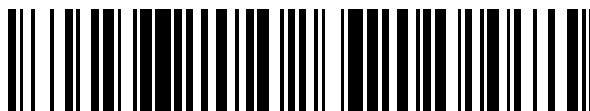


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 762**

51 Int. Cl.:

A61K 33/36 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2009 PCT/US2009/038104**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2009 WO09120697**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2009 E 09723788 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2268292**

54 Título: **Método y composiciones para tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

23.03.2009 US 408864
27.03.2008 US 39987 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.02.2018

73 Titular/es:

KOMINOX, INC. (100.0%)
1 Cayman Financial Centre, 36A Dr. Roy's Drive
George Town, Grand Cayman KY1-1104, KY

72 Inventor/es:

BURGER, ANGELIKA;
HENDRIKS, HANS y
RADEMAKER, BERNARDUS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 656 762 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

Método y composiciones para tratamiento del cáncer

La presente invención se refiere a generalmente a una politerapia que presenta inhibición sinérgica del crecimiento y/o proliferación de cáncer pulmonar. Más especialmente, la invención se refiere a equipos para uso en el tratamiento del cáncer pulmonar, que comprenden una primera composición que comprende metaarsenito de sodio y una segunda composición que comprende un agente citotóxico antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en cisplatino, paclitaxel y docetaxel. Además la invención se refiere a los respectivos agentes antineoplásicos para su uso en el tratamiento del cáncer pulmonar en un paciente humano, en donde el paciente está siendo, ha sido o será sometido a un régimen de tratamiento que comprende la administración de metaarsenito de sodio.

La quimioterapia, la administración generalizada de agentes antineoplásicos que viajan por todo el cuerpo a través del sistema circulatorio de la sangre, junto con y a menudo junto con la cirugía y/o el tratamiento con radiación, se ha utilizado ampliamente durante años en el tratamiento de una amplia variedad de cánceres.

Actualmente, hay una variedad de agentes antineoplásicos que se han utilizado con éxito en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, continúa la búsqueda de agentes más eficaces y menos tóxicos.

Por ejemplo, el tratamiento de pacientes con cáncer con agentes antineoplásicos de complejo de coordinación de platino, tales como cis-diamindicloroplatino (II) (cisplatino) se ha incrementado sustancialmente en la última década. El cisplatino es un agente antineoplásico que ha demostrado ser útil en el tratamiento de múltiples tumores malignos, como cáncer testicular, cáncer de ovario, de vejiga, de cabeza y cuello y algunos cánceres pulmonares. En particular, se ha demostrado que el cisplatino es especialmente eficaz en el tratamiento de células cancerosas que tienen telómeros largos. El cisplatino se clasifica como un profármaco y, una vez activado, interactúa con los sitios nucleófilos en el ADN, creando reticulaciones dentro de la cadena predominantemente purina-purina. Este estrés genotóxico activa las vías de transducción de señales, que en la mayoría de las células conduce a la detención de la síntesis de ADN y a la muerte celular programada. Desafortunadamente, el éxito inicial de la quimioterapia con cisplatino a menudo es de corta duración, ya que la recurrencia del cáncer ocurre en muchos casos. El potencial de los agentes quimioterapéuticos a base de platino está limitado por varios factores, como por ejemplo efectos secundarios peligrosos, solubilidad limitada y resistencia intrínseca o adquirida. Por lo tanto, se necesitan nuevos tratamientos para el tratamiento de pacientes con cáncer.

Al igual que el cisplatino, se cree que los agentes antineoplásicos, adriamicina y taxanos, tales como paclitaxel, larotaxel, orataxel, tesetaxel y docetaxel, se unen a los telómeros o interfieren con las telomerasas. Estos agentes antineoplásicos se usan habitualmente para tratar cánceres de vejiga, de próstata, pulmonar, de mama, de ovarios y otros tumores sólidos, así como las leucemias. Sin embargo, al igual que el cisplatino, su eficacia a menudo está limitada por factores extrínsecos.

El uso de compuestos de arsénico como agentes terapéuticos está experimentando actualmente un resurgimiento, especialmente en el campo de la oncología. Los estudios han demostrado que determinados compuestos de arsénico son eficaces contra tumores malignos tales como la leucemia promielocítica aguda (LPA) (tríóxido de arsénico) o el cáncer urogenital (metaarsenito de sodio). Véase Shen, Z.X. *et al. Blood* 1997; 89: 3354-3360; Soignet, S.L. *et al. N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1341-1348; documento WO2006121280 A1. En los EE. UU. se están llevando a cabo ensayos clínicos sobre el uso de tríóxido de arsénico en el tratamiento de pacientes con LPA y se están estudiando los mecanismos de acción de varios compuestos de arsénico para permitir el uso racional de arsénico inorgánico. Véase Chou, W.C. *et al. J. Clin. Invest.* 2001; 108: 1541-1547; Senior K. *Drug Discovery Today* 2002; 7: 156-157.

En estos ensayos clínicos, se ha señalado que el tríóxido de arsénico ejerce efectos antitumorales activando la apoptosis, por inducción de especies reactivas de oxígeno y por degradación de la proteína de fusión PML-RARα (Chou *et al.*). Más recientemente, su eficacia se ha relacionado con la inhibición de la transcripción de la subunidad de transcriptasa inversa del gen de la telomerasa humana (hTERT) y, posteriormente, la inducción del acortamiento de los telómeros así como de la inestabilidad cromosómica (Chou *et al.*, y Senior, anteriormente).

Asimismo, los estudios han demostrado que el metaarsenito sódico inactiva la transcripción del gen hTERT y es capaz de acortar los telómeros en células cancerosas humanas, lo que indica que es un veneno para los telómeros. Sin embargo, el metaarsenito de sodio es el más eficaz en el tratamiento de cánceres que tienen telómeros cortos.

En este contexto Chao *et al.* (Chao, C. C.-K.; *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 1; 1996; págs. 199-205) describe la inhibición de la reparación de ADN inducida por cisplatino y la resistencia a fármacos por el arsenito en células HeLa.

Por lo tanto, sigue habiendo necesidad de composiciones mejoradas para el tratamiento del cáncer y metástasis.

La presente invención se refiere a los siguientes puntos:

1. Un equipo para su uso en el tratamiento de cáncer pulmonar que comprende una primera composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de metaarsenito de sodio y una segunda composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente citotóxico antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en cisplatino, paclitaxel y docetaxel.

2. El equipo según el punto 1, en donde la primera composición comprende metaarsenito de sodio y la segunda composición comprende cisplatino.

3. El equipo según el punto 2, en donde la primera composición se formula para administración oral.

5 4. El equipo según el punto 1, en donde la primera composición comprende de sodio y la segunda composición comprende paclitaxel.

5. Un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en cisplatino, paclitaxel y docetaxel para su uso en el tratamiento de cáncer pulmonar en un paciente humano, en donde el paciente está siendo, ha sido o será sometido a un régimen de tratamiento que comprende la administración al paciente de metaarsenito de sodio.

6. El agente antineoplásico para su uso según el punto 5 en donde el agente antineoplásico es cisplatino.

10 7. El agente antineoplásico para su uso según el punto 5 en donde el agente antineoplásico es paclitaxel.

El tratamiento eficaz del cáncer pulmonar y/o la prevención de la metástasis se consigue administrando metaarsenito de sodio (NaAsO_2) en combinación con cisplatino, docetaxel o paclitaxel.

Las figuras muestran:

15 La figura 1A es un gráfico de la curva de crecimiento para el único agente cisplatino (diamantes) y la combinación simultánea de cisplatino con metaarsenito de sodio (cuadrados) en células A549; los resultados son de los ensayos de proliferación de MTT.

La figura 1B es la transferencia del efecto del Índice de Combinación (IC) (F_a = efecto de fracción) para la combinación de metaarsenito sódico y cisplatino en células A549.

20 La Figura 1C es la transferencia del efecto del Índice de Combinación (IC) (F_a = efecto de fracción) para la combinación de metaarsenito de sodio y cisplatino en células H460. $IC < 1$ demuestra sinergia. $C = 1$ es aditivo; $C > 1$ es antagónico.

El uso de un equipo, composición o método (p. ej., politerapia) descrito en la presente memoria da como resultado un efecto antineoplásico sinérgico para lograr el máximo beneficio terapéutico y puede mejorar la tolerancia a la terapia con un riesgo reducido de efectos secundarios que a menudo se deben al uso de dosis más altas o a monoterapias a más largo plazo (es decir, terapias con cada compuesto solo). Por lo tanto, las composiciones, equipos y métodos descritos en la presente memoria pueden permitir el uso de dosis más bajas de cada compuesto (p. ej., dosis más bajas del compuesto de arsénico o cisplatino) con efectos adversos reducidos de cada compuesto (p. ej., efectos secundarios reducidos de compuestos de arsénico o medicamentos contra el cáncer tales como cisplatino). Las dosis subóptimas pueden proporcionar mayores márgenes de seguridad y también pueden reducir los costos de los fármacos necesarios para lograr la profilaxis y el tratamiento. Un tratamiento sinérgico que utiliza una combinación de compuesto(s) de arsénico y cisplatino, adriamicina, docetaxel y/o paclitaxel u otro taxano también puede proporcionar mayor comodidad y puede dar como resultado una mejor observancia terapéutica. Las ventajas de una politerapia pueden incluir además mayor estabilidad hacia la degradación y el metabolismo, mayor duración de la acción y/o mayor duración de acción o eficacia a dosis especialmente bajas.

35 Los métodos para tratar el cáncer descritos en la presente memoria comprenden administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de compuesto(s) de arsénico en combinación con cisplatino u otro agente citotóxico antineoplásico que inhiba o interfiera con los telómeros, tal como un taxano. El compuesto de arsénico o combinación de compuestos de arsénico puede administrarse antes, después o al mismo tiempo que la administración de cisplatino u otro agente citotóxico antineoplásico. Por ejemplo, una dosis diaria del compuesto de arsénico puede administrarse de uno a diez días, seguido de un régimen de dosis del agente o agentes citotóxicos de uno a diez días o más, según sea necesario. Alternativamente, el agente o agentes citotóxicos pueden administrarse antes del compuesto o compuestos de arsénico. Además, tanto el compuesto o compuestos de arsénico como el agente o agentes citotóxicos pueden administrarse al paciente conjuntamente, aunque no necesariamente al mismo tiempo. El médico tratante puede determinar fácilmente la posología basándose en factores tales como las dosis de cada uno de los fármacos que se administran, el tipo y fase del cáncer, la salud del paciente y similares.

45 Cuando el compuesto de arsénico es metaarsenito sódico, puede administrarse en cualquier forma, p. ej., por vía oral, por infusión, por vía rectal, por vía intraperitoneal, etc. Cuando se incluye trióxido de arsénico en el tratamiento, se puede administrar por infusión, pero puede usarse cualquier ruta de administración aceptable. Asimismo, el cisplatino u otro agente citotóxico antineoplásico, p. ej., taxano, generalmente se administra por infusión, pero puede administrarse a través de cualquier ruta aceptable conocida en la técnica.

50 En la presente memoria se describen métodos y productos mejorados para el tratamiento de pacientes que tienen cáncer o están en situación de riesgo de desarrollar cáncer o metástasis de un tumor primario. La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que cuando se usa metaarsenito de sodio (NaAsO_2) y/o trióxido de arsénico junto con cisplatino u otro agente antineoplásico citotóxico inhibidor de telómeros, tal como adriamicina o taxano, tal como docetaxel y/o paclitaxel, se observan algunos resultados inesperados y mejorados que indican sinergia entre los agentes antineoplásicos con arsénico y sin arsénico. Por ejemplo, la eficacia de la politerapia mejora profundamente en pacientes con cáncer cuyos tumores tienen telómeros más largos que con el empleo de

cualquiera de los agentes antineoplásicos solos. Además, la toxicidad de la politerapia puede reducirse en gran medida en pacientes con cáncer en comparación con el uso de uno de los agentes antineoplásicos solo.

También se describe en la presente memoria el uso de un inhibidor de telomerasa distinto de cisplatino en combinación con metaarsenito de sodio o trióxido de arsénico. Por ejemplo, se contempla que la combinación de uno de estos compuestos de arsénico con adriamicina, y/o un taxano tal como docetaxel o paclitaxel, que se sabe que se sinergizan con otros inhibidores de telomerasa o péptidos que se unen a la telomerasa o moléculas pequeñas que bloquean e inhiben la reparación de los telómeros se puede usar en los equipos, composiciones y métodos de la invención. El experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad de dosis, la formulación y el régimen para la administración de estos inhibidores de telomerasa basándose en su uso conocido en combinación con otros fármacos antineoplásicos o su uso como único agente terapéutico antineoplásico.

Según la presente descripción, la combinación del (de los) compuesto(s) de arsénico y cisplatino y/u otro agente citotóxico antineoplásico, p. ej., adriamicina, taxano, p. ej., docetaxel y/o paclitaxel, permite el tratamiento eficaz de cánceres que puede no ser tratable con éxito con cualquier medicamento solo. Por ejemplo, cisplatino se sabe que es un tratamiento eficaz para algunos cánceres de pulmón, especialmente aquellos con telómeros largos, mientras que el metaarsenito de sodio es más eficaz en el tratamiento de cánceres con telómeros cortos, p. ej., cáncer de próstata. Sin embargo, la combinación de cisplatino y metaarsenito de sodio es sorprendentemente de manera apreciable más eficaz en el tratamiento de células tumorales con telómeros largos, es decir, determinados cánceres de pulmón, que el cisplatino solo. En consecuencia, en la presente memoria se describen composiciones y métodos para el tratamiento sinérgico de una variedad de tumores sólidos y/o enfermedades o afecciones malignas, entre ellas, pero no limitadas a, las siguientes: carcinoma incluido el de vejiga (incluido el cáncer de vejiga acelerado y metastásico), mama, cuello uterino, colon (incluido el cáncer colorrectal), riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer pulmonar microcítico y amicrocítico y adenocarcinoma pulmonar), ovario, próstata, testículos, aparato genitourinario, sistema linfático, recto, laringe, páncreas (incluido carcinoma pancreático exocrino), esófago, estómago, vesícula biliar, cuello uterino, tiroides y piel (incluido el carcinoma espino-celular); tumores hematopoyéticos de linaje linfóide entre ellos la leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma hodgkiniano, linfoma no hodgkiniano, linfoma de tricoleucocitos, linfoma histiocítico y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide entre ellos leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico, leucemia mielóide y leucemia promielocítica; tumores del sistema nervioso central y periférico entre ellos astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; tumores de origen mesenquimatoso entre ellos fibrosarcoma, liposarcoma, rabdomiosarcoma y osteosarcoma; y otros tumores entre ellos melanoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, seminoma, cáncer folicular tiroideo y teratocarcinoma.

En determinadas realizaciones descritas en la presente memoria se administra cisplatino, adriamicina y/o taxanos, tales como larotaxel, orataxel, tesetaxel, docetaxel y/o paclitaxel en el tratamiento de un paciente que está siendo sometido a un régimen de tratamiento de metaarsenito de sodio y/o trióxido de arsénico. En determinadas realizaciones, el paciente que experimenta dicho tratamiento tiene cáncer de pulmón, cáncer de mama o cáncer de ovario. En otras realizaciones, se administra cisplatino en el tratamiento de un paciente que está siendo sometido a un régimen de tratamiento de metaarsenito de sodio.

Además en la presente memoria se describen composiciones, equipos y métodos para el tratamiento de una variedad de tumores sólidos y leucemias incluidos, pero no limitados a, los tumores enumerados en la Tabla 1.

Tabla 1.

Fibrosarcoma	cáncer de colon	adenocarcinoma
mixosarcoma	cáncer colorrectal	carcinoma de glándulas sudoríparas
Liposarcoma	cáncer renal	carcinoma de glándulas sebáceas
condrosarcoma	cáncer pancreático	carcinoma papilar
osteosarcoma	cáncer de huesos	adenocarcinoma papilar
Cordoma	cáncer de mama	cistoadenocarcinoma
angiosarcoma	cáncer de ovarios	adenocarcinoma papilar
endoteliosarcoma	cáncer de próstata	cistoadenocarcinoma
linfangiosarcoma	cáncer de esófago	carcinoma medular
linfangioendoteliosarcoma	cáncer de estómago	carcinoma broncogénico
Sinovioma	cáncer oral	carcinoma de células renales
Mesotelioma	cáncer nasal	hepatoma
tumor de Ewing	cáncer de garganta	carcinoma de conductos biliares

leiomiomasarcoma	carcinoma espino-celular	coriocarcinoma
rhabdomiosarcoma	cáncer pulmonar	craniofaringioma
carcinoma embrionario	cáncer pulmonar	craniofaringioma
Tumor de Wilms	carcinoma epitelial	ependimoma
Cáncer cervical	Glioma	pinealoma
cáncer de útero	Glioblastoma multiforme	hemangioblastoma
cáncer testicular	Astrocitoma	neuroma acústico
carcinoma pulmonar microcítico	meduloblastoma	oligodendroglioma
carcinoma de vejiga	cáncer de piel	meningioma
retinoblastoma	Melanoma	carcinoma broncogénico
Carcinoma medular	neuroblastoma	

La presente invención proporciona composiciones y equipos para su empleo en el tratamiento del cáncer de pulmón. La mayoría de los cánceres de pulmón presentan sorprendentes anomalías cromosómicas y sobreexpresión de determinados oncogenes. El cáncer de pulmón puede subclasificarse histológicamente en carcinoma escamoso, carcinoma microcítico, adenocarcinoma, carcinoma macrocítico (carcinoma no microcítico), tumor carcinoide, mesotelioma, etc.

En determinadas realizaciones descritas en la presente memoria, los equipos y composiciones pueden comprender además otro agente terapéutico útil para el tratamiento de un determinado cáncer o tumor. Por ejemplo, los equipos, composiciones y métodos pueden incluir uno o más agentes de tratamiento opcionales, tales como agentes inmunoterapéuticos, vacunas contra el cáncer, modificadores de respuestas biológicas (p. ej., citocinas y factores de crecimiento hemopoyético) o terapias hormonales (p. ej., adrenocorticosteroides, andrógenos, antiandrógenos, estrógenos, antiestrógenos, progestinas, inhibidores de aromatasa, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, análogo de la somatostatina y similares).

En otra realización más, el agente de tratamiento opcional es una hormona, tal como, cuando sea apropiado, un tratamiento de estrógenos, p. ej., dietilestilbestrol y etinilestradiol, tratamiento antiestrógeno, p. ej., tamoxifeno, tratamiento con progestina, p. ej., medroxiprogesterona y acetato de megestrol, bloqueo de andrógenos, p. ej., antiandrógenos tales como flutamida, adrenocorticosteroides incluidos esteroides suprarrenales, tratamiento con glucocorticoides sintéticos, p. ej., prednisona, metilprednisona y dexametasona, andrógenos, p. ej., fluoximesterona, análogos sintéticos de testosterona, inhibidor de aromatasa, p. ej., aminoglutetimida, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, p. ej., leuprolida, análogos de somatostatina, p. ej., octreotida. En determinadas realizaciones, el método comprende además administrar interferón- α al paciente.

Como se emplea en la presente memoria, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla o combinación de un compuesto de arsénico seleccionado entre trióxido de arsénico, metaarsenito sódico y una de sus combinaciones, y cisplatino, adriamicina, docetaxel, paclitaxel o una de sus combinaciones o cada uno de los compuestos seleccionados solos. Una composición farmacéutica puede incluir otros componentes químicos, tales como vehículos y excipientes fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables.

Como se emplea en la presente memoria, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la administración de dos o más agentes (es decir, un compuesto o compuestos de arsénico y cisplatino, adriamicina, docetaxel, paclitaxel o una combinación de los mismos u otros agentes citotóxicos antineoplásicos) a un sujeto que tiene o está en situación de riesgo de desarrollar cáncer o metástasis. "Inhibición del crecimiento de células tumorales" se refiere a la inhibición del crecimiento de las células tumorales presentes en el paciente. Dicho tratamiento también puede conducir a la remisión del crecimiento del tumor, es decir, la disminución en el tamaño de un tumor medible. En algunas realizaciones de la invención, tal tratamiento conduce a la remisión completa del tumor.

El término "prevención" incluye prevenir el inicio de una neoplasia clínicamente evidente por completo o prevenir el inicio de una etapa preclínicamente evidente de neoplasia en individuos en situación de riesgo, p. ej., metástasis. También se pretende abarcar con esta definición prevenir la iniciación de células malignas o para detener o revertir la evolución de células premalignas a células malignas. Esto incluye el tratamiento profiláctico de los que están en situación de riesgo de desarrollar la neoplasia.

Como se emplea en la presente memoria, la expresión "resultado sinérgico" o "sinergia" se refiere a un efecto terapéutico contra un cáncer determinado de manera que cuando se administra en combinación, el compuesto de arsénico y el cisplatino u otro agente citotóxico de la invención producen resultados que son significativamente mejores que la eficacia óptima obtenida con agente único solo en el tratamiento del cáncer.

Como se emplea en la presente memoria, "administración" o "administrar" se refiere a dispensar, aplicar o presentar dos o más agentes (por ejemplo, metaarsenito de sodio y/o trióxido de arsénico y cisplatino, adriamicina y/o taxano, p. ej., paclitaxel o docetaxel) a un sujeto. La administración puede realizarse usando cualquiera de una serie de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, "administrar" como se emplea en la presente memoria se entiende por infusión (administración intravenosa (iv)), administración parenteral y/u oral. Por "parenteral" se entiende administración intravenosa, subcutánea e intramuscular. En el uso de la presente invención, el metaarsenito de sodio, por ejemplo, puede administrarse simultáneamente con, por ejemplo, cisplatino, o los compuestos pueden administrarse sucesivamente, en cualquier orden. Se apreciará que el método y el orden de administración reales preferidos varíen según, entre otros, la formulación concreta de compuesto de arsénico que se utiliza; la formulación concreta del agente citotóxico antineoplásico (p. ej., cisplatino, adriamicina y/o taxano) que se utiliza; las células tumorales concretas que se están tratando y el anfitrión particular que se está tratando. El método y el orden de administración de un(os) compuesto(s) de arsénico y otro(s) medicamento(s) antineoplásico(s) para una serie dada de condiciones pueden ser determinados por los expertos en la técnica utilizando técnicas convencionales y en vista de la información expuesta en la presente memoria.

El (los) compuesto(s) de arsénico descritos en la presente memoria y cisplatino, adriamicina, docetaxel, paclitaxel y/u otro agente citotóxico antineoplásico se pueden administrar como parte de una politerapia o coterapia. Por lo tanto, "politerapia" (o "coterapia") abarca la administración del o de los compuesto(s) de arsénico y cisplatino u otro agente citotóxico antineoplásico descrito en la presente memoria como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar un efecto beneficioso a partir de la acción conjunta sinérgica de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no se limita a, acción conjunta farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo normalmente durante un período de tiempo definido (habitualmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). "Politerapia" generalmente no pretende abarcar la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separado independientes que fortuita y arbitrariamente dan como resultado las combinaciones descritas en la presente memoria. La "politerapia" pretende abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de una manera sucesiva o simultánea, es decir, en donde cada agente terapéutico se administra en un tiempo diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera sustancialmente simultánea.

La administración sucesiva o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede efectuarse por cualquier vía apropiada incluidas, pero no limitadas a, vías orales, vías intravenosas, rutas intramusculares, absorción directa a través de tejidos de membrana mucosa y una de sus combinaciones. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía o por diferentes vías. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada se puede administrar por inyección intravenosa, p. ej., cisplatino o trióxido de arsénico, mientras que el otro agente terapéutico, p. ej., metaarsenito sódico, puede administrarse por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, ambos o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por inyección o infusión intravenosa. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es crítica.

"Politerapia" también puede abarcar la administración de los agentes terapéuticos descritos anteriormente en otra combinación con otros principios biológicamente activos (tales como, pero no limitados a, un agente antineoplásico diferente) y tratamientos no farmacológicos (tales como, pero no limitados a, cirugía o tratamiento de radiación). Cuando la politerapia comprende además tratamiento de radiación, el tratamiento de radiación se puede llevar a cabo en cualquier momento adecuado siempre que se logre un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento de radiación. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso se consigue todavía cuando el tratamiento con radiación se elimina temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, tal vez durante días o incluso semanas.

La expresión "terapéuticamente eficaz" pretende calificar la cantidad de cada agente que consiga el objetivo de mejora en el tamaño del tumor o la gravedad de la enfermedad maligna o neoplásica y la frecuencia de la enfermedad neoplásica a lo largo del tratamiento de cada agente por sí mismo, evitando al mismo tiempo efectos secundarios adversos generalmente asociados a terapias alternativas. Un "efecto terapéutico" o "cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende calificar la cantidad de un agente antineoplásico requerido, en combinación o composición con uno o más agentes antineoplásicos, para aliviar en alguna medida uno o más de los síntomas de un trastorno de neoplasia, como por ejemplo, pero no limitados a: 1) reducción en el número de células cancerosas; 2) reducción en el tamaño del tumor; 3) inhibición (es decir, ralentización en alguna medida, o detención) de la infiltración de células cancerígenas en órganos periféricos; 4) inhibición (es decir, ralentización en alguna medida, o detención) de la metástasis tumoral; 5) inhibición, en alguna medida, del crecimiento tumoral; 6) alivio o reducción en alguna medida de uno o más de los síntomas relacionados con el trastorno; y/o 7) alivio o reducción de los efectos secundarios relacionados con la administración de agentes antineoplásicos.

En la presente memoria se describe una composición farmacéutica, equipo y método para tratamiento de politerapia o la prevención e inhibición del crecimiento de tumores sólidos, leucemias o metástasis, que implica la administración de metaarsenito sódico y/o trióxido de arsénico con cisplatino, adriamicina, docetaxel, paclitaxel y/u otro agente citotóxico antineoplásico en cantidades eficaces para un sujeto que necesita tratamiento. En determinadas realizaciones, se describe en la presente memoria una composición farmacéutica, un equipo y un

método como por ejemplo la politerapia para el tratamiento del cáncer de pulmón o la prevención de la metástasis de cáncer de pulmón a otros puntos u órganos en el paciente.

Se describe también en la presente memoria un equipo que comprende metaarsenito sódico y/o trióxido de arsénico y cisplatino, adriamicina, docetaxel, paclitaxel y/u otro agente antineoplásico citotóxico juntos en una composición o composiciones separadas para una politerapia. El equipo puede ser un paquete que contiene un contenedor o contenedores que contienen el (los) compuesto(s) de arsénico y cisplatino, adriamicina, docetaxel, paclitaxel y/u otro agente citotóxico antineoplásico, y también contiene instrucciones para administrar la o las composiciones a un sujeto. En concreto, un equipo puede comprender instrucciones para uso simultáneo, independiente o sucesivo. Un equipo puede contener una única forma farmacéutica o puede contener formas farmacéuticas independientes, es decir, una para cada agente terapéutico a administrar. En una realización, el equipo comprende una dosis en proporción fija del o de los compuestos de arsénico y cisplatino u otro agente citotóxico antineoplásico. El equipo también puede contener múltiples dosis de cada uno de los agentes antineoplásicos, ya sean combinados o formulados por separado.

El equipo puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, entre ellos, sin limitación, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringuillas e prospectos del paquete con instrucciones para realizar algunos métodos descritos en la presente memoria (p. ej., métodos para tratar una enfermedad descrita en la presente memoria). Un medicamento o formulación en un equipo descrito en la presente memoria puede comprender cualquiera de las combinaciones, o composiciones descritas en la presente memoria.

Los equipos descritos en la presente memoria pueden ser útiles para cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria entre ellos, sin limitación, tratar a un sujeto que tiene o está en situación de riesgo de desarrollar cáncer, tumor sólido o cáncer de pulmón.

Formulación

Los principios activos descritos en la presente memoria están formulados en preparados farmacéuticos (por ejemplo, juntos en una composición o por separado para usar en una politerapia) para la administración a mamíferos para el tratamiento del cáncer.

Para administración oral, el preparado farmacéutico puede estar en forma líquida, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o puede presentarse como un producto farmacéutico para su redisolución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichos preparados líquidos pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o acacia); vehículos no acuosos (p. ej., aceite de almendras, ésteres oleosos o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (p. ej., metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polividona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o fosfato dicálcico); lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (p. ej., almidón de patata o almidón glicolato de sodio); o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la técnica.

Los preparados para administración oral pueden formularse de manera adecuada para proporcionar la liberación controlada del compuesto activo. Para administración oral, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

Para administración por inhalación, los compuestos para uso según la presente invención se administran convenientemente en forma de una presentación de atomización en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la monodosis puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos, p. ej., de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Los agentes terapéuticos pueden formularse para administración parenteral por inyección, p. ej., por inyección intravenosa rápida o infusión continua. Dichas formulaciones son estériles. Las formulaciones inyectables se pueden presentar en forma farmacéutica unitaria, p. ej., en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para su redisolución con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril exenta de pirógenos, antes del uso.

Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también se pueden formular como preparado de liberación lenta. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo,

por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como emulsión en aceites aceptables) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o portadores de administración para fármacos hidrófilos.

Los preparados farmacéuticos pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el principio activo. El paquete puede comprender, por ejemplo, lámina metálica o de plástico, tal como un paquete blíster. El paquete o el dispositivo dispensador pueden ir acompañado de instrucciones para su administración.

10 *Método de administración*

Un experto en la técnica reconocerá que el contenido de los principios activos en los preparados farmacéuticos descritos en la presente memoria puede variar ampliamente dependiendo de numerosos factores tales como la dosis deseada y el vehículo farmacéuticamente aceptable que se emplea. Para la administración, la cantidad de dosis del compuesto de arsénico estará habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, en determinadas realizaciones de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50 mg/kg, en otras realizaciones de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 25 mg/kg y en otras realizaciones de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 mg/kg.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen cisplatino descritas en la presente memoria contendrán cisplatino en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, o aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml y en otras realizaciones, de aproximadamente 1 a 5 mg/ml. Pueden incluirse manitol y/o cloruro de sodio en cantidades convencionales para preparados de cisplatino. El pH fisiológico de las combinaciones de fármacos inyectables o de infusión se establecerá incluyendo agentes amortiguadores, como se conoce en la técnica.

Cuando se usan otros agentes citotóxicos antineoplásicos en lugar de cisplatino, la cantidad se determina basándose en las propiedades del agente utilizado. Por ejemplo, la adriamicina puede administrarse a una dosis de 60 mg/m², administrada como infusión continua a través de un catéter venoso central o por ejemplo, como tandas de ADM de 15 o 25 días a una dosis media de aproximadamente 3,8 mg/m² (2-4,5 mg/m²) infundida por una bomba portátil programable. Asimismo, docetaxel o paclitaxel (u otro taxano) pueden administrarse como agente quimioterapéutico a dosis alta, por ejemplo, 250 mg/m² una vez cada tres semanas, una vez cada dos semanas, o por ejemplo en dosis bajas, menos de 100 mg/m² por semana. En algunos casos, un taxano, p. ej., docetaxel o paclitaxel, puede administrarse lentamente durante una infusión de 24 horas. El médico de familia experto puede determinar la dosis apropiada de agente antineoplásico y el tiempo de administración dependiendo de varios factores entre ellos la salud relativa del paciente y el tipo y fase del cáncer, así como los otros fármacos administrados en la politerapia.

Los portadores y diluyentes farmacéuticamente aceptables apropiados para ser utilizados en los preparados farmacéuticos descritos en la presente memoria son bien conocidos por los expertos en la técnica de formulación de compuestos en composiciones farmacéuticas. Los preparados farmacéuticos descritos en la presente memoria que están en una forma adecuada para administración parenteral se pueden formular para infusión o inyección intravenosa de numerosas maneras bien conocidas por los expertos en la técnica con vehículos farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, dichos preparados farmacéuticos están en forma de una mezcla liofilizada de los principios activos en una forma de farmacéutica unitaria, preparada por técnicas convencionales, que puede redisolverse con agua u otro líquido de infusión adecuado en el momento de la administración.

Para el tratamiento de cáncer de mama y muchas otras formas de tumores sólidos, así como en el tratamiento de leucemias y cáncer de pulmón, los compuestos de arsénico descritos en la presente memoria tienen más probabilidades de ser administrados generalmente, en una composición farmacéutica que contiene dichos excipientes o componentes inertes, que son bien conocidos en la técnica que pertenecen a la quimioterapia de tumores. Más específicamente, si un compuesto de arsénico de la invención se va a administrar de forma generalizada, se puede confeccionar en polvo, píldora, comprimido o similar o como jarabe o elixir adecuado para administración oral. Para la administración intravenosa o intraperitoneal, el compuesto de arsénico se preparará en solución o suspensión capaz de administrarse por inyección. En determinados casos, puede ser útil formular estos compuestos por inyección. En algunos otros casos, puede ser útil formular estos compuestos en forma de supositorios o como formulación de liberación prolongada para depósito bajo la piel o inyección intramuscular.

El compuesto de arsénico de la invención se administrará como un agente quimioterapéutico junto con cisplatino en una dosis terapéutica útil que variará de una afección a otra y que, en determinados casos puede variar con la gravedad de la afección que se está tratando y la sensibilidad de los pacientes al tratamiento. Por consiguiente, ninguna monodosis será uniformemente útil, pero requerirá modificación dependiendo de las particularidades del tumor o cáncer que se esté tratando. Dichas dosis pueden conseguirse mediante la experimentación rutinaria. Para el tratamiento de tumores sólidos y leucemias, especialmente cáncer de mama y leucemia mieloide aguda, se prevé que los compuestos de arsénico descritos en la presente memoria se administrarán durante aproximadamente 1 a 8 semanas a un paciente que lo necesite, en una dosis que sea eficaz para detener, ralentizar el crecimiento o disipar el tumor o detener la proliferación de células leucémicas. En determinadas realizaciones de la invención, el

compuesto de arsénico es metaarsenito de sodio, que se debe administrar por vía oral, en una dosis diaria que en algunas realizaciones descritas en la presente memoria estará comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,0001 mg/kg al día a 100 mg/kg al día; o en el intervalo de 0,05 mg/kg a 50 mg/kg al día; o en otras realizaciones, en el intervalo de 1 mg a 25 mg al día; y en otras realizaciones en el intervalo de 2 mg/kg a 20 mg/kg al día o de 2,5 a 10 mg/kg al día. Sin embargo, la dosis se puede ajustar hacia arriba o hacia abajo para adaptarse a las necesidades de cualquier paciente en concreto.

El cisplatino u otro componente citotóxico antineoplásico de la politerapia puede administrarse según la presente descripción de la misma manera conocida en la práctica clínica. Por ejemplo, la infusión intravenosa lenta es el método de elección para cisplatino. Para favorecer la diuresis cuando se usa cisplatino, la incorporación de manitol en una solución de dextrosa/solución salina es el vehículo preferido. El protocolo también puede incluir la prehidratación del paciente mediante la administración de una solución de dextrosa/solución salina antes de la administración de cisplatino, adriamicina, docetaxel y/o paclitaxel. En algunas realizaciones de la invención, la dosis de cisplatino, cuando se administra con un compuesto de arsénico según la invención, es una dosis única de aproximadamente 3 a aproximadamente 100 mg/m² de cisplatino, y en determinadas realizaciones se administra al final de una tanda de tratamiento de uno a cinco días consecutivos con el compuesto de arsénico. En otras realizaciones, la dosis de cisplatino es de aproximadamente 20 mg/m² o más una vez cada tres o cuatro semanas. Alternativamente, pueden administrarse al paciente cantidades terapéuticamente apropiadas de otros agentes citotóxicos, p. ej., adriamicina, docetaxel y/o paclitaxel. Las infusiones de cisplatino, adriamicina, docetaxel y/o paclitaxel u otro agente citotóxico pueden administrarse una o dos veces a la semana, y los tratamientos semanales se repiten varias veces a menos que la toxicidad renal, la neurotoxicidad u otros efectos secundarios proporcionen una contraindicación.

Para administración parenteral de trióxido de arsénico, el ciclo de tratamiento generalmente empleado es de 0,0001 a 100 mg/kg al día durante aproximadamente cinco días consecutivos, o de 0,001 a 50 mg/ml, y en otras realizaciones, de 0,01 a 20 mg/kg durante aproximadamente cinco días consecutivos. En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, el intervalo de dosis de trióxido de arsénico a utilizar en combinación con cisplatino es aproximadamente 0,1 a 5,0 mg/kg al día. El médico experto puede determinar la cantidad apropiada y el ciclo apropiados para la administración de trióxido de arsénico y ajustar el protocolo de tratamiento en consecuencia.

Ejemplo 1:

Estudios in vitro con cisplatino y metaarsenito sódico. Tanto el cisplatino como el metaarsenito sódico pueden producir daño a los telómeros. Por lo tanto, se probó la combinación de estos dos agentes antineoplásicos para determinar si los dos fármacos presentan pruebas de sinergia *in vitro* en dos estirpes celulares de cáncer pulmonar no microcítico. Se seleccionaron H460 (4 kb, IC₅₀ = 10 µM) y A549 (6 kb, IC₅₀ = 13 µM) porque tienen telómeros relativamente cortos y son parte de un grupo de la estirpe celular 60 del National Cancer Institute (NCI). Las concentraciones de IC₅₀ para cisplatino y KML001 se determinaron por el ensayo MTT y la metodología de efecto medio ampliamente aceptada por Chou y Talalay (Advances in Enzyme Regulation (1984), 22:27-55, incorporada en su totalidad en la presente memoria), basada en las relaciones de IC₅₀ fijas utilizadas para la determinación de sinergia, aditividad o antagonismo (Fig. 1A-1C).

Cultivo celular y ensayo MTT. Las células se cultivaron en condiciones normales (5% de CO₂/37°C/atmósfera humidificada) en sus respectivos medios recomendados tales como RPMI 1640, Iscove o DMEM (Invitrogen) y se atenuaron rutinariamente. Para los ensayos MTT de proliferación, las células que crecen exponencialmente se recogieron y colocaron en placas de 96 pocillos (2.000/pocillo). Para evaluar el potencial inhibidor del crecimiento de los fármacos de los fármacos, se añadieron los fármacos de prueba a concentraciones que varían de 1 nM a 100 µM. Para determinar el crecimiento celular en el momento de la adición del fármaco (d0), que permite el cálculo de la muerte celular real, una de las placas de 96 pocillos se desarrolló inmediatamente después de la adición del fármaco. Los demás se incubaron durante 5 días antes de que se añadiera bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) y se midió la conversión a formazán púrpura por las células viables usando un lector de placas SynergyHT (550 nm) y el programa informático K4C (BioTEK). Se disolvió formazán con DMSO. Se generaron curvas de crecimiento en MSExcel y se determinaron la concentración inhibidora del crecimiento 50 y 100% así como también la muerte celular neta. Los resultados se presentan en las figuras 1A-C y tablas 2-4.

A549 y H460 tienen una IC₅₀ para cisplatino de 1,5 y 1 µM, respectivamente, pero son relativamente insensibles al metaarsenito de sodio aunque las células H460, que tienen telómeros más cortos (4 kb) tienen una IC₅₀ menor que las células A549 con telómeros relativamente más largos (6 kb, Fig. 1A). Sin embargo, cuando se combinaron los dos fármacos, se obtuvo una sinergia muy marcada para la mayoría de los niveles de efecto (Fig. 1B-C, tablas 2-4). Se encontraron índices de combinación (IC) muy inferiores a 1 para los niveles de dosis eficaz (DE) 50, 75 y 90% (tabla 2), reduciendo, p. ej., la IC₅₀ de cisplatino de 1,5 µM a 0,45 µM en células A549 (Fig. 1A). Por lo tanto, KML001 es capaz de sensibilizar las estirpes celulares de cáncer de pulmón al cisplatino.

Tabla 2. Valores del índice de combinación

Estirpe celular	IC DE50	IC DE75	IC DE90
A549	0,86	0,75	0,68
H460	0,33	0,16	0,09

Tabla 3. Valores individuales del índice de agente: células H460

μM	Metaarsenito sódico	Cisplatino	Metaarsenito sódico- Cisplatino
CI50	10	1	0,7
CI75	20	1,7	1
CI90	30	2,5	1,5

5 Tabla 4. Valores individuales del índice de agente: células A549

μM	Metaarsenito sódico	Cisplatino	Metaarsenito sódico- Cisplatino
CI50	13	1,5	0,457
CI75	19	2	0,7
CI90	17	4	1,1

REIVINDICACIONES

1. Un equipo para su uso en el tratamiento de cáncer pulmonar que comprende una primera composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de metaarsenito de sodio y una segunda composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente citotóxico antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en cisplatino, paclitaxel y docetaxel.
2. El equipo para su uso según la reivindicación 1, en donde la primera composición comprende metaarsenito de sodio y la segunda composición comprende cisplatino.
3. El equipo para su uso según la reivindicación 2, en donde la primera composición se formula para administración oral.
4. El equipo para su uso según la reivindicación 1, en donde la primera composición comprende de sodio y la segunda composición comprende paclitaxel.
5. Un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en cisplatino, paclitaxel y docetaxel para su uso en el tratamiento de cáncer pulmonar en un paciente humano, en donde el paciente está siendo, ha sido o será sometido a un régimen de tratamiento que comprende la administración al paciente de metaarsenito de sodio.
6. El agente antineoplásico para su uso según el punto 5, en donde el agente antineoplásico es cisplatino.
7. El agente antineoplásico para su uso según el punto 5, en donde el agente antineoplásico es paclitaxel.

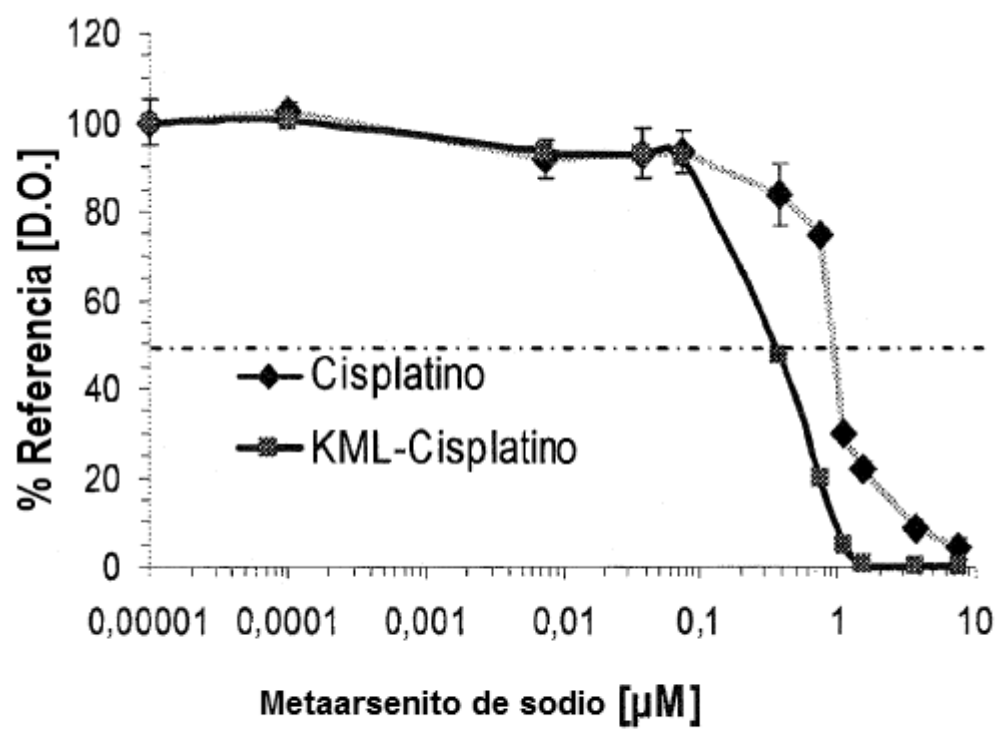


FIG. 1A

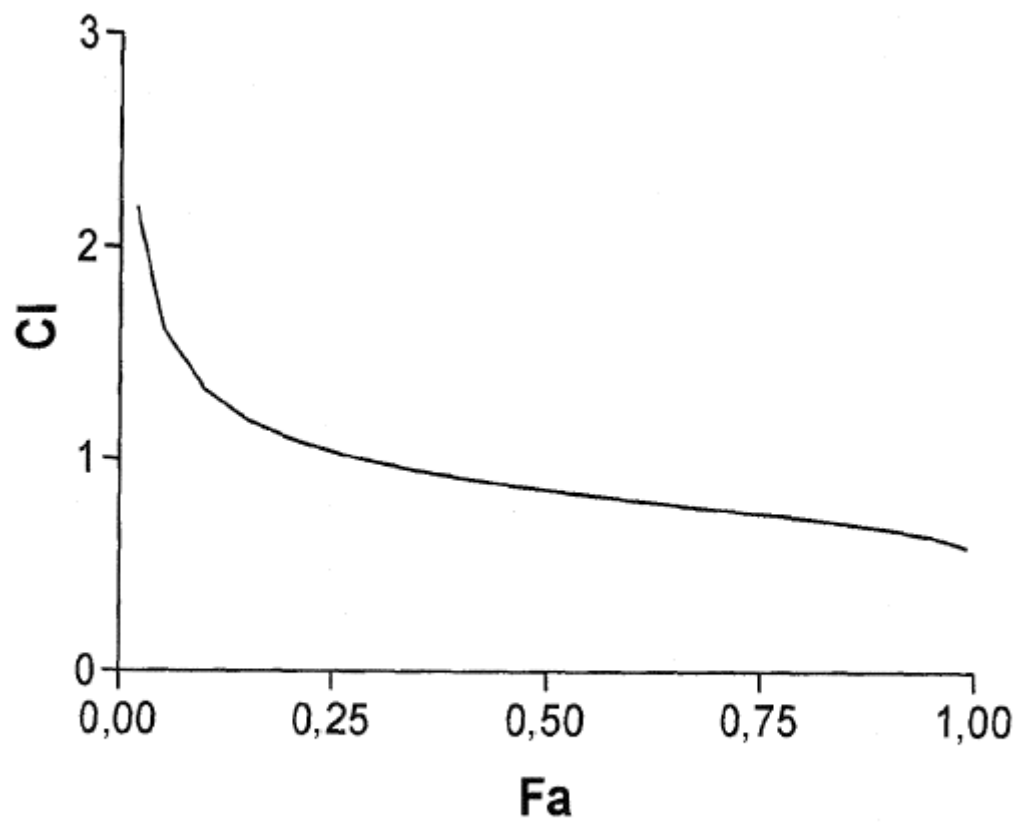


FIG. 1B

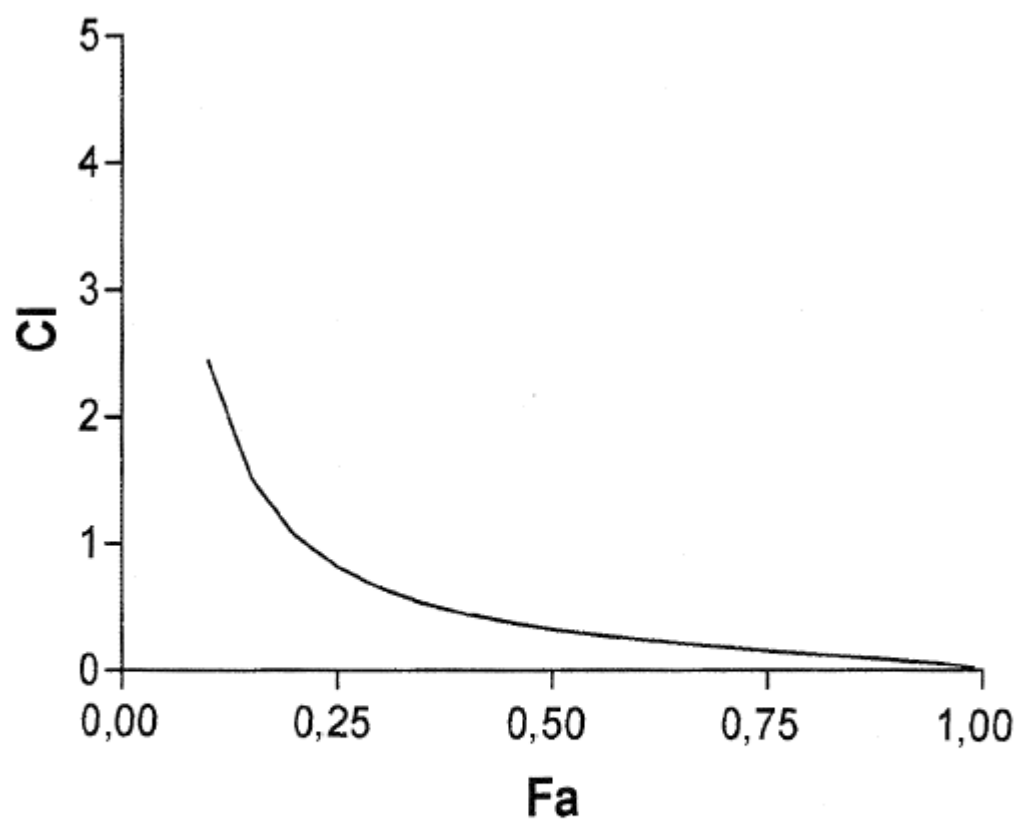


FIG. 1C