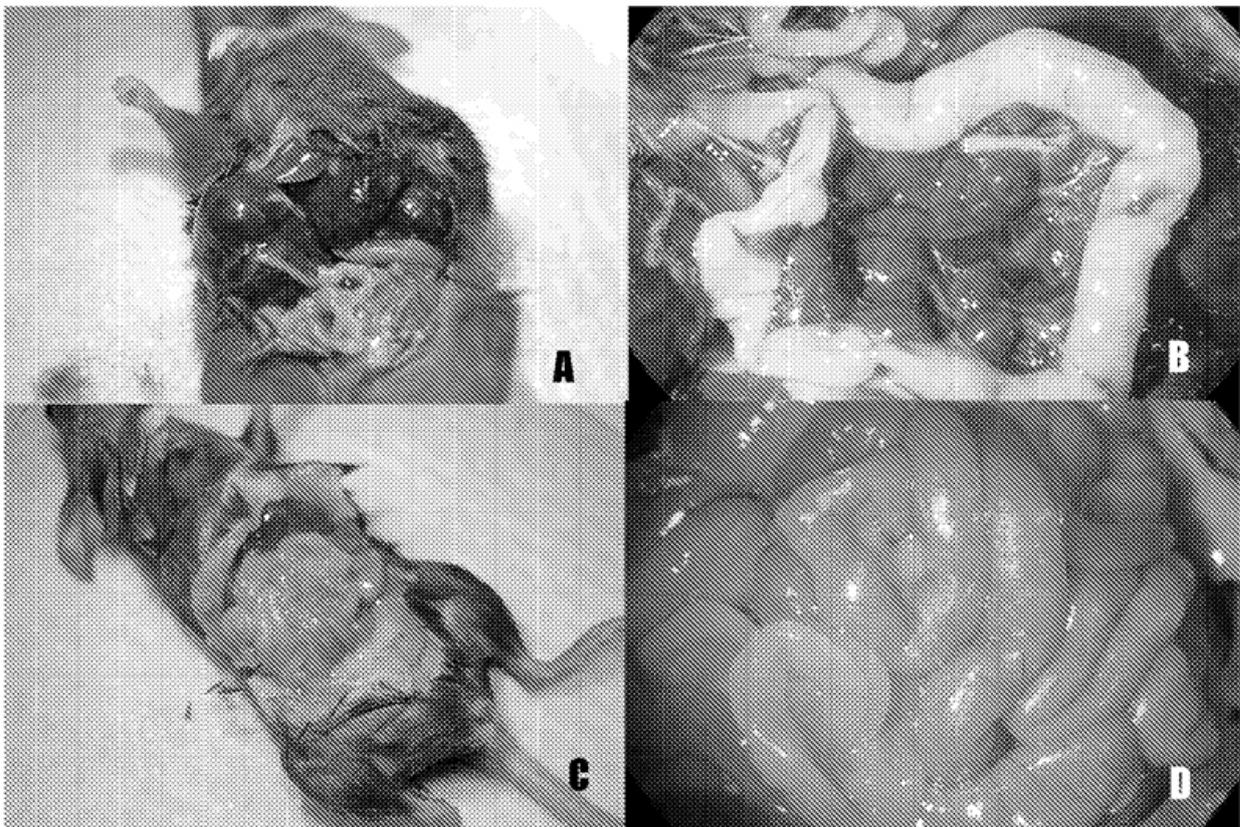


FIGURA 2
Melanoma subcutáneo

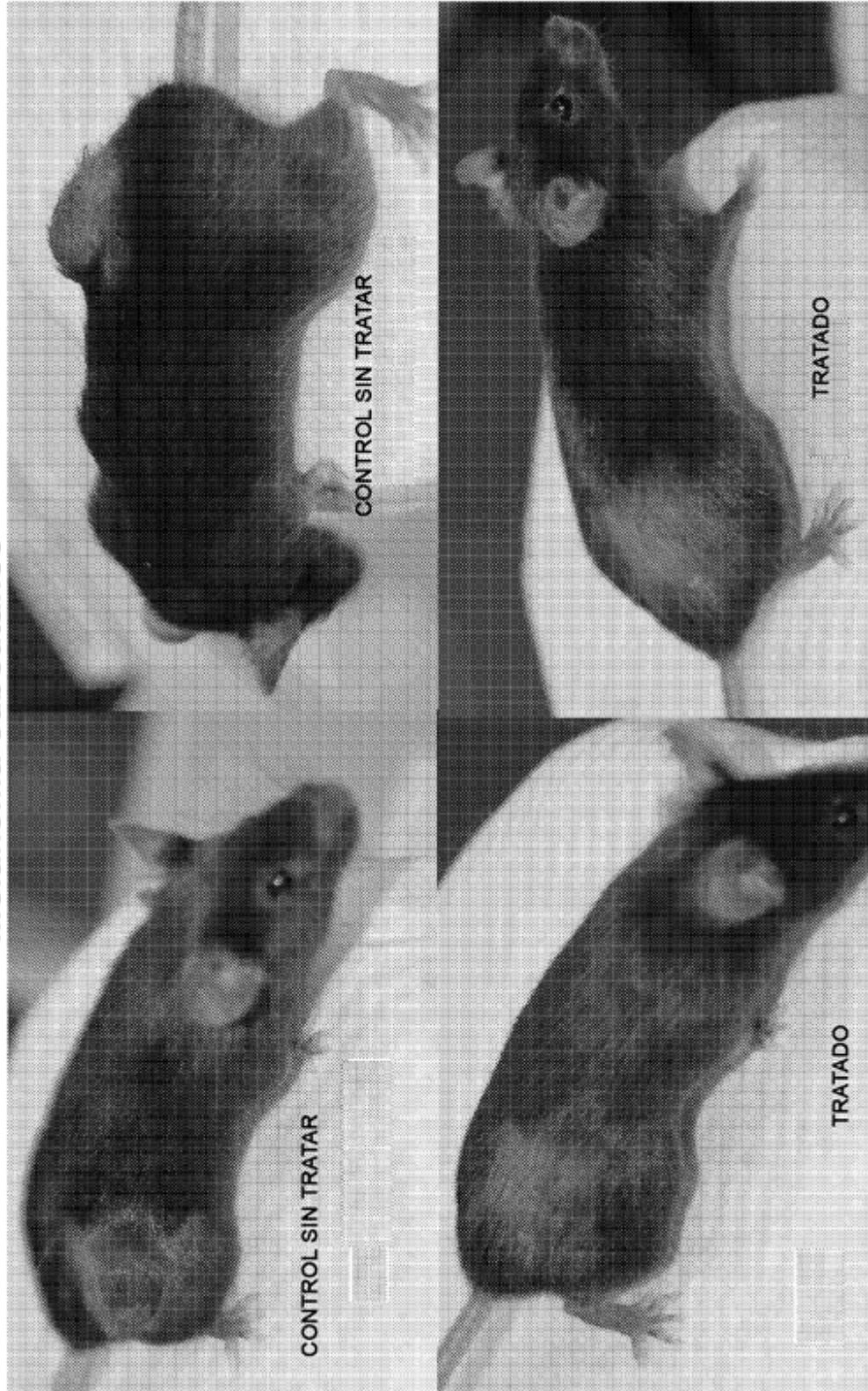


FIGURA 3

