

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 272**

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/EP2013/000276**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2013 WO13113496**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2013 E 13714546 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2809329**

54 Título: **Hidroxialquilalmidón en combinación con citostáticos para el tratamiento de cánceres mediante la reducción de las 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:

**01.02.2019**

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 2 698 272 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

Hidroxiálquilalmidón en combinación con citostáticos para el tratamiento de cánceres mediante la reducción de las tasas de crecimiento tumoral

5

El cáncer, las enfermedades asociadas con tumores y los estados patológicos neoplásicos son estados graves y a menudo potencialmente mortales. Estas enfermedades, que se caracterizan por proliferación celular descontrolada, también denominadas enfermedades proliferativas celulares, son también un foco de atención de muchos proyectos de investigación dedicados a identificar nuevos principios activos terapéuticos que demuestran ser eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Tales principios activos prolongan la esperanza de vida del paciente, inhiben el crecimiento celular que progresa rápidamente asociado con la neoplasia, o provocan la regresión de la neoplasia, o mejoran la calidad de vida.

10

Los hidroxiálquilalmidones (HAS) son polímeros que se derivan de materiales de base natural y se modifican. Los HAS se preparan a partir de almidones ricos en amilopectina. El almidón de origen puede ser ramificado o no ramificado, o puede consistir en una mezcla de ambos. Los hidroxietilalmidones se basan casi exclusivamente en amilopectina, en otras palabras en cadenas ramificadas de moléculas de glucosa.

15

Se conoce el uso médico de hidroxiálquilalmidones, y más particularmente de hidroxietilalmidón. Se usa en particular en terapia volumétrica como sustituto de 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 disolución de hidroxietilalmidón, que permite que los eritrocitos (glóbulos rojos) continúen transportando oxígeno por el cuerpo, puede usarse, por ejemplo, con el fin de prevenir un estado de choque tras una pérdida grave de sangre provocada por un traumatismo o por una cirugía.

20

25

Adicionalmente, se ha propuesto usar hidroxietilalmidón (HES) para introducir principios activos farmacéuticos en el peritoneo. En algunos regímenes de tratamiento de carcinomatosis peritoneal los fármacos citotóxicos o citostáticos se aplican localmente. En este caso se ha mostrado que el uso local de disoluciones que contienen HES da como resultado tiempos de retención superiores del fármaco citotóxico o citostático en el peritoneo, en comparación con el uso de soluciones para diálisis libres de coloides osmóticamente activos (Mohamed *et al.* (2003) European Journal of Surgical Oncology vol. 29, pág. 261-265).

30

El documento DE4023788 (Schumann) describe el uso de hidroxietilalmidón para el tratamiento de un daño del oído interno en un tratamiento denominado oxigenoterapia hiperbárica aplicada a un paciente en una cámara de presión de oxígeno. Se sugiere tratar varias enfermedades, incluyendo el cáncer, pero la divulgación no demuestra ni comenta ningún efecto terapéutico.

35

El documento US 6.207.654 (Zikria) enseña que puede usarse hidroxietilalmidón para mejorar un tratamiento contra el cáncer basado en la administración de interleucinas, reduciendo los efectos secundarios de interleucina 2 (IL-2). Se explica que las moléculas de polisacárido actúan como estabilizadores de la membrana endotelial. Debido a sus propiedades biofísicas/bioquímicas, parecen prevenir la fuga de proteína sérica desde uniones del endotelio capilar sellándolos y estabilizando de ese modo las membranas capilares.

40

También se ha sugerido usar HES como barrera absorbible, como agente antiadherente en cavidades corporales lesionadas (documento WO 96/40108).

45

Muchos de los componentes citotóxicos o citostáticos usuales, denominados conjuntamente citostáticos, que son principios activos que inhiben el crecimiento celular, que se usan en la terapia contra el cáncer actual tienen solo una baja solubilidad en agua. Esto presenta problemas para su administración. La baja solubilidad en agua tiene que superarse normalmente por medio de técnicas de formulación complejas, tal como mediante la adición de diversos excipientes, lo que conlleva en general efectos secundarios tóxicos. Una posible solución propuesta ha sido el acoplamiento de citostáticos a portadores macromoleculares, tal como almidón hidroxiálquilado, por ejemplo, con el fin de posibilitar la administración de denominados profármacos poliméricos.

50

Además del potenciamiento de la solubilidad en agua del profármaco, los profármacos se han propuesto para proporcionar un direccionamiento ventajoso y/o un potenciamiento de la estabilidad del agente terapéutico. Además, se ha sugerido que tales profármacos prolongan la vida en circulación, proporcionan una duración de actividad prolongada o consiguen una reducción de los efectos secundarios y la toxicidad del fármaco. Por tanto, además de la preparación de profármacos a partir de agentes citotóxicos o citostáticos insolubles en agua, proporcionar profármacos a partir de agentes citotóxicos o citostáticos solubles en agua es también de gran interés con el fin de modificar el inicio y/o la duración de la acción del agente citotóxico *in vivo*.

55

60

El documento WO 03/074088 describe conjugados de hidroxiálquilalmidón con, por ejemplo, citostáticos tal como daunorrubicina, en los que los citostáticos habitualmente se acoplan directamente a través de un grupo amina al hidroxiálquilalmidón produciendo conjugados 1:1. Sin embargo, no se ha mostrado el uso de estos conjugados *in vivo* en ese documento.

65

Actualmente, el tratamiento contra el cáncer rutinario se basa en tres opciones de tratamiento, cirugía, radioterapia y terapia farmacológica, denominada comúnmente quimioterapia. La quimioterapia implica la administración de fármacos, que están diseñados para destruir células altamente proliferantes, tales como células cancerosas o células tumorales, o al menos evitar que sigan proliferando. Se denominan comúnmente citostáticos. Sin embargo, estos fármacos no son selectivos en la destrucción solo de las células cancerosas. Por tanto, este tipo de tratamiento está asociado 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, hinchazón,

El documento DE4023788 (Schumann) describe el uso de hidroxietilalmidón para el tratamiento de un daño del oído interno en un tratamiento denominado oxigenoterapia hiperbárica aplicada a un paciente en una cámara de presión de oxígeno. Se sugiere tratar varias enfermedades, incluyendo el cáncer, pero la divulgación no demuestra ni comenta ningún efecto terapéutico.

El documento US 6.207.654 (Zikria) enseña que puede usarse hidroxietilalmidón para mejorar un tratamiento contra el cáncer basado en la administración de interleucinas, reduciendo los efectos secundarios de interleucina 2 (IL-2). Se explica que las moléculas de polisacárido actúan como estabilizadores de la membrana endotelial. Debido a sus propiedades biofísicas/bioquímicas, parecen prevenir la fuga de proteína sérica desde uniones del endotelio capilar sellándolos y estabilizando de ese modo las membranas capilares.

susceptibilidad aumentada para infección, menor capacidad de memoria, cambios nerviosos, cambios en la boca y la garganta, cambios sexuales y en la fertilidad, problemas de micción, piel y uñas. Estos efectos secundarios pueden ser tan graves que tenga que detenerse el tratamiento con citostáticos debido a la alta toxicidad, con el fin de mantener el paciente con vida. Sin embargo, durante estas fases de recuperación, en las que el paciente puede recuperar algo de salud general, a menudo también se recupera el tumor y empieza a crecer de nuevo. El problema de la alta toxicidad de los fármacos citostáticos usados para tratar pacientes con cáncer se conoce ampliamente. Por tanto, existe la necesidad en la técnica de una opción de tratamiento para pacientes con cáncer, que inhiba la progresión del cáncer al tiempo que adicionalmente no estrese ni afecte negativamente al sujeto que necesita el tratamiento.

Un tratamiento contra el cáncer ideal sería tener como diana el crecimiento tumoral y la proliferación de células tumorales selectivamente. La proliferación de células sanas a una tasa normal y controlada no se vería afectada.

Es un aspecto de la presente invención proporcionar una opción de tratamiento que permita tratar a un paciente con cáncer con un almidón hidroxialquilado, que sea eficaz en la reducción de la tasa de crecimiento tumoral, y que al mismo tiempo no muestre o muestre efectos secundarios significativamente menos tóxicos, cuando se administren en combinación con un tratamiento basado en el fármaco de la atención médica estándar, que habitualmente es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena.

En otro aspecto de la invención, la terapia de combinación se define como tratar al paciente que sufre de un tumor con las sustancias según la invención antes del principio del régimen de tratamiento con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena.

Se prefiere que estas sustancias se administren durante aquellos intervalos de tratamiento, en los que el paciente se recupera de los efectos secundarios de haber sido tratado con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena.

Esta tarea se ha solucionado mediante la provisión de una terapia de combinación que consiste en la administración de almidón/almidones hidroxialquilado(s) para el tratamiento del cáncer reduciendo las tasas de crecimiento tumoral y la administración de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena. Estos pueden administrarse en el mismo día o en un modo alternante en diferentes intervalos de tiempo. La administración de sustancias hidroxialquiladas puede tener lugar antes de la administración de los citostáticos o después. Una administración simultánea, administrando una única composición que comprende ambas sustancias no forma parte de la invención. Un aspecto de la invención es un kit que proporciona ambas sustancias, cualquier composición citostática, preferiblemente el fármaco de la atención médica estándar, en un vial y el HAS, preferiblemente como disolución inyectable en un segundo vial, ambos presentados en un kit. Un vial de este tipo puede ser cualquier contención farmacéuticamente aceptable para las sustancias, tales como por ejemplo una botella de vidrio, o una botella de plástico, o una bolsa de plástico. La disolución de HAS puede estar en forma de una composición farmacéutica que comprende un almidón hidroxialquilado como principio terapéuticamente activo, que da como resultado una reducción de las tasas de crecimiento tumoral, se proporciona para el tratamiento del cáncer.

Pudo mostrarse que una combinación de las sustancias de almidones hidroxialquilados y el compuesto seleccionado del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena tiene un efecto que limita la tasa de crecimiento más fuerte sobre los tumores que el estándar de tratamiento con un compuesto de este tipo solo, al tiempo que no daña las células normales.

5 Aunque las disoluciones de HAS se han administrado a un alto número de seres humanos (sin tumores) sin mostrar ningún efecto secundario grave, se ha observado ahora por primera vez que estas sustancias pueden tener un efecto antiproliferativo selectivamente sobre células tumorales.

10 Se ha mostrado que la administración combinada de almidón hidroxialquilado y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena a un sujeto que sufre de cáncer en forma de un tumor en crecimiento, inhibía su progresión adicional reduciendo el tamaño del tumor, asociado con dicho cáncer, en comparación con el tamaño de los tumores en sujetos tratados con este compuesto solo, medido al final de la fase de tratamiento.

15 Este efecto terapéutico significativo de la combinación de citostáticos administrados e hidroxialquilalmidones administrados en la reducción de la tasa de crecimiento tumoral, al tiempo que no se provoca una disminución del estado de salud general, indicada mediante una pérdida de peso corporal, se ha demostrado en el presente documento por primera vez. Hasta nuestro conocimiento, nunca nadie ha notificado un efecto terapéutico aumento  
20 sobre un cáncer o un tumor combinando la administración, preferiblemente administración i.v. de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena, con la administración, preferiblemente la administración i.v. del propio almidón. Aunque se han propuesto almidones hidroxialquilados como agentes estabilizantes o solubilizantes o principios osmóticamente activos, nunca se ha mostrado que la aplicación del propio HAS tiene un efecto de reducción de la  
25 tasa de crecimiento tumoral, o antiproliferativo, adicional cuando se administra en una terapia de combinación con un citostático.

Según la invención, se proporcionan almidón/almidones hidroxialquilado(s) como compuestos terapéuticamente activos para mejorar el tratamiento del cáncer, caracterizados por la presencia de tumores en crecimiento, que son  
30 terapéuticamente eficaces en la reducción de la tasa de crecimiento tumoral, de manera más eficaz que los compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena, solos, al tiempo que preferiblemente no se afecta a una célula que prolifera normalmente.

35 Según la presente solicitud, se entiende que un "grupo alquilo" comprende un grupo funcional o cadena lateral lineal o ramificada que consiste en hidrocarburos saturados, preferiblemente de una longitud de cadena de 2 a 12 átomos de carbono. Dicho hidrocarburo saturado puede ser lineal (fórmula general  $-C_nH_{2n+1}$ ), estando unidos los átomos de carbono en una estructura de tipo serpiente, tal como residuos propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decanilo, undecanilo y dodecanilo o ramificado (fórmula general  $-C_nH_{2n+1}$ , en la que n es mayor que o igual a 3),  
40 separándose la estructura principal de carbono 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 un trastorno o enfermedad proliferativa provocada o caracterizada por la proliferación de células que han perdido la susceptibilidad por el control del crecimiento normal.  
45 El término abarca una enfermedad que está asociada con el crecimiento de tumores y cualquier otro trastorno proliferativo de células. Según la invención, el término pretende incluir todos los estados patológicos que implican el crecimiento descontrolado de células, independientemente de la fase o de la invasividad.

En una realización, el cáncer puede estar ubicado en un tejido u órgano específico (por ejemplo en la mama, la próstata o el pulmón), y, por tanto, puede no haberse propagado más allá del tejido de origen. En otra realización, el  
50 cáncer puede ser invasivo, y, por tanto puede haberse propagado más allá de la capa de tejido en la que se originó a los tejidos circundantes normales (con frecuencia denominado cáncer avanzado localmente). Los cánceres invasivos pueden ser o no metastásicos. En una realización preferida, el cáncer es metastásico. Un cáncer es metastásico, si se ha propagado desde su ubicación original a partes distantes del cuerpo.

55 Adicionalmente, se entiende que el término cáncer describe todos los tipos de cáncer conocidos en la técnica.

El término "tumor" pretende describir una acumulación de células que están creciendo de manera descontrolada, un tejido que ha crecido o está crecimiento de manera anómala o una acumulación de células proliferante. Los tumores  
60 pueden ser cancerosos (malignos) o no cancerosos (benignos). Una enfermedad proliferativa de células da como resultado 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 sustituido adicionalmente, por ejemplo por medio de la  
65 función hidroxilo unida al resto alquilo, o en lugar de esta función hidroxilo, y preferiblemente de todos aquellos HAS y HES que se dan a conocer específica y explícitamente, incluyendo tio-HAS y tio-HES.

La composición farmacéutica puede comprender formulaciones sólidas o líquidas de diferentes concentraciones. Diferentes realizaciones que comprenden el almidón hidroxialquilado o bien por sí solo o bien como una composición farmacéutica se describen más detalladamente a continuación: según la invención el principio activo, hidroxialquilalmidón, puede administrarse por sí solo, disuelto simplemente en una disolución electrolítica, o puede usarse en combinación con un excipiente farmacéutico. Generalmente, el propio hidroxialquilalmidón estará en una forma sólida que puede combinarse con un excipiente farmacéutico adecuado que puede estar en forma o bien sólida o bien líquida. Como excipientes pueden mencionarse carbohidratos, sales inorgánicas, agentes antimicrobianos, antioxidantes, tensioactivos, tampones, ácidos, bases, y combinaciones de los mismos. Un carbohidrato tal como un azúcar, un azúcar derivatizado tal como un alditol, ácido aldónico, un azúcar esterificado, y/o un polímero de azúcar puede estar presente como excipiente. 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), piranosilsorbitol, mioinositol, y similares. El excipiente también puede incluir una sal inorgánica o 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 impedir 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, sulfoxilato de formaldehído 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 sorbitano Pluronic; 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 también puede comprender 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. Generalmente, el excipiente estará presente en una composición farmacéutica según la presente invención en una cantidad del 0,001 al 99,999% en peso, preferiblemente del 0,01 al 99,99% en peso, más preferiblemente del 0,1 al 99,9% en peso, en cada caso basada en el peso total de la composición farmacéutica.

En una realización preferida, la composición farmacéutica que, según la invención, se usa en una terapia de combinación con composiciones farmacéuticas que contienen compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena comprende el hidroxialquilalmidón, tal como se describe en el presente documento, como único principio farmacéuticamente activo, siendo el HAS terapéuticamente activo frente al cáncer, reduciendo la tasa de crecimiento tumoral.

El término "terapia de combinación" según esta invención pretende describir todas las situaciones en las que el tratamiento de un paciente con cáncer implica a) la administración de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena y b) la administración de HAS según la invención, como agente de reducción del crecimiento tumoral. Los regímenes de tratamiento en los que se administra HAS para conseguir otros efectos distintos de la reducción del crecimiento tumoral tal como se describe en el presente documento, por ejemplo para tratar hipovolemia, no están comprendidos en este término.

Los términos "tratar el cáncer" y "tratamiento del cáncer", se refieren a medidas terapéuticas, en las que el objeto es impedir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el crecimiento, el desarrollo o la propagación de un estado hiperproliferativo, tal como una enfermedad proliferativa de células o una enfermedad neoplásica, la formación de un tumor benigno o maligno, o metástasis del mismo, o cáncer. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio de síntomas, la disminución de la propagación de la enfermedad, un estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, el retardo o la ralentización de la progresión de la enfermedad, la mejora o la paliación del estado patológico, y la remisión ya sea parcial o total. Las células cancerosas metastásicas surgen habitualmente de un tipo de célula dado a conocer en el presente documento y la mayor diferencia de los tipos dados a conocer en el

presente documento es que éstas células están ahora presentes en un tejido del que las células cancerosas no se desarrollaron originalmente. Por consiguiente, si se menciona un tipo de cáncer el término abarca su forma metastásica.

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

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

15 Se concibe particularmente que el término "tratamiento del cáncer" según la invención comprenda la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de los almidones hidroxialquilados mencionados anteriormente en combinación con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena que dan como resultado al menos uno de los efectos del grupo que consiste en reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir es decir, ralentizar en cierta medida y preferiblemente detener la infiltración de células cancerosas a órganos periféricos; inhibir es decir, ralentizar en cierta medida y preferiblemente detener la metástasis tumoral; inhibir, al menos en cierta medida, el crecimiento tumoral; y aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer; y aumentar la calidad de vida. Si una cantidad particular de los compuestos mencionados anteriormente ejerce al menos uno o varios de estos efectos, es decir es farmacéuticamente eficaz, puede determinarse mediante medidas convencionales. Particularmente, puede determinarse evaluando la eficacia de la terapia contra el cáncer. La eficacia de la terapia contra el cáncer, por ejemplo, puede evaluarse determinando el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, el aumento de calidad de vida y/o determinando la tasa de respuesta. Por tanto, la dosificación requerida dependerá de la gravedad del estado que esté tratándose, la respuesta individual del paciente, el método de administración usado, el tipo de cáncer, el tumor y similares. El experto en la técnica puede establecer una dosificación correcta basándose en su conocimiento general. Generalmente, la dosis del componente de almidón hidroxialquilado también puede administrarse independientemente del estado de la enfermedad ya que se considera que el producto no es tóxico y se considera que los límites de dosis se basan en la experiencia clínica actual (con por ejemplo disolución al 10% Voluven® de HES 130/0,4: 30 ml/kg/día y/o disolución al 6% Volulyte® de HES 130/0,4: 50 ml/kg/día).

35 El término "administrar" tal como se usa en el presente documento, preferiblemente, se refiere a la introducción del hidroxialquilalmidón y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena según la invención, o las composiciones farmacéuticas según la invención, en sujetos, tales como, por ejemplo, pacientes con cáncer. El término comprende métodos para administrar ambos compuestos particulares de la combinación por vías de administración parenterales y enterales. Las vías de administración parenterales se seleccionan del grupo que comprende intravascular, transmucosa, trans-/intradérmica, intramuscular (i.m.), intravenosa (i.v.), intradérmica, subcutánea (s.c.), intraperitoneal (i.p.), intraventricular, intracraneal, vaginal, nasal, intratumoral, intraósea, intratecal e intrapulmonar. Los métodos de administración enterales se seleccionan del grupo que comprende administración oral, nasal, sublingual y rectal, y administración mediante sonda nasogástrica (a través de un tubo de alimentación), tal como un tubo de alimentación de gastrostomía endoscópica percutánea (tubo de PEG) o de yeyunostomía percutánea (tubo de PJG). Debe entenderse que la vía de administración puede depender del cáncer que deba tratarse.

45 Según la invención, la vía de administración preferida es la administración parenteral. Se prefiere adicionalmente que tal vía parenteral sea una infusión, preferiblemente a un vaso sanguíneo. La vía de administración más preferida es una vía intravenosa.

50 Preferiblemente, la administración de una única dosis (bolo) de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos mencionados anteriormente es a lo largo de un periodo de 5 min a 5 h.

55 Los almidones hidroxietilados para el tratamiento y la profilaxis de hipovolemia se usan, también como infusiones i.v., desde hace muchos años y no muestran efectos secundarios tóxicos. Las recomendaciones de dosis conocidas de otros usos médicos especifican un límite superior debido a límites físicos solo. Las disoluciones de "hidroxietilalmidón al 6% 130/0,4" en cloruro de sodio al 0,9% pueden administrarse repetitivamente a lo largo de varios días. Por tanto, al paciente se le pueden proporcionar infusiones continuadas de HES en combinación con dosis únicas o dosis múltiples de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena para tratar su cáncer e inhibir la tasa de crecimiento del tumor.

60 Es una realización preferida según la invención que la administración de la sustancia HAS o una composición farmacéutica que comprende HAS se repita según los requisitos del paciente quien o bien después o bien antes o bien simultáneamente recibe una terapia convencional basada en la administración de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena.

En otra realización preferida, la sustancia terapéuticamente eficaz según la invención se administra de manera continua, al tiempo que el paciente o bien después o bien antes o bien dentro del tiempo de administración continua recibe una terapia convencional basada en la administración de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena.

Los almidones hidroxialquilados también pueden usarse en la denominada terapia de irrigación durante o tras un régimen de tratamiento contra el cáncer con, por ejemplo, citostáticos (Ko *et al.* (2011). La terapia con fluidos intravenosos previene satisfactoriamente la lesión renal por gemcitabina en pacientes con cáncer pancreático. *Pancreas* julio de 2011; 40(5): 784-6). En este caso, un beneficio adicional de tratar el cáncer, puede conseguirse además de la protección de órganos, por ejemplo los riñones y la vejiga, que se consigue administrando las disoluciones de irrigación.

Preferiblemente, los almidones hidroxialquilados se administran antes de que empiece el régimen de tratamiento convencional con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena.

Preferiblemente, el hidroxialquilalmidón se administra junto con un portador adecuado y/o un diluyente adecuado, tal como preferiblemente una disolución estéril para aplicación i.v., i.m., i.p. o s.c. Se prefiere adicionalmente que la vía de administración implique una disolución líquida lista para usar del HAS.

También se prefiere que el HAS o HES según la invención esté contenido en un recipiente farmacéuticamente aceptable y que se combine en un kit junto con una composición farmacéutica de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad farmacológica anticancerígena. También se prefiere que el HAS en el mismo se proporcione como disolución acuosa. Se prefiere adicionalmente que la disolución acuosa se proporcione en un dispositivo farmacéuticamente aceptable. Un dispositivo de este tipo puede estar, por ejemplo, en forma de una jeringa o botella o una bolsa. El experto en la técnica podrá seleccionar un material adecuado. Por ejemplo, una botella puede estar hecha de materiales de vidrio o de plástico y una bolsa puede estar hecha de materiales de plástico adecuados y/o autorizados para la contención de fármacos. Preferiblemente, una disolución acuosa de este tipo se proporcionará en una bolsa farmacéuticamente aceptable adecuada para la contención de fármacos y/o la administración i.v. a pacientes. Se prefiere especialmente que una disolución de este tipo se proporcione en una bolsa de plástico, tal como por ejemplo la "bolsa freeflex".

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere preferiblemente a una cantidad del hidroxialquilalmidón tal como se define en el presente documento, o a la composición farmacéutica según la presente invención que en combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena (a) reduce o inhibe la tasa de crecimiento tumoral, (b) trata el cáncer, o (c) atenúa, mejora o elimina el cáncer, o (d) impide la expansión de cáncer (metástasis), o (e) impide la generación de cáncer o (f) reduce la carga tumoral. Más preferiblemente, el término se refiere a la cantidad de la composición farmacéutica que comprende hidroxialquilalmidón como único principio activo tal como se define en el presente documento, administrado en una terapia de combinación 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. Preferiblemente esta terapia de combinación es más eficaz que el tratamiento con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena solos. Más preferiblemente, este régimen de tratamiento de la combinación de hidroxialquilalmidones y uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena es menos estresante para el paciente y provoca menos efectos secundarios que un régimen de tratamiento con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena solos en una dosificación requerida para conseguir el mismo efecto de reducción del crecimiento tumoral.

El término "sujeto", tal como se usa en el presente documento, se refiere a animales y, preferiblemente, a mamíferos. En una realización preferida, el sujeto es un roedor tal como un ratón o una rata. Incluso más se prefiere la realización, en la que el sujeto es un primate. Lo más preferiblemente, el sujeto es un ser humano. Según la invención se entiende que el término "sujeto" también se refiere a un individuo que sufre de cáncer o un individuo que necesita tratamiento contra el cáncer. En una realización preferida de la invención, el término "sujeto" describe un paciente con cáncer.

Según la invención, el término "carcinoma" describe tipos de cáncer que surgen en tejido epitelial, en la piel o en tejidos que revisten o cubren órganos internos. Según la invención, el cáncer se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en carcinomas de piel, de pulmón, de colon, pancreáticos y epiteliales, de células escamosas y basales, melanomas, papilomas y adenomas. Lo más preferiblemente, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de mama, carcinoma de próstata, carcinoma de pulmón y carcinoma renal.

Según la invención el término “sarcoma” describe tipos de cáncer que surgen habitualmente de hueso, cartílago, grasa, músculo, vasos sanguíneos u otro tejido conjuntivo o de soporte. Según la invención, el cáncer se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cáncer de huesos, cánceres de tejidos blandos, osteosarcoma, sarcoma sinovial, liposarcoma, angiosarcoma, rabdosarcoma, condrosarcoma y fibrosarcoma.

Según la invención, el término cáncer también comprende tipos de cáncer que surgen en los tejidos del cerebro y la médula espinal. Preferiblemente el cáncer se selecciona del grupo que consiste en tumores cerebrales y de médula espinal, gliomas, meningiomas, adenomas pituitarios, schwannomas vestibulares, linfomas del SNC primarios y tumores neuroectodérmicos primitivos.

El término “hidroxialquilalmidón” o “almidón hidroxialquilado” abarca diversos almidones hidroxialquilados, tal como se describirá más detalladamente a continuación. Estos hidroxialquilalmidones pueden estar sustituidos adicionalmente.

El hidroxialquilalmidón es un derivado de éter de almidones naturales parcialmente hidrolizados, en los que grupos hidroxilo en el almidón están hidroxialquilados de manera adecuada. Hidroxialquilalmidones preferidos son hidroxipropilalmidón e hidroxietilalmidón, prefiriéndose especialmente hidroxietilalmidón.

La presente invención no solo comprende un nuevo uso médico de almidones hidroxialquilados (HAS) que están sustituidos con un residuo alquilo que porta una función hidroxilo, sino también aquellos almidones alquilados que están sustituidos con grupos alquilo alternativos. En una realización, los grupos alquilo portan grupos tiol, también denominado grupo sulfhidro. En otra realización, aquellos almidones alquilados tienen las funciones hidroxilo (grupos hidroxilo) sin sustituir en la unidad de glucosa reemplazada por funciones tio (grupos tiol). En otra realización, algunas de las unidades de glucosa de los almidones alquilados están alquiladas, portando algunos de estos grupos alquilo grupos tiol, y portando algunas funciones hidroxilo, y pudiendo estar sustituidas algunas de las posiciones C2, C3 y C6, preferiblemente por grupos tiol. Estos almidones se denominan en el presente documento tio-HAS. Se han descrito más detalladamente a continuación y en el documento PCT/EP2011/003458.

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

Los almidones naturales a partir de los que pueden prepararse hidroxialquilalmidones incluyen almidones de cereales, almidones de legumbres de grano y almidones de patata. Los almidones de cereales incluyen almidones de arroz, almidones de trigo, tal como almidones de escaña, almidones de espelta, almidones de trigo blando, almidones de farro, 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, tal como almidones de sorgo o almidones de tef. Los almidones de legumbres de grano incluyen almidones de judías, almidones de guisantes, almidones de lentejas y almidones de altramuz. Los almidones naturales preferidos a partir de los que se preparan hidroxialquilalmidones tienen un alto contenido de amilopectina en relación con amilosa. El contenido en amilopectina de estos almidones es de, por ejemplo, al menos el 70% en peso, preferiblemente al menos el 75% en peso, más preferiblemente al menos el 80% en peso, más preferiblemente al menos el 85% en peso, más preferiblemente al 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. Almidones naturales que tienen un contenido en amilopectina especialmente alto son, por ejemplo, almidones de patata adecuados, tales como almidones de patata cerosos, que se extraen preferiblemente de patatas sustancialmente libres de amilosa, que o bien se cultivan de la manera tradicional, por ejemplo la variedad natural Eliane, o bien variedades de patata de amilopectina modificadas genéticamente, y almidones de variedades cerosas de cereales, tal como maíz céreo o arroz glutinoso.

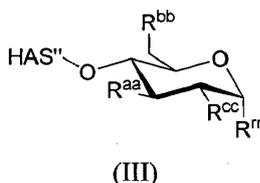
Generalmente, el hidroxialquilalmidón se prepara rompiendo los granos de almidón y escindiendo las macromoléculas para obtener moléculas que tienen un tamaño deseado. La escisión puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante degradación enzimática, como por ejemplo usando alfa-amilasa y/o beta-amilasa, y/o por medio de hidrólisis ácida. La purificación de las fracciones deseadas puede llevarse a cabo, por ejemplo, por medio de ultrafiltración, usando membranas que tienen un límite de corte adecuado, que permiten la separación, por ejemplo, de subproductos de bajo peso molecular que tienen un peso molecular de hasta 5000 Da o hasta 1000 Da. Dos o más etapas de escisión puede llevarse a cabo en serie, con la posibilidad en cada fase de usar la misma o diferentes tecnologías de escisión. Tras cada fase de escisión, el producto obtenido puede purificarse. El producto obtenido en última instancia puede aislarse, tal como por ejemplo mediante liofilización.

Basándose en las fracciones de almidón así obtenidas, el hidroxialquilalmidón se prepara mediante la eterificación de grupos hidroxilo. En general, todas las reacciones conocidas de la eterificación de alcoholes de bajo peso molecular pueden completarse, tal como reacciones sin catalizador o con catalizadores básicos. Los métodos preferidos en procesos técnicos incluyen la adición Michael de olefinas activadas, la síntesis de Williams con

sustitución nucleofílica de compuestos que contienen halógeno alifático, o la reacción con oxiranos, también conocidos como epóxidos.

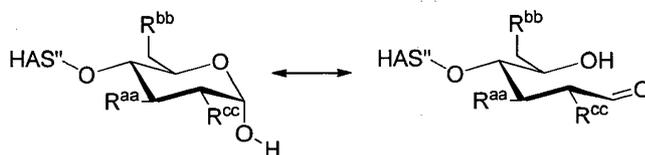
5 En cuanto a la preparación de hidroxialquilalmidón, más particularmente de hidroxietilalmidón, se hace referencia, por ejemplo, a Sommermeyer *et al.*, *Chromatographia*, 25, 1988, págs. 167-168; C. Jungheinrich *et al.*, *Clin. Pharmacokin.*, 44 (7), 2005, págs. 681-699; J.-M. Mishler IV, *Pharmacology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

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

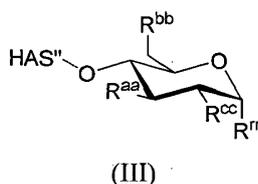


15 en la que la estructura de anillo representada es una unidad de sacárido o bien terminal o bien no terminal, que puede ser una unidad de anhidroglucosa tal como se describe por separado en esta solicitud, de la molécula de HAS y en la que HAS'' es un resto, es decir una parte residual de la molécula de hidroxialquilalmidón, formando dicha parte 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 global. En la fórmula (III), R<sup>aa</sup>, R<sup>bb</sup> y R<sup>cc</sup> son independientemente entre sí hidroxilo, un grupo hidroxialquilo lineal o ramificado o -O-HAS''.

20 El residuo R<sup>rr</sup> es -O-HAS'' en el caso en el que la estructura de anillo representada sea una unidad de sacárido no terminal de la molécula de HAS. En el caso en el que la estructura de anillo representada sea una unidad de sacárido terminal de la molécula de HAS, R<sup>rr</sup> es -OH, y la fórmula (III) muestra esta unidad de sacárido terminal en su forma de hemiacetal. Esta forma de hemiacetal, que depende por ejemplo del disolvente, puede estar en equilibrio con la forma de aldehído libre tal como se muestra en el esquema a continuación:

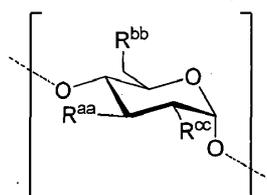


30 El término O-HAS'' tal como se usa en el contexto del residuo R'' tal como se describió anteriormente es, además del resto HAS'' mostrado en el lado izquierdo de la fórmula (III), un resto adicional de la molécula de HAS que está enlazado como residuo R'' a la estructura de anillo representada de fórmula (III)



35 y forma, junto con el residuo HAS'' mostrado en el lado izquierdo de la fórmula (III) y la estructura de anillo representada, la molécula de HAS global.

40 Cada resto HAS'' comentado anteriormente comprende, preferiblemente consiste esencialmente en – además de las unidades de sacárido terminales – una o más unidades de repetición según la fórmula (IIIa)

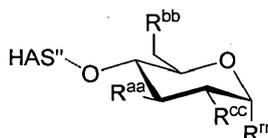


(IIIa)

5 Según la presente invención, la molécula de HAS mostrada en la fórmula (III) o bien es lineal o bien comprende al menos un punto de ramificación, dependiendo de si al menos uno de los residuos  $R^{aa}$ ,  $R^{bb}$  y  $R^{cc}$  de una unidad de sacárido dada comprende todavía un resto adicional -O-HAS". Si ninguno de los  $R^{aa}$ ,  $R^{bb}$  y  $R^{cc}$  de una unidad de sacárido dada comprende todavía un resto adicional -O-HAS", además del HAS" mostrado en el lazo izquierdo de la fórmula (III), y opcionalmente además del HAS" contenido en  $R^{rr}$ , la molécula de HAS es lineal.

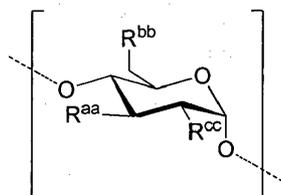
10 También es concebible un hidroxialquilalmidón que comprende dos o más grupos hidroxialquilo diferente. El al menos un grupo hidroxialquilo comprendido en el hidroxialquilalmidón puede contener uno o más, en particular dos o más, grupos hidroxilo. Según una realización preferida, el al menos un grupo hidroxialquilo contiene solo un grupo hidroxilo.

15 Según la presente invención, se da a conocer un hidroxialquilalmidón (HAS) según la fórmula mencionada anteriormente (III)



(III)

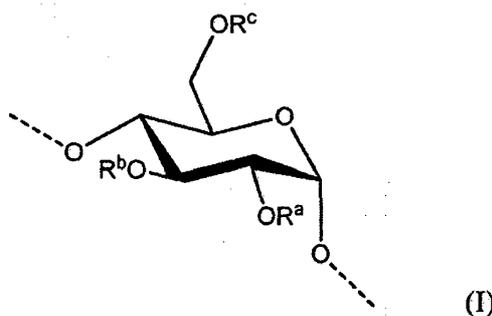
20 para el tratamiento del cáncer. Las unidades de sacárido comprendidas en HAS", además de las unidades de sacárido terminales, pueden ser iguales o diferentes, y tienen preferiblemente la estructura según la fórmula (IIIa)



(IIIa)

25 tal como se mostró anteriormente. Esta unidad también se describe más detalladamente a continuación:

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



(I)

30 En la fórmula (I), los residuos  $R^a$  (-OR<sup>a</sup> se representa como  $R^{cc}$  en la fórmula III),  $R^b$  (-OR<sup>b</sup> se representa como  $R^{aa}$  en la fórmula III) y  $R^c$  (-OR<sup>c</sup> se representa como  $R^{bb}$  en la fórmula III) son independientemente  $[(-CR^iR^k)_y-O]_z-H$ , en la

que  $R^i$  y  $R^k$  son independientemente H o alquilo, preferiblemente alquilo inferior tal como metilo o etilo, preferiblemente H;

5 y es un número entero desde 0 hasta 6, preferiblemente desde 2 hasta 4, tal como 0, 1, 2, 3, 4, más preferiblemente 2 o 3, más preferiblemente 2;

z es un número entero desde 0 hasta 20, preferiblemente desde 0 hasta 10, más preferiblemente desde 0 hasta 6, más preferiblemente desde 0 hasta 4, tal como 0, 1, 2, 3, 4, con la condición de que en el caso de que y sea 0, z es igualmente 0.

10 Si hay un sitio de ramificación de la macromolécula ubicado en la molécula de glucosa, sin embargo,  $R^c$  también puede ser una cadena adicional de moléculas de glucosa, tales como, por ejemplo,  $(\text{Glc-1,4-Glc})_n\text{-Glc}$ , en la que n puede tener un valor desde 0 hasta 20. Las unidades de anhidroglucosa en una cadena lateral de este tipo también puede estar sustituida, como la cadena identificada inicialmente.

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

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

35 Además, siempre que la alquilación se lleva a cabo usando epóxidos se forma una forma adicional 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 su lugar en C<sup>2</sup>, es decir el segundo átomo de C, contando desde al anillo. Tras una propilación por medio del epóxido 1,2-epoxipropano, al menos uno de los residuos  $R^a$  o  $R^b$  o  $R^c$  tendrá el siguiente aspecto, por ejemplo:  $(\text{C}^1\text{R}^i\text{R}^k\text{-C}^2\text{R}_j(\text{OH})\text{-C}^3\text{R}^i\text{R}^k\text{H})$ . Tras la propilación por medio de un 1,2-epoxipropano no sustituido, en otras palabras con metiloxirano ("óxido de propileno"),  $R^i$  y  $R^k$  son cada uno H.

40 En una realización preferida, el hidroxialquilalmidón es un hidroxietilalmidón puro, en este caso un respectivo residuo  $R^a$  o  $R^b$  o  $R^c$  con un índice z mayor que 0 tiene un índice y que es 2, y tanto  $R^i$  como  $R^k$  son H. Dado que puede producirse una hidroxietilación múltiple durante la preparación, el índice z puede ser mayor que 1, tal como 2, 3 o más. 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  $R^i$  y  $R^k$  son ambos H en un respectivo residuo  $R^a$  (o  $R^b$  o  $R^c$ ), que es, por consiguiente,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ .

50 También es posible que se usen diferentes agentes alquilantes (alquilación mixta), lo que significa que  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  deben representarse alternativamente de tal manera que y puede tener diferentes valores - por consiguiente, 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 haber una cadena lateral en la que el valor y puede tener diferentes valores, por ejemplo 2 o 3.

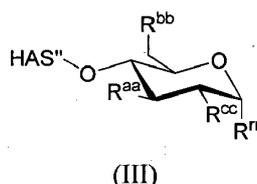
La alquilación mixta con epóxidos también pueda dar como resultado la posible presencia de unidades estructurales de la forma  $[(-\text{CR}^i\text{R}^k)_y\text{-O}]_z\text{-H}$  y de la forma  $[-\text{C}^1\text{R}^i\text{R}^k\text{-C}^2\text{R}_j(\text{C}^3\text{R}^i\text{R}^k\text{H})\text{-O}]_z\text{-H}$  en uno o varios residuos  $R^a$ ,  $R^b$  o  $R^c$  en diferentes números.

60 Además, el polímero de glucosa también puede estar sustituido con un residuo tioalquilo. En principio, por tanto, también es posible que las realizaciones descritas anteriormente existan con un átomo de azufre en lugar de un átomo de oxígeno en la cadena lateral sustituida. En este caso, al menos uno de los residuos  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  puede ser  $[-(-\text{CR}^i\text{R}^k)_y\text{-S}]_z\text{-H}$  o  $[-\text{C}^1\text{R}^i\text{R}^k\text{-C}^2\text{R}_j(\text{C}^3\text{R}^i\text{R}^k\text{H})\text{-S}]_z\text{-H}$ . Según la invención, se dan a conocer igualmente 65 tiohidroxialquilalmidones de esta clase para el tratamiento del 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 enero de 2012, documento WO2012/004005 (PCT/EP2011/003458); en particular, se hace referencia a los procesos de preparación en las páginas 245-252 (empezando con "1.3. Special Procedures" hasta e incluyendo "1.4.9. General procedure for the synthesis of SH-HES using sodium sulfide as nucleophile") y, cuando sea necesario para su comprensión, a las tablas asociadas 6 a 9 en las páginas 259-263.

En una realización preferida, el hidroxialquilalmidón según la invención es hidroxietilalmidón, hidroxipropilalmidón o hidroxibutilalmidón, prefiriéndose particularmente hidroxietilalmidón.

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



en la que  $R^{aa}$ ,  $R^{bb}$  y  $R^{cc}$  se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en  $-O-HES''$ , y  $-[O-CH_2-CH_2]_s-OH$ , en la que  $s$  está en el intervalo de desde 0 hasta 4 y en la que  $HAS''$ , es el resto del hidroxietilalmidón y se abrevia con  $HES''$ . El residuo  $R^{rr}$  es o bien  $-O-HES''$  o bien, en el caso en el que la fórmula (III) muestra la unidad de sacárido terminal de HES,  $R^{rr}$  es  $-OH$ .

Como polímero, y debido a los procesos de preparación, el hidroxialquilalmidón es un compuesto polidisperso en el que las moléculas hidroxialquilalmidón individuales pueden diferir con respecto al grado de polimerización, el número y el patrón de los sitios de ramificación, y el patrón de sustitución, es decir el número y/o los sitios de los grupos hidroxialquilo. Por tanto, el hidroxialquilalmidón se caracteriza habitualmente por parámetros promediados estadísticamente. Estos son, generalmente, el peso molecular promedio y parámetros que caracterizan el patrón de sustitución. Los últimos parámetros se identifican normalmente como el grado de sustitución (DS), la sustitución molecular (MS) y la relación C2/C6, es decir 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, o la relación de  $M_w$  con respecto a  $M_n$  ( $M_w/M_n$ ), que se denomina habitualmente PDI (índice de polidispersidad) y caracteriza la extensión 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 se omite habitualmente 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 o bien se refiere a la relación de sustituciones en C2 frente a las sustituciones en C6 (relación C2/C6) o bien al PDI.

Hablando en general, hay dos maneras de describir estadísticamente el peso molecular promedio del hidroxialquilalmidón. El primer parámetro es el peso molecular promedio en número, denominado comúnmente  $M_n$ ; 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 de dispersión de luz en múltiples ángulos (GPC/MALLS/RI). Se hace referencia, por ejemplo, a W.-M. Kulicke *et al.*, Starch, 45 (12), 1993, págs. 445-450. Alternativamente, el peso molecular puede determinarse usando FFF-flujo/MALLS, tal como por ejemplo según la Farmacopea Europea 7.0, 01/2011:1785, pág. 984 o por lo demás según B. Wittgren *et al.*, Int. J. Polym. Anal. Charact. 7 (1-2), 2002, págs. 19-40.

En este contexto el peso molecular promedio en número se define mediante 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 tienen una masa molar  $M_i$ .  $\bar{M}_n$  indica que este es un valor promedio, pero la línea normalmente se omite.

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

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

(2)

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

En el contexto de la presente descripción el término “peso molecular medio” se refiere al peso determinado mediante el método MALLS (dispersión de luz láser en múltiples ángulos)-GPC.

- 15 Los hidroxialquilalmidones según la invención tienen un peso molecular medio ( $M_w$  o  $MW$ ) que varía desde tan solo aproximadamente 20 kDa hasta pesos moleculares medios de hasta 1300 kDa.

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

Según la invención, los valores de PDI típicos están en el intervalo de desde 4,0 hasta 1,1.

- 25 El patrón de sustitución puede determinarse cuantitativamente, al menos parcialmente, usando  $^1\text{H}$  RMN o mediante un método más elaborado, por medio de  $^{13}\text{C}$  RMN de alta resolución. Se hace referencia a Y. M. Liu *et al.*, *Chin. Chem. Lett.* 13 (11), 2002, págs. 1097-1099, y a W.-M. Kulicke *et al.*, *Starch*, 45 (12), 1993, págs. 445-450. En general, hay tres parámetros habituales que describen el grado de sustitución de hidroxialquilalmidón.

- 30 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.

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

- El segundo parámetro, que se identifica normalmente como “MS” (sustitución molecular), describe la relación del número de residuos 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 en la molécula.

- 40 Asumiendo que la alquilación da como resultado la adición de una única unidad de alquilo por función hidroxilo, el grado de sustitución molar indica en qué proporción de las tres unidades de hidroxilo las unidades de glucosa en la molécula de almidón se han sustituido o reemplazado por unidades de hidroxialquilo. En el presente documento, un grado de sustitución de 1 equivale a un 100% de sustitución de uno de los tres grupos hidroxilo libres. Por tanto, teóricamente el intervalo de sustitución puede variar desde 0,1 hasta 3, indicando tres que las tres unidades de hidroxilo estarían sustituidas al 100%. Hay varios tipos diferentes de HAS en el mercado, y sus grados de sustitución varían desde 0,3 hasta 2.

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

- 55 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, puede influirse en la relación C2/C6 por medio de la

cantidad de base usada para la reacción de hidroxialquilación. Hablando en general, cuanto mayor sea la concentración de base, mayor será el número de grupos hidroxilo que se hidroxialquilan en la posición C6.

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

10 Por tanto, diversos tipos de hidroxialquil- e hidroxietilalmidón se describen habitualmente mediante una declaración 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).

15 La presente invención proporciona un agente terapéutico activo fundamentalmente nuevo para el tratamiento del cáncer, que reduce los efectos secundarios problemáticos asociados con la administración de agentes terapéuticos contra el cáncer, especialmente de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena, solos. En particular, los efectos secundarios tóxicos asociados con la administración de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena, indicados mediante una pérdida de peso corporal, como respuesta al tratamiento drástico con agentes tóxicos para las células, pueden reducirse cuando se trata el cáncer con una terapia de combinación y reduciendo de ese modo las tasas de crecimiento tumoral con almidón hidroxialquilado (HAS), al tiempo que también se trata al paciente con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena, pero preferiblemente con una dosificación reducida de la misma.

25 Por tanto, la presente invención se refiere a una terapia de combinación en la que se administra HAS para el tratamiento del cáncer como primer medicamento, o bien se administra antes o después de la administración del segundo medicamento, que se caracteriza por ser un compuesto terapéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas anticancerígenas. En una realización adicional, la invención se refiere a un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende HAS según la invención para el tratamiento del cáncer y una segunda composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos terapéuticamente activos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena. En una realización adicional la invención se refiere a métodos de tratamiento del cáncer que comprenden la administración de HAS según la invención.

35 Se encontró inesperadamente que la administración combinada de HAS y un compuesto terapéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena a mamíferos en los que se había implantado tejido tumoral, y que por tanto sufrían de cáncer, alivió sus síntomas y dio como resultado una reducción del crecimiento más significativa del tumor, al tiempo que no afectaba negativamente a su salud o peso corporal cuando se administraban además de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena, que cuando estos se administraban solos.

45 Sin pretender restringirse a ninguna teoría, puede suceder que los almidones hidroxialquilados afecten a la angiogénesis del tumor e inhiban su crecimiento adicional 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 creciente de capilares, que proporcionan oxígeno y nutrientes. Para crecer, un tumor requiere la nueva formación de vasos sanguíneos. Sin la capacidad de generar nuevos vasos sanguíneos para proporcionar nutrientes, las neoplasias no angiogénicas siguen siendo de un tamaño clínicamente irrelevante y no provocan síntomas, las células cancerosas no pueden invadir el tejido cercano, moverse por el cuerpo ni formar nuevas colonias de células cancerosas, denominadas metástasis. Al inhibir la angiogénesis se consigue la latencia del tumor. Por tanto, las terapias antiangiogénicas intentan bloquear o reducir la circulación sanguínea del tumor bloqueando o reduciendo su formación de vasos sanguíneos. Es posible que la sustancia polimérica del HAS bloquee los vasos sanguíneos recién formados y de ese modo obstaculice el crecimiento del tumor y la progresión del cáncer.

55 Ventajosamente, el hidroxialquilalmidón o la composición farmacéutica que comprende dicho hidroxialquilalmidón no es tóxica y apenas desencadena ningún efecto secundario cuando se administra por vía intravenosa, lo que es de gran ventaja en comparación con un agente citotóxico. Por tanto, cuando la dosificación máxima de un agente citotóxico convencional está limitada gravemente por sus efectos secundarios tóxicos, un paciente puede recibir dosis repetidas o una infusión continua de hidroxietilalmidones diariamente además de su tratamiento con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena. De manera ideal, la dosificación de estos uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena, puede reducirse debido al efecto terapéutico del HAS administrado.

65 En una realización preferida de la invención el sujeto tratado o que necesita tratamiento ya recibe un agente citotóxico o terapia convencional similar, y recibe hidroxialquilalmidón según la invención como tratamiento

secundario. Este puede o bien administrarse en paralelo al tratamiento convencional o bien alternarse con el tratamiento convencional, que puede comprender quimioterapia o radioterapia. Puede recomendarse tratar al sujeto que lo necesita con HAS para la inhibición de cáncer siempre que el sujeto requiera una pausa de agentes quimioterápicos debido a los efectos secundarios graves provocados por el tratamiento convencional.

5 Se prefiere que el hidroxialquilalmidón que se usa en una terapia de combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena tenga un peso molecular medio MW de más de 20 kDa, preferiblemente más de 40 kDa, e incluso más preferiblemente un MW de más de 65 kDa. Preferiblemente, el MW tampoco es superior a 1300 kDa. Más preferiblemente, el MW está en el intervalo de desde 75 hasta 1200 kDa, y más preferiblemente en el intervalo de desde 90 hasta 800 kDa.

15 En una realización, el hidroxialquilalmidón (HAS) según la invención tiene un grado de sustitución molar MS del HAS en el intervalo de desde 0,1 hasta 1,5. Realizaciones preferidas comprenden intervalos particulares de valores de sustituciones molares de 0,15 a 1,5, de 0,2 a 1,5, de 0,3 a 1,5, de 0,4 a 1,5, de 0,5 a 1,5, de 0,6 a 1,5, de 0,7 a 1,5, de 0,75 a 1,5, más preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 1,3, de 0,1 a 1,0, de 0,1 a 0,8, de 0,1 a 0,6 y de 0,1 a 0,5 y también preferiblemente en el intervalo de desde 0,90 hasta 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 desde 0,1 hasta 1,0, más preferiblemente desde 0,1 hasta 0,6, más preferiblemente desde 0,25 hasta 0,55.

20 Según una realización especialmente preferida, el derivado de hidroxialquilalmidón tiene un peso molecular medio MW en el intervalo de desde 80 hasta 1200 kDa y una MS en el intervalo de desde 0,1 hasta 1,5. Realizaciones preferidas comprenden intervalos particulares de valores de sustituciones molares de 0,15 a 1,45, de 0,3 a 1,45, de 0,45 a 1,45, de 0,6 a 1,45, de 0,7 a 1,45, de 0,75 a 1,45, más preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 0,5 y preferiblemente en el intervalo de desde 0,90 hasta 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, más preferiblemente una sustitución molar MS en el intervalo de desde 0,1 hasta 1,30, o de 0,1 a 0,5.

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

35 En una realización la relación C2/C6 de HAS está en el intervalo de desde 0,5 hasta 20, más preferiblemente en el intervalo de desde 2 hasta 20, 18, de 2 a 17, de 2 a 14, de 2 a 12, de 2 a 10, de 2 a 8, de 2 a 6, de 2 a 5, o de 2 a 4. En otra realización preferida dicha sustitución C2/C6 está en el intervalo de desde 4 hasta 12, de 6 a 12, de 7 a 12, o preferiblemente en el intervalo de desde 7 hasta 10, más preferiblemente en el intervalo de desde 8 hasta 9. En otra realización preferida dicha sustitución C2/C6 está en el intervalo de desde 4 hasta 6, más preferiblemente es 5,7.

40 En una realización preferida, el índice de polidispersión PDI está en el intervalo de desde 1,1 hasta 4,0, más preferiblemente en el intervalo de desde 1,1 hasta 3,5, de 1,1 a 3, de 1,1 a 2,5, de 1,1 a 2, de 1,1 a 1,5, de 1,1 a 1,4, de 1,1 a 1,3 y de 1,1 a 1,2. En otra realización preferida, el PDI está en el intervalo de desde 1,2 hasta 4, de 1,35 a 4, de 1,5 a 4, de 1,7 a 4, de 1,8 a 4, de 1,9 a 4, de 2 a 4, de 2,5 a 4 o de 2 a 4, o de 1,4 a 3,0.

45 Se considera que todos estos intervalos comprenden valores que difieren de los números precisos facilitados en aproximadamente un décimo de su valor numérico.

Preferiblemente, el hidroxialquilalmidón según la invención, en particular el hidroxietilalmidón, tal como se describió anteriormente, tiene un peso molecular medio MW (media de peso) por encima del umbral renal.

50 En otra realización preferida, el hidroxialquilalmidón según la invención, en particular el hidroxietilalmidón, tal como se describió anteriormente, tiene un peso molecular medio MW (media de peso) por debajo del umbral renal.

55 El umbral renal se determina según el método descrito por Waitzinger *et al.* (Clin. Drug Invest. 1998; 16: 151-160) y revisado por Jungheinrich *et al.* (Clin. Pharmacokin. 2006; 44(7): 681-699). Preferiblemente, se indica que el umbral renal significa un peso molecular MW igual o superior a 40 kDa, o 45 kDa o 60 kDa o 65kDa.

60 A continuación, se describen más detalladamente estructuras de hidroxialquilalmidón, que comprenden varias realizaciones preferidas diferentes de la clase descrita de HAS, que se usa en una terapia de combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena.

65 En una realización preferida, el almidón hidroxialquilado es un almidón hidroxietilado conocido con el nombre "HES 130/0,4". A pesar del nombre "HES 130/0,4", es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 105 kDa, según el método de medición y calibración convencional descrito en la Farmacopea Europea 7.0, 01/2011:1785, pág. 984, con un grado de sustitución molar de 0,38--0,45, un grado de sustitución molar medio de 0,42. Su relación C2/C6 es de entre 8,0 y 12,0. Su PDI es de aproximadamente 2, es decir entre 1,7 y 2,3. Está disponible

comercialmente, por ejemplo, como una disolución al 10% en disolución de NaCl al 0,9%, con el nombre comercial registrado Voluven®. La diferencia entre el valor del MW 130 de la especificación conocida públicamente de “HES 130/0,4” y la especificación modificada para HES 105/0,4 resulta de un cambio en el método de calibración usado para determinar el Mw de HAS. Mientras que anteriormente la determinación se realizó según Sommermeyer *et al.* (Krankenhauspharmazie, 8, 1987, 08, pág. 271-278), el valor modificado (Mw 105) se ha determinado según la calibración tal como se describe en la Farmacopea Europea 7.0, 01/2011:1785, pág. 984. La diferencia en el método es el valor del valor de dispersión de luz dn/dc, usándose en el método de Sommermeyer un valor dn/dc de 0,135, este valor cambió a 0,147+/-0,001 en el “método de la Farmacopea”.

Otra 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, pág. 984; y un grado de sustitución molar de 1,0±0,05. Su relación C2/C6 es de 5,0 - 6,0 o preferiblemente de 5,7 y el PDI es de 1,3±0,1.

A menudo, el nombre indicado entre paréntesis, tal como “HES 200/0,5”, se refiere a la medición antigua, pero se explica en el presente documento que los valores de Mw se generarán si se miden según la Farmacopea Europea (tal como se citó anteriormente). Los valores de Mw en la solicitud (que no forman parte del nombre) se refieren a los determinados según la Farmacopea Europea 7.0, 01/2011:1785, pág. 984 con el método de calibración definido en la misma usando un valor dn/dc de 0,147-0,149, a menos que se mencione específicamente lo contrario.

Es otra preferida especialmente realización según la invención en la que dicho “HES 100/1,0/1,3” se especifica adicionalmente mediante una o más de las propiedades enumeradas en la tabla 1 especificando el lote de “HES 100/1,0/1,3”.

Tabla 1:

Parámetro de prueba	Propiedades medidas de “HES 100/1,0/1,3” usado en el ejemplo 2
Aspecto	sólido
Color	amarillento
Absorción 400 nm/1 cm	0,007
Mw	84 kDa +/- 8,4 kDa
Mw de la fracción del 10% más pequeña	31.700 Da
Mw de la fracción del 10% más grande	177.567 Da
Mn	64.883 Da
Mw/Mn (PDI)	1,29
MS	0,99
C2/C6	5,7

Otro lote de un denominado “HES 100/1,0/1,3” se ha caracterizado tal como se muestra en esta tabla 2:

Tabla 2:

Parámetro de prueba	Propiedades medidas de “HES 100/1,0/1,3” usado en el ejemplo 5
Aspecto	Sólido
Color	Amarillento
Absorción 400 nm/1 cm	0,007
Mw	78,4 kDa
Mw de la fracción del 10% más pequeña	24.977 Da
Mw de la fracción del 10% más grande	178.700 Da

Parámetro de prueba	Propiedades medidas de "HES 100/1,0/1,3" usado en el ejemplo 5
Mn	55.993 Da
Mw/Mn (PDI)	1,40
MS	1,02
C2/C6	5,6

- 5 Otra realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 70/0,4/1,8" para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita. 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.
- 10 Otra realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 70/0,5" para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 70 kDa, un grado de sustitución molar de 0,5.
- 15 Otra realización es un almidón hidroxietilado denominado "HES 100/0,1/2,0" para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita. 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.
- 20 Otra realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 100/0,7/1,3" para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita. 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.
- 25 Otra realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 100/1,0/1,1" para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita. 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.
- 30 Otra realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 150/0,7/1,3" para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita. 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.
- 35 Otra realización es un almidón hidroxietilado conocido como "Viastarch" con un peso molecular medio de: Mw 150--300 kDa, un grado de sustitución molar de MS 0,40--0,50, caracterizado adicionalmente por un Mw de la fracción del 10% más pequeña  $\geq 25$  kDa, Mw de la fracción del 10% más grande  $\leq 2000$  kDa, que también puede denominarse "HES 180/0,45", para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita.
- 40 Otra realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 200/0,5" para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 200 kDa, caracterizado adicionalmente por un Mw 170-290, y de un grado de sustitución molar de 0,43 a 0,55. Este HES puede caracterizarse adicionalmente por un Mw de la fracción del 10% más pequeña  $>15$  kDa, y un Mw de la fracción del 10% más grande  $<600$  kDa.
- 45 Otra realización es un almidón hidroxietilado conocido como "Pentastarch" con un peso molecular medio de: Mw 200-300 kDa, y una MS de 0,40-0,50; caracterizado adicionalmente por un Mw de la fracción del 10% más pequeña  $\geq 15$  kDa, un Mw de la fracción del 10% más grande  $\leq 1500$  kDa, que puede denominarse "HES 250/0,45", para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita.
- 50 Otra realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 300/1,0/1,3" para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 250+/-17 kDa (o 300 kDa según Sommermeyer *et al.*), un grado de sustitución molar de 1,0+/-0,05 y un PDI de 1,3+/-0,1.

Otra realización es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 300 kDa, un grado de sustitución Ds de menos de 0,4 tal como se describe en el documento WO 00/48637, para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita.

5 Otra realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 450/0,7" para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita. 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 pequeña  $\geq 25$  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).

10 Otra realización es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 500 kDa según el método al que se hace referencia en 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 estadounidense 5.502.043 "Use of hydroxyethyl starch for improvement of microcirculation" concedida a Weidler *et al.*, en el ejemplo 3, para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita.

15 Otra 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 y según la patente europea EP1732953B (reivindicación 1), para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita.

20 Otra realización es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 600 kDa y un grado de sustitución molar de 0,5 descrito en y según la patente europea EP0402724B de Fresenius AG para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita.

25 Otra realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 700/0,5/2,5" para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 600+/-40 kDa (o 700 kDa según Sommermeyer *et al.*), un grado de sustitución molar de 0,5+/-0,05 y un PDI de 2,5.

30 Otra realización es un almidón hidroxietilado conocido como "Hetastarch", con un peso molecular medio de: Mw 550--800 kDa, una MS de 0,70--0,80, un Mw de la fracción del 10% más pequeña  $\geq 13$  kDa, un Mw de la fracción del 10% más grande  $\leq 4000$  kDa; que puede describirse como "HES 700/0,7" para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita.

35 Otra realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 700/0,7/2,0" para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 600+/-40 kDa (o 700 kDa según Sommermeyer *et al.*), un grado de sustitución molar de 0,7+/-0,05 y un PDI de 2,0.

40 Otra realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 700/1,0/1,5" para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 600+/-40 kDa (o 700 kDa según Sommermeyer *et al.*), un grado de sustitución molar de 1,0+/-0,05 y un PDI de 1,5.

45 Otra realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 700/1,3/1,5" para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 600+/-40 kDa (o 700 kDa según Sommermeyer *et al.*), un grado de sustitución molar de 1,3+/-0,05 y un PDI de 1,6+/-0,1.

50 Otra realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 60/1,3/1,3" para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita. Este es un hidroxietilalmidón con un peso molecular medio de 50+/-5 kDa (o 60 kDa según Sommermeyer *et al.*), un grado de sustitución molar de 1,3+/-0,05 y un PDI de 1,3+/-0,1.

Otra realización es un almidón hidroxietilado de un peso molecular medio Mw de 1000 kDa y un grado de sustitución Ds de entre 4 y 10, tal como se describe en patente estadounidense 6.680.305, para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita.

55 Otra 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 del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita. Preferiblemente tiene una MS de 0,55-0,61. Preferiblemente tiene un PDI de 2,3 +/-0,1.

60 Otra realización es un almidón hidroxietilado conocido de un peso molecular medio Mw de 70 kDa y una relación C2/C6 de entre 2 y 8 tal como se describe en y según A.N.Belder y B.Norman en Carbohydrate Research, vol. 10, 1969, pág. 391-394 para el tratamiento del cáncer cuando se usa en la terapia de combinación descrita.

65 El método de tratamiento de un sujeto que sufre de un tumor con una combinación de HAS y uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena es una realización preferida de la invención. Se prefiere que el método comprenda una etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho HAS a dicho sujeto y una etapa de

5 administrar uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena. El compuesto se seleccionará según las necesidades médicas y la práctica y rutina clínicas, dependiendo del tumor presentado. Preferiblemente, la dosificación del uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena se reduce en el método de tratamiento en comparación con la administración del compuesto solo.

10 Otra realización preferida es el kit tal como se describió anteriormente, en el que la composición farmacéutica que comprende HAS se caracteriza por ser terapéuticamente activa en la reducción de la tasa de crecimiento tumoral. Se prefiere que el HAS sea el único principio terapéuticamente activo en esta composición farmacéutica, que forma parte del kit.

15 Es una realización preferida en la que la actividad terapéutica del HAS da como resultado un efecto inhibitor sobre la actividad proliferativa de las células tumorales, en la que el HAS reduce la tasa de proliferación de células tumorales. Esto se basa en las observaciones que se hicieron cuando se comparó el tejido tumoral de ratones tratados y sin tratar.

20 Tras sacrificar los ratones en estudios de tratamiento tal como se describe, por ejemplo, en el ejemplo 1, se extirpó el tejido tumoral del cadáver y se realizó un análisis para comparar el efecto del HES administrado a ratones con tumor sobre la necrosis intratumoral, el número de figuras mitóticas, el índice Ki67 y la intensidad de tinción de CD31 en un modelo de tumor murino.

25 Se han analizado 48 preparaciones de tumor diferentes con una prueba convencional basada en la tinción de células positivas para KI. Además, se ha realizado una "tinción de CD31" para determinar la densidad del estroma tumoral. Debido a dificultades técnicas solo pudo analizarse un conjunto limitado de muestras con la última tinción, pero en todas las muestras sometidas a prueba la densidad parecía ser similar.

30 En resumen, la comparación de tejidos tumorales del grupo A, de ratones tratados con solución salina sola, con el grupo V, de ratones tratados con Voluven al 10%, reveló un número disminuido de figuras mitóticas en el grupo V, lo que es indicativo de una actividad proliferativa disminuida de células tumorales en el grupo V. Los tumores del grupo V también contenían ligeramente más necrosis que los tumores del grupo A. No se identificó ninguna diferencia obvia entre el grupo A y V usando un índice Ki67 semicuantitativo para analizar el porcentaje de células tumorales proliferativas y una tinción de CD31 para analizar la densidad de vasos intratumorales.

35 Por tanto, pudo mostrarse que las disoluciones de HAS tienen un efecto directo sobre la tasa de proliferación de células tumorales, que está reducida en células de tejido tumoral tratado con HAS, mientras que el tratamiento con las disoluciones de HAS no afecta a las células que proliferan normalmente en tejidos sanos.

40 Por tanto, sin restringirse a una teoría, se asume que el tratamiento con HAS da como resultado una reducción de la tasa de crecimiento tumoral mediante la inhibición o deceleración de la tasa de proliferación celular de células tumorales, lo que está provocado por un número reducido de células tumorales en mitosis (que se refiere a un número reducido de células tumorales que se duplican). Los datos indican que la actividad mitótica de las células tumorales está reducida.

45 Es una realización de la invención en la que el HAS usado en la terapia de combinación tal como se describió anteriormente es terapéuticamente activo en la reducción de la tasa de crecimiento tumoral reduciendo o inhibición de la tasa de proliferación o detención del ciclo mitótico de células tumorales o células que proliferan sin control fisiológico.

50 Es otra realización de la invención en la que el HAS usado en la terapia de combinación tal como se describió anteriormente es terapéuticamente activo en la reducción de la tasa de crecimiento tumoral deteniendo las células tumorales en el ciclo mitótico.

55 Pudo mostrarse que las disoluciones de HAS tienen un efecto directo sobre la tasa de proliferación de células tumorales, mientras que puede asumirse que el tratamiento con las disoluciones de HAS no afecta a las células que proliferan normalmente en tejidos sanos.

60 En una realización preferida según la invención, el cáncer se selecciona del grupo de tumores sólidos que surgen en tejidos sólidos u órganos.

65 En una realización preferida según la invención, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer biliar, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal, melanoma maligno, mesotelioma, mieloma, cáncer pancreático, cáncer de próstata, sarcoma, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas.

Se prefiere especialmente que el cáncer se seleccione del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, y cáncer de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas.

5 En una realización de la invención, el cáncer es cáncer de mama.

En una realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal y cáncer de riñón.

10 En una realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En una realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata y cáncer renal.

15 En una realización, el cáncer es cáncer de cuello uterino.

En una realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer pancreático y cáncer biliar.

En una realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en sarcoma, mesotelioma y melanoma maligno.

20 En una realización según la invención, el tumor se ha provocado por un cáncer de próstata.

En otra realización preferida según la invención, el tumor se ha provocado por un cáncer seleccionado del grupo que consiste en carcinomas. Se prefiere especialmente que el tumor se haya provocado por un carcinoma de próstata, un carcinoma de mama, un carcinoma de pulmón o un carcinoma renal.

25 Se prefiere especialmente que dichos carcinomas se seleccionen del grupo que consiste en carcinoma de piel, de pulmón, de colon, melanoma y ovárico.

30 En otra realización preferida de la invención, el tumor está asociado con un cáncer seleccionado del grupo que consiste en sarcoma.

En otra realización preferida de la invención, el tumor está asociado con un cáncer seleccionado del grupo que consiste en tipos de cáncer que surgen en los tejidos del cerebro y la médula espinal.

35 Se prefiere especialmente que el tumor que se trata con la terapia de combinación sea un "tumor de crecimiento rápido".

40 El término "tumor de crecimiento rápido" se caracteriza por mostrar un tiempo de duplicación del volumen tumoral en un modelo de ratón de menos de o igual a 4 días. El tiempo de duplicación del volumen tumoral (DT) se define como el intervalo de tiempo (en días) requerido para que un grupo de ratones alcance una mediana de RTV (volumen de tumor relativo) del 200% del volumen de tumor inicial (normalmente de 100-200 mm<sup>3</sup>). El tiempo de duplicación del volumen tumoral es un parámetro establecido para la cuantificación de la proliferación del tumor. El tiempo de duplicación del volumen tumoral para un tumor dado puede variar en cierta medida entre experimentos, por lo que un tumor se clasifica como de crecimiento rápido cuando tiene una mediana de tiempo de duplicación (en un modelo de ratón) de entre 1 y 4 (+/-0,4) días. Un tumor se clasifica como de crecimiento lento cuando tiene una mediana de tiempo de duplicación (en un modelo de ratón) de más de 6 (+/-0,6) días. Un ejemplo de un tumor de crecimiento rápido es el tejido tumoral caracterizado como LXF 397.

50 Se prefiere especialmente que el tumor se seleccione del grupo de tumores de crecimiento rápido de tumores sólidos que surgen en tejidos sólidos u órganos.

Se prefiere más que el tumor se seleccione de los grupos de carcinomas de crecimiento rápido.

55 Se prefiere incluso más que el tumor de crecimiento rápido se derive de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer biliar, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal, melanoma maligno, mesotelioma, mieloma, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer renal, sarcoma, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas.

60 En una realización, el efecto terapéutico de HAS administrado en combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena, se caracteriza adicionalmente como un tratamiento del cáncer, en el que se muestran efectos secundarios significativamente menos tóxicos para el paciente tratado que cuando se administran uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena solos. Por tanto, el efecto del tratamiento de combinación según la invención es reducir la tasa de crecimiento tumoral, al tiempo que no se provoca una disminución grave del estado de salud general.

65

Otra realización preferida de la presente invención pertenece al uso del hidroxialquilalmidón, o la composición farmacéutica, según la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en el que el hidroxialquilalmidón es el principio terapéuticamente activo, que se administra en combinación con una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena. Esta combinación puede administrarse dentro del mismo día de tratamiento, dentro de la misma hora o con una pausa de tratamiento entremedias, de hasta varios días o semanas.

El orden de estas dos etapas de tratamiento puede ser o bien administrar almidón hidroxialquilado antes de o después de la administración de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena o bien después.

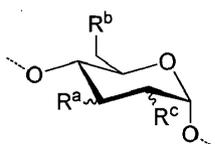
Finalmente, la presente invención también se refiere a un método de tratamiento de un sujeto que lo necesita que comprende dos etapas, una que es la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de hidroxialquilalmidón, como principio terapéuticamente activo, a un sujeto que lo necesita, dando como resultado una parada o inhibición de la progresión del cáncer, preferiblemente dando como resultado un tamaño tumoral reducido o una tasa de crecimiento reducida del tumor y una segunda etapa de administrar uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena con el objetivo de detener o inhibir la progresión del cáncer.

Los métodos de tratamiento según la invención pueden tener como diana todos los tipos de cáncer mencionados en el presente documento, y el HAS administrado puede comprender todos los tipos de HAS, y preferiblemente HES dados a conocer en el presente documento.

Se describen las siguientes realizaciones especialmente preferidas:

1. Un hidroxialquilalmidón (HAS), como compuesto terapéuticamente activo, administrado en combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena para el tratamiento del cáncer, caracterizado como un cáncer que comprende un tumor en crecimiento, dando como resultado la administración de HAS tasas de crecimiento tumoral reducidas, o un hidroxialquilalmidón (HAS), como compuesto terapéuticamente activo, para reducir las tasas de crecimiento tumoral, no administrándose los dos compuestos terapéuticamente activos en una composición farmacéutica, sino preferiblemente en dos.

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



(I)

en la que  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente entre sí 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 la que  $R^w$ ,  $R^x$ ,  $R^y$  y  $R^z$  se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo,

y es un número entero en el intervalo de desde 0 hasta 20, preferiblemente en el intervalo de desde 0 hasta 4, y

x es un número entero en el intervalo de desde 0 hasta 20, preferiblemente en el intervalo de desde 0 hasta 4, y en la que al menos uno de  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  es  $-[O-(CR^wR^x)-(CR^yR^z)]_y-XH$  y en la que X se selecciona del grupo que consiste en  $-S-$ , y  $-O-$ .

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

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

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

## ES 2 698 272 T3

6. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la realización 1, teniendo el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio  $M_w$  de entre 70 y 1200 kDa.
- 5 7. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la realización 1, teniendo el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio  $M_w$  de entre 75 y 800 kDa.
8. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la realización 1, teniendo el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio  $M_w$  de entre 90 y 800 kDa.
- 10 9. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las realizaciones anteriores, teniendo el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio  $M_w$  de entre 100 y 700 kDa.
10. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las realizaciones anteriores, teniendo el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio  $M_w$  de entre 100 y 110 kDa.
- 15 11. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las realizaciones anteriores, teniendo el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio  $M_w$  por encima del umbral renal.
- 20 12. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la realización 1 o 2, teniendo el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio  $M_w$  por debajo del umbral renal.
13. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las realizaciones anteriores, teniendo el hidroxialquilalmidón una sustitución molecular MS de entre 0,1 y 1,5.
- 25 14. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las realizaciones anteriores, teniendo el hidroxialquilalmidón una sustitución molecular MS de entre 0,1 y 1,3.
15. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las realizaciones anteriores, teniendo el hidroxialquilalmidón una sustitución molecular MS de entre 0,1 y 1,1.
- 30 16. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las realizaciones anteriores, teniendo el hidroxialquilalmidón una sustitución molecular MS de entre 0,1 y 0,9.
- 35 17. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las realizaciones anteriores, teniendo el hidroxialquilalmidón una sustitución molecular MS de entre 0,3 y 0,8.
18. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las realizaciones anteriores, teniendo el hidroxialquilalmidón una sustitución molecular MS de entre 0,3 y 0,7.
- 40 19. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la realización 7, teniendo el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio de entre 80 y 230 kDa y una sustitución molecular MS de entre 0,3 y 0,6.
20. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la realización 10, teniendo el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio de 100 a 110 kDa y una sustitución molecular MS de entre 0,3 y 0,5.
- 45 21. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la realización 19, teniendo el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio de entre 150 y 200 kDa y una sustitución molecular MS de entre 0,4 y 0,5.
- 50 22. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la realización 21, teniendo el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio de 105 kDa y una sustitución molecular MS de 0,42.
23. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según la realización 9, teniendo 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 24. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las realizaciones anteriores, siendo el hidroxialquilalmidón hidroxietilalmidón.
25. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las realizaciones anteriores, proporcionándose el HAS como disolución acuosa y llenándose en un recipiente adecuado para uso clínico. Un recipiente preferido para uso clínico es una botella o una bolsa o cualquier otro recipiente hecho de vidrio o tipos de materiales de plástico que están autorizados para la contención de fármacos.
- 60 26. Un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las realizaciones anteriores, estando caracterizado el tratamiento como la inhibición del crecimiento tumoral o la reducción de las tasas de crecimiento tumoral o el tamaño tumoral, consiguiendo de ese modo una reducción de la dosis de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y
- 65

hormonas con actividad anticancerígena, en comparación con la dosis administrada en un tratamiento sin administración de HAS.

- 5 27. Un hidroxialquilalmidón según cualquiera de las realizaciones 1 a 26, seleccionándose el cáncer del grupo que consiste en tumores sólidos, que son tumores que surgen en tejidos sólidos.
- 10 29. Un hidroxialquilalmidón según cualquiera de las realizaciones 1 a 26, seleccionándose el cáncer del grupo que consiste en tipos de cáncer que surgen en la piel o en tejidos que revisten o cubren órganos internos, tales como carcinomas de la piel, pulmón, colon, pancreáticos, ováricos, epiteliales, de células escamosas y basales, melanomas, papilomas y adenomas.
- 15 30. Un hidroxialquilalmidón según cualquiera de las realizaciones 1 a 26, seleccionándose el cáncer del grupo que consiste en cáncer de huesos, cáncer de tejidos blandos, osteosarcoma, sarcoma sinovial, condrosarcoma, liposarcoma, angiosarcoma, rabdosarcoma y fibrosarcoma.
- 20 31. Un hidroxialquilalmidón según cualquiera de las realizaciones 1 a 26, seleccionándose el cáncer del grupo que consiste en tumores cerebrales y de médula espinal, gliomas, meningiomas, adenomas pituitarios, schwannomas vestibulares, linfomas del SNC primarios y tumores neuroectodérmicos.
- 25 32. Un hidroxialquilalmidón según cualquiera de las realizaciones 1 a 26, seleccionándose el cáncer del grupo que consiste en cáncer biliar, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal, melanoma maligno, mesotelioma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer pancreático, cáncer de próstata, sarcoma y cáncer de pulmón de células pequeñas.
- 30 33. Un hidroxialquilalmidón según la realización 32, seleccionándose el cáncer del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas.
- 35 34. Un hidroxialquilalmidón según la realización 32, seleccionándose el cáncer del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas.
- 40 35. Un hidroxialquilalmidón según cualquiera de las realizaciones 27 a 34, caracterizándose el cáncer por un tipo de tumor de crecimiento rápido.
- 45 36. Un hidroxialquilalmidón según cualquiera de las realizaciones 27 a 34, caracterizándose el cáncer por presentar un tipo de tumor, caracterizado por una mediana de tiempo de duplicación de menos de 6 días, preferiblemente de menos de o igual a 4 días, preferiblemente este tiempo de duplicación se determina en un modelo de ratón adecuado para determinar tasas de crecimiento de cáncer, más preferiblemente en un modelo de ratón tal como se describe en los ejemplares.
- 50 37. Un kit que comprende una primera composición farmacéutica que comprende un hidroxialquilalmidón (HAS) según cualquiera de las realizaciones 1 a 26, en el que el HAS es el único componente terapéuticamente activo para el tratamiento del cáncer, caracterizado como reducir la tasa de crecimiento de tumores, y una segunda composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena.
- 55 38. Un kit según la realización 36, comprendiendo la composición farmacéutica un hidroxialquilalmidón (HAS), caracterizado por estar contenido en un recipiente adecuado, hecho preferiblemente de materiales de vidrio o de plástico, preferiblemente el HAS se proporciona en el mismo como disolución acuosa.
- 60 39. Un método de tratamiento de un sujeto que sufre de cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un hidroxialquilalmidón según cualquiera de las realizaciones 1 a 26, en combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena o un kit según la realización 36, inhibiendo de este modo la progresión del cáncer, preferiblemente reduciendo la tasa de crecimiento tumoral, preferiblemente al tiempo que no se reduce la tasa de proliferación de células normales.
- 65 40. Un método de tratamiento de un sujeto que sufre de cáncer según la reivindicación 39, consiguiéndose la reducción de la tasa de crecimiento tumoral reduciendo la tasa de proliferación de las células tumorales.
41. Un método de tratamiento de un sujeto que sufre de cáncer según la reivindicación 39, consiguiéndose la reducción de la tasa de crecimiento tumoral deteniendo las células tumorales en el ciclo mitótico.

Descripción de las figuras:

Figura 1:

- 5 La Figura 1 muestra el desarrollo del volumen de tumor relativo de ratones a los que se les han implantado células tumorales LXF 397. Los valores en el eje Y indican la mediana del volumen de tumor relativo en tanto por ciento. Los valores en el eje X indican el tiempo en días tras el inicio del tratamiento. Las sustancias se indican mediante los siguientes símbolos: el "▲" (triángulo que apunta hacia arriba negro) se usa cuando se administró solución salina isotónica al 0,9% (NaCl) a los ratones, indicado como "Control". El "■" (cuadrado negro grande) se usa cuando se administró Capecitabina a los ratones. El "◆" (diamante negro) se usa cuando se administró una combinación de Capecitabina y Voluven® al 10% (HES 130/0,4) a los ratones, indicado como "Capecitabina + HES".

Figura 2:

- 15 La Figura 2 muestra el desarrollo del peso corporal relativo de ratones a los que se les han implantado células tumorales LXF 397. Los valores en el eje Y indican la mediana del peso corporal relativo en tanto por ciento. Los valores en el eje X indican el tiempo en días tras el inicio del tratamiento. Las sustancias se indican mediante los siguientes símbolos: el "▲" (triángulo que apunta hacia arriba negro) se usa cuando se administró solución salina isotónica al 0,9% (NaCl) a los ratones, indicado como "Control". El "■" (cuadrado negro grande) se usa cuando se administró Capecitabina a los ratones. El "◆" (diamante negro) se usa cuando se administró una combinación de Capecitabina y Voluven® al 10% (HES 130/0,4) a los ratones, indicado como "Capecitabina + HES".

Figura 3:

- 25 La Figura 3 muestra el desarrollo del volumen de tumor relativo de ratones a los que se les han implantado células tumorales HNXF 1842. Los valores en el eje Y indican la mediana del volumen de tumor relativo en tanto por ciento. Los valores en el eje X indican el tiempo en días tras el inicio del tratamiento. Las sustancias se indican mediante los siguientes símbolos: el "▲" (triángulo que apunta hacia arriba negro) se usa cuando se administró solución salina isotónica al 0,9% (NaCl) a los ratones, indicado como "Control". El "■" (cuadrado negro grande) se usa cuando se administró Paclitaxel a los ratones. El "◆" (diamante negro) se usa cuando se administró una combinación de Paclitaxel y Voluven® al 10% (HES 130/0,4) a los ratones, indicado como "Paclitaxel + HES".

Figura 4:

- 35 La Figura 4 muestra el desarrollo de la mediana del peso corporal de ratones a los que se les han implantado células tumorales HNXF 1842. Los valores en el eje Y indican la mediana del peso corporal relativo en tanto por ciento. Los valores en el eje X indican el tiempo en días tras el inicio del tratamiento. Las sustancias se indican mediante los siguientes símbolos: el "▲" (triángulo que apunta hacia arriba negro) se usa cuando se administró solución salina isotónica al 0,9% (NaCl) a los ratones, indicado como "Control". El "■" (cuadrado negro grande) se usa cuando se administró Paclitaxel a los ratones. El "◆" (diamante negro) se usa cuando se administró una combinación de Paclitaxel y Voluven® al 10% (HES 130/0,4) a los ratones, indicado como "Paclitaxel + HES".

Figura 5:

- 45 La Figura 5 muestra el desarrollo del volumen de tumor relativo de ratones a los que se les han implantado células tumorales RXF 1220. Los valores en el eje Y indican la mediana del volumen de tumor relativo en tanto por ciento. Los valores en el eje X indican el tiempo en días tras el inicio del tratamiento. Las sustancias se indican mediante los siguientes símbolos: el "▲" (triángulo que apunta hacia arriba negro) se usa cuando se administró solución salina isotónica al 0,9% (NaCl) a los ratones, indicado como "Control". El "■" (cuadrado negro grande) se usa cuando se administró Sunitinib a los ratones. El "◆" (diamante negro) se usa cuando se administró una combinación de Sunitinib y Voluven® al 10% (HES 130/0,4) a los ratones, indicado como "Sunitinib + HES".

Figura 6:

- 55 La Figura 6 muestra el desarrollo de la mediana del peso corporal de ratones a los que se les han implantado células tumorales RXF 1220. Los valores en el eje Y indican la mediana del peso corporal relativo en tanto por ciento. Los valores en el eje X indican el tiempo en días tras el inicio del tratamiento. Las sustancias se indican mediante los siguientes símbolos: el "▲" (triángulo que apunta hacia arriba negro) se usa cuando se administró solución salina isotónica al 0,9% (NaCl) a los ratones, indicado como "Control". El "■" (cuadrado negro grande) se usa cuando se administró Sunitinib a los ratones. El "◆" (diamante negro) se usa cuando se administró una combinación de Sunitinib y Voluven® al 10% (HES 130/0,4) a los ratones, indicado como "Sunitinib + HES".

Ejemplos:

En estos estudios se usó o bien el tipo de HES disponible comercialmente con el nombre Voluven al 10%, un “HES 130/04” tal como se describe en detalle anteriormente, o bien un “HES 450/0,7”, tal como se describe en detalle en la memoria descriptiva con un Mw de 420 kDa medido según la Farmacopea Europea, con un Dn/dc de 0,147 y una Ms de 0,7.

Se monitorizaron los animales y los implantes tumores diariamente hasta que el número máximo de implantes mostró signos claros de comenzar con un crecimiento tumoral sólido. Con aleatorización de los animales, por ejemplo en diferentes jaulas, se determinó inicialmente el volumen de tumores en crecimiento. Si no establece en otra parte, los animales que portan al menos un tumor de un volumen de 50 - 250 mm<sup>3</sup>, preferiblemente de 80 - 200 mm<sup>3</sup>, se distribuyeron en grupos experimentales según el protocolo de estudio, considerando una mediana y media comparables del volumen de tumor del grupo. El día de la aleatorización se designó como día 0 de un experimento y también era el primer día de dosificación.

El tiempo de duplicación del volumen tumoral (DT), definido como el intervalo de tiempo (en días) requerido para que un grupo de ratones alcance una mediana de RTV (volumen de tumor relativo) del 200% del volumen de tumor inicial (normalmente de 100-200 mm<sup>3</sup>), se registra de manera rutinaria en grupos control no tratados o tratados con vehículo de experimentos y se calcula una mediana de DT con fines de caracterización.

Tabla 3:

Modelo tumoral	Mediana del tiempo de duplicación (DT)	Características de crecimiento
LXFE 397	1-4	crecimiento rápido
HNXF 1842	4-6	crecimiento rápido intermedio
RXF 1220	4-6	crecimiento rápido intermedio

El volumen tumoral se determinó mediante una medición bidimensional con calibres el día de aleatorización (día 0) y entonces de una a dos veces por semana. Lo volúmenes tumorales se calcularon según la siguiente ecuación:

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

donde “a” es el diámetro más grande y “b” es el diámetro perpendicular del tumor que representa un elipsoide idealizado.

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

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

Se calcularon las medianas de grupo de los RTV, considerando solo los tumores de animales que estaban vivos el día en cuestión. Se usaron las medianas de grupo de los RTV para dibujar curvas de crecimiento tumoral.

Comenzando el día 0, los animales se pesaron de una a dos veces por semana. Se calcularon los pesos corporales relativos (RBW) de animales individuales dividiendo el peso corporal absoluto individual el día X (BW<sub>x</sub>) entre el peso corporal individual el día de aleatorización, es decir día 0 (BW<sub>0</sub>), multiplicado por 100, tal como se muestra mediante la siguiente ecuación:

$$\text{RBW}_x \text{ [%]} = \frac{\text{BW}_x \text{ [g]}}{\text{BW}_0 \text{ [g]}} \times 100$$

Se determinaron las medidas de grupo de los pesos corporales relativos, considerando solo los pesos de animales que estaban vivos el día en cuestión.

Se aplicaron los siguientes criterios de finalización a animales individuales, independientemente del estado experimental:

- volumen tumoral > 2000 mm<sup>3</sup> (unilateral)
- animales que portaban ulceración, tumor que penetraba en la piel

- pérdida de peso corporal > 30%
  - pérdida de peso corporal continuada > 20% durante más de 7 días
- 5
- empeoramiento grave del estado general (apatía, dolor, alimentación e ingesta de agua marcadamente reducidas, disnea, hábitos o comportamiento anómalos)
  - Se finalizaron los grupos enteros si quedaban menos de 3 animales.

10 Ejemplo 1 LXF 397:

Los ratones se trataron o bien con Capecitabina a una dosis de 100 mg/kg por vía oral (p.o.), con el expansor plasmático Voluven® al 10% a una dosis de 20 ml/kg de peso corporal por vía intravenosa (i.v.), o bien con solución salina (20 ml/kg) i.v. los días 0, 4, 7, 11, 14 y 18. Se determinaron el crecimiento tumoral y el peso corporal a lo largo del transcurso del experimento.

Se almacenó Capecitabina (Xeloda®, Roche, lote: X9062B01) a temperatura ambiental hasta su uso. Se obtuvo Voluven® al 10% (lote: 14EC3320) como producto listo para usar de Fresenius Kabi Deutschland GmbH y se almacenó a temperatura ambiental hasta su uso. Se obtuvo solución salina (NaCl al 0,9%) de AlleMan Pharma.

La disolución final de Capecitabina se preparó disolviendo 60 mg de compuesto en 6 ml de agua para inyección (AlleMan Pharma) hasta obtener una disolución con una concentración de 10 mg/ml inmediatamente antes de la inyección. Se usaron solución salina y Voluven® en la formulación original. Todas las disoluciones se prepararon y se inyectaron en condiciones estériles.

Los implantes tumorales del xenoinjerto de tumor humano, LXF 397/26N17 (cáncer de pulmón de células no pequeñas, caracterizado histológicamente como carcinoma de células escamosas), derivado de un tumor primario en el pulmón, escasamente diferenciado, se implantaron de manera subcutánea (s.c.) en el flanco izquierdo de ratones nu/nu RMNI hembra inmunodeficientes bajo anestesia de isoflurano. Este xenoinjerto de tumor tiene un tiempo de duplicación de 1-4 días.

Tabla 4

Grupos de tratamiento					
Grupo	Ratones [n]	Sustancias	Dosis	Vía	Días de dosificación
1	5	Solución salina	20 ml/kg	i.v.	0,4,7,11,14,18
2	5	Capecitabina	100 mg/kg	p.o.	0,4,7,11,14,18
3	5	Voluven® al 10% / Capecitabina	20 ml/kg / 100 mg/kg	i.v. / p.o.	0,4,7,11,14,18

El volumen de aplicación era de 20 ml/kg de peso corporal de ratón para la solución salina (i.v.) y de 100 mg/kg para Capecitabina (p.o.). Se administraron Voluven® al 10% y Capecitabina en combinación a una dosis de 20 ml/kg (Voluven® al 10%) y 100 mg/kg (Capecitabina) respectivamente. En el caso del tratamiento de combinación, Voluven® al 10% se administró 1 hora antes de la Capecitabina.

Resultados

El crecimiento del tumor LXF 397 se monitorizó a lo largo de un periodo de tiempo de 14 días y los resultados se muestran en la figura 1. En el grupo control, la mediana del volumen de tumor relativo aumentó aproximadamente 19,0 veces en comparación con el día 0. El fármaco de referencia Capecitabina inhibió moderadamente el crecimiento tumoral dando como resultado un crecimiento tumoral ligeramente decelerado, un aumento de volumen tumoral de aproximadamente 15,2 veces a lo largo de los 14 días. La combinación de Capecitabina y Voluven® al 10% (indicada como "Capecitabina + HES") mostró un efecto inhibitorio mucho más fuerte sobre el crecimiento tumoral en comparación con el efecto del fármaco de referencia solo. La mediana del volumen tumoral relativo el día 14 había aumentado aproximadamente 8,5 veces. La mediana del peso corporal relativo aumentó ligeramente a lo largo del tiempo, no aumentando el peso corporal tan regularmente solo en el grupo que recibió Capecitabina sola como en los otros dos (figura 2).

Ejemplo 2: HNXF 1842

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

Implantes tumorales del xenoinjerto de tumor humano, HNXF 1842 (cáncer de cabeza y cuello), que procedía de un tumor primario en la cavidad oral, diferenciado moderadamente, y caracterizado histológicamente como carcinoma de células escamosas, se implantaron de manera subcutánea (s.c.) en el flanco izquierdo de ratones nu/nu RMNI hembra inmunodeficientes bajo anestesia de isoflurano. Este xenoinjerto de tumor tiene un tiempo de duplicación de 4-6 días.

Tabla 5:

Grupos de tratamiento					
Grupo	Ratones [n]	Sustancias	Dosis	Vía	Días de 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® al 10%/ Paclitaxel	20 ml/kg / 10 mg/kg	i.v.	0,7,14,21

El volumen de aplicación era de 20 ml/kg de peso corporal del ratón para solución salina y Voluven al 10% (i.v.) y de 10 mg/kg para Paclitaxel (i.v.). Voluven al 10% se administró 1 hora antes del Paclitaxel.

## Resultados

El crecimiento del tumor HNXF 1842 se monitorizó a lo largo de un periodo de tiempo de 18 días tal como se muestra en la figura 3. En el grupo control la mediana del volumen de tumor relativo aumentó aproximadamente 12,1 veces en comparación con el día 0. El fármaco de referencia Paclitaxel inhibió el crecimiento tumoral dando como resultado un aumento de volumen tumoral de aproximadamente 7,1 veces a lo largo de un periodo de tiempo de 18 días. La combinación de Paclitaxel y Voluven® al 10% (indicada como "Paclitaxel + HES") mostró un efecto inhibitorio mucho más fuerte sobre el crecimiento tumoral en comparación con el efecto del fármaco de referencia solo. La mediana del volumen tumoral relativo el día 18 había aumentado aproximadamente 4,0 veces. La mediana del peso corporal relativo aumentó ligeramente a lo largo del tiempo en todos los grupos, teniendo el peso corporal medio del grupo que recibía el Paclitaxel solo el menor aumento (figura 4).

## Ejemplo 3: RXF 1220

Los ratones se trataron o bien con Sunitinib a una dosis de 40 mg/kg p.o., con una combinación de Voluven® al 10% (20 ml/kg i.v.) y Sunitinib (40 mg/kg p.o.), o con solución salina (20 ml/kg) i.v. los días 0-11. Se determinaron el crecimiento tumoral y el peso corporal a lo largo del transcurso del experimento.

Implantes tumorales del xenoinjerto de tumor humano, RXF 1220 (cáncer renal), que procedía de metástasis, y caracterizado histológicamente como hipernefoma, se implantaron de manera subcutánea (s.c.) en el flanco izquierdo de ratones nu/nu RMNI hembra inmunodeficientes bajo anestesia de isoflurano.

Tabla 5:

Grupos de tratamiento					
Grupo	Ratones [n]	Sustancias	Dosis	Vía	Días de dosificación
1	5	solución salina	20 ml/kg	i.v.	0-11
2	5	Sunitinib	40 mg/kg	p.o.	0-11
3	5	Voluven® al 10% / Sunitinib	20 ml/kg / 40 mg/kg	i.v. / p.o.	0-11

El volumen de aplicación era de 20 ml/kg de peso corporal del ratón para solución salina y Voluven® al 10% (i.v.) y de 40 mg/kg para Sunitinib (p.o.). Voluven® al 10% se administró 1 hora antes del Sunitinib.

## Resultados

El crecimiento del tumor RXF 1220 se monitorizó a lo largo de un periodo de tiempo de 27 días tal como se muestra en la figura 5). En el grupo control la mediana del volumen de tumor relativo aumentó aproximadamente 15,7 veces en comparación con el día 0. El fármaco de referencia Sunitinib inhibió el crecimiento tumoral dando como resultado un aumento de volumen tumoral de aproximadamente 8,5 veces a lo largo del periodo de tiempo de 27 días. La combinación de Sunitinib y Voluven® al 10% (indicada como "Sunitinib + HES") mostró un efecto inhibitorio más fuerte sobre el crecimiento tumoral al inicio del experimento en comparación con el fármaco de referencia solo. Sin embargo, el día 27 el aumento de volumen tumoral era comparable al del fármaco de referencia con un aumento de aproximadamente 8,2 veces. La mediana del peso corporal relativo aumentó ligeramente a lo largo del tiempo. Los animales que recibieron la combinación mostraron pesos corporales ligeramente superiores en comparación con el grupo control y el grupo que recibió Sunitinib solo (figura 6).

## REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un hidroxietilalmidón (HES), como compuesto terapéuticamente activo, para su uso en el tratamiento del cáncer, estando caracterizado el tratamiento como reducir la tasa de crecimiento de tumores en una terapia de combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena, siendo la terapia de combinación la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de HES y una administración independiente de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena.
- 10 2.- Un hidroxietilalmidón (HES) para su uso en el tratamiento del cáncer según la reivindicación 1, administrándose HES antes de la administración del uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena.
- 15 3.- Un hidroxietilalmidón (HES) para su uso en el tratamiento del cáncer según la reivindicación 1, administrándose el uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena antes de la administración de HES.
- 20 4.- Un hidroxietilalmidón para su uso en el tratamiento del cáncer según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionándose el cáncer del grupo de los tumores sólidos, que son tumores que surgen en tejidos sólidos.
- 25 5.- Un hidroxietilalmidón para su uso en el tratamiento del cáncer según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionándose el cáncer del grupo de carcinoma.
- 30 6.- Un hidroxietilalmidón para su uso en el tratamiento del cáncer según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionándose el cáncer del grupo que consiste en tipos de cáncer que surgen en la piel o en tejidos que revisten o cubren órganos internos, tales como carcinomas cutáneos, de pulmón, de colon, pancreáticos, ováricos, epiteliales, de células escamosas y basales, melanomas, papilomas y adenomas.
- 35 7.- Un hidroxietilalmidón para su uso en el tratamiento del cáncer según la reivindicación 5, seleccionándose el cáncer del grupo que consiste en carcinoma de mama, carcinoma de pulmón, carcinoma de próstata y carcinoma renal.
- 40 8.- Un hidroxietilalmidón para su uso en el tratamiento del cáncer según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionándose el cáncer del grupo que consiste en cáncer de huesos, cáncer de tejidos blandos, osteosarcoma, sarcoma sinovial, condrosarcoma, liposarcoma, angiosarcoma, rabdosarcoma y fibrosarcoma.
- 45 9.- Un hidroxietilalmidón para su uso en el tratamiento del cáncer según las reivindicaciones 1 a 3, seleccionándose el cáncer del grupo que consiste en cáncer biliar, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal, melanoma maligno, mesotelioma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer pancreático, cáncer de próstata, sarcoma y cáncer de pulmón de células pequeñas.
- 50 10.- Un hidroxietilalmidón (HES) para su uso en el tratamiento del cáncer según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, teniendo el hidroxialquilalmidón un peso molecular medio (Mw) de entre 20 y 1300 kDa determinado según el método de calibración descrito en la Farmacopea Europea 7.0, 01/2011:1785, pág. 984, con un valor dn/dc de 0,147+/-0,001.
- 55 11.- Un hidroxietilalmidón (HES) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento del cáncer según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, estando caracterizado el tratamiento como inhibir la proliferación de una célula tumoral, al tiempo que no se afecta a una célula que crece normalmente.
- 60 12.- Un hidroxietilalmidón (HES) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento del cáncer según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, estando caracterizado el tratamiento como detener el ciclo mitótico de la célula tumoral.
- 65 13.- Un kit que comprende una primera composición farmacéutica que comprende un hidroxietilalmidón (HES) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo en dicha primera composición el HES el único componente terapéuticamente activo para el tratamiento del cáncer, caracterizado como reducir la tasa de crecimiento de tumores; y una segunda composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en citostáticos, agentes biológicos con actividad anticancerígena y hormonas con actividad anticancerígena.
- 14.- Un kit según la reivindicación 13, estando caracterizada la primera composición farmacéutica como que está contenida en un recipiente adecuado, preferiblemente hecho de materiales de vidrio o de plástico, y preferiblemente el HES se proporciona al mismo como disolución acuosa.

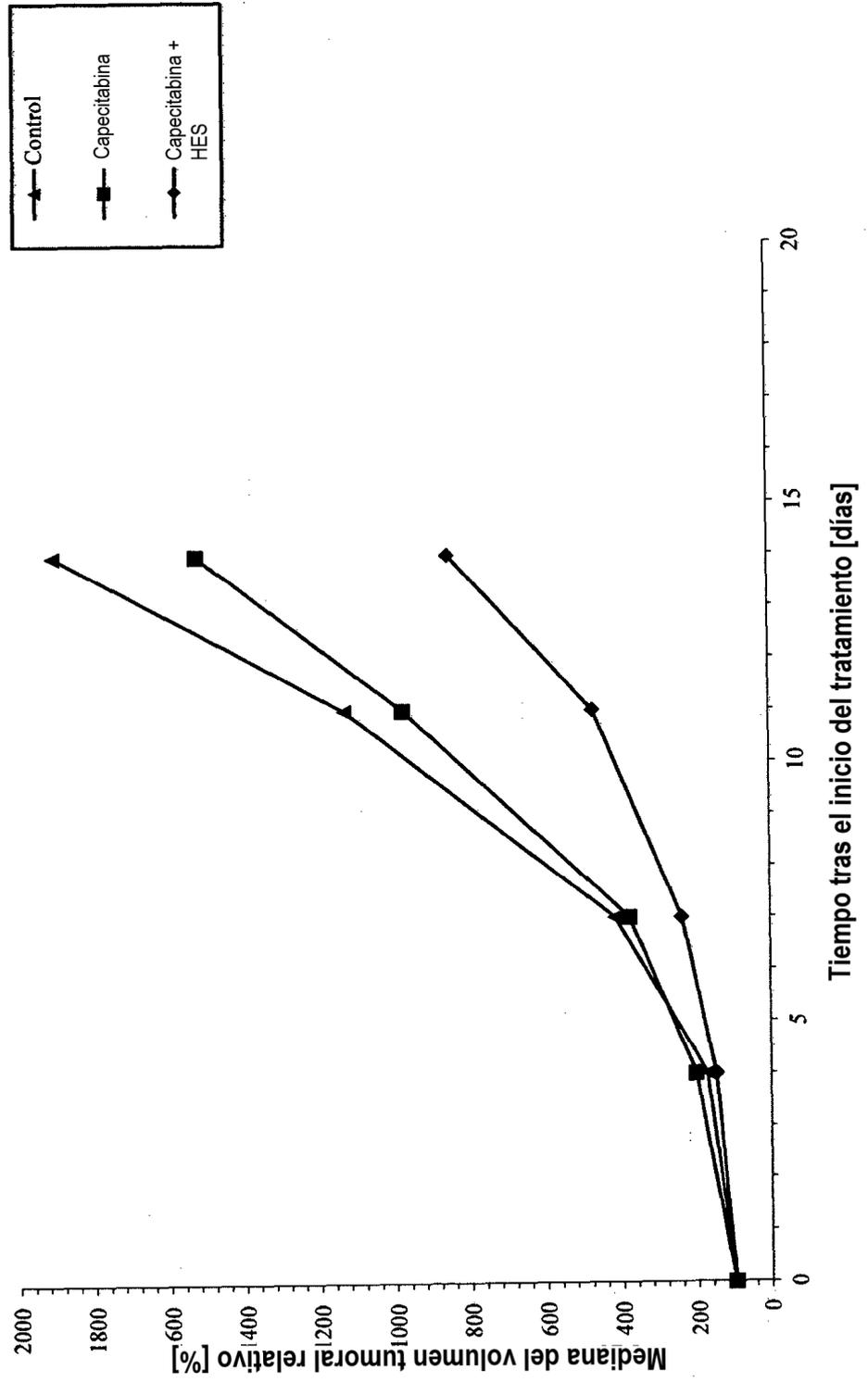


Figura 1

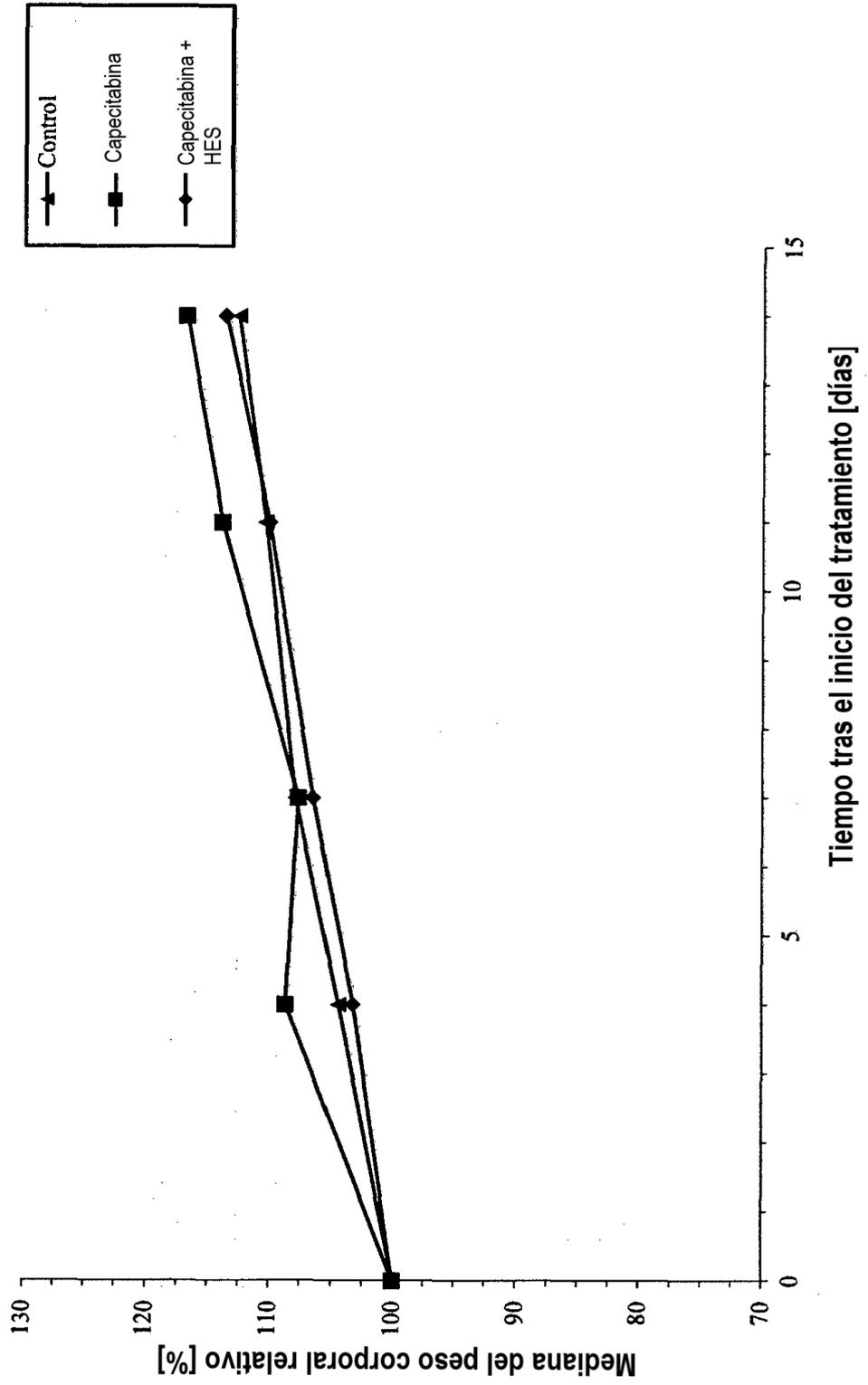


Figura 2

Figura 3

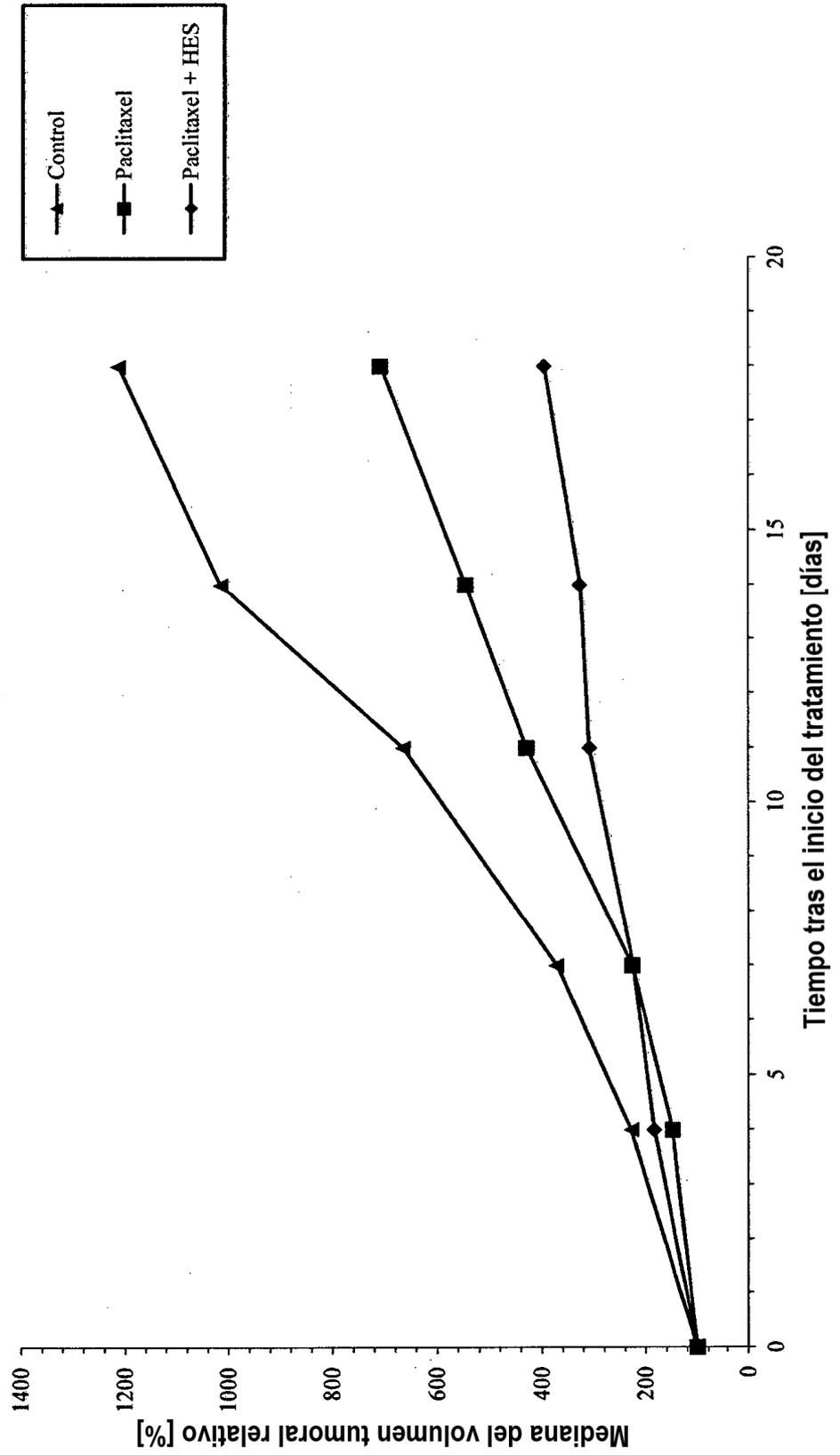


Figura 4

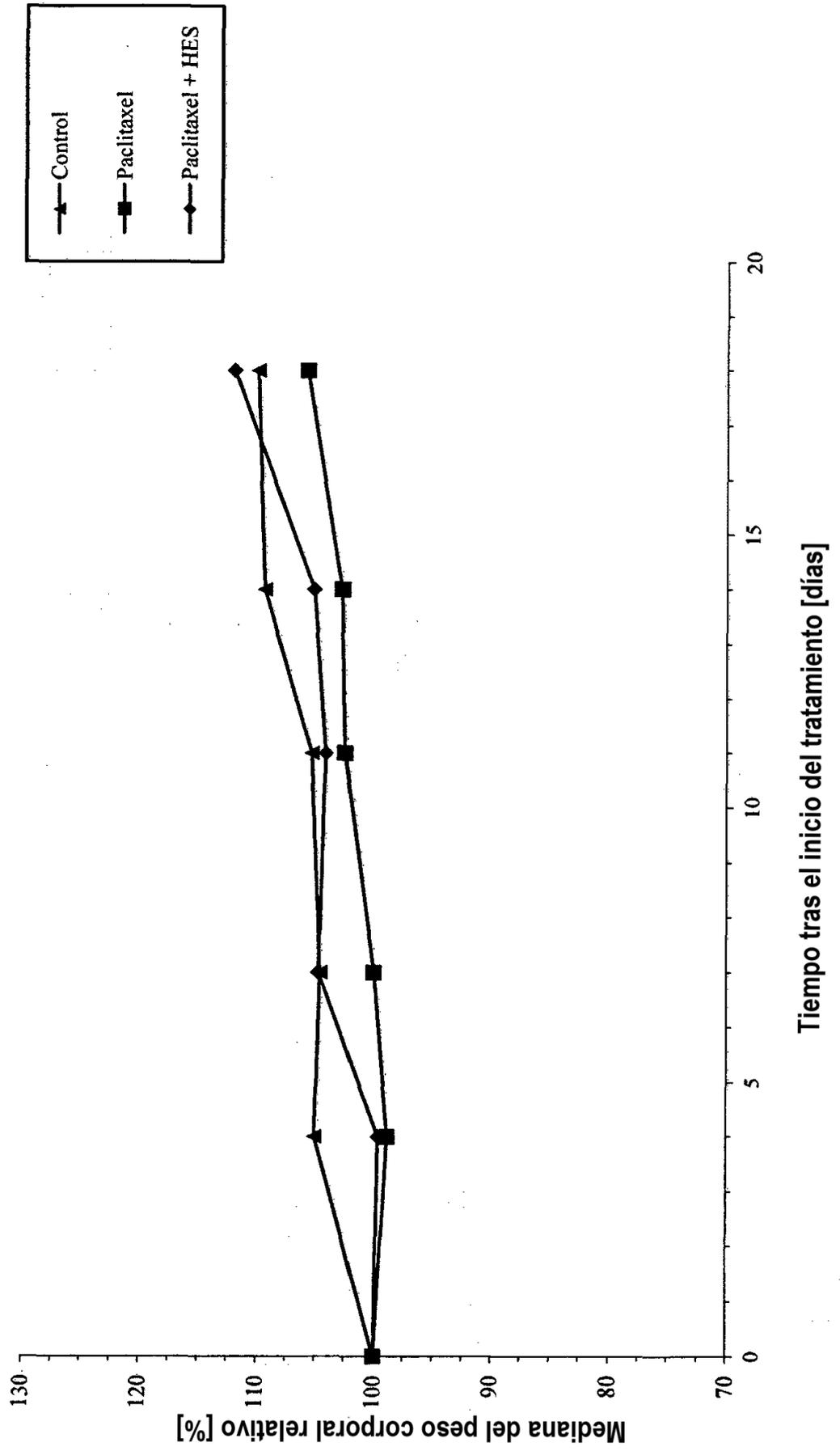


Figura 5

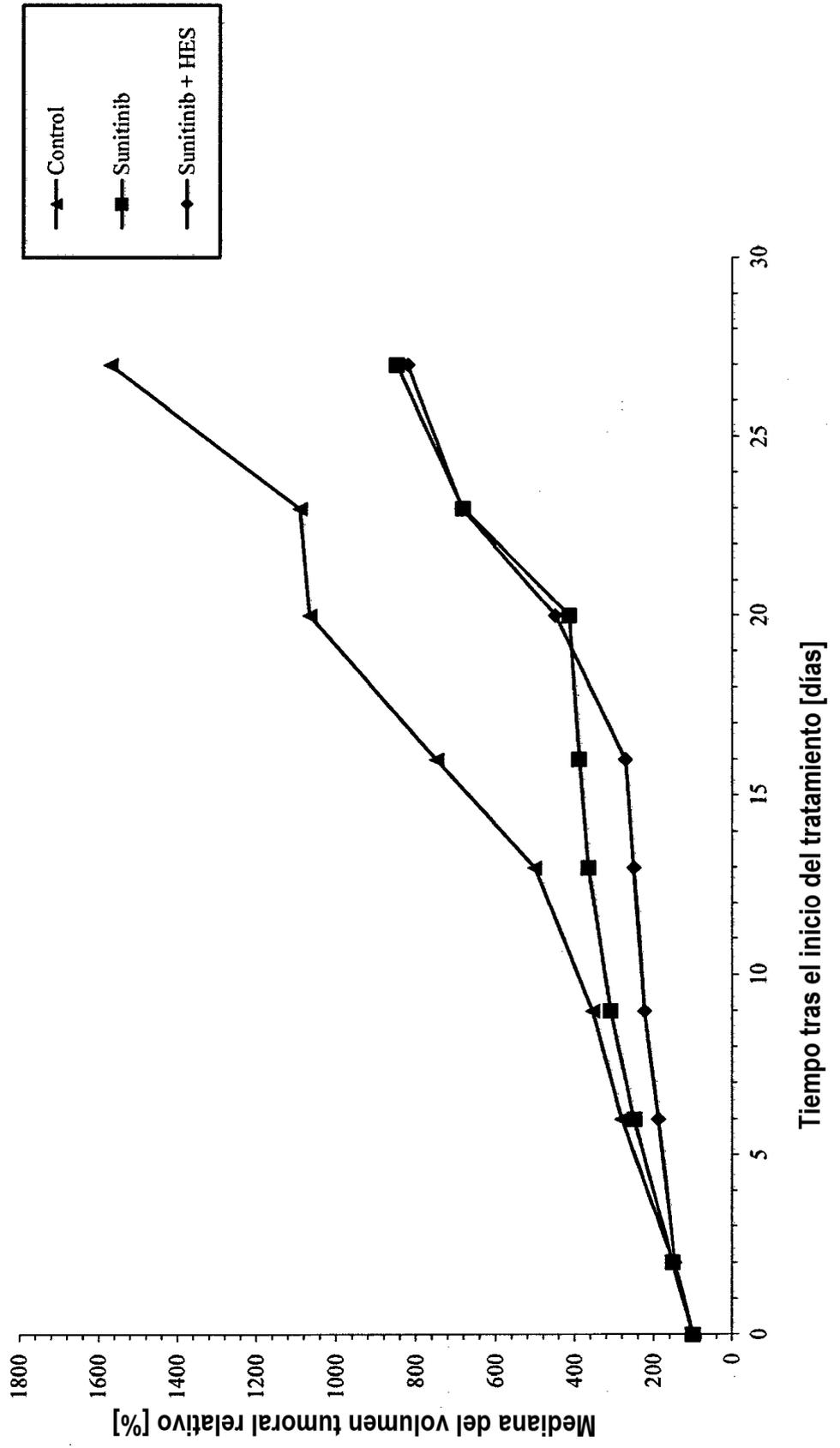


Figura 6

