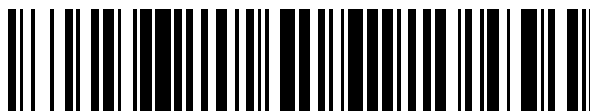


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 288**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/718** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/337** (2006.01)

**A61K 31/4045** (2006.01)

**A61K 31/7068** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2013** **PCT/EP2013/051819**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2013** **WO13113765**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2013** **E 13706932 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018** **EP 2809328**

54 Título: **Hidroxialquilalmidón para el tratamiento de cánceres de cabeza y cuello mediante reducción de tasas de crecimiento tumoral**

30 Prioridad:

**30.01.2012 EP 12153068**

**30.01.2012 US 201261592017 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.12.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WESTPHAL, MARTIN y**  
**BAASNER, SILKE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 693 288 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

Hidroxialquilalmidón para el tratamiento de cánceres de cabeza y cuello mediante reducción de tasas de crecimiento tumoral

El cáncer, las enfermedades asociadas a tumores y los estados de enfermedad neoplásicos son afecciones graves y a menudo potencialmente mortales. Estas enfermedades, que se caracterizan por una proliferación celular incontrolada, también denominadas enfermedades proliferativas de las células, son también un punto focal de muchos proyectos de investigación dedicados a identificar nuevos ingredientes terapéuticos activos que demuestren ser eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Dichos ingredientes activos prolongan la esperanza de vida del paciente, inhiben el crecimiento celular de rápida progresión asociado con la neoplasia o provocan la regresión de la neoplasia, o mejoran la calidad de vida.

Los hidroxialquilalmidones (HAS) son polímeros que están derivados de materiales base naturales y están modificados. Los HAS se preparan a partir de almidones ricos en amilopectina. El almidón de origen puede estar ramificado o sin ramificar o puede consistir en una mezcla de ambos. Los hidroxietilalmidones están basados casi exclusivamente en amilopectina, en otras palabras, en cadenas ramificadas de moléculas de glucosa.

El uso médico de los hidroxialquilalmidones, y más particularmente del hidroetilalmidón, es conocido. Se usa en particular en tratamiento de volumen como sustituto del plasma, y también en hemodiálisis clínica (Sommermeyer *et al.*, 1987, Krankenhauspharmazie, 8(8): 271-278; Weidler *et al.*, 1991, Arzneimittelforschung/Drug Research, 41: 494-498). La administración intravenosa de una solución de hidroxietilalmidón, que permite que los eritrocitos (glóbulos rojos) continúen transportando oxígeno a través del cuerpo, puede usarse, por ejemplo, a fin de prevenir un estado de conmoción tras una pérdida de sangre grave provocada por traumatismo o por cirugía.

Adicionalmente, se ha propuesto usar hidroxietilalmidón (HES) para introducir ingredientes farmacéuticamente activos en el peritoneo. En algunos regímenes de tratamiento de carcinomatosis peritoneal, se aplican localmente fármacos citotóxicos o citostáticos. A este respecto, se ha demostrado que con el uso local de soluciones que contienen HES se obtienen unos tiempos de retención más elevados del fármaco citotóxico o citostático en el peritoneo, en comparación con el uso de soluciones de diálisis exentas de coloides osmóticamente activos (Mohamed *et al.* (2003) European Journal of Surgical Oncology vol 29, p 261-265).

El documento US 6.207.654 (Zikria) enseña que el hidroxietilalmidón puede usarse para mejorar un tratamiento contra el cáncer basado en la administración de interleucinas mediante la reducción de los efectos secundarios de la interleucina 2 (IL-2). Se explica que las moléculas de polisacáridos actúan como estabilizantes de la membrana endotelial. Debido a sus propiedades biofísicas/bioquímicas, parecen prevenir la fuga de proteínas séricas de las uniones endoteliales capilares sellando las mismas y estabilizando, de esta forma, las membranas capilares.

El documento DE4023788 (Schumann) describe el uso de hidroxialquilalmidón para el tratamiento de daños en el oído interno. Específicamente divulga el uso de hidroxialquilalmidón en un tratamiento denominado tratamiento con oxígeno hiperbárico. Dicho tratamiento se aplica para tratar acúfenos y pérdida aguda de la audición y se sugiere su uso en el tratamiento de pacientes con cáncer. El único ejemplo de esta solicitud describe cómo se administra una solución de HES a un paciente en una cámara de presión con oxígeno, pero no demuestra ni comenta ningún efecto terapéutico. En este contexto, la patente también sugiere el uso de hidroxialquilalmidón para el tratamiento de tumores de cabeza y cuello, pero sin mostrar ninguna evidencia ni ninguna conexión teórica entre la pérdida de audición después de un incidente acústico y el cáncer de cabeza y cuello.

Se ha sugerido también el uso de HES como barrera absorbible, como agente antiadherente en cavidades corporales lesionadas (documento WO 96/40108).

Muchos de los ingredientes citotóxicos o citostáticos habituales, denominados conjuntamente citostáticos, que son ingredientes activos que inhiben el crecimiento celular que se usan en el tratamiento actual del cáncer, tienen solo una solubilidad en agua reducida. Esto presenta problemas para su administración. La baja solubilidad en agua debe superarse normalmente por medio de técnicas de formulación complejas, tales como mediante la adición de diversos excipientes, que en general conllevan efectos secundarios tóxicos. Una posible solución propuesta es el acoplamiento de citostáticos a vehículos macromoleculares, tales como almidón hidroxialquilado, por ejemplo, a fin de posibilitar la administración de los denominados profármacos poliméricos.

Aparte de la mejora de la solubilidad en agua del fármaco, se han propuesto profármacos para proporcionar una focalización ventajosa y/o una mejora de la estabilidad del agente terapéutico. Además, se ha sugerido que dichos profármacos prolongan la vida en circulación, proporcionan una duración prolongada de actividad o consiguen una reducción de los efectos secundarios y de la toxicidad del fármaco. Por lo tanto, aparte de la preparación de profármacos de agentes citotóxicos o citostáticos insolubles en agua, tiene también un gran interés proporcionar profármacos de agentes citotóxicos o citostáticos hidrosolubles a fin de modificar el inicio y la duración de la acción del agente citotóxico *in vivo*.

El documento WO 03/074088 describe conjugados de hidroxialquilalmidón con, por ejemplo, citostáticos tales como daunorrubicina, en los que el citostático se acopla habitualmente directamente por medio de un grupo amina al hidroxialquilalmidón proporcionando conjugados 1:1. No obstante, no se ha mostrado el uso de estos conjugados *in vivo*.

Actualmente, el tratamiento rutinario contra el cáncer se basa en tres opciones de tratamiento, cirugía, radioterapia y tratamiento con fármacos, también denominado quimioterapia. La quimioterapia implica la administración de fármacos, que están diseñados para destruir células muy proliferantes, tales como las células cancerosas, o las células tumorales, o por lo menos detener su proliferación. Se denominan comúnmente citostáticos. No obstante, estos fármacos no son selectivos en la destrucción de únicamente las células cancerosas. Por lo tanto, este tipo de tratamiento se asocia con efectos secundarios graves para el paciente. Una lista no exhaustiva de efectos secundarios comprende anemia, náuseas, vómitos, cambios en el apetito, diarrea, estreñimiento, fatiga, dolor, pérdida de cabello, hemorragia, inflamación, susceptibilidad aumentada por infecciones, disminución de la memoria, cambios nerviosos, cambios en boca y garganta, cambios sexuales y de fertilidad, piel y uñas, problemas de micción. Estos efectos secundarios pueden ser tan graves que sea necesario interrumpir el tratamiento con citostáticos debido a su elevada toxicidad, a fin de mantener al paciente con vida. Sin embargo, durante estas fases de recuperación, en las que el paciente puede recuperar algo de salud general, el tumor a menudo también se recupera y comienza a crecer de nuevo. El problema de la alta toxicidad de los fármacos citostáticos usados para tratar pacientes con cáncer es bien conocido. Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de una opción de tratamiento para pacientes con cáncer que inhiba la progresión del cáncer y que a la vez no altere o perjudique más al paciente con necesidad de tratamiento.

El cáncer de cabeza y cuello es el quinto cáncer más común a lo largo del mundo con unas cifras en constante crecimiento dado que el cáncer de cabeza y cuello está desencadenado principalmente por el consumo de alcohol y de tabaco. A pesar de las mejoras en el diagnóstico y la gestión local, las tasas de supervivencia a largo plazo en el cáncer de cabeza y cuello no han aumentado significativamente en los últimos 40 años y se encuentran entre las más bajas de los cánceres principales a lo largo del mundo. El problema es incluso peor para seleccionar poblaciones para las que, de hecho, se han reducido las tasas de supervivencia (Holland-Frei Cancer Medicine, 6ª edición, 2003). Por lo tanto, existe la necesidad específica de mejora del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es proporcionar un tratamiento que sea eficaz en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello y simultáneamente no muestre ningún efecto secundario tóxico, o muestre muchos menos en el paciente tratado que cuando se administran citostáticos. Este propósito se ha logrado proporcionando almidón/almidones hidroxialquilado/s para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello mediante reducción de las tasas de crecimiento tumoral.

Ha podido demostrarse que estas sustancias tienen un efecto limitante sobre la tasa de crecimiento tumoral, pero no dañan células normales. Aunque se han administrado soluciones de HAS a un elevado número de personas (sin tumores) sin que hayan mostrado efectos secundarios graves, se ha informado ahora por vez primera de que estas sustancias pueden tener un efecto selectivamente antiproliferante sobre células tumorales.

Se ha demostrado que la administración única de almidón hidroxialquilado a un sujeto que padece cáncer de cabeza y cuello en forma de un tumor en crecimiento inhibe su progresión posterior reduciendo el tamaño del tumor asociado con dicho cáncer en comparación con el tamaño de tumores en sujetos no tratados, medidos al final de la fase de tratamiento/no tratamiento. Este efecto terapéutico significativo de los hidroxialquilalmidones administrados de reducción de la tasa de crecimiento del tumor de cabeza y cuello, que simultáneamente no provoca un empeoramiento del estado de salud general, se ha demostrado en el presente documento por vez primera. Aunque los almidones hidroxialquilados se han propuesto como agentes estabilizantes o solubilizantes o ingredientes osmóticamente activos, no se ha demostrado nunca que la administración de HAS misma tenga un efecto reductor sobre la tasa de crecimiento tumoral. Según la invención, se proporcionan almidón/almidones hidroxialquilado/s como compuestos terapéuticamente activos para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, caracterizado por la presencia de tumores en crecimiento, que son terapéuticamente eficaces en la reducción de la tasa de crecimiento tumoral. En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un almidón hidroxialquilado como ingrediente terapéuticamente activo, que provoca una reducción de las tasas de crecimiento tumoral, para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello.

Según la presente solicitud, se entiende que un "grupo alquilo" comprende un grupo funcional o una cadena lateral, lineal o ramificado, que consiste en hidrocarburos saturados, preferentemente con una longitud de cadena de 2 a 12 átomos de carbono. Dicho hidrocarburo saturado puede ser lineal (fórmula general  $-C_nH_{2n+1}$ ) en la que los átomos de carbono están unidos en una estructura en forma de serpiente, tal como residuos de propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decanilo, undecanilo y dodecanilo; o ramificado (fórmula general  $-C_nH_{2n+1}$ , en la que  $n$  es superior o igual a 3) en la que el esqueleto de carbono se bifurca en una o más direcciones, que comprende, por ejemplo, restos isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 1-isopentilo, 2-isopentilo, 3-isopentilo, neopentilo.

Según la invención, el término "cáncer" se refiere a una enfermedad o un trastorno proliferativo provocado o caracterizado por la proliferación de células que han perdido susceptibilidad por un control del crecimiento normal. El

término abarca una enfermedad que está asociada con el crecimiento tumoral y cualesquiera otros trastornos proliferativos celulares. Según la invención, se pretende que el término incluya todas las afecciones patológicas que implican un crecimiento no controlado de células, independientemente de su estadio o de su invasividad.

En una forma de realización, el cáncer puede estar localizado en un tejido o un órgano específico y, así, puede no haberse propagado más allá del tejido de origen. En otra forma de realización, el cáncer puede ser invasivo y, por lo tanto, puede haberse propagado más allá de la capa de tejido en la que se ha originado a tejidos circundantes normales (denominado también frecuentemente cáncer localmente avanzado). Los cánceres invasivos pueden ser o no metastáticos. Un cáncer es metastático si se ha propagado desde su localización original a partes distantes del cuerpo. En una forma de realización, el cáncer es metastático. En una forma de realización preferida, el cáncer es un tumor primario.

La expresión "cáncer de cabeza y cuello" se refiere a tumores que tiene su origen en la zona de la cabeza y el cuello de un mamífero, preferentemente en un ser humano. Comprende cáncer de labios, de la cavidad bucal, de faringe, de la cavidad nasal, del oído medio, de los senos paranasales, de laringe y de tráquea. Comprende, en particular, cáncer bucal, cáncer nasofaríngeo, cáncer orofaríngeo, cáncer hipofaríngeo, cáncer laríngeo y cáncer traqueal.

En una forma de realización preferida, el cáncer de cabeza y cuello se selecciona del grupo que consiste en cáncer laríngeo y cáncer de la cavidad bucal.

En otra forma de realización preferida, el cáncer de cabeza y cuello es un sarcoma.

El término "tumor" sirve para describir una acumulación de células que están creciendo de una forma incontrolada, un tejido corporal que ha crecido o está en crecimiento de forma anormal, o una acumulación de células en proliferación. Los tumores pueden ser cancerosos (malignos) o no cancerosos (benignos). Una enfermedad proliferativa celular tiene como consecuencia habitualmente la aparición de un tumor.

Una "composición farmacéutica" según la invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un HAS, tal como se describe en el presente documento, que puede estar adicionalmente sustituido, por ejemplo, a través de una función hidroxilo unida al resto alquilo, o en lugar de dicha función hidroxilo, y preferentemente de todos aquellos HAS y HES que se divulgan específicamente y explícitamente, incluidos tio-HAS y tio-HES.

La composición farmacéutica puede comprender formulaciones sólidas o líquidas de diferentes concentraciones. A continuación, se describen con más detalle diferentes formas de realización que comprenden almidón hidroxialquilado por sí mismo o como una composición farmacéutica: Según la invención, el ingrediente activo hidroxialquilalmidón puede administrarse por sí mismo, disolviéndolo simplemente en una solución electrolítica, o puede usarse en combinación con un excipiente farmacéutico. En general, el hidroxialquilalmidón por sí mismo se encontrará en una forma sólida que puede combinarse con un excipiente farmacéuticamente adecuado que puede encontrarse en forma sólida o líquida. Como excipientes se pueden mencionar carbohidratos, sales inorgánicas, agentes antimicrobianos, antioxidantes, tensioactivos, tampones, ácidos, bases y combinaciones de los mismos. Puede estar presente como excipiente un carbohidrato tal como un azúcar, un azúcar derivatizado tal como un alditol, ácido aldónico, un azúcar esterificado y/o un polímero de azúcar. Los excipientes de carbohidrato específicos incluyen, por ejemplo: monosacáridos, tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa y similares; disacáridos, tales como lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa y similares; polisacáridos, tales como rafinosa, melecitosa, maltodextrinas, dextranos, almidones y similares; y alditoles, tales como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol (glucitol), piranosil-sorbitol, mioinositol y similares. El excipiente también puede incluir una sal inorgánica o un tampón tal como ácido cítrico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, nitrato de potasio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico y combinaciones de los mismos.

La composición farmacéutica según la presente invención también puede comprender un agente antimicrobiano para prevenir o determinar el crecimiento microbiano, tal como, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, timersol y combinaciones de los mismos.

La composición farmacéutica según la presente invención también puede comprender un antioxidante, tal como, por ejemplo, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, bisulfito de sodio, formaldehído-sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio y combinaciones de los mismos.

La composición farmacéutica según la presente invención también puede comprender un tensioactivo, tal como, por ejemplo, polisorbatos, o ésteres de sorbitán plurónicos, 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.

La composición farmacéutica según la presente invención puede comprender también ácidos o bases tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fórmico,

ácido tricloroacético, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido fosfórico, 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. En general, el excipiente estará presente en una composición farmacéutica según la presente invención en una cantidad del 0,001 al 99,999 % en peso, preferentemente del 0,01 al 99,99 % en peso, de forma más preferida del 0,1 al 99,9 % en peso, en cada caso basado en el peso total de la composición farmacéutica.

En una forma de realización preferida, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden el hidroxialquilalmidón, tal como se describe en el presente documento, como el único ingrediente farmacéuticamente activo.

En otra forma de realización preferida, la composición farmacéutica puede comprender otros ingredientes terapéuticamente eficaces.

Las expresiones "tratar un cáncer" y "tratamiento del cáncer", se refiere a medidas terapéuticas, en las que el objeto es prevenir o ralentizar (atenuar) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el crecimiento, el desarrollo o la propagación de una afección hiperproliferativa, tal como una enfermedad proliferativa celular o una enfermedad neoplásica, la formación de un tumor benigno o maligno, o la metástasis del mismo, o cáncer. Para los fines de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, alivio de síntomas, disminución de la magnitud de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, retraso o ralentización del progreso de la enfermedad, mejora o paliación del estado patológico y remisión parcial o total. Las células cancerosas metastásicas surgen habitualmente de un tipo celular divulgado en el presente documento y la principal diferencia de los tipos divulgados en el presente documento es que estas células están ahora presentes en un tejido en el que las células cancerosas no se han desarrollado originariamente. En consecuencia, si se menciona un tipo de cáncer, el término abarca su forma metastásica.

Debe entenderse que un tratamiento también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Debe entenderse que un tratamiento también puede entenderse como la prevención de cáncer o la prevención del crecimiento tumoral.

En una forma de realización preferida, el tratamiento es eficaz para reducir la tasa de crecimiento de tumores que surgen a partir de cánceres metastásicos.

Está particularmente previsto que la expresión "tratamiento de cáncer" según la invención comprenda la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos mencionados anteriormente que proporcione uno de los efectos del grupo que consiste en la reducción del número de células cancerosas; la reducción del tamaño del tumor; la inhibición, es decir, la ralentización en alguna medida y preferentemente la detención de la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; la inhibición, es decir, la ralentización en alguna medida y preferentemente la detención de la metástasis tumoral; la inhibición, al menos en alguna medida, del crecimiento tumoral; y el alivio en alguna medida de uno o más síntomas asociados con el cáncer. El que una cantidad particular de los compuestos mencionados anteriormente proporcione por lo menos uno o varios de estos efectos, es decir, que sea farmacéuticamente eficaz, puede determinarse por medio de medidas bien conocidas. En particular, puede determinarse evaluando la eficacia del tratamiento contra el cáncer. La eficacia del tratamiento contra el cáncer, por ejemplo, puede evaluarse determinando el tiempo de progresión de la enfermedad, el aumento de la calidad de vida y/o determinando la tasa de respuesta. Así, la dosificación requerida dependerá de la gravedad de la afección que se está tratando, la respuesta individual del paciente, el procedimiento de administración usado, el tipo de cáncer, el tumor y similares. El experto es capaz de establecer una dosificación correcta basándose en su conocimiento general. En general, la dosis puede administrarse también independientemente del estado de la enfermedad dado que el producto se considera como no tóxico y los límites de la dosis se consideran sobre la base de la experiencia clínica actual (con, por ejemplo, una solución de Voluven® al 10 % de HES 130/0.4: 30 ml/kg/día y/o una solución de Volulyte® al 6 % de HES 130/0.4: 50 ml/kg/día).

El término "administración", tal como se usa en el presente documento, preferentemente, se refiere a la introducción del hidroxialquilalmidón según la invención, o la composición farmacéutica según la invención, en sujetos, tales como pacientes con cáncer. El término comprende procedimientos para la administración de un compuesto particular a través de vías de administración parenteral y enteral. Las vías de administración parenteral se seleccionan del grupo que comprende administración intravascular, transmucosal, trans-/intradérmica, intramuscular (i.m.), intravenosa (i.v.), intradérmica, subcutánea (s.c.), intraperitoneal (i.p.), intraventricular, intracraneal, vaginal, nasal, intratumoral, intraósea, intratecal e intrapulmonal. Los procedimientos de administración enteral se seleccionan del grupo que comprende administración oral, nasal, sublingual y rectal, y la administración mediante sonda (a través de un tubo de alimentación), tal como gastrostomía endoscópica percutánea (tubo de PEG) o tubo de alimentación por yeyunostomía percutánea (tubo de PJG). Debe entenderse que la vía de administración puede depender del cáncer que se va a tratar.

Según la invención, la vía de administración preferida es la administración parenteral. Se prefiere aún más que dicha

vía de administración parenteral sea una infusión, preferentemente en un vaso sanguíneo. La vía de administración más preferida es una vía de administración intravenosa. Preferentemente, la administración de una dosis única (bolo) de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos mencionados anteriormente se realiza a lo largo de un periodo de 5 min a 5 h.

Los almidones hidroxietilados para el tratamiento y la prevención de hipovolemia se vienen usando, también, como infusiones i.v., desde hace muchos años y no muestran efectos secundarios tóxicos. Las recomendaciones de dosificación conocidas de dichos otros usos médicos, especifican un límite superior debido solo a límites físicos. Las soluciones de hidroxietilalmidón 130/0.4 al 6 % en cloruro de sodio al 0,9 % pueden administrarse repetidamente a lo largo de varios días. Por lo tanto, pueden proporcionarse al paciente infusiones continuadas de HES para tratar su cáncer e inhibir la tasa de crecimiento del tumor.

Una forma de realización preferida según la invención es aquella en la que la administración del HAS en sustancia o de una composición farmacéutica que comprende HAS se repite según los requerimientos del paciente.

En otra forma de realización preferida, la sustancia terapéuticamente eficaz según la invención se administra en continuo.

Preferentemente, el hidroxialquilalmidón se administra conjuntamente con un vehículo adecuado y/o un diluyente adecuado, tal como preferentemente una solución estéril para administración i.v., i.m., i.p. o s.c. Se prefiere aún más que la vía de administración implique una solución líquida lista para su uso de HAS.

También se prefiere que el HAS o el HES según la invención esté contenido en un recipiente farmacéuticamente aceptable. Se prefiere también que el HAS se proporcione como una solución acuosa. Se prefiere aún más que la solución acuosa se proporcione en un dispositivo farmacéuticamente aceptable. Dicho dispositivo puede encontrarse, por ejemplo, en forma de una jeringa, un frasco o una bolsa. El experto en la técnica será capaz de seleccionar un material adecuado. Por ejemplo, un frasco puede estar fabricado de vidrio o materiales plásticos y una bolsa puede estar fabricada de materiales plásticos adecuados y/o autorizados para contener fármacos. Preferentemente, dicha solución acuosa se proporcionará en una bolsa farmacéuticamente aceptable para contener fármacos y/o para la administración i.v. a pacientes. Se prefiere especialmente que dicha solución se proporcione en una bolsa de plástico, tal como, por ejemplo, la bolsa freeflex.

En una forma de realización preferida, se proporcionan hidroxietilalmidones en un recipiente para una única infusión.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere preferentemente a una cantidad del hidroxialquilalmidón tal como se define en el presente documento o de la composición farmacéutica según la presente invención que (a) reduce o inhibe la tasa de crecimiento tumoral, (b) trata el cáncer o (c) atenúa, mejora o elimina el cáncer. Se entenderá también que la cantidad terapéuticamente eficaz previene la propagación del cáncer (metástasis), o previene la generación de cáncer o reduce la carga tumoral. De forma más preferida, la expresión se refiere a la cantidad de la composición farmacéutica que comprende hidroxialquilalmidón como el único ingrediente tal como se define en el presente documento según la presente invención que (a) reduce o inhibe la tasa de crecimiento del tumor, (b) trata el cáncer o (c) atenúa, mejora o elimina el cáncer.

El término "sujeto", tal como se usa en el presente documento, se refiere a animales y, preferentemente, a mamíferos. De forma más preferida, el sujeto es un roedor tal como un ratón o una rata. De forma incluso más preferida, el sujeto es un primate. De la forma más preferida, el sujeto es un ser humano. Según la invención, se entenderá que el término "sujeto" también se refiere a un individuo que padece cáncer o un individuo con necesidad de un tratamiento contra el cáncer. En una forma de realización preferida de la invención, el término "sujeto" describe un paciente con cáncer.

El término "hidroxialquilalmidón" o la expresión "almidón hidroxialquilado" abarca diversos almidones hidroxialquilados, como se describirá con más detalle más adelante. Estos hidroxialquilalmidones pueden estar adicionalmente sustituidos.

El hidroxialquilalmidón es un derivado de éter de almidones naturales parcialmente hidrolizados, en los que los grupos hidroxilo del almidón están hidroxialquilados de forma adecuada. Los hidroxialquilalmidones preferidos son hidroxipropilalmidón e hidroxietilalmidón, siendo el hidroxietilalmidón especialmente preferido.

La presente invención no solo comprende el uso médico de almidones hidroxialquilados (HAS) que están sustituidos con un residuo de alquilo que porta una función hidroxilo, sino también aquellos almidones alquilados que están sustituidos con grupos alquilo alternativos. En una forma de realización, los grupos alquilo portan grupos tiol, también denominados grupos sulfhidrilo. En otra forma de realización, se han reemplazado en los almidones las funciones hidroxilo (grupos hidroxilo) sin sustituir en la unidad de glucosa por funciones tio (grupos tiol). En otra forma de realización, algunas de las unidades de glucosa de los almidones alquilados están alquiladas, en las que algunos de estos grupos alquilo portan grupos tiol, y algunos portan funciones hidroxilo, y en las que algunas de las

posiciones C2, C3 y C6 pueden estar sustituidas, preferentemente con grupos tiol. Estos almidones se denominan en el presente documento tio-HAS. Se describen con más detalle más adelante y en el documento PCT/EP2011/003458.

El almidón es un polisacárido de la fórmula  $(C_6H_{10}O_5)_n$  que está compuesto sustancialmente por unidades de alfa-D-glucosa, acopladas mediante enlaces glicosídicos. En general, el almidón consiste sustancialmente en amilosa y amilopectina. La amilosa está compuesta por cadenas lineales en las que las unidades de glucosa están unidas por medio de enlaces alfa-1,4-glicosídicos. La amilopectina tiene una estructura muy ramificada, con enlaces alfa-1,4-glicosídicos y enlaces alfa-1,6-glicosídicos.

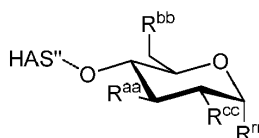
Los almidones naturales a partir de los que pueden prepararse almidones hidroxialquilados son almidones de cereales, almidones de leguminosas de grano y almidones de patata. Los almidones de cereales incluyen almidones de arroz, almidones de trigo, tal como almidones de escanda, almidones de espelta, almidones de trigo blando, almidones de farro (*Triticum dicoccum*), almidones de trigo duro o almidones de kamut, almidones de maíz, almidones de centeno, almidones de avena, almidones de cebada, almidones de triticale y almidones de mijo tales como almidones de sorgo o almidones de teff. Los almidones de leguminosas de grano incluyen almidones de alubia, almidones de guisante, almidones de lenteja y almidones de altramuces. Los almidones naturales preferidos a partir de los que se preparan hidroxialquilalmidones tienen un contenido elevado de amilopectina con respecto a amilosa. El contenido de amilopectina de estos almidones es, por ejemplo, de por lo menos el 70 % en peso, preferentemente de por lo menos el 75 % en peso, de forma más preferida de por lo menos el 80 % en peso, de forma más preferida de por lo menos el 85 % en peso, de forma más preferida de por lo menos el 90 % en peso, tal como hasta el 95 % en peso, hasta el 96 % en peso, hasta el 97 % en peso, hasta el 98 % en peso o hasta el 99 % en peso o hasta el 100 % en peso. Los almidones naturales que tienen un contenido especialmente elevado de amilopectina son, por ejemplo, almidones de patatas adecuadas, tales como almidones de patata cerosa, que se extraen preferentemente de patatas sustancialmente exentas de amilosa, que o bien se cultivan de forma tradicional, por ejemplo, la variedad natural Eliane, o bien son variedades de patata con amilopectina genéticamente modificadas, y almidones de variedades cerosas de cereales tales como maíz ceroso o arroz ceroso.

En general se prepara hidroxialquilalmidón rompiendo granos de almidón y escindiendo las macromoléculas para obtener moléculas que tienen el tamaño deseado. La escisión se lleva a cabo, por ejemplo, mediante degradación enzimática, como por ejemplo utilizando alfa-amilasa y/o beta-amilasa, y/o por medio de hidrólisis ácida. La purificación de las fracciones deseadas puede realizarse, por ejemplo, por medio de ultrafiltración, utilizando membranas que tienen un límite de corte adecuado, lo que permite la separación, por ejemplo, de subproductos de bajo peso molecular que tienen pesos moleculares de hasta 5000 Da o de hasta 1000 Da. Pueden llevarse a cabo dos o más etapas de escisión en serie, con la posibilidad en cada etapa de utilizar las mismas o diferentes tecnologías de escisión. Después de cada etapa de escisión, el producto obtenido se purifica. El producto obtenido, en última instancia, se aísla, como por ejemplo mediante liofilización.

Sobre la base de las fracciones de almidón así obtenidas se prepara hidroxialquilalmidón mediante eterificación de grupos hidroxilo. En general, pueden considerarse todas las reacciones conocidas de eterificación de alcoholes de bajo peso molecular, tales como reacciones sin catalizador o con catalizadores básicos. Los procedimientos preferidos en procesos técnicos incluyen la adición de Michael de olefinas activadas, la síntesis de Williams con sustitución nucleófila de compuestos que contienen halógeno alifático, o la reacción con oxiranos, también conocidos como epóxidos.

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

Según la presente invención, el término "hidroxialquilalmidón" (HAS) se refiere a un derivado de almidón que tiene una constitución según la fórmula (III) siguiente

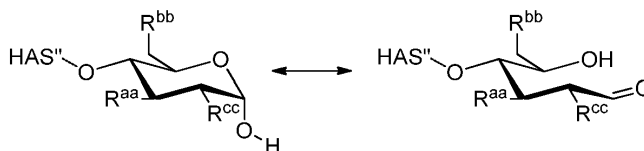


(III)

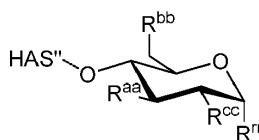
en la que la estructura de anillo representada es una unidad de sacárido terminal o no terminal, que puede ser una unidad de anhidroglucosa tal como se describe aparte en la presente solicitud, de la molécula de HAS y en la que HAS'' es un resto, es decir, una porción residual de la molécula de hidroxialquilalmidón, formando dicha porción residual, junto con la estructura de anillo representada que contiene los residuos R<sup>aa</sup>, R<sup>bb</sup> y R<sup>cc</sup> y R<sup>rr</sup>, la molécula de HAS completa. En la fórmula (III), R<sup>aa</sup>, R<sup>bb</sup> y R<sup>cc</sup> son, independientemente uno de otro, hidroxilo, un grupo

hidroxialquilo lineal o ramificado o -O-HAS".

El residuo  $R''$  es -O-HAS" en el caso de que la estructura de anillo representada sea una unidad de sacárido no terminal de la molécula de HAS. En el caso de que la estructura de anillo representada sea una unidad de sacárido terminal de la molécula de HAS,  $R''$  es -OH, y la fórmula (III) muestra esta unidad de sacárido terminal en su forma de hemiacetal. Esta forma de hemiacetal, en función de, por ejemplo, el disolvente, puede estar en equilibrio con la forma de aldehído libre como se muestra en el esquema siguiente:



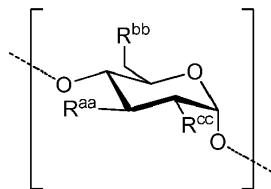
El término O-HAS", tal como se usa en el contexto del residuo  $R''$  tal como se ha descrito anteriormente es, además del resto HAS" mostrado en la parte izquierda de la fórmula (III), otro resto de la molécula de HAS que está unido como residuo  $R''$  a la estructura de anillo de fórmula (III) representada



(III)

y forma la molécula de HAS completa, junto con el residuo HAS" mostrado en la parte izquierda de la fórmula (III) y la estructura de anillo representada.

Cada resto HAS" indicado anteriormente comprende, preferentemente consiste esencialmente en (aparte de unidades de sacárido terminales), una o más unidades de repetición según la fórmula (IIIa)

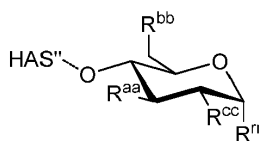


(IIIa)

Según la presente invención, la molécula de HAS mostrada en la fórmula (III) es o bien lineal o bien comprende por lo menos un punto de ramificación, en función de si por lo menos uno de los residuos  $R^aa$ ,  $R^bb$  y  $R^cc$  de una unidad de sacárido dada comprende ya otro resto -O-HAS". Si ninguno de los  $R^aa$ ,  $R^bb$  y  $R^cc$  de una unidad de sacárido dada comprende ya otro resto -O-HAS", aparte del HAS" mostrado en la parte izquierda de la fórmula (III), y opcionalmente aparte del HAS" contenido en  $R''$ , la molécula de HAS es lineal.

También es posible un hidroxialquilalmidón que comprende dos o más grupos hidroxialquilo diferentes. El, por lo menos un, grupo hidroxialquilo comprendido en el hidroxialquilalmidón puede contener uno o más, en particular dos o más, grupos hidroxilo. Según una forma de realización preferida, el, por lo menos un, grupo hidroxialquilo contiene solo un grupo hidroxilo.

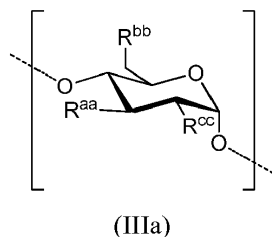
Según la presente invención, se divulga un hidroxialquilalmidón (HAS) según la fórmula (III) mencionada anteriormente



(III)

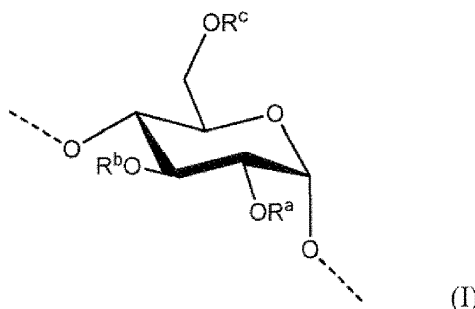
para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Las unidades de sacárido comprendidas en el HAS", aparte de unidades de sacárido terminales, pueden ser iguales o diferentes, y preferentemente presentan la estructura según

la fórmula (IIIa)



5 como se ha mostrado anteriormente. Esta unidad se describe también con más detalle a continuación:

Una unidad de anhidroglucosa típica de una molécula de hidroxialquilalmidón presenta la fórmula (I) siguiente:



10 En la fórmula (I), los residuos  $R^a$  ( $-OR^a$  se representa como  $R^{cc}$  en la fórmula III),  $R^b$  ( $-OR^b$  se representa como  $R^{aa}$  en la fórmula III) y  $R^c$  ( $-OR^c$  se representa como  $R^{bb}$  en la fórmula III) son independientemente  $[(C-R^i/R^k)_y-O]_z-H$ , en la que  $R^i$  y  $R^k$  son independientemente H o alquilo, preferentemente alquilo inferior tal como metilo o etilo, preferentemente H;

15 y es un número entero de 0 a 6, preferentemente de 2 a 4 tal como 0, 1, 2, 3, 4, de forma más preferida 2 o 3, de forma más preferida 2;

20 z es un número entero de 0 a 20, preferentemente de 0 a 10, de forma más preferida de 0 a 6, de forma más preferida de 0 a 4 tal como 0, 1, 2, 3, 4, con la condición de que en el caso de que, y sea 0, z también es 0.

25 No obstante, si existe un sitio de ramificación de la macromolécula ubicado en la molécula de glucosa,  $R^c$  puede ser también otra cadena de moléculas de glucosa, tal como, por ejemplo,  $(Glc-1,4-Glc)_n-Glc$ , en la que n puede tener un valor de 0 a 20. Las unidades de anhidroglucosa de dicha cadena lateral también pueden estar sustituidas, como la cadena identificada inicialmente.

30 Si la unidad de anhidroglucosa es una unidad de la molécula de hidroxialquilalmidón que no está sustituida con por lo menos un resto hidroxialquilo, entonces el índice z de  $R^a$  y  $R^b$  y  $R^c$  es 0. Si la unidad de anhidroglucosa es una unidad de la molécula de hidroxialquilalmidón que está sustituida con un resto hidroxialquilo solo en la posición C2, el índice z es 0 en  $R^b$  y  $R^c$  y es superior a 0 en  $R^a$ . Si la unidad de anhidroglucosa es una unidad de la molécula de hidroxialquilalmidón que está sustituida con un resto hidroxialquilo solo en la posición C3, el índice z es 0 en  $R^a$  y  $R^c$  y es superior a 0 en  $R^b$ . Si la unidad de anhidroglucosa es una unidad de la molécula de hidroxialquilalmidón que está sustituida con un resto hidroxialquilo solo en la posición C6, el índice z es 0 en  $R^a$  y  $R^b$  y es superior a 0 en  $R^c$ . Si la unidad de anhidroglucosa es una unidad de la molécula de hidroxialquilalmidón que está sustituida con un resto hidroxialquilo solo en las posiciones C2 y C3, el índice z es 0 en  $R^c$  y es superior a 0 en  $R^a$  y  $R^b$ . Si la unidad de anhidroglucosa es una unidad de la molécula de hidroxialquilalmidón que está sustituida con un resto hidroxialquilo solo en las posiciones C2 y C6, el índice z es 0 en  $R^b$  y es superior a 0 en  $R^a$  y  $R^c$ . Si la unidad de anhidroglucosa es una unidad de la molécula de hidroxialquilalmidón que está sustituida con un resto hidroxialquilo solo en las posiciones C3 y C6, el índice z es 0 en  $R^a$  y es superior a 0 en  $R^b$  y  $R^c$ . Si la unidad de anhidroglucosa es una unidad de la molécula de hidroxialquilalmidón que está sustituida con un resto hidroxialquilo en las posiciones C2 y C3 y C6, el índice z es superior a 0 en  $R^a$  y  $R^b$  y  $R^c$ .

45 En una forma de realización según la invención, el hidroxialquilalmidón es un hidroxialquilalmidón puro, en el que un residuo  $R^a$  o  $R^b$  o  $R^c$  respectivo con un índice z superior a 0 tiene un índice y de 3, y tanto  $R^i$  como  $R^k$  son H. Dado que puede tener lugar una hidroxipropilación múltiple durante la preparación, el índice z puede ser superior a 1, tal como 2, 3 o superior.

Además, cuando se lleva a cabo la alquilación usando epóxidos, se forma otra forma de la cadena lateral. En este

caso, la función hidroxilo no está ubicada en el átomo de C terminal de la cadena lateral de alquilo, sino en C<sup>2</sup>, es decir, el segundo átomo de C, contando desde el anillo. Después de una propilación por medio del epóxido 1,2-epoxipropano, por lo menos uno de los residuos R<sup>a</sup> o R<sup>b</sup> o R<sup>c</sup> tendría la apariencia siguiente, por ejemplo: (C<sup>1</sup>R<sup>i</sup>R<sup>k</sup>-C<sup>2</sup>R<sup>j</sup>OH)-C<sup>3</sup>R<sup>l</sup>R<sup>k</sup>H). Después de la propilación por medio de un 1,2-epoxipropano no sustituido, en otras palabras, con metiloxirano ("óxido de propileno"), R<sup>i</sup> y R<sup>k</sup> son cada uno H.

En una forma de realización preferida, el hidroxialquilalmidón es un hidroxietilalmidón puro, en el que un residuo R<sup>a</sup> o R<sup>b</sup> o R<sup>c</sup> respectivo con un índice z superior a 0 tiene un índice y que es 2, y tanto R<sup>i</sup> como R<sup>k</sup> son H. Dado que puede tener lugar una hidroxietilación múltiple durante la preparación, el índice z puede ser superior a 1, tal como 2, 3 o superior. Si, por ejemplo, tiene lugar una hidroxietilación doble en un grupo hidroxilo dado de una unidad de anhidroglucosa, el índice y y el índice z son ambos 2 y los residuos R<sup>i</sup> y R<sup>k</sup> son ambos H en un residuo R<sup>a</sup> (o R<sup>b</sup> o R<sup>c</sup>) respectivo, que es, en consecuencia, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH.

También es posible el uso de diferentes agentes alquilantes (alquilación mixta), lo que significa que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> deben representarse alternativamente de forma que y pueda tener diferentes valores; en consecuencia, por ejemplo, en el caso de una hidroxietilación e hidroxipropilación mixta, y puede ser 2 en un residuo y 3 en el otro residuo. Además, en un residuo R con z > 0, puede existir una cadena lateral en la que el valor de y puede tener diferentes valores, por ejemplo 2 o 3.

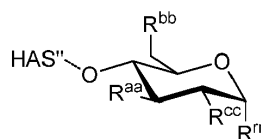
La alquilación mixta con epóxidos puede tener también como consecuencia la presencia posible de unidades estructurales de la forma [(-CR<sup>i</sup>R<sup>k</sup>)<sub>y</sub>-O]<sub>z</sub>-H y de la forma [-C<sup>1</sup>R<sup>i</sup>R<sup>k</sup>-C<sup>2</sup>R<sup>l</sup>(C<sup>3</sup>R<sup>l</sup>R<sup>k</sup>H)-O]<sub>z</sub>-H en uno o varios residuos R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> o R<sup>c</sup> en cantidades diferentes.

Además, el polímero de glucosa también puede estar sustituido con un residuo de tioalquilo. En principio, por lo tanto, es también posible que las formas de realización descritas anteriormente se produzcan con un átomo de azufre en lugar de un átomo de oxígeno en la cadena lateral sustituida. En este caso, por lo menos uno de los residuos R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> puede ser -[(-CR<sup>i</sup>R<sup>k</sup>)<sub>y</sub>-S]<sub>z</sub>-H o [-C<sup>1</sup>R<sup>i</sup>R<sup>k</sup>-C<sup>2</sup>R<sup>l</sup>(C<sup>3</sup>R<sup>l</sup>R<sup>k</sup>H)-S]<sub>z</sub>-H. Según la invención, los tiohidroxialquilalmidones de este tipo se divulgan también para el tratamiento de cáncer.

Pueden encontrarse procesos para preparar tiohidroxialquilalmidones en la solicitud PCT "Conjugates comprising Hydroxyalkyl Starch and a Cytotoxic Agent and Process for their Preparation" publicada en febrero de 2012, el documento WO2012/004005 (PCT/EP2011/003458); en particular, se hace referencia a procesos de preparación en las páginas 245-252 (comenzando por "1.3. Special Procedures" hasta e incluido "1.4.9. General procedure for the synthesis of SH-HES using sodium sulfide as nucleophile") y, cuando sea necesario para una mejor comprensión, en las tablas asociadas 6 a 9 de las páginas 259-263.

En una forma de realización preferida, el hidroxialquilalmidón según la invención es hidroxietilalmidón, hidroxipropilalmidón o hidroxibutilalmidón, siendo el hidroxietilalmidón particularmente preferido.

Según la presente invención, el hidroxialquilalmidón (HAS) es preferentemente un hidroxietilalmidón (HES), teniendo el hidroxietilalmidón preferentemente una estructura según la fórmula (III) siguiente



(III)

en la que R<sup>aa</sup>, R<sup>bb</sup> y R<sup>cc</sup> se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consiste en -O-HES'' y -[O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>]<sub>s</sub>-OH, en el que s se encuentra en el intervalo de 0 a 4 y en el que HAS'' es el resto del hidroxietilalmidón y se abrevia como HES''. El residuo R<sup>rr</sup> es -O-HES'' o, en caso de que la fórmula (III) presente la unidad de sacárido terminal de HES, R<sup>rr</sup> es -OH.

Como polímero, y debido a los procesos de preparación, el hidroxialquilalmidón es un compuesto polidisperso en el que las moléculas de hidroxialquilalmidón individuales pueden diferir con respecto al grado de polimerización, la cantidad y el patrón de los sitios de ramificación y el patrón de sustitución, es decir, la cantidad y/o las ubicaciones de los grupos hidroxialquilo. Por lo tanto, el hidroxialquilalmidón se caracteriza generalmente mediante parámetros estadísticamente promediados. Estos son, en general, el peso molecular promedio y parámetros que caracterizan los patrones de sustitución. Estos últimos parámetros se identifican normalmente como el grado de sustitución (DS), la sustitución molecular (MS) y la relación C2/C6, es decir, la relación entre el número de unidades de anhidroglucosa sustituidas en la posición C2 con respecto al número de unidades de anhidroglucosa sustituidas en la posición C6, o la relación de Mw con respecto a Mn (Mw/Mn), que se denomina habitualmente como PDI (índice de polidispersidad) y caracteriza la dispersión de la distribución del peso molecular.

El hidroxialquilalmidón puede estar sustituido con grupos hidroxialquilo no solo en los sitios C2 y C6, sino también en el sitio C3, pero esta información habitualmente se omite cuando se hace referencia a un tipo específico de HAS.

El segundo parámetro que especifica un HAS se refiere habitualmente al grado de sustitución molecular MS y el tercer parámetro se refiere o bien a la relación de sustituciones en C2 frente a las sustituciones en C6 (relación C2/C6) o bien al PDI.

En general, existen dos formas de describir estadísticamente el peso molecular promedio del hidroxialquilalmidón. El primer parámetro es el peso molecular promedio en número, denominado comúnmente  $M_n$  o  $M_n$ ; el segundo parámetro es el peso molecular promedio en peso, denominado comúnmente  $M_w$  o  $M_w$ .

El peso molecular puede determinarse, por ejemplo, por medio de cromatografía de permeación en gel con detección por dispersión de luz de ángulo múltiple (GPC/MALLS/RI). Remítase, por ejemplo, a W.-M. Kulicke *et al.*, Starch, 45 (12), 1993, páginas 445-450. Como alternativa, el peso molecular puede determinarse utilizando FFF de flujo/MALLS, como por ejemplo según la Farmacopea Europea 7.0, 01/2011:1785, p. 984 o, si no, por medio de B. Wittgren *et al.*, Int. J. Polym. Anal. Charact. 7 (1-2), 2002, páginas 19-40.

En este contexto, el peso molecular promedio en número se define por la ecuación 1:

$$\overline{M}_n = \frac{\sum_i n_i \cdot M_i}{\sum_i n_i}$$

(1)

en la que  $n_i$  es el número de moléculas de hidroxialquilalmidón de la especie  $i$  que tiene una masa molar  $M_i$ .  $\overline{M}_n$  indica que este es un valor promedio, pero la línea normalmente se omite.

El peso molecular promedio en peso  $M_w$  se define mediante la ecuación siguiente:

$$\overline{M}_w = \frac{\sum_i n_i \cdot M_i^2}{\sum_i n_i M_i}$$

(2)

en la que  $n_i$  es el número de moléculas de hidroxialquilalmidón de la especie  $i$  que tiene una masa molar  $M_i$ .  $\overline{M}_w$  indica que este es un valor promedio, pero la línea normalmente se omite.

En el contexto de la presente descripción, la expresión "peso molecular promedio" se refiere al peso determinado por el procedimiento MALLS (dispersión de luz láser de ángulo múltiple)-CPG.

Los hidroxialquilalmidones según la invención tienen un peso molecular medio ( $M_w$  o  $M_w$ ) que varía de como mínimo aproximadamente 20 kDa a pesos moleculares medios de hasta 1300 kDa.

La relación de  $M_w$  con respecto al  $M_n$  ( $M_w/M_n$ ), que se denomina habitualmente PDI, índice de polidispersidad, es un parámetro que caracteriza la dispersión de la distribución del peso molecular. Cuanto más próximo se encuentre este parámetro del valor 1, menos dispersa será la distribución del peso molecular.

Según la invención, los valores de PDI típicos se encuentran en el intervalo de 4,0 a 1,1.

El patrón de sustitución puede determinarse cuantitativamente, por lo menos parcialmente, utilizando RMN de  $^1H$  o mediante un procedimiento más elaborado, por medio de RMN de  $^{13}C$  de alta resolución. Remítase a Y. M. Liu *et al.*, Chin. Chem. Lett. 13 (11), 2002, páginas 1097-1099, y a W.-M. Kulicke *et al.*, Starch, 45 (12), 1993, páginas 445-450. En general, existen tres parámetros habituales que describen el grado de sustitución del hidroxialquilalmidón.

El primer parámetro, que se identifica como "DS" (grado de sustitución), describe la relación del número de unidades

de anhidroglucosa sustituidas con respecto al número total de todas las unidades de anhidroglucosa. En vista de esta definición, el valor máximo teórico de DS es 1,0.

El parámetro DS puede determinarse, por ejemplo, según W. Banks *et al.*, Br. J. Pharmac., 47, 1973, páginas 172-178, O. Larm *et al.*, Starch, 33 (7), 1981, páginas 240-244, or Sommermeyer *et al.*, Starch, 44 (6), 1992, páginas 215-218.

El segundo parámetro, que se identifica normalmente como "MS" (sustitución molecular), describe la relación del número de residuos de hidroxialquilo (en moles) que se han añadido mediante hidroxialquilación a las moléculas de glucosa de la macromolécula de almidón, con respecto al número de monómeros de glucosa presentes en la molécula.

Asumiendo que la alquilación da como resultado la adición de una única unidad de alquilo por función hidroxilo, el grado de sustitución molar indica qué proporción de las tres unidades hidroxilo de las unidades de glucosa de la molécula de almidón se ha sustituido o reemplazado por unidades hidroxialquilo. A este respecto, un grado de sustitución de 1 es igual al 100 % de sustitución de los tres grupos hidroxilo libres. De hecho, teóricamente, el intervalo de sustitución podría variar de 0,1 a 3, indicando el tres que las tres unidades hidroxilo estarían sustituidas al 100 %. Existe una serie de diferentes tipos de HAS en el mercado, y sus grados de sustitución varían de 0,3 a 2.

El parámetro MS puede determinarse según Ying-Che Lee *et al.*, Anal. Chem. 55, 1983, páginas 334-338; o K. L. Hodges *et al.*, Anal. Chem. 51, 1979, p. 2171. Según estos procedimientos, una cantidad conocida de hidroxialquilalmidón se somete a una escisión del éter en xileno, con la adición de ácido adípico y ácido yodhídrico. La cantidad de yodoalcano liberado se determina subsiguientemente por medio de cromatografía de gases, utilizando tolueno como patrón interno y soluciones de calibración de yodoalcano como patrones externos.

El tercer parámetro, que se identifica como la relación C2/C6, describe la relación del número de unidades de anhidroglucosa sustituidas en la posición C2 con respecto al número de unidades de anhidroglucosa sustituidas en la posición C6. Durante la preparación del hidroxialquilalmidón, la relación C2/C6 puede verse influenciada por medio de la cantidad de base utilizada para la reacción de hidroxialquilación. En general, cuanto mayor sea la concentración de la base, mayor será el número de grupos hidroxilo que se hidroxialquilan en la posición C6.

El parámetro C2/C6 puede determinarse, por ejemplo, según Sommermeyer *et al.*, Krankenhauspharmazie 8 (8), 1987, páginas 271-278, especialmente la página 273.

Diversos tipos de hidroxialquilalmidón e hidroxietilalmidón, por lo tanto, se describen habitualmente mediante una indicación de su peso molecular promedio, expresado en kDa, su grado de sustitución molar (MS) y su grado de ramificación (C2/C6), o mediante una indicación de su polidispersidad (Mw/Mn).

La presente invención proporciona un agente terapéutico activo para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello que no presenta los efectos secundarios problemáticos asociados con la administración de otros productos terapéuticos contra el cáncer, especialmente de productos quimioterapéuticos, tales como citostáticos. En particular, los efectos secundarios tóxicos asociados con la administración de productos quimioterapéuticos, indicados por medio de pérdida de peso corporal y caquexia, como respuesta al fuerte tratamiento con agentes tóxicos para las células, pueden evitarse cuando se usa almidón hidroxialquilado (HAS) como opción de tratamiento.

La presente invención se refiere a HAS para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende HAS según la invención para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. En otra forma de realización la invención se refiere a procedimientos de tratamiento de cáncer que comprenden la administración de HAS según la invención.

Se ha descubierto, sorprendentemente, que la administración de HAS a mamíferos a los que se habían inoculado líneas celulares tumorales, es decir, que padecían cáncer de cabeza y cuello, alivió sus síntomas y tuvo como consecuencia una reducción significativa del crecimiento del tumor, mientras que no afectó negativamente a su salud o su peso corporal.

En diferentes cánceres de cabeza y cuello, el tratamiento con hidroxietilalmidones da como resultado una reducción de la tasa de crecimiento tumoral. Para cáncer laríngeo primario, se ha encontrado una reducción de la tasa de crecimiento de aproximadamente el 50 % después de 28 días.

En una forma de realización preferida, el tumor tratado es un tumor primario. En una forma de realización particularmente preferida, el tumor primario es un tumor laríngeo primario o un tumor primario de la cavidad bucal.

Sin desear vincularse a ninguna teoría, puede suceder que los almidones hidroxialquilados afecten a la angiogénesis del tumor e inhiban su crecimiento posterior y la progresión del cáncer. La angiogénesis desempeña un papel crítico en el crecimiento y la propagación del cáncer. Los tumores dependen de una red en crecimiento de capilares, que proporciona oxígeno y nutrientes. Para crecer, un tumor requiere la nueva formación de vasos sanguíneos. Sin la

capacidad para generar nuevos vasos sanguíneos para la provisión de nutrientes, la neoplasia no angiogénica permanece a un tamaño clínicamente irrelevante y no provoca síntomas, las células cancerosas no pueden invadir tejidos cercanos, moverse a lo largo del cuerpo y formar nuevas colonias de células cancerosas, lo que se denomina metástasis. Inhibiendo la angiogénesis, se logra la dormancia del tumor. Por lo tanto, los tratamientos antiangiogénicos tratan de bloquear o reducir la circulación sanguínea del tumor bloqueando o reduciendo la formación de sus vasos sanguíneos. Es posible que la sustancia polimérica de HAS bloquee los vasos sanguíneos recién formados y, por lo tanto, impida que el tumor crezca y el cáncer progrese. Se ha informado también que factores angiogénicos tienen una importancia capital también en leucemia linfocítica aguda y crónica (para una revisión véase: Molico *et al.* (2004) Leukemia Research Vol 28, edición 4, p. 321-324; Schmidt y Carmeliet (2010) Angiogenesis: A Target in Solid Tumors, Also in Leukemia? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011 ;2011: 1-8).

En una forma de realización preferida la presente invención se refiere a un hidroxialquilalmidón y a una composición farmacéutica que comprende un HAS según la invención para la reducción de tamaño de tumor o la tasa de crecimiento del mismo en un paciente con cáncer de cabeza y cuello.

Ventajosamente, se ha mostrado en los estudios llevados a cabo en el contexto de la presente invención que el hidroxialquilalmidón o la composición farmacéutica que comprende dicho hidroxialquilalmidón no es tóxica y no provoca casi ningún efecto secundario cuando se administra por vía intravenosa, lo que es una gran ventaja cuando se compara con un agente citotóxico. No provoca la reducción del peso corporal tal como sucede con agentes citotóxicos de uso rutinario como, por ejemplo, docetaxel (Taxotere®). Por lo tanto, aunque la dosificación máxima de un agente citotóxico convencional está en gran medida limitada por sus efectos secundarios tóxicos, un paciente puede recibir dosis repetidas e infusiones continuas de hidroxietilalmidones diariamente.

Se prefiere que el hidroxialquilalmidón tenga un peso molecular medio MW superior a 20 kDa, preferentemente superior a 40 kDa y de forma incluso más preferida un MW superior a 65 kDa. Preferentemente, el MW es también no superior a 1300 kDa. De forma más preferida, el MW se encuentra en el intervalo de 75 a 1200 kDa y, de forma más preferida, en el intervalo de 90 a 800 kDa.

En una forma de realización, el hidroxialquilalmidón (HAS) según la invención tiene un grado de sustitución molar MS del HAS en el intervalo de 0,1 a 1,5. Las formas de realización preferidas comprenden intervalos particulares de valores de sustituciones molares de 0,15 a 1,5, 0,2 a 1,5, 0,3 a 1,5, 0,4 a 1,5, 0,5 a 1,5, 0,6 a 1,5, 0,7 a 1,5, 0,75 a 1,5, de forma más preferida estos se encuentran en el intervalo de 0,1 a 1,3, 0,1 a 1,0, 0,1 a 0,8, 0,1 a 0,6 y 0,1 a 0,5 y también preferentemente en el intervalo de 0,90 a 1,4, tal como 0,90, 0,95, 1,0, 1,05, 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35 o 1,4. Un intervalo particularmente preferido es de 0,1 a 1,0, de forma más preferida de 0,1 a 0,6, de forma más preferida de 0,25 a 0,55.

Según una forma de realización particularmente preferida, el derivado de hidroxialquilalmidón tiene un peso molecular medio MW en el intervalo de 80 a 1200 kDa y una MS en el intervalo de 0,1 a 1,5. Las formas de realización preferidas comprenden intervalos particulares de valores de sustituciones molares de 0,15 a 1,45, 0,3 a 1,45, 0,45 a 1,45, 0,6 a 1,45, 0,7 a 1,45, 0,75 a 1,45, de forma más preferida estos se encuentran en el intervalo de 0,1 a 0,5 y preferentemente en el intervalo de 0,90 a 1,4, tal como 0,90, 0,95, 1,0, 1,05, 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35 o 1,4, siendo más preferida una sustitución molar MS en el intervalo de 0,1 a 1,30, o 0,1 a 0,5.

En una forma de realización especialmente preferida, el derivado de hidroxialquilalmidón tiene un peso molecular medio MW en el intervalo de 30 a 700 kDa y una sustitución molar en el intervalo de 0,1 a 0,7; de forma más preferida un peso molecular medio MW en el intervalo de 80 a 700 kDa y una MS en el intervalo de 0,1 a 0,7.

En una forma de realización, la relación C2/C6 de HAS, se encuentra en el intervalo de 0,5 a 20, de forma más preferida en el intervalo de 2 a 20, 18, 2 a 17, 2 a 14, 2 a 12, 2 a 10, 2 a 8, 2 a 6, 2 a 5 o 2 a 4, . En otra forma de realización preferida, dicha sustitución C2/C6 se encuentra en el intervalo de 4 a 12, 6 a 12, 7 a 12, o preferentemente en el intervalo de 7 a 10, de forma más preferida en el intervalo de 8 a 9. En otra forma de realización preferida dicha sustitución C2/C6 se encuentra en el intervalo de 4 a 6, siendo de forma más preferida 5,7.

En una forma de realización preferida, el índice de polidispersión PDI se encuentra en el intervalo de 1,1 a 4,0, de forma más preferida en el intervalo de 1,1 a 3,5, 1,1 a 3, 1,1 a 2,5, 1,1 a 2, 1,1 a 1,5, 1,1 a 1,4, 1,1 a 1,3 y 1,1 a 1,2. En otra forma de realización preferida, el PDI se encuentra en el intervalo de 1,2 a 4, 1,35 a 4, 1,5 a 4, 1,7 a 4, 1,8 a 4, 1,9 a 4, 2 a 4, 2,5 a 4 o 2 a 4, o 1,4 a 3,0.

Se considera que todos estos intervalos comprenden valores que difieren de los números exactos indicados en aproximadamente una décima parte de su valor numérico. Se considera que todos los valores que describen la sustitución molecular MS comprenden valores que difieren de los números exactos indicados en aproximadamente una décima parte de su valor numérico.

Preferentemente, el hidroxialquilalmidón según la invención, en particular el hidroxietilalmidón, tal como se ha

descrito anteriormente, tiene un peso molecular medio MW (peso medio) superior al umbral renal.

En otra forma de realización preferida, el hidroxialquilalmidón según la invención, en particular el hidroxietilalmidón, tal como se ha descrito anteriormente, tiene un peso molecular medio MW (peso medio) inferior al umbral renal.

El umbral renal se determina según el procedimiento descrito por Waitzinger *et al.* (Clin. Drug Invest. 1998; 16: 151-160) y revisado por Jungheinrich *et al.* (Clin. Pharmacokinet. 2006; 44(7): 681-699). Preferentemente, el umbral renal se denota para indicar un peso molecular MW igual o superior a 40 kDa, o 45 kDa o 60 kDa o 65 kDa.

A continuación, se describen estructuras de hidroxialquilalmidón con más detalle, que comprenden varias formas de realización preferidas diferentes según la invención de la clase de HAS descrita para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello.

En una forma de realización preferida, el almidón hidroxialquilado es un almidón hidroxietilado conocido con la denominación "HES 130/0.4". A pesar de la denominación "HES 130/0.4", este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 105 kDa, según el procedimiento de medición y calibración estándar descrito en la Farmacopea Europea 7.0, 01/2011:1785, p. 984, con un grado de sustitución molar de 0,38-0,45, un grado de sustitución molar medio de 0,4. Su relación C2/C6 es de entre 8,0 y 12,0. Su PDI es aproximadamente 2, es decir, entre 1,7 y 2,3. Está comercialmente disponible, por ejemplo como una solución al 10 % en solución de NaCl al 0,9 % con la denominación comercial registrada Voluven®. La diferencia entre el valor del MW 130 de la designación conocida públicamente de "HES 130/0.4" y la designación modificada de HES 105/0.4 es consecuencia de un cambio en la calibración del procedimiento usado para determinar el Mw de HAS. Mientras que previamente la determinación se realizó según Sommermeyer *et al.* (Krankenhauspharmazie, 8, 1987, 08, p. 271-278), el valor modificado (Mw 105) se ha determinado según la Farmacopea Europea 7.0, 01/2011:1785, p. 984. La diferencia entre los procedimientos es el valor del valor de dispersión de la luz dn/dc, dado que en el procedimiento de Sommermeyer se usa un valor de dn/dc de 0,135; este valor se modificó a  $0,147 \pm 0,001$  en el "procedimiento de la Farmacopea".

Otra forma de realización preferida según la invención es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 100/1.0/1.3". Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 100 kDa, determinado según Sommermeyer *et al.*, y con un peso molecular medio de aproximadamente 84 kDa (75-93 kDa), determinado según la Farmacopea Europea 7.0, 01/2011:1785, p. 984; y un grado de sustitución molar de  $1,0 \pm 0,05$ . Su relación C2/C6 es de 5,0–6,0 o preferentemente 5,7 y el PDI es  $1,3 \pm 0,1$ .

Otra forma de realización especialmente preferida según la invención es aquella en la que dicho "HES 100/1.0/1.3" se especifica adicionalmente mediante una o más propiedades enumeradas en la tabla 1 que especifican el lote de "HES 100/1.0/1.3".

Tabla 1:

| Parámetro de ensayo                    | Propiedades medidas de "HES 100/1.0/1.3" |
|----------------------------------------|------------------------------------------|
| Apariencia                             | Sólido                                   |
| Color                                  | amarillento                              |
| Absorción 400 nm/1 cm                  | 0,007                                    |
| Mw                                     | 84 kDa $\pm$ 8,4 kDa                     |
| Mw de la fracción del 10 % más pequeño | 31,700 Da                                |
| Mw de la fracción del 10 % más grande  | 177,567 Da                               |
| Mn                                     | 64,883 Da                                |
| Mw/Mn (PDI)                            | 1,29                                     |
| EM                                     | 0,99                                     |
| C2/C6                                  | 5,7                                      |

Los valores de Mw de la tabla anterior y en los párrafos siguientes se refieren a los determinados según la Farmacopea Europea 7.0, 01/2011:1785, p. 984, con el procedimiento de calibración definido en dicho documento utilizando un valor de dn/dc de 0,147-0,149, a menos que se indique específicamente lo contrario.

Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 70/0.4/1.8" para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 70 kDa, un grado de sustitución molar de 0,4 y un PDI de 1,8.

Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 70/0.5" para el tratamiento de cáncer de

cabeza y cuello. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 70 kDa y un grado de sustitución molar de 0,5.

5 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 100/0.1/2.0" para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 100 kDa, un grado de sustitución molar de 0,1 y un PDI de 2,0.

10 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado denominado "HES 100/0.1/2.0" para el tratamiento de cáncer. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 130 kDa, un grado de sustitución molar de 0,1 y un PDI de 2,0.

15 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 100/0.7/1.3" para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 100 kDa, un grado de sustitución molar de 0,7 y un PDI de 1,3.

Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 100/1.0/1.1" para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 100 kDa, un grado de sustitución molar de 1,0 y un PDI de 1,1.

20 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 150/0.7/1.3" para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 150 kDa, un grado de sustitución molar de 0,7 y un PDI de 1,3.

25 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 150/1.0/1.3" para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 150 kDa, un grado de sustitución molar de 1,0 y un PDI de 1,3.

30 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "Viastarch" con un peso molecular medio: Mw de 150-300 kDa, un grado de sustitución molar MS de 0,40-0,50, caracterizado adicionalmente por un Mw de la fracción del 10 % más pequeño  $\geq 25$  kDa, Mw de la fracción del 10 % más grande  $\leq 2000$  kDa, que puede también denominarse "HES 180/0.45", para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello.

35 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 200/0.5" para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 200 kDa, caracterizado adicionalmente por un intervalo de Mw de 170-290 y un grado de sustitución molar de 0,43 a 0,55. Este HES puede caracterizarse adicionalmente por un Mw en la fracción del 90 %  $\geq 13$  kDa, y un Mw en la fracción del 10 %  $\leq 780$  kDa; o un Mw de la fracción del 10 % más pequeño  $> 15$  kDa, y un Mw de la fracción del 10 % más grande  $< 600$  kDa.

40 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "Pentastarch" con un peso molecular medio: Mw de 200-300 kDa y un MS de 0,40-0,50, caracterizado adicionalmente por un Mw de la fracción del 10 % más pequeño  $\geq 15$  kDa, un Mw de la fracción del 10 % más grande  $\leq 1500$  kDa, que puede también denominarse "HES 250/0.45", para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello.

45 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 300/1.0/1.3" para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de  $250 \pm 17$  kDa (o 300 kDa según Sommermeyer *et al.*), un grado de sustitución molar de  $1,0 \pm 0,05$  y un PDI de  $1,3 \pm 0,1$ .

50 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 300 kDa, un grado de sustitución Ds inferior a 0,4 tal como se describe en el documento WO 00/48637, para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello.

55 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 450/0.7" para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 450 kDa (Mw 400-500 kDa), que puede especificarse adicionalmente mediante un Mw de la fracción del 10 % más pequeño  $\geq 25$  kDa, y un Mw de la fracción del 10 % más grande  $\leq 3000$  kDa; y un grado de sustitución molar de 0,7 (MS 0,65-0,75).

60 Otra forma de realización es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 500 kDa según el procedimiento al que se hace referencia por Sommermeyer *et al.* y un grado de sustitución molar de 0,28 y una relación C2/C6 de 8,7 descrito en, y según, la patente de Estados Unidos N° 5.502.043 "Use of hydroxyethyl starch for improvement of microcirculation" por Weidler *et al.*, en el ejemplo 3, para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello.

65 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 500 kDa y un grado de sustitución molar MS de entre 0,25 y 0,5 y una relación C2/C6 de 2 a menos de 8 (descrito en la patente europea EP1732953, reivindicación 1) para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello.

Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 600 kDa y un grado de sustitución molar de 0,5 (descrito en la patente europea EP0402724 por Fresenius AG) para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello.

5 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 700/0.5/2.5" para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de  $600 \pm 40$  kDa (o 700 kDa según Sommermeyer *et al.*), un grado de sustitución molar de  $0,5 \pm 0,05$  y un PDI de 2,5.

10 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "Hetastarch" con un peso molecular medio: Mw de 550-800 kDa, una MS de 0,70-0,80, Mw de la fracción del 10 % más pequeño  $\geq 13$  kDa, Mw de la fracción del 10 % más grande  $\leq 4000$  kDa; que puede describirse como "HES 700/0.7" para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello.

15 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 700/0.7/2.0" para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de  $600 \pm 40$  kDa (o 700 kDa según Sommermeyer *et al.*), un grado de sustitución molar de  $0,7 \pm 0,05$  y un PDI de 2,0.

20 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 700/1.0/1.5" para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de  $600 \pm 40$  kDa (o 700 kDa según Sommermeyer *et al.*), un grado de sustitución molar de  $1,0 \pm 0,05$  y un PDI de 1,5.

25 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 700/1.3/1.5" para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de  $600 \pm 40$  kDa (o 700 kDa según Sommermeyer *et al.*), un grado de sustitución molar de  $1,3 \pm 0,05$  y un PDI de  $1,6 \pm 0,1$ .

Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 60/1.3/1.3" para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de  $50 \pm 5$  kDa (o 60 kDa según Sommermeyer *et al.*), un grado de sustitución molar de  $1,3 \pm 0,05$  y un PDI de  $1,3 \pm 0,1$ .

30 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio Mw de 1000 kDa, un grado de sustitución Ds de entre 4 y 10, tal como se describe en la patente de Estados Unidos Nº 6.680.305, para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello.

35 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 70000", también denominado "HES 70/0.55" con un peso molecular medio Mw de 60-80 kDa para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello. Preferentemente tiene una MS de 0,55-0,61. Preferentemente tiene un PDI de  $2,3 \pm 0,1$ .

40 Otra forma de realización es un almidón hidroxietilado conocido de un peso molecular medio Mw de 70 kDa y una relación C2/C6 de 2 a 8 para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello (tal como se describe por A.N.Belder y B.Norman en Carbohydrate Research, Vol 10, 1969, p. 391-394).

45 El procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece un tumor de cabeza y cuello con un HAS según la invención es una forma de realización preferida de la invención. Se prefiere que el procedimiento comprenda una etapa de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho HAS a dicho sujeto.

50 Otra forma de realización preferida es una composición farmacéutica que comprende HAS según la invención descrita en el presente documento, en la que HAS es terapéuticamente activo por sí mismo en la reducción de la tasa de crecimiento tumoral de cánceres de cabeza y cuello. Se prefiere que dicho HAS sea el único ingrediente terapéuticamente activo de la misma.

55 Una forma de realización preferida es aquella en la que la actividad terapéutica de HAS se traduce en un efecto inhibidor sobre la actividad de proliferación de las células tumorales de cabeza y cuello, en la que el HAS reduce la tasa de proliferación de células tumorales de cabeza y cuello. Esto se basa en las observaciones que se realizaron cuando se comparó el tejido tumoral de ratones tratados con HAS y sin tratar.

Se escindió tejido tumoral del cuerpo y se realizó un análisis para comparar el efecto del HES administrado a los ratones con tumores sobre la necrosis intratumoral, el número de figuras mitóticas, el índice Ki67 y la intensidad de tinción con CD31 en un modelo tumoral murino.

60 Estos datos indican que las soluciones de HAS tienen un efecto directo sobre la tasa de proliferación de células tumorales, que se reduce en células del tejido tumoral tratado con HAS, mientras que el tratamiento con soluciones de HAS no afecta normalmente a células proliferantes de tejidos sanos.

65 Por lo tanto, sin desear vincularse a ninguna teoría, asumimos que el tratamiento con HAS produce la reducción de la tasa de crecimiento tumoral de cánceres de cabeza y cuello mediante la inhibición o la desaceleración de la tasa de proliferación celular de células tumorales, que está provocada por un número reducido de células tumorales en

mitosis (que se refiere a un número reducido de células tumorales en duplicación). Los datos indican que la actividad mitótica de las células tumorales se reduce.

Una forma de realización de la invención es aquella en la que el HAS es terapéuticamente activo en la reducción de la tasa de crecimiento tumoral de cánceres de cabeza y cuello mediante la reducción o la inhibición de la tasa de proliferación o la detención del ciclo mitótico de células tumorales o células proliferantes sin control fisiológico. El HAS no reduce la tasa de proliferación de células no tumorales o las células que presentan una proliferación normal.

Una forma de realización de la invención es aquella en la que el HAS es terapéuticamente activo en la reducción de la tasa de crecimiento tumoral de cánceres de cabeza y cuello mediante la detención de células tumorales en el ciclo mitótico.

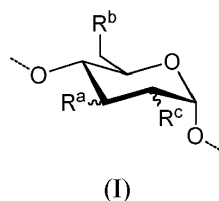
Otra forma de realización preferida de la presente invención se refiere al uso del hidroxialquilalmidón, o la composición farmacéutica, según la presente invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, en el que el hidroxialquilalmidón es el ingrediente terapéuticamente activo.

Finalmente, la presente invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento de un sujeto con necesidad de ello que comprende la etapa de administración de hidroxialquilalmidón, como ingrediente terapéuticamente activo, a un sujeto con necesidad de ello, lo que tiene como resultado la detención o la inhibición de la progresión del cáncer de cabeza y cuello, preferentemente tiene como resultado la reducción del tamaño del tumor o de la tasa de crecimiento del tumor asociado con el cáncer de cabeza y cuello. Se prefiere que el procedimiento comprenda una etapa de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho HAS a dicho sujeto. Los procedimientos de tratamiento según la invención pueden dirigirse a todos los tipos de cáncer de cabeza y cuello mencionados en el presente documento, y el HAS administrado puede comprender todos los tipos de HAS, y preferentemente el HES divulgado en el presente documento.

Se describen las formas de realización especialmente preferidas siguientes:

1. Hidroxialquilalmidón HAS como compuesto terapéuticamente activo para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, especialmente un tratamiento que dé como resultado la reducción de las tasas de crecimiento del tumor de cabeza y cuello.

2. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la forma de realización 1, comprendiendo el hidroxialquilalmidón por lo menos una unidad estructural según la fórmula (I) siguiente



en la que  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consiste en  $-O-HAS^n$ ,  $-[O-(CR^wR^x)-(CR^yR^z)]_x-OH$ ,  $-[O-(CR^wR^x)-(CR^yR^z)]_y-XH$ , en los que  $R^w$ ,  $R^x$ ,  $R^y$  y  $R^z$  se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo,

y es un número entero en el intervalo de 0 a 20, preferentemente en el intervalo de 0 a 4, y

x es un número entero en el intervalo de 0 a 20, preferentemente en el intervalo de 0 a 4,

y en la que  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  son  $-[O-(CR^wR^x)-(CR^yR^z)]_y-XH$  y

en la que X se selecciona del grupo que consiste en  $-S-$  y  $-O-$ .

3. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la forma de realización 1 o 2, presentando el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio Mw de entre 20 y 1300 kDa.

4. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la forma de realización 1 o 2, presentando el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio Mw de entre 40 y 1300 kDa.

5. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la forma de realización 1 o 2, presentando el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio Mw de entre 65 y 1300 kDa.

6. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la forma de realización 1 o 2, presentando el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio Mw de entre 70 y 1200 kDa.

7. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la forma de realización 1 o 2, presentando el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio Mw de entre 70 y 900 kDa.
- 5 8. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la forma de realización 1 o 2, presentando el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio Mw de entre 75 y 800 kDa.
9. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la forma de realización 1 o 2, presentando el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio Mw de entre 90 y 800 kDa.
- 10 10. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la forma de realización 1 o 2, presentando el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio Mw de entre 100 y 700 kDa.
- 15 11. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la forma de realización 1 o 2, presentando el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio Mw de entre 100 y 110 kDa.
12. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la forma de realización, presentando el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio Mw superior al umbral renal.
- 20 13. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la forma de realización 1 o 2, presentando el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio Mw inferior al umbral renal.
14. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, presentando el hidroxialquilalmidón una sustitución molecular MS de entre 0,1 y 1,5.
- 25 15. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, presentando el hidroxialquilalmidón una sustitución molecular MS de entre 0,1 y 1,3.
16. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, presentando el hidroxialquilalmidón una sustitución molecular MS de entre 0,1 y 1,1.
- 30 17. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, presentando el hidroxialquilalmidón una sustitución molecular MS de entre 0,1 y 0,9.
18. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, presentando el hidroxialquilalmidón una sustitución molecular MS de entre 0,3 y 0,8.
- 35 19. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, presentando el hidroxialquilalmidón una sustitución molecular MS de entre 0,3 y 0,7.
- 40 20. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la forma de realización 1 o 2, presentando el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio de entre 80 y 230 kDa y una sustitución molecular MS de entre 0,3 y 0,6.
21. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la forma de realización 1 o 2, presentando el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio de 100 a 110 kDa y una sustitución molecular MS de entre 0,3 y 0,5.
- 45 22. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la forma de realización 1 o 2, presentando el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio Mw de entre 150 y 200 kDa y una sustitución molecular MS de entre 0,4 y 0,5.
23. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la forma de realización 1 o 2, presentando el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio de 105 kDa y una sustitución molecular MS de entre  $0,42 \pm 0,05$ , preferentemente de 0,4.
- 50 24. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la forma de realización 1 o 2, presentando el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio de entre 400 y 700 kDa y una sustitución molecular MS de entre 0,6 y 0,8.
- 55 25. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según una de las formas de realización anteriores, siendo el hidroxialquilalmidón hidroxietilalmidón.
26. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según una de las formas de realización anteriores en el que el tratamiento se caracteriza por la inhibición o la reducción de las tasas de crecimiento del tumor o del tamaño del tumor.
- 60 27. Un hidroxialquilalmidón según una de las formas de realización 1 a 26, en el que el cáncer de cabeza y cuello se caracteriza como un tumor surgido en tejidos sólidos.
- 65 28. Un hidroxialquilalmidón según una de las formas de realización 1 a 26, en el que el cáncer de cabeza y cuello se selecciona del grupo que consiste en cáncer de labios, de la cavidad bucal, de faringe, de la cavidad nasal, del oído

medio, de los senos paranasales, de laringe y de tráquea.

29. Un hidroxialquilalmidón según una de las formas de realización 1 a 26, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer bucal, cáncer nasofaríngeo, cáncer orofaríngeo, cáncer hipofaríngeo, cáncer laríngeo y cáncer traqueal.

30. Un hidroxialquilalmidón según una de las formas de realización 1 a 26, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer laríngeo y cáncer de la cavidad bucal.

31. Una composición farmacéutica que comprende un hidroxialquilalmidón (HAS) según una de las formas de realización 1 a 26, en la que el HAS es el único componente terapéuticamente activo para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, caracterizada por que reduce la tasa de crecimiento de tumores.

32. Uso de un hidroxialquilalmidón según una de las formas de realización 1 a 26 o una composición farmacéutica según la forma de realización 31 para la fabricación de un medicamento en el que el HAS es el único componente terapéuticamente activo para el tratamiento de cáncer, caracterizado por que reduce la tasa de crecimiento de tumores.

33. Un procedimiento para tratar a un sujeto que padece cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un hidroxialquilalmidón según una de las formas de realización 1 a 26, o una composición farmacéutica según la forma de realización.

34. Un hidroxialquilalmidón según una de las formas de realización 1 a 26, en el que el HAS es terapéuticamente activo en la reducción de la tasa de crecimiento de tumores reduciendo la tasa de proliferación de células tumorales.

35. Un procedimiento de prevención o tratamiento de cáncer de cabeza y cuello o una enfermedad metastática del mismo en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad del HAS según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 o una composición farmacéutica según la forma de realización 31 durante un periodo y en condiciones suficientes para mejorar uno o más efectos adversos de cáncer en un sujeto.

Descripción de las figuras

Figura 1:

La figura 1 muestra el desarrollo del volumen tumoral relativo de ratones a los que se inocularon células tumorales HNXF 1842. Los valores del eje Y indican la mediana del volumen del tumor relativo en porcentaje. Los valores del eje X indican el tiempo en días después del comienzo del tratamiento. Las sustancias se indican mediante los símbolos siguientes: El "▲" (triángulo negro apuntando hacia arriba) se usa cuando se administró solución salina isotónica (NaCl) al 0,9 % a ratones, indicada como "Control". El "■" (cuadrado negro grande) se usa cuando se administró paclitaxel a ratones. El "◆" (rombo negro) se usa cuando se administró Voluven® 10 % (HES 130/0.4) a ratones, indicado como "HES".

Figura 2:

La figura 2 muestra el desarrollo del peso corporal relativo de ratones a los que se inocularon células tumorales HNXF 1842. Los valores del eje Y indican la mediana del peso corporal relativo en porcentaje. Los valores del eje X indican el tiempo en días después del comienzo del tratamiento. Las sustancias se indican mediante los símbolos siguientes: El "▲" (triángulo negro apuntando hacia arriba) se usa cuando se administró solución salina isotónica (NaCl) al 0,9 % a ratones, indicada como "Control". El "■" (cuadrado negro grande) se usa cuando se administró paclitaxel a ratones. El "◆" (rombo negro) se usa cuando se administró Voluven® 10 % (HES 130/0.4) a ratones, indicado como "HES".

Figura 3:

La figura 3 muestra el desarrollo del volumen tumoral relativo de ratones a los que se inocularon células tumorales HNXF 908. Los valores del eje Y indican la mediana del volumen del tumor relativo en porcentaje. Los valores del eje X indican el tiempo en días después del comienzo del tratamiento. Las sustancias se indican mediante los símbolos siguientes: El "▲" (triángulo negro apuntando hacia arriba) se usa cuando se administró solución salina isotónica (NaCl) al 0,9 % a ratones, indicada como "Control". El "◆" (rombo negro) se usa cuando se administró Voluven® 10 % (HES 130/0.4) a ratones, indicado como "HES".

Figura 4:

La figura 4 muestra el desarrollo de la mediana del peso corporal de ratones a los que se inocularon células tumorales HNXF 908. Los valores del eje Y indican la mediana del peso corporal relativo en porcentaje. Los valores del eje X indican el tiempo en días después del comienzo del tratamiento. Las sustancias se indican mediante los

símbolos siguientes: El "▲" (triángulo negro apuntando hacia arriba) se usa cuando se administró solución salina isotónica (NaCl) al 0,9 % a ratones, indicada como "Control". El "◆" (rombo negro) se usa cuando se administró Voluven® 10 % (HES 130/0.4) a ratones, indicado como "HES".

## 5 Procedimientos

### Ratones

10 Se usaron ratones NMRI nu/nu inmunodeficientes hembra (Harlan). Los animales se entregaron a la edad de 4-6 semanas y se utilizaron para el implante después de 1 semana de cuarentena.

15 Los animales se alojaron en jaulas ventiladas individualmente (TECNIPLAST Sealsafe™-IVC-System, TECNIPLAST, Hohenpeissenberg, Alemania) y se mantuvieron bajo un ciclo de luz diurna natural. Dependiendo del tamaño del grupo, se utilizaron o bien jaulas de tipo III o bien jaulas grandes de tipo II. Se utilizaron de forma rutinaria lechos exentos de polvo Lignocel® FS 14 (ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Alemania) y material de nidificación adicional. Las jaulas que incluían el lecho y enriquecimiento se cambiaron semanalmente. La temperatura dentro de las jaulas se mantuvo a  $25 \pm 1$  °C con una humedad relativa del 45-65 %. Los animales se alimentaron con alimentación completa ssniff NM esterilizada en autoclave para ratones atímicos (ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Alemania) y tenían acceso a agua de grifo estéril filtrada y acidificada (pH de 2,5) que se cambió dos veces por semana. Se proporcionó alimento y agua a voluntad. Todos los materiales se esterilizaron en autoclave antes de su uso. Durante los experimentos, los animales se supervisaron por lo menos diariamente. Cada jaula se etiquetó con una tarjeta de registro que indicaba la fuente del animal, el sexo y la fecha de entrega. Los animales se numeraron durante el implante del tumor. Por lo tanto, el número de experimento, la fecha de implante del tumor, la fecha de asignación aleatoria, el histotipo y el pasaje del tumor, la identidad de grupo, el compuesto de ensayo, la dosificación, la agenda y la vía de administración también se indicaron si procedía.

| Resumen de condiciones de los animales |                                                                                                                             |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sujeto                                 | Condiciones                                                                                                                 |
| Animales, sexo y cepa                  | Ratones hembra NMRI:nu/nu                                                                                                   |
| Edad                                   | 4-6 semanas (en el momento de la entrega por parte del proveedor)                                                           |
| Proveedor                              | Harlan                                                                                                                      |
| Condiciones ambientales/enjaulamiento  | Jaulas ventiladas individualmente, TECNIPLAST Sealsafe™-IVC-System (TECNIPLAST DEUTSCHLAND GMBH), tipo III o tipo II grande |
| Tipo de alimentación                   | Ssniff NM completo esterilizado en autoclave (ssniff Spezialdiäten GmbH)                                                    |
| Agua de bebida                         | Agua del grifo estéril filtrada (acidificada a pH de 2,5)                                                                   |
| Tiempo de alimentación y bebida        | A voluntad 24 horas al día                                                                                                  |
| Temperatura ambiente                   | $25 \pm 1$ °C                                                                                                               |
| Humedad relativa                       | 45 - 65 %                                                                                                                   |
| Periodo de luz                         | Mantenidos bajo un ciclo de luz diurna natural                                                                              |
| Control de salud                       | La salud de los ratones se examinó al inicio del experimento y por lo menos diariamente durante el experimento              |
| Identificación                         | Animales numerados y etiquetas en las jaulas                                                                                |

### Modelo de tumor

30 Los modelos de tumor derivados de pacientes (xenoinjertos) utilizados por Oncotest se derivaron a partir de especímenes quirúrgicos de pacientes. El establecimiento y la caracterización se realizaron según el SOP (procedimiento operativo estándar) relevante de Oncotest. Brevemente, tras su implante primario en ratones atímicos (pasaje 1, P1), los xenoinjertos tumorales se sometieron a pasajes hasta el establecimiento de patrones de crecimiento estables. Las reservas de xenoinjertos del pasaje inicial se congelaron en nitrógeno líquido según el SOP relevante. Habitualmente solo se utilizaron cantidades de pasajes inferiores a 30, si era posible preferentemente inferiores a 20, para analizar el compuesto.

### Diseño del estudio

40 Los animales y los implantes de tumor se supervisaron diariamente hasta que el número máximo de implantes mostrara signos claros de comienzo del crecimiento de un tumor sólido. En la asignación aleatoria, el volumen de los tumores en crecimiento se determinó inicialmente. Si no se indicaba en otro lugar, los animales que portaban por lo

menos un tumor de un volumen de 50-250 mm<sup>3</sup>, preferentemente de 80-200 mm<sup>3</sup>, se distribuyeron en grupos experimentales según el protocolo del estudio, considerando una mediana y una media comparables del volumen de tumor del grupo. El día de la asignación aleatoria se designó como día 0 del experimento y fue también el primer día de dosificación.

5 El tiempo transcurrido desde el implante a la asignación aleatoria en volumen estándar se expresa en días como "tiempo de inducción (TI)". Los TI de modelos de tumores de Oncotest en experimentos se registran rutinariamente y se calcula una mediana de TI para fines de caracterización.

10 Evaluación terapéutica

Medida del tumor

15 El volumen del tumor se determina mediante una medición bidimensional con calibres el día de la asignación aleatoria (Día 0) y después dos veces por semana. Se calcularon los volúmenes de los tumores según la ecuación siguiente:

$$\text{Vol. tumor [mm}^3\text{]} = a \text{ [mm]} \times b^2 \text{ [mm}^2\text{]} \times 0,5$$

20 en la que "a" es el diámetro más largo y "b" es el diámetro perpendicular del tumor que representa un elipsoide idealizado.

25 El volumen relativo del tumor individual el día X (VTR<sub>x</sub>) se calculó dividiendo el volumen absoluto [mm<sup>3</sup>] del tumor respectivo el día X (T<sub>x</sub>) entre el valor absoluto del mismo tumor el día de la asignación aleatoria, es decir, el día 0 (T<sub>0</sub>), multiplicado por 100, tal como se muestra en la ecuación siguiente:

$$\text{VTR}_x [\%] = \frac{T_x}{T_0} \times 100$$

30 La mediana del grupo de los VTR se calculó considerando solo los tumores de animales que estaban vivos el día en cuestión. Las medianas de los VTR se usaron para representar curvas de crecimiento de tumores.

Peso corporal

35 Partiendo del día 0, los animales se pesaron de una vez a dos veces por semana. Los pesos corporales relativos (PCR) de animales individuales se calcularon dividiendo el peso corporal absoluto individual del día X (PC<sub>x</sub>) entre el peso corporal individual del día de asignación aleatoria, es decir, el día 0 (PC<sub>0</sub>), multiplicado por 100, como se muestra en la ecuación siguiente:

$$\text{PCR}_x [\%] = \frac{\text{PC}_x [\text{g}]}{\text{PC}_0 [\text{g}]} \times 100$$

40 La mediana del grupo de los pesos corporales relativos se calculó considerando solo los tumores de animales que estaban vivos el día en cuestión.

Fin del experimento

45 Se aplicaron los criterios de terminación siguientes a animales individuales, independientemente de su estado experimental:

- 50 • volumen tumoral >2000 mm<sup>3</sup> (unilateral)
- animales que portaban tumores ulcerantes que penetraban en la piel
- pérdida de peso corporal >30 %
- 55 • pérdida continuada de peso corporal >20 % durante más de 7 días
- alteración grave de la condición general (apatía, dolor, ingesta de alimento y agua marcadamente reducida, disnea, hábitos o comportamiento anormales)

**Ejemplo 1:**

Los ratones se trataron o bien con paclitaxel a una dosis de 10 mg/kg i.v., con el expansor de plasma Voluven® 10 % a una dosis de 20 ml/kg i.v., o bien con solución salina (20 ml/kg) i.v. los días 0, 7, 14 y 21. A lo largo del transcurso del experimento se determinaron el crecimiento del tumor y el peso corporal.

**Modelo de tumor**

Los implantes de tumores del xenoinjerto tumoral humano, HNXF 1842 (cáncer de cabeza y cuello), originados a partir de un tumor primario de la cavidad bucal, caracterizado histológicamente como carcinoma de célula escamosa, moderadamente diferenciado, se implantaron por vía subcutánea (s.c.) en el flanco izquierdo de ratones hembra NMRI nu/nu inmunodeficientes bajo anestesia con isoflurano.

**Grupos de tratamiento**

| Grupo | Ratones<br>[n] | Sustancias      | Dosis    | Vía  | Días de<br>dosificación |
|-------|----------------|-----------------|----------|------|-------------------------|
| 1     | 5              | Solución Salina | 20 ml/kg | i.v. | 0, 7, 14, 21            |
| 2     | 5              | Paclitaxel      | 10 mg/kg | i.v. | 0, 7, 14, 21            |
| 3     | 5              | Voluven® 10 %   | 20 ml/kg | i.v. | 0, 7, 14, 21            |

El volumen de administración fue de 20 ml/kg de peso corporal del ratón para solución salina y Voluven® 10 % (i.v.) y de 10 mg/kg para paclitaxel (i.v.).

El crecimiento del tumor se redujo significativamente mediante la administración de Voluven 10 %.

**Ejemplo 2**

Los ratones se trataron o bien con el expansor de plasma Voluven® 10 % a una dosis de 20 ml/kg i.v., o bien con solución salina (20 ml/kg) i.v. los días 0, 2 y 4. A lo largo del transcurso del experimento se determinaron el crecimiento del tumor y el peso corporal.

**Modelo de tumor**

Los implantes de tumores del xenoinjerto tumoral humano, HNXF 908 (cáncer de cabeza y cuello), originados a partir de un tumor primario de laringe, caracterizado histológicamente como carcinoma de célula escamosa, moderadamente diferenciado, se implantaron por vía subcutánea (s.c.) en el flanco izquierdo de ratones hembra NMRI nu/nu inmunodeficientes bajo anestesia con isoflurano.

**Grupos de tratamiento**

| Grupo | Ratones<br>[n] | Sustancias      | Dosis    | Vía  | Días de<br>dosificación |
|-------|----------------|-----------------|----------|------|-------------------------|
| 1     | 5              | Solución Salina | 20 ml/kg | i.v. | 0, 2, 4                 |
| 2     | 5              | Voluven® 10 %   | 20 ml/kg | i.v. | 0, 2, 4                 |

El volumen de administración fue de 20 ml/kg de peso corporal del ratón para la solución salina y Voluven® 10 % (i.v.).

El crecimiento del tumor se redujo en ~50 % el día 28 en comparación con la administración de solución salina.

**Sustancias****Voluven® 10 %**

Proveedor: Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Número de lote: 14EC3320

Fecha de caducidad: marzo de 2014

Estado físico/color: líquido, incoloro

Condiciones de almacenamiento: 15 a 25 °C

Paclitaxel

- 5 Proveedor: Aurigon Life Science GmbH  
Fabricante: Oncotrade  
Número de lote: V407 + 12634403  
Fecha de caducidad: febrero de 2013 + mayo de 2013  
Estado físico/color: líquido, de incoloro a ligeramente amarillo
- 10 Condiciones de almacenamiento: 15 a 25 °C

Vehículo

Nombre: solución salina isotónica al 0,9 %

- 15 Proveedor: B. Braun Melsungen AG  
Estado físico/color: líquido, incoloro  
Condiciones de almacenamiento: 15 a 25 °C

# REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende hidroxietilalmidón (HES) para su uso en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, en la que el tratamiento se caracteriza por la reducción de las tasas de crecimiento tumoral, siendo dicho HES el único ingrediente terapéuticamente activo de dicha composición para dicho tratamiento.
- 10 2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello según la reivindicación 1, en la que el hidroxietilalmidón tiene un peso molecular medio (Mw) de entre 20 y 1300 kDa .
- 15 3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello según la reivindicación 1, en la que el hidroxietilalmidón tiene un peso molecular medio (Mw) de entre 100 y 110 kDa .
- 20 4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3 para su uso en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello según la reivindicación 1, con un peso molecular medio de 105 kDa y una sustitución molecular (MS) de 0,42, preferentemente de 0,42+/0,05, de la forma más preferida de 0,4.
- 25 5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello según la reivindicación 1, en la que el hidroxietilalmidón tiene un peso molecular medio de 90 a 110 kDa y una sustitución molecular (MS) de entre 0,9 y 1,1 y un índice de polidispersidad de 1,3.
- 30 6. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello según la reivindicación 1, siendo el cáncer de cabeza y cuello un tumor sólido.
7. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello según la reivindicación 1, en la que el tumor se selecciona del grupo que consiste en cáncer de labios, de la cavidad bucal, de faringe, de la cavidad nasal, del oído medio, de los senos paranasales, de laringe y de tráquea.
8. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello según la reivindicación 1, en la que el tumor se selecciona del grupo que consiste en cáncer de laringe y cáncer de la cavidad bucal.

Figura 1

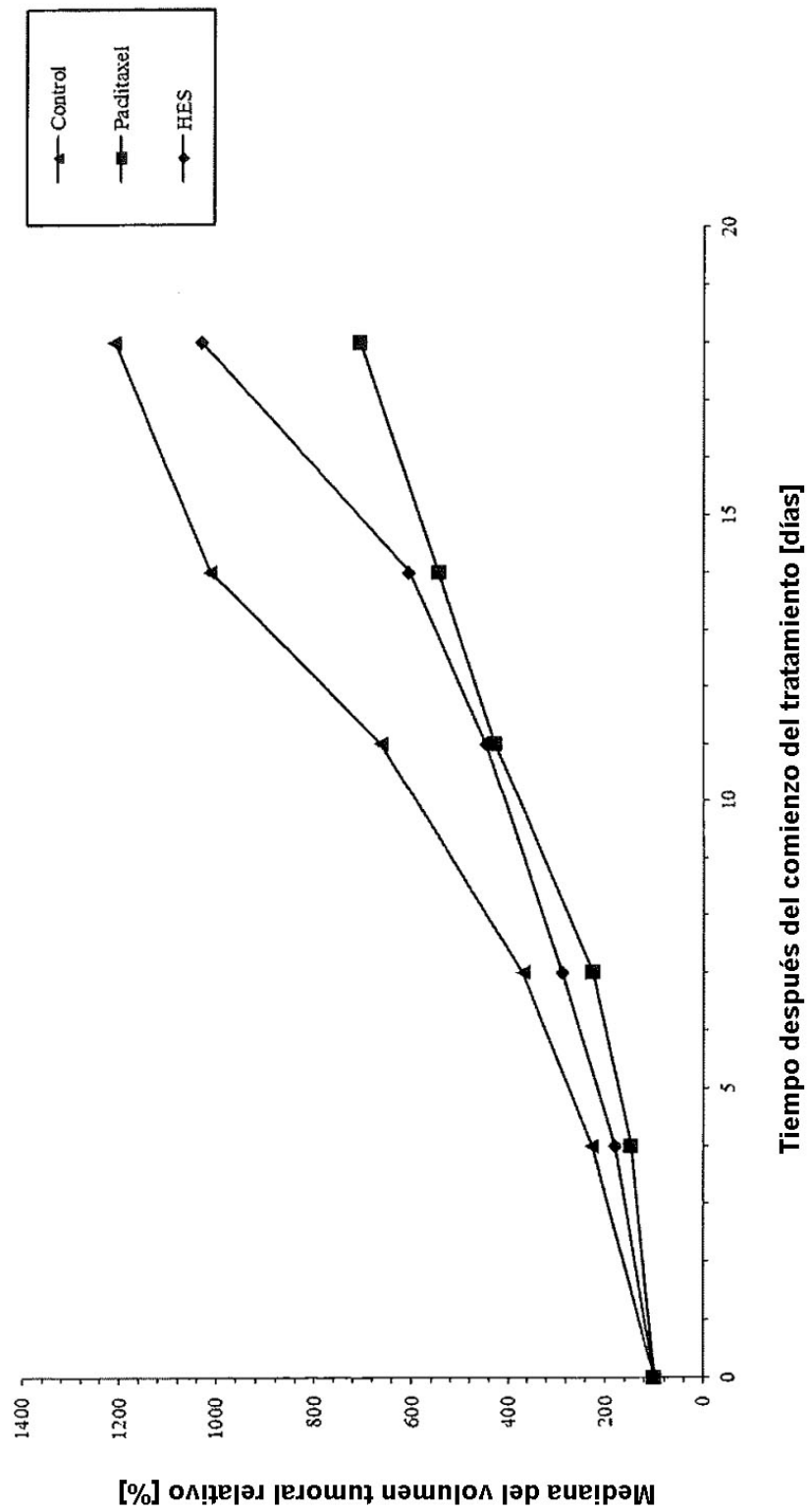


Figura 2

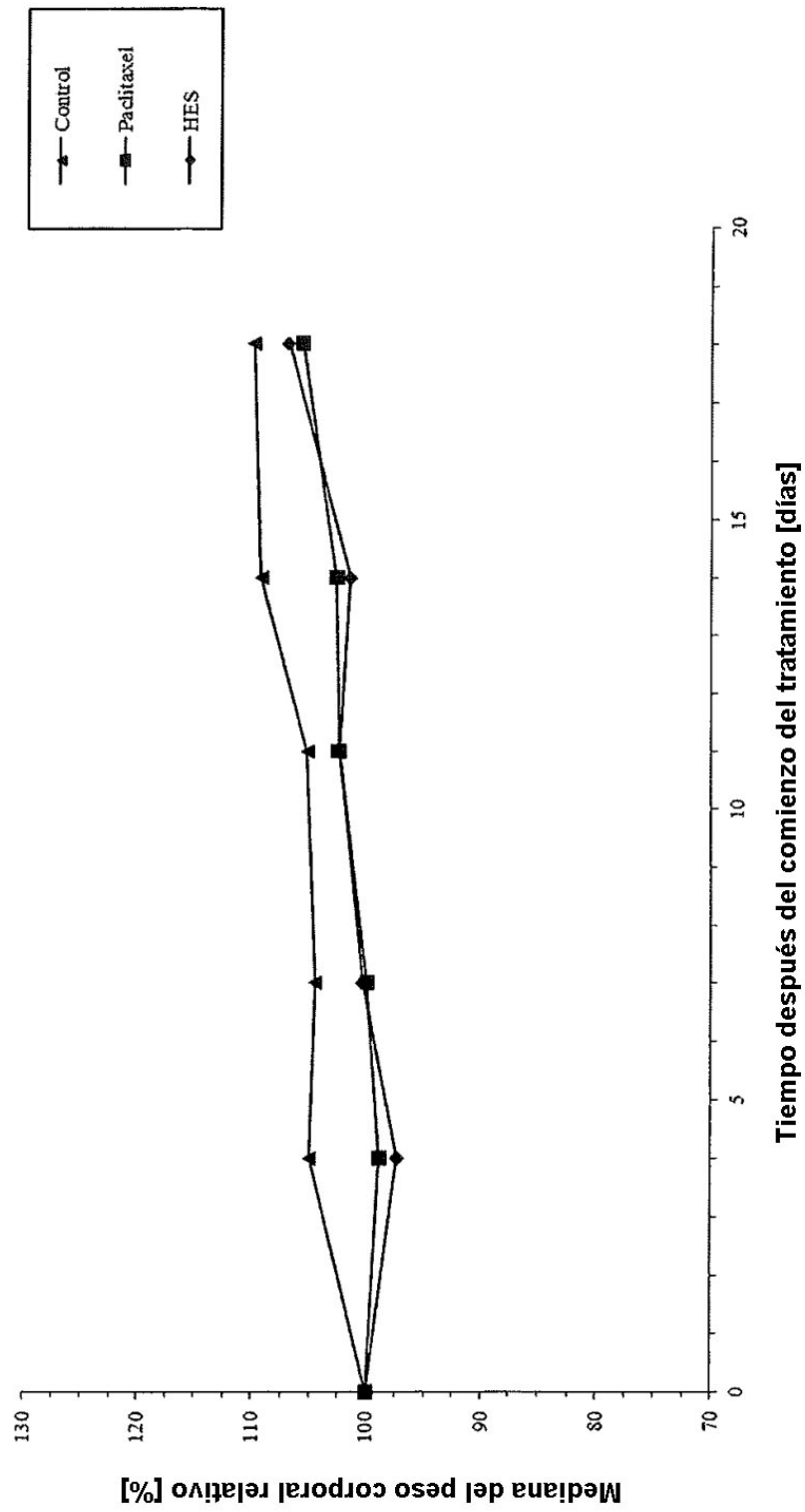


Figura 3

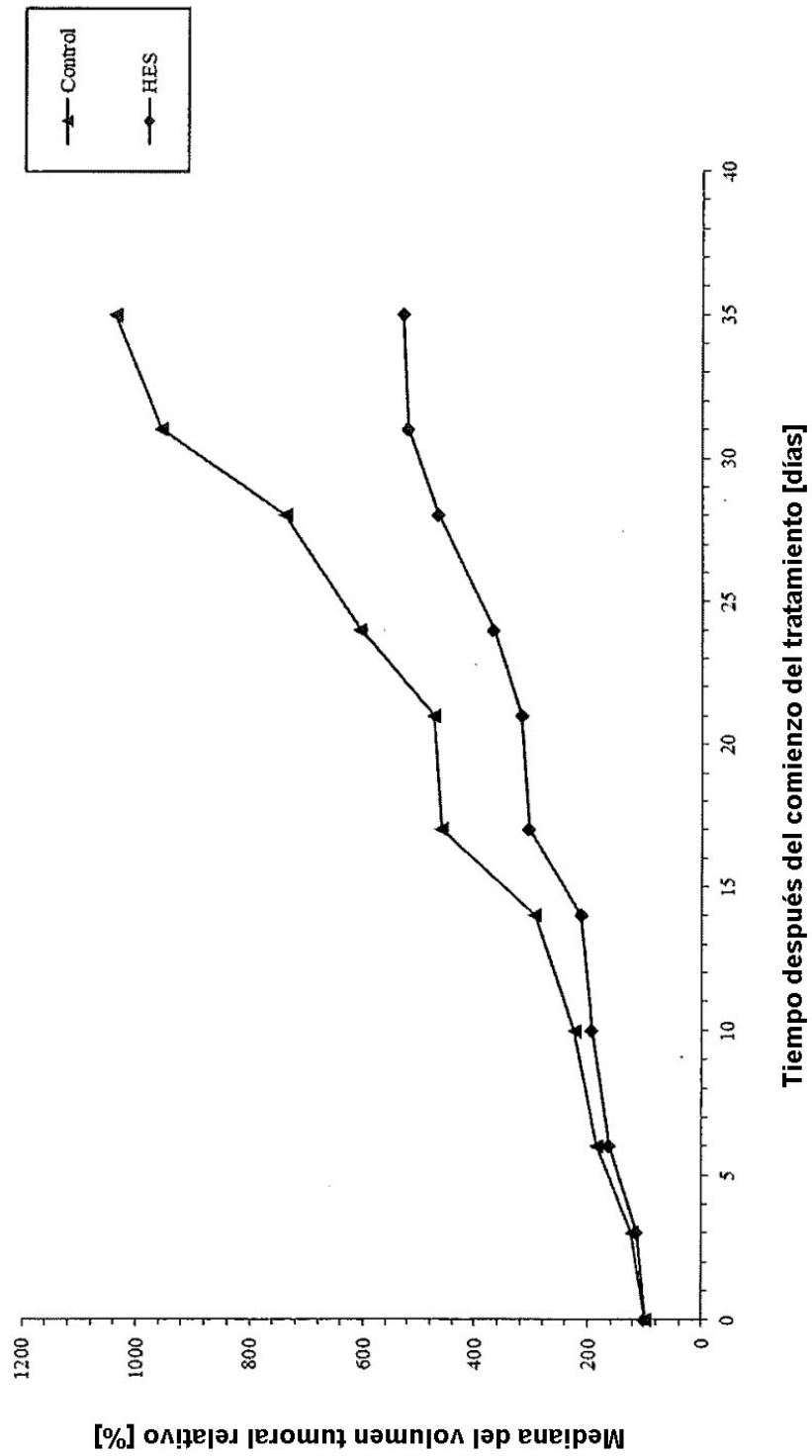


Figura 4

