

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 725 023**

51 Int. Cl.:

**A01N 55/02** (2006.01)

**A61K 31/555** (2006.01)

**A61K 31/573** (2006.01)

**A61P 39/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.10.2007 PCT/US2007/021897**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2008 WO08045559**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2007 E 07839531 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 2056675**

54 Título: **Métodos para el tratamiento de la mucositis oral**

30 Prioridad:

**12.10.2006 US 829291 P**  
**12.10.2007 US 871848**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.09.2019**

73 Titular/es:

**GALERA LABS, LLC (100.0%)**  
**1100 Corporate Square Drive, Suite 223**  
**Creve Coeur, Missouri 63132, US**

72 Inventor/es:

**ROTHSTEIN, DAVID M.;**  
**MURPHY, CHRIS;**  
**WONG, VIVIAN y**  
**KAZO, GLEN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**Observaciones:**

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

ES 2 725 023 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

Métodos para el tratamiento de la mucositis oral

5 **Antecedentes de la invención****1. Campo de la invención**

10 Esta invención por lo general se refiere al tratamiento de la mucositis oral y, más en particular, a métodos para el tratamiento de la mucositis oral con un depurador de especies reactivas de oxígeno (ERO). Las composiciones y métodos son útiles en el tratamiento de la mucositis oral.

**2. Descripción del estado de la técnica relacionada**

15 La mucositis oral ulcerativa es un efecto tóxico común, doloroso y limitante de la dosis del fármaco y la radioterapia para el cáncer (1). El trastorno se caracteriza por una destrucción de la mucosa oral que da lugar a la formación de lesiones ulcerosas. En pacientes con granulocitopenia, las úlceras que acompañan a la mucositis son frecuentemente puntos de entrada para las bacterias autóctonas de la boca, lo que a menudo produce septicemia o bacteriemia (2). Más de un tercio de los pacientes que reciben tratamiento con un fármaco antineoplásico presentan mucositis en cierta medida (3). La frecuencia e intensidad son significativamente mayores entre los pacientes que reciben tratamiento de inducción contra la leucemia o con muchos de los tratamientos de acondicionamiento para el trasplante de médula ósea (4). Entre estos individuos, más de las tres cuartas partes pueden presentar mucositis de moderada a intensa. Prácticamente todos los pacientes que reciben radioterapia para tumores de la cabeza y el cuello presentan mucositis de moderada a intensa, que normalmente empieza con exposiciones acumuladas de 15 Gy y posteriormente empeora a medida que se alcanzan dosis totales de 60 Gy o más (1-4).

Desde un punto de vista clínico, la progresión de la mucositis consta de tres estadios:

1. Cambios atróficos acompañados de eritema doloroso en la mucosa, que se puede tratar con anestésicos locales.
- 20 2. Formación de úlceras dolorosas con pseudomembrana y, en el caso del tratamiento mielodepresor, septicemia potencialmente mortal, que requiere tratamiento antimicrobiano. El dolor a menudo es de una intensidad tal que es preciso administrar analgésicos narcóticos por vía parenteral.
3. La cicatrización espontánea ocurre aproximadamente de 2 a 3 semanas tras finalizar el tratamiento antineoplásico.

35 El tratamiento de referencia para la mucositis es predominantemente paliativo, con inclusión de la aplicación de analgésicos por vía tópica como la lidocaína y/o la administración sistémica de narcóticos y antibióticos. En la actualidad, el único tratamiento autorizado para la mucositis oral es la palifermina (Kepivance), un miembro de la superfamilia de factores de crecimiento de fibroblastos (FGF). La palifermina está únicamente autorizada para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes sometidos a tratamientos de acondicionamiento antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas.

45 La complejidad de la mucositis como proceso biológico se ha reconocido solo recientemente (5-7). Se ha propuesto que el trastorno representa una interacción secuencial de los tejidos y las células de la mucosa oral, las especies reactivas de oxígeno, las citocinas proinflamatorias, los mediadores de la apoptosis y factores locales, como la saliva y la microbiota oral. Aunque la degeneración y destrucción del epitelio en última instancia produce úlceras en la mucosa, parece ser que los cambios iniciales asociados a la toxicidad en la mucosa inducida por la radiación ocurren en el endotelio y el tejido conjuntivo de la submucosa. Por ejemplo, la evaluación de la mucosa mediante microscopía electrónica en la semana que sigue a la radiación muestra daño en el endotelio y el tejido conjuntivo, pero no en el epitelio. Parece ser que el mecanismo global para el desarrollo de la mucositis es similar para la radiación y la quimioterapia (8).

Recientemente, se demostró que un mimético de superóxido dismutasas, M40403, era eficaz en un modelo en animales de inflamación (Salvemini *et al.*, *Science* 286:304-306,1999) y, más específicamente, en un modelo en animales de artritis reumatoide (Salvemini *et al.*, *Arthritis & Rheumatism* 44:2909-2921, 2001).

En la patente de EE.UU. 2003/050297 A1 se dan a conocer métodos para tratar el cáncer utilizando miméticos de las superóxido dismutasas como el principio activo, así como compuestos y composiciones para su uso en esos métodos.

60 Salvemini, D. *et al.*, *Nature Reviews*. En *Drug Discovery*, 2002 (mayo), 1(5), 367-374 se proporciona una panorámica de la función de la superóxido dismutasa en la célula y también se describen miméticos de superóxido dismutasas, incluido M40403.

65 En *European Journal of Pharmacology*, 2005, 516(2), 151-157, Di Paola, R. *et al.* exponen la utilidad prevista de M40403 en el tratamiento de la periodontitis experimental.

En *European Journal of Pharmacology*, 2001, 432(1), 79-89, Cuzzocrea, S. *et al.*, exponen los efectos protectores de M40403 en un modelo de colitis en roedores.

5 En la patente de EE.UU. 2002/0128248 A1 se dan a conocer composiciones farmacéuticas que contienen miméticos de superóxido dismutasas, como M40403, y métodos en los que se utilizan dichas composiciones en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, específicamente la artritis reumatoide.

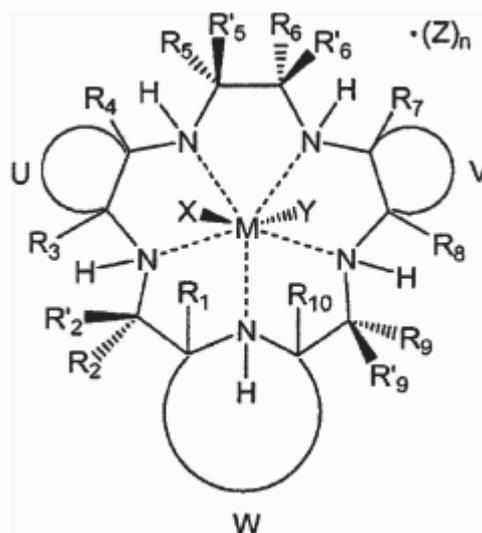
10 En la patente WO 2005/042718 A2 se dan a conocer composiciones y métodos para tratar, prevenir, revertir o inhibir el dolor.

10 En *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2003, 186(1), 46-54, McFaden, S.L. *et al.*, describen las propiedades protectoras de M40403 frente a la toxicología de la gentamicina y el cisplatino.

15 No obstante, el tratamiento de la mucositis oral con M40403 nunca se ha propuesto ni descrito.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

20 Un mimético de superóxido dismutasas para uso en el tratamiento de la mucositis oral en un sujeto que lo necesite, donde el sujeto está recibiendo un tratamiento anticancerígeno que comprende radioterapia y donde el mimético de superóxido dismutasas es un compuesto representado por la fórmula:



donde,

25 W es un resto de piridina sustituido o no sustituido; y

dos conjuntos de dos átomos de carbono adyacentes del macrociclo independientemente forman ciclos o heterociclos U y V sustituidos o no sustituidos, saturados, parcialmente saturados o insaturados, que tienen de 3 a 20 átomos de carbono;

30 y donde R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R'<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R'<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R'<sub>10</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquencilcualqueno, alquencilcualquilo, alquilo, alquencilcualqueno, alquencilcualquilo, alquino, aralquilo, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquencilcualquilo, cicloalquencilalquilo y heterociclilo, y radicales aralquilo y radicales unidos al carbono en α o α-aminoácidos;

35 donde M es un catión de un metal de transición;

40 y donde X, Y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en haluro, oxo, acuo, hidroxilo, alcohol, fenol, dioxígeno, peroxo, hidropoxo, alquilperoxo, arilperoxo, amonio, alquilamino, arilamino, heterocicloalquilamino, heterocicloarilamino, aminóxidos, hidrazino, alquilhidrazino, arilhidrazino, óxido nítrico, cianuro, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato, alquilonitrilo, arilnitrilo, alquilonitrilo, arilnitrilo, nitrato, nitrito, azido, ácido alquilsulfónico, ácido arilsulfónico, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilarilsulfóxido, ácido alquilsulfénico, ácido arilsulfénico, ácido alquilsulfínico, ácido arilsulfínico, ácido alquiltiocarboxílico, ácido ariltiocarboxílico, ácido alquilditiocarboxílico, ácido arilditiocarboxílico, ácido alquilcarboxílico, ácido arilcarboxílico, urea, alquilurea, arilurea, alquilarilurea, tiourea, alquiltiourea, ariltiourea, alquilariltiourea, sulfato, sulfito, bisulfato, bisulfito, tiosulfato, tiosulfito,

hidrosulfito, alquilfosfina, arilfosfina, óxido de alquilfosfina, óxido de arilfosfina, óxido de alquilarilfosfina, sulfuro de alquilfosfina, sulfuro de arilfosfina, sulfuro de alquilarilfosfina, ácido alquilfosfónico, ácido arilfosfónico, ácido alquilfosfínico, ácido arilfosfínico, ácido alquilfosfinoso, ácido arilfosfinoso, fosfato, tiosulfato, fosfito, pirofosfito, trifosfato, hidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, alquilguanidino, arilguanidino, alquilarilguanidino, alquilcarbamato, arilcarbamato, alquilarilcarbamato, alquiltiocarbamato, ariltiocarbamato, alquilariltiocarbamato, alquilditiocarbamato, arilditiocarbamato, alquilarilditiocarbamato, bicarbonato, carbonato, perclorato, clorato, clorito, hipoclorito, perbromato, bromato, bromito, hipobromito, tetrahalomanganato, tetrafluoroborato, hexafluoroantimonato, hipofosfito, yodato, peryodato, metaborato, tetraarilborato, tetraalquilborato, tartrato, salicilato, succinato, citrato, ascorbato, sacarinato, aminoácido, ácido hidroxámico, tiotosilato y aniones de resinas de intercambio iónico, o los aniones correspondientes de los mismos;

o X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en aniones neutralizadores de la carga que se derivan de cualquier ligando de coordinación monodentado o polidentado, y un sistema de ligandos y el anión correspondiente de los mismos;

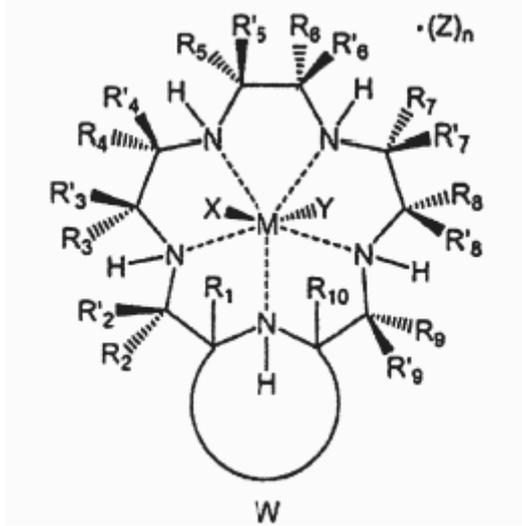
o X, Y y Z están independientemente unidos a uno o más de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R'<sub>9</sub> y R<sub>10</sub>;

y n es un número entero del 0 al 3,

donde «alquilo», solo o en combinación, significa un sustituyente alquilo de cadena recta o cadena ramificada que contiene de 1 a aproximadamente 22 átomos de carbono; y

«arilo», solo o en combinación, significa un sustituyente fenilo o naftilo que opcionalmente lleva uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, alcoxiarilo, alcarilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquiltio, fenoxi, éter y trifluorometilo.

También se da a conocer un mimético de superóxido dismutasas que se puede representar por la fórmula;



donde

(i) R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R'<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R'<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R'<sub>10</sub> son independientemente:

(i<sup>a</sup>) hidrógeno; o

(i<sup>b</sup>) un resto independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquenilo, alquencilcicloalquenilo, alquencilcicloalquilo, alquilo, alquilcicloalquenilo, alquilcicloalquilo, alquinilo, aralquilo, arilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcicloalquilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo y radicales aralquilo, y radicales unidos al carbono en α o α-aminoácidos; o

(i<sup>c</sup>) un resto independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OR<sub>11</sub>, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -COR<sub>11</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -SR<sub>11</sub>, -SOR<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -N(OR<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), -P(O)(OR<sub>11</sub>)(OR<sub>12</sub>), -P(O)(OR<sub>11</sub>)(R<sub>12</sub>), -OP(O)(OR<sub>11</sub>)(OR<sub>12</sub>) y sustituyentes unidos al carbono en α de α-aminoácidos, donde R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo; y

(ii) opcionalmente, uno o más de R<sub>1</sub> o R'<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> o R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> o R'<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> o R'<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> o R'<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> o R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R'<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> o R'<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> o R'<sub>9</sub>

R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> o R'<sub>10</sub> junto con los átomos de carbono a los que están unidos independientemente forman un ciclo o heterociclo sustituido o no sustituido, y saturado, parcialmente saturado o insaturado, que tiene de 3 a 20 átomos de carbono; y

5 (iii) opcionalmente, uno o más de R<sub>1</sub> y R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R'<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R'<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R'<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> y R'<sub>10</sub> junto con el átomo de carbono al que están unidos independientemente forman un ciclo o heterociclo sustituido o no sustituido, y saturado, parcialmente saturado o insaturado, que tiene de 3 a 20 átomos de carbono; y

10 (iv) opcionalmente, uno o más de R<sub>10</sub> o R'<sub>10</sub> y R<sub>1</sub> o R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> o R'<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> o R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> o R'<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> o R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> o R'<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> o R'<sub>7</sub>, o R<sub>8</sub> o R'<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> o R'<sub>9</sub> junto con los átomos de carbono a los que están unidos independientemente forman un heterociclo con nitrógeno sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, que puede ser un heterociclo aromático, en cuyo caso el hidrógeno unido al nitrógeno que forma parte tanto del heterociclo como del macrociclo y los grupos R unidos a los átomos de carbono que forman parte tanto del heterociclo como del macrociclo están ausentes; y

15 (v) opcionalmente, uno o más de R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R'<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R'<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R'<sub>10</sub> junto con uno distinto de R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R'<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R'<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R'<sub>10</sub>, que está unidos a un átomo de carbono distinto en el ligando macrocíclico pueden estar enlazados para formar una tira representada por la fórmula:



donde

25 I, J, K y L independientemente son números enteros del 0 al 10, y Q, R y S se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alqueno, alquencilcloalqueno, alquencilcloalquilo, alquilo, alquencilcloalqueno, alquencilcloalquilo, alquino, aralquilo, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquencilcloalquilo, cicloalquencilalquilo y heterociclilo, azo, amido, amonio, oxo, tio, sulfonilo, sulfinilo, sulfonamido, fosforilo, fosfinilo, fosfino, fosfonio, ceto, éster, alcohol, carbamato, urea, tiocarbonilo, boratos, boranos, boraza, sililo, siloxi, silaza y combinaciones de los mismos; y

(vi) combinaciones de cualesquiera de (i) a (v) de más arriba;

35 donde

M es un metal de transición;

40 X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en haluro, oxo, acuo, hidroxilo, alcohol, fenol, dioxígeno, peroxo, hidropoxo, alquilperoxo, arilperoxo, amonio, alquilamino, arilamino, heterocicloalquilamino, heterocicloarilamino, aminóxidos, hidrazino, alquilhidrazino, arilhidrazino, óxido nítrico, cianuro, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato, alquilnitrilo, arilnitrilo, alquilisonitrilo, arilisonitrilo, nitrato, nitrito, azido, ácido alquilsulfónico, ácido arilsulfónico, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilarilsulfóxido, ácido alquilsulfénico, ácido arilsulfénico, ácido alquilsulfínico, ácido arilsulfínico, ácido alquiltiocarboxílico, ácido ariltiocarboxílico, ácido alquilditocarboxílico, ácido arilditocarboxílico, ácido alquilarboxílico, ácido arilcarboxílico, urea, alquileurea, arileurea, alquilarileurea, tiourea, alquiltiourea, ariltiourea, alquilariltiourea, sulfato, sulfito, bisulfato, bisulfito, tiosulfato, tiosulfito, hidrosulfito, alquifosfina, arilfosfina, óxido de alquifosfina, óxido de arilfosfina, óxido de alquilarilfosfina, sulfuro de alquifosfina, sulfuro de arilfosfina, sulfuro de alquilarilfosfina, ácido alquifosfónico, ácido arilfosfónico, ácido alquifosfínico, ácido arilfosfínico, ácido alquifosfinoso, ácido arilfosfinoso, fosfato, tiofosfato, fosfito, pirofosfito, trifosfato, hidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, alquilguanidino, arilguanidino, alquilarilguanidino, alquilarilguanidino, alquilarilguanidino, arilguanidino, alquiltiocarbamato, alquilariltiocarbamato, ariltiocarbamato, alquiltiocarbamato, alquilariltiocarbamato, ariltiocarbamato, alquiltiocarbamato, alquilariltiocarbamato, bicarbonato, carbonato, perclorato, clorato, clorito, hipoclorito, perbromato, bromato, bromito, hipobromito, tetrahalomanganato, tetrafluoroborato, hexafluoroantimonato, hipofosfito, yodato, peryodato, metaborato, tetraarilborato, tetraalquilborato, tartrato, salicilato, succinato, citrato, ascorbato, sacarinato, aminoácido, ácido hidroxámico, tiotosilato y aniones de resinas de intercambio iónico, o los aniones correspondientes de los mismos; o

50 X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en aniones neutralizadores de la carga que se derivan de cualquier ligando de coordinación monodentado o polidentado, y un sistema de ligandos y el anión correspondiente de los mismos; o

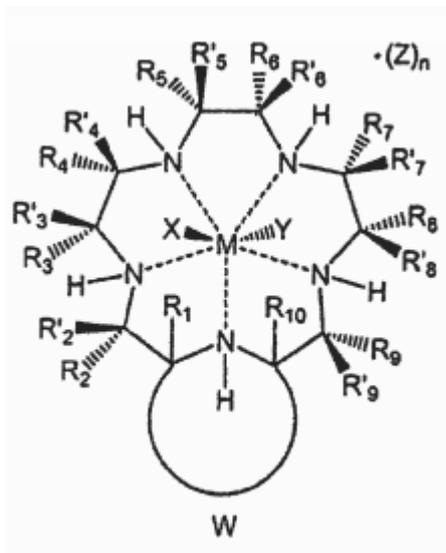
55 X, Y y Z están unidos independientemente a uno o más de R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R'<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R'<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R'<sub>10</sub>; y

65 n es un número entero del 0 al 3.

Preferentemente, M se selecciona del grupo que consiste en  $Mn^{2+}$ ,  $Mn^{3+}$ ,  $Mn^{4+}$ ,  $Mn^{6+}$ ,  $Mn^{7+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Fe^{4+}$ ,  $Fe^{6+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Ni^{3+}$ ,  $Cu^{1+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $V^{2+}$ ,  $V^{3+}$ ,  $V^{4+}$  y  $V^{5+}$ .

También se da a conocer un mimético de superóxido dismutasas que se puede representar por la fórmula:

5



donde

10 (i) un nitrógeno del macrociclo y dos átomos de carbono adyacentes a los que el nitrógeno está unido independientemente forman un heterociclo W con nitrógeno sustituido o no sustituido, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, que puede ser un heterociclo aromático, en cuyo caso el hidrógeno unido al nitrógeno que forma parte tanto del heterociclo como del macrociclo y los grupos R unidos a los átomos de carbono que forman parte tanto del heterociclo como del macrociclo están ausentes; y

15 (ii) uno o más de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R'_7$ ,  $R_8$ ,  $R'_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$  y  $R_{10}$  son independientemente:

20 (ii<sup>a</sup>) hidrógeno; o

(ii<sup>b</sup>) un resto independientemente seleccionado del grupo que consiste en alqueniilo, alquencilcicloalqueniilo, alquencilcicloalquilo, alquilo, alquencilcicloalqueniilo, alquencilcicloalquilo, alquinilo, aralquilo, arilo, cicloalqueniilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquencilcicloalquilo, cicloalquencilalquilo, heterocicilo, y radicales aralquilo y radicales unidos al carbono en  $\alpha$  o  $\alpha$ -aminoácidos; o

25 (ii<sup>c</sup>) un resto independientemente seleccionado del grupo que consiste en  $-OR_{11}$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ ,  $-COR_{11}$ ,  $-CO_2R_{11}$ ,  $-CONR_{11}R_{12}$ ,  $-SR_{11}$ ,  $-SOR_{11}$ ,  $-SO_2R_{11}$ ,  $-SO_2NR_{11}R_{12}$ ,  $-N(OR_{11})(R_{12})$ ,  $-P(O)(OR_{11})(OR_{12})$ ,  $-P(O)(OR_{11})(R_{12})$ ,  $-OP(O)(OR_{11})(OR_{12})$  y sustituyentes unidos al carbono en  $\alpha$  de  $\alpha$ -aminoácidos, donde  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son independientemente hidrógeno o alquilo; y

30 (iii) opcionalmente, uno o más de  $R_1$  y  $R_2$  o  $R'_2$ ,  $R_3$  o  $R'_3$  y  $R_4$  o  $R'_4$ ,  $R_5$  o  $R'_5$  y  $R_6$  o  $R'_6$ ,  $R_7$  o  $R'_7$  y  $R_8$  o  $R'_8$ ,  $R_9$  o  $R'_9$  y  $R_{10}$  junto con los átomos de carbono a los que están unidos independientemente forman un ciclo o heterociclo sustituido o no sustituido, y saturado, parcialmente saturado o insaturado, que tiene de 3 a 20 átomos de carbono; y

35 (iv) opcionalmente, uno o más de  $R_2$  y  $R'_2$ ,  $R_3$  y  $R'_3$ ,  $R_4$  y  $R'_4$ ,  $R_5$  y  $R'_5$ ,  $R_6$  y  $R'_6$ ,  $R_7$  y  $R'_7$ ,  $R_8$  y  $R'_8$  y  $R_9$  y  $R'_9$  junto con el átomo de carbono al que están unidos independientemente forman un ciclo o heterociclo sustituido o no sustituido, y saturado, parcialmente saturado o insaturado, que tiene de 3 a 20 átomos de carbono; y

40 (v) opcionalmente, uno o más de  $R_2$  o  $R'_2$  y  $R_3$  o  $R'_3$ ,  $R_4$  o  $R'_4$  y  $R_5$  o  $R'_5$ ,  $R_6$  o  $R'_6$  y  $R_7$  o  $R'_7$ , o  $R_8$  o  $R'_8$  y  $R_9$  o  $R'_9$  junto con los átomos de carbono a los que están unidos independientemente forman un heterociclo con nitrógeno sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, que puede ser un heterociclo aromático, en cuyo caso el hidrógeno unido al nitrógeno que forma parte tanto del heterociclo como del macrociclo y los grupos R unidos a los átomos de carbono que forman parte tanto del heterociclo como del macrociclo están ausentes; y

45 (vi) opcionalmente, uno o más de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R'_7$ ,  $R_8$ ,  $R'_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$  y  $R_{10}$  junto con uno distinto de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R'_7$ ,  $R_8$ ,  $R'_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$  y  $R_{10}$ , que están unidos a

un átomo de carbono distinto en el ligando macrocíclico pueden estar enlazados para formar una tira representada por la fórmula:



5

donde

I, J, K y L independientemente son números enteros del 0 al 10, y Q, R y S se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alqueno, alquencilcloalqueno, alquencilcloalquilo, alquilo, alquencilcloalqueno, alquencilcloalquilo, alquino, aralquilo, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquencilcloalquilo, cicloalquencilalquilo y heterociclilo, azo, amido, amonio, oxo, tio, sulfonilo, sulfino, sulfonamido, fosforilo, fosfino, fosfino, fosfonio, ceto, éster, alcohol, carbamato, urea, tiocarbonilo, boratos, boranos, boraza, sililo, siloxi, silaza y combinaciones de los mismos; y

(vii) opcionalmente, uno o más de  $R_1, R_2, R'_2, R_3, R'_3, R_4, R'_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R'_7, R_8, R'_8, R_9, R'_9$  y  $R_{10}$  pueden estar enlazados a un átomo del heterociclo W para formar una tira representada por la fórmula:



20

donde

I, J, K y L independientemente son números enteros del 0 al 10, y Q, R y S se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alqueno, alquencilcloalqueno, alquencilcloalquilo, alquilo, alquencilcloalqueno, alquencilcloalquilo, alquino, aralquilo, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquencilcloalquilo, cicloalquencilalquilo y heterociclilo, azo, amido, amonio, oxo, tio, sulfonilo, sulfino, sulfonamido, fosforilo, fosfino, fosfino, fosfonio, ceto, éster, alcohol, carbamato, urea, tiocarbonilo, boratos, boranos, boraza, sililo, siloxi, silaza y combinaciones de los mismos; y

(viii) combinaciones de cualesquiera de (i) a (vii) de más arriba;

30

donde

M es un metal de transición;

y donde X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en haluro, oxo, acuo, hidroxilo, alcohol, fenol, dióxido, peroxo, hidropoxo, alquilperoxo, arilperoxo, amonio, alquilamino, arilamino, heterocicloalquilamino, heterocicloarilamino, aminóxidos, hidrazino, alquilhidrazino, arilhidrazino, óxido nítrico, cianuro, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato, alquinitrilo, arilnitrilo, alquilisonitrilo, arilisonitrilo, nitrato, nitrito, azido, ácido alquilsulfónico, ácido arilsulfónico, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilarilsulfóxido, ácido alquilsulfénico, ácido arilsulfénico, ácido alquilsulfínico, ácido arilsulfínico, ácido alquiltiocarboxílico, ácido ariltiocarboxílico, ácido alquilditiocarboxílico, ácido arilditiocarboxílico, ácido alquilcarboxílico, ácido arilcarboxílico, urea, alquileurea, arilurea, alquilarilurea, tiourea, alquiltiourea, ariltiourea, alquilariltiourea, sulfato, sulfito, bisulfato, bisulfito, tiosulfato, tiosulfito, hidrosulfato, alquilsulfina, arilsulfina, óxido de alquilsulfina, óxido de arilsulfina, óxido de alquilarilsulfina, sulfuro de alquilsulfina, sulfuro de arilsulfina, sulfuro de alquilarilsulfina, ácido alquilsulfónico, ácido arilsulfónico, ácido alquilsulfínico, ácido arilsulfínico, ácido alquilsulfinoso, ácido arilsulfinoso, fosfato, tiosulfato, fosfito, pirofosfito, trifosfato, hidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, alquilguanidino, arilguanidino, alquilarilguanidino, alquilcarbamato, arilcarbamato, alquilarilcarbamato, alquiltiocarbamato, ariltiocarbamato, alquilariltiocarbamato, alquilditiocarbamato, arilditiocarbamato, alquilarilditiocarbamato, bicarbonato, carbonato, perclorato, clorato, clorito, hipoclorito, perbromato, bromato, bromito, hipobromito, tetrahalomanganato, tetrafluoroborato, hexafluoroantimonato, hipofosfito, yodato, peryodato, metaborato, tetraarilborato, tetraalquilborato, tartrato, salicilato, succinato, citrato, ascorbato, sacarinato, aminoácido, ácido hidroxámico, tiotosilato y aniones de resinas de intercambio iónico, o los aniones correspondientes de los mismos; o

X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en aniones neutralizadores de la carga que se derivan de cualquier ligando de coordinación monodentado o polidentado, y un sistema de ligandos y el anión correspondiente de los mismos; o

X, Y y Z están independientemente unidos a uno o más de  $R_1, R_2, R'_2, R_3, R'_3, R_4, R'_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R'_7, R_8, R'_8, R_9, R'_9$  y  $R_{10}$ , y

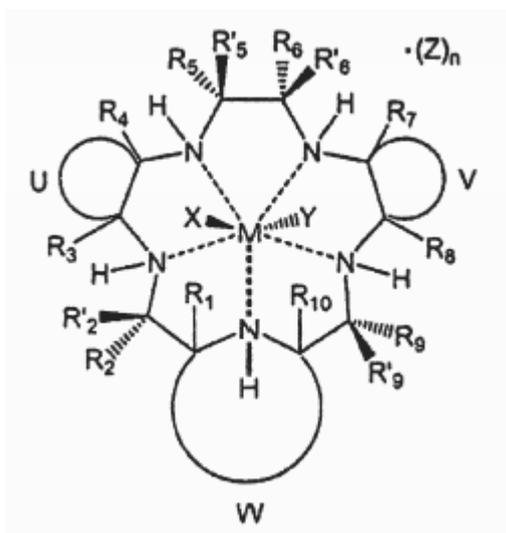
60

n es un número entero del 0 al 3.

Preferentemente, M se selecciona del grupo que consiste en  $\text{Mn}^{2+}, \text{Mn}^{3+}, \text{Mn}^{4+}, \text{Mn}^{6+}, \text{Mn}^{7+}, \text{Fe}^{2+}, \text{Fe}^{3+}, \text{Fe}^{4+}, \text{Fe}^{6+}, \text{Ni}^{2+}, \text{Ni}^{3+}, \text{Cu}^{1+}, \text{Cu}^{2+}, \text{V}^{2+}, \text{V}^{3+}, \text{V}^{4+}$  y  $\text{V}^{5+}$ , y W es un resto de piridina sustituido o no sustituido.

65

También se da a conocer un mimético de superóxido dismutasas que se puede representar por la fórmula:

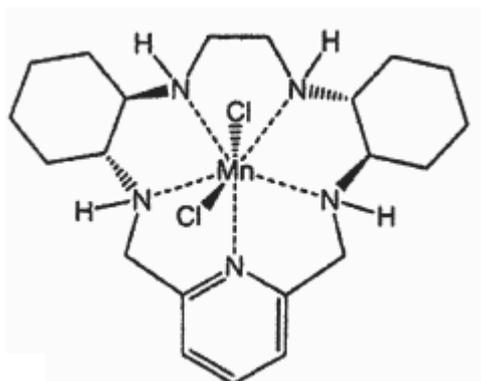


donde

- 5 (i) un nitrógeno del macrociclo y dos átomos de carbono adyacentes a los que el nitrógeno está unido independientemente forman un heterociclo W con nitrógeno sustituido o no sustituido, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, que puede ser un heterociclo aromático, en cuyo caso el hidrógeno unido al nitrógeno que forma parte tanto del heterociclo como del macrociclo y los grupos R unidos a los átomos de carbono que forman parte tanto del heterociclo como del macrociclo están ausentes; y
- 10 (ii) dos conjuntos de dos átomos de carbono adyacentes del macrociclo independientemente forman ciclos o heterociclos U y V sustituidos o no sustituidos, saturados, parcialmente saturados o insaturados, que tienen de 3 a 20 átomos de carbono; y
- 15 (iii)  $R_1, R_2, R'_2, R_3, R_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R'_9$  y  $R_{10}$  son independientemente:
- (iii<sup>a</sup>) hidrógeno; o
- 20 (iii<sup>b</sup>) un resto independientemente seleccionado del grupo que consiste en alqueniilo, alquencilicloalqueniilo, alquencilicloalquilo, alquilo, alquencilicloalqueniilo, alquencilicloalquilo, alquinilo, aralquilo, arilo, cicloalqueniilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcicloalquilo, cicloalqueniilalquilo, heterocicilo, y radicales aralquilo y radicales unidos al carbono en  $\alpha$  o  $\alpha$ -aminoácidos; o
- 25 (iii<sup>c</sup>) un resto independientemente seleccionado del grupo que consiste en  $-OR_{11}, -NR_{11}R_{12}, -COR_{11}, -CO_2R_{11}, -CONR_{11}R_{12}, -SR_{11}, -SOR_{11}, -SO_2R_{11}, -SO_2NR_{11}R_{12}, -N(OR_{11})(R_{12}), -P(O)(OR_{11})(OR_{12}), -P(O)(OR_{11})(R_{12}), -OP(O)(OR_{11})(OR_{12})$  y sustituyentes unidos al carbono en  $\alpha$  de  $\alpha$ -aminoácidos, donde  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son independientemente hidrógeno o alquilo; y
- 30 (iv) opcionalmente, uno o más de  $R_1$  y  $R_2$  o  $R'_2, R_5$  o  $R'_5$  y  $R_6$  o  $R'_6, R_9$  o  $R'_9$  y  $R_{10}$  junto con los átomos de carbono a los que están unidos independientemente forman un ciclo o heterociclo sustituido o no sustituido, y saturado, parcialmente saturado o insaturado, que tiene de 3 a 20 átomos de carbono; y
- 35 (v) opcionalmente, uno o más de  $R_2$  o  $R'_2, R_5$  y  $R'_5, R_6$  y  $R'_6$  y  $R_9$  y  $R'_9$  junto con el átomo de carbono al que están unidos independientemente forman un ciclo o heterociclo sustituido o no sustituido, y saturado, parcialmente saturado o insaturado, que tiene de 3 a 20 átomos de carbono; y
- (vi) opcionalmente, uno o más de  $R_2$  o  $R'_2$  y  $R_3, R_4$  y  $R_5$  o  $R'_5, R_6$  o  $R'_6$  y  $R_7, R_8$  y  $R_9$  o  $R'_9$  junto con los átomos de carbono a los que están unidos independientemente forman un heterociclo con nitrógeno sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, que puede ser un heterociclo aromático, en cuyo caso el hidrógeno unido al nitrógeno que forma parte tanto del heterociclo como del macrociclo y los grupos R unidos a los átomos de carbono que forman parte tanto del heterociclo como del macrociclo están ausentes; y
- 40 (vii) opcionalmente, uno o más de  $R_1, R_2, R'_2, R_3, R_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R'_9$  y  $R_{10}$  junto con uno distinto de  $R_1, R_2, R'_2, R_3, R_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R'_9$  y  $R_{10}$ , que están unidos a un átomo de carbono distinto en el ligando macrocíclico pueden estar enlazados para formar una tira representada por la fórmula:
- 45







También se da a conocer que el depurador de ERO se puede administrar en una cantidad máxima de 0,015 mg/kg, o preferentemente, en una cantidad máxima de 2 mg/kg. También se da a conocer que la formulación aceptable desde un punto de vista farmacéutico es una formulación por vía oral aceptable desde un punto de vista farmacéutico y la administración comprende la administración por vía oral. Preferentemente, el paciente es un paciente humano y la mucositis oral es una consecuencia de la quimioterapia o la radioterapia.

También se da a conocer un método para tratar un cáncer, donde dicho método comprende: a) administrar a un sujeto que necesite tratamiento anticancerígeno una composición farmacéutica que comprende un mimético de superóxido dismutasas; y b) administrar al sujeto una cantidad eficaz de un tratamiento anticancerígeno, de manera que el mimético de superóxido dismutasas prevenga o reduzca la mucositis oral en el sujeto. El tratamiento anticancerígeno puede comprender radioterapia y quimioterapia. En dicho método para tratar un cáncer, el mimético de superóxido dismutasas puede ser un depurador de especies reactivas de oxígeno, y la composición farmacéutica también puede comprender al menos otro depurador de especies reactivas de oxígeno seleccionado del grupo que consiste en amifostina y *N*-acetilcisteína. Además, el método para tratar un cáncer también puede comprender la administración de una composición farmacéutica que sobreexpone la expresión de al menos un factor de transcripción que aumenta la expresión de uno o más genes que controlan al menos una ruta antioxidante natural. La composición que sobreexpone la expresión de al menos un factor de transcripción puede ser palifermina, y el factor de transcripción sobreexpuesto puede ser Nrf-2.

También se da a conocer que se puede proporcionar un kit para tratar la mucositis oral, y dicho kit comprende: (a) un depurador de ERO, donde el depurador de ERO puede ser una superóxido dismutasa; (b) un compuesto farmacéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en un agente quimioterapéutico; (c) un depurador de radicales no mimético de superóxido dismutasas; y (d) instrucciones para la administración de la superóxido dismutasa a un sujeto que necesite tratamiento anticancerígeno. Un agente quimioterapéutico se puede seleccionar de un grupo que consiste en todo-*trans*-ácido retinoico, azacitidina, azatioprina, bleomicina, carboplatino, capecitabina, cisplatino, clorambucilo, ciclofosfamida, citarabina, daunorubicina, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, epirubicina, epotilona, etopósido, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiaurea, idarubicina, imatinib, mecloretamina, mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, tenipósido, tiguana, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina. Un depurador de radicales no mimético de superóxido dismutasas se puede seleccionar del grupo de amifostina y *N*-acetilcisteína. Un mimético de superóxido dismutasas puede ser M40403.

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención se entenderán mejor con referencia a la siguiente descripción, ejemplos y reivindicaciones anexas.

Descripción detallada de la invención

#### Abreviaturas y definiciones

Para facilitar la comprensión de la invención, en la presente memoria se utilizan varios términos y abreviaturas que se definen de la siguiente manera:

El término «alqueno», solo o en combinación, significa un sustituyente alquilo que tiene uno o más dobles enlaces. Entre los ejemplos de dichos sustituyentes alqueno se incluyen, entre otros, etenilo, propenilo, 1-butenilo, *cis*-2-butenilo, *trans*-2-butenilo, isobutenilo, *cis*-2-pentenilo, *trans*-2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1-octenilo, decenilo, dodecenilo, tetradecenilo, hexadecenilo, *cis*- y *trans*-9-octadecenilo, 1,3-pentadienilo, 2,4-pentadienilo, 2,3-pentadienilo, 1,3-hexadienilo, 2,4-hexadienilo, 5,8,11,14-eicosatetraenilo y 9,12,15-octadecatrienilo.

El término «alquilo», solo o en combinación, significa un sustituyente alquilo de cadena recta o cadena ramificada que contiene de 1 a aproximadamente 22 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 1 a

aproximadamente 18 átomos de carbono y más preferentemente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Entre los ejemplos de dichos sustituyentes se incluyen, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo y eicosilo.

5 Los términos «alquilcicloalquilo» y «alquenilcicloalquilo» significan un sustituyente cicloalquilo como se define más arriba que está sustituido por un sustituyente alquilo o alquenilo como se define más arriba. Entre los ejemplos de sustituyentes alquilcicloalquilo y alquenilcicloalquilo se incluyen, entre otros, 2-etilciclobutilo, 1-metilciclopentilo, 1-hexilciclopentilo, 1-metilciclohexilo, 1-(9-octadecenil)ciclopentilo y 1-(9-octadecenil)ciclohexilo.

10 Los términos «alquilcicloalquenilo» y «alquenilcicloalquenilo» significan un sustituyente cicloalquenilo como se define más arriba que está sustituido por un sustituyente alquilo o alquenilo como se define más arriba. Entre los ejemplos de sustituyentes alquilcicloalquenilo y alquenilcicloalquenilo se incluyen, entre otros, 1-metil-2-ciclopentilo, 1-hexil-2-ciclopenteno, 1-etil-2-ciclohexeno, 1-butil-2-ciclohexeno, 1-(9-octadecenil)-2-ciclohexeno y 1-(2-pentenil)-2-ciclohexeno.

15 El término «alquinilo», solo o en combinación, significa un sustituyente alquilo que tiene uno o más triples enlaces. Entre los ejemplos de dichos grupos alquinilo se incluyen, entre otros, etinilo, propinilo (propargilo), 1-butinilo, 1-octinilo, 9-octadecinilo, 1,3-pentadiinilo, 2,4-pentadiinilo, 1,3-hexadiinilo y 2,4-hexadiinilo.

20 El término «aralquilo», solo o en combinación, significa un sustituyente alquilo o cicloalquilo como se define más arriba en el que un átomo de hidrógeno está reemplazado por un sustituyente arilo como se define más arriba, como bencilo, 2-feniletilo, etc.

25 El término «arilo», solo o en combinación, significa un sustituyente fenilo o naftilo que opcionalmente lleva uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclo, alcoxiarilo, alcarilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquiltio, fenoxi, éter, trifluorometilo, etc., como fenilo, *p*-tolilo, 4-metoxifenilo, 4-(*tert*-butoxi)fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-hidroxifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.

30 El término «cicloalquenilo», solo o en combinación, significa un sustituyente cicloalquilo que tiene uno o más dobles enlaces. Entre los ejemplos de sustituyentes cicloalquenilo se incluyen, entre otros, ciclopenteno, ciclohexeno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno y ciclooctadieno.

35 Los términos «cíclico», «ciclo» o «ciclilo» significan una estructura anular que contiene de 3 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono, que puede ser heterocíclica. El [grupo] cíclico, el ciclo o el [grupo] ciclilo también pueden contener más de un anillo.

40 El término «cicloalquenilalquilo» significa un sustituyente alquilo como se define más arriba que está sustituido por un sustituyente cicloalquenilo como se define más arriba. Entre los ejemplos de sustituyentes cicloalquenilalquilo se incluyen, entre otros, 2-ciclohexen-1-ilmetilo, 1-ciclopenten-1-ilmetilo, 2-(1-ciclohexen-1-il)etilo, 3-(1-ciclopenten-1-il)propilo, 1-(1-ciclohexen-1-il)metilpentilo, 1-(1-ciclopenten-1-il)hexilo, 6-(1-ciclohexen-1-il)hexilo, 1-(1-ciclopenten-1-il)nonilo y 1-(1-ciclohexen-1-il)nonilo.

45 El término «cicloalquilo», solo o en combinación, significa un radical cicloalquilo que contiene de 3 a aproximadamente 10, preferentemente de 3 a aproximadamente 8 y más preferentemente, de 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Entre los ejemplos de dichos sustituyentes cicloalquilo se incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y perhidronaftilo.

50 El término «cicloalquilalquilo» significa un sustituyente alquilo como se define más arriba que está sustituido por un sustituyente cicloalquilo como se define más arriba. Entre los ejemplos de sustituyentes cicloalquilo se incluyen, entre otros, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo, (4-isopropilciclohexil)metilo, (4-*t*-butilciclohexil)metilo, 3-ciclohexilpropilo, 2-ciclohexilmetilpentilo, 3-ciclopentilmetilhexilo, 1-(4-neopentilciclohexil)metilhexilo y 1-(4-isopropilciclohexil)metilheptilo.

55 El término «cicloalquilcicloalquilo» significa un sustituyente cicloalquilo como se define más arriba que está sustituido por otro sustituyente cicloalquilo como se define más arriba. Entre los ejemplos de sustituyentes cicloalquilcicloalquilo se incluyen, entre otros, el ciclohexilciclopentilo y el ciclohexilciclohexilo.

60 El término «haluro» significa cloruro, fluoruro, yoduro o bromuro.

65 El término «heterocíclico», «heterociclo» o «heterociclilo» significa un [grupo] cíclico, un ciclo o un [grupo] ciclilo que contiene al menos otro tipo de átomo, además de carbono, en el anillo. Entre dichos átomos se incluyen, entre otros, el nitrógeno, el oxígeno y el azufre. El heterociclo también puede contener más de un anillo. Entre los ejemplos de heterociclos se incluyen, entre otros, grupos pirrolidinilo, piperidilo, imidazolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, furilo, tienilo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridinilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

El término «heterociclo con nitrógeno» significa una estructura de anillo en la que 2 átomos de carbono y un átomo de nitrógeno del anillo también forman parte del ligando macrocíclico de quince miembros. El heterociclo con nitrógeno puede contener de 2 a 20, preferentemente de 4 a 10 átomos de carbono, puede estar sustituido o no sustituido, saturado, parcialmente saturado o insaturado, y también puede contener átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre en la parte del anillo que tampoco forma parte del ligando macrocíclico de quince miembros.

El término «mucositis oral» también incluye la estomatitis, la inflamación del intestino delgado, la inflamación del intestino grueso, la proctitis y trastornos similares que afectan a la capa mucosa de la totalidad del tubo digestivo, así como trastornos relacionados.

El término «grupos R» significa el grupo de sustituyentes variables designados como «R» unidos a los átomos de carbono del macrociclo, es decir, R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R'<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R'<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R'<sub>10</sub>.

El término «ciclo o heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado» significa una estructura anular fusionada en la que 2 átomos de carbono del anillo también forman parte del ligando macrocíclico de quince miembros en que el anillo puede no contener dobles enlaces (en el caso de una estructura anular saturada) o al menos un doble enlace, que puede estar conjugado o no con otro doble enlace. La estructura anular, que puede ser heterocíclica, puede contener de 3 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono. El [grupo] cíclico también puede contener más de un anillo.

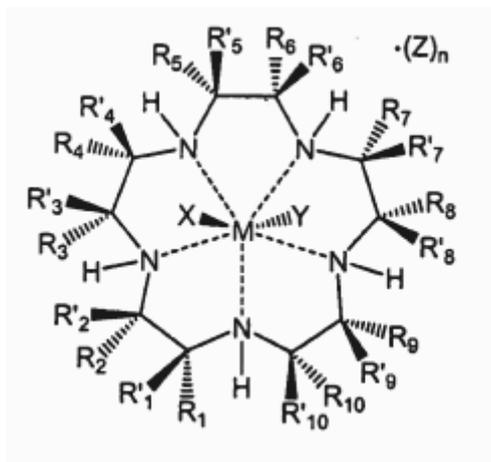
Además, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados:

AUC	Área debajo de la curva
Bid	Dos veces al día
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos
g, mg, ml, kg	Gramo, miligramo, mililitro, kilogramo
Gy	Gris
i.p.	Intraperitoneal
Ma	Miliamperios
mM	Milimolar
mm, cm	Milímetro, centímetro
SEM	Error estándar de la media
Top	Tópica

#### Métodos para el tratamiento de la mucositis oral

La presente invención conlleva la administración de un depurador de ERO para el tratamiento de la mucositis oral. Un depurador de ERO de la presente invención es un mimético de superóxido dismutasas, una molécula no proteínica que cataliza la conversión del radical superóxido, O<sub>2</sub><sup>-</sup>, a oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno. Dicha molécula puede, del mismo modo que una enzima superóxido dismutasa natural, reducir el daño celular producido por el radical superóxido presente en enfermedades que acarream estrés oxidativo, como la inflamación (Salvemini *et al.*, *Arthritis & Rheumatism* 44:2909-2921, 2001). Los depuradores de ERO de la presente invención pueden ser complejos pentaazamacrocíclicos y más específicamente, aquellas composiciones según se dan a conocer en las patentes de EE.UU. n.º 5.610.293, 5.637.578, 5.874.421, 5.976.498, 6.084.093, 6.180.620, 6.204.259, 6.214.817, 6.245.758, 6.395.725 y 6.525.041, cada una de las cuales se incorporan en la presente memoria íntegramente a modo de referencia.

Los miméticos de superóxido dismutasas de la presente invención se pueden representar por la siguiente fórmula:



donde

(i)  $R_1, R'_1, R_2, R'_2, R_3, R'_3, R_4, R'_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R'_7, R_8, R'_8, R_9, R'_9, R_{10}$  y  $R'_{10}$  son independientemente:

(i<sup>a</sup>) hidrógeno; o

(i<sup>b</sup>) un resto independientemente seleccionado del grupo que consiste en alqueniilo, alquencilcicloalqueniilo, alquencilcicloalquilo, alquilo, alquencilcicloalqueniilo, alquencilcicloalquilo, alquinilo, aralquilo, arilo, cicloalqueniilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquencilcicloalquilo, cicloalqueniilalquilo, y radicales aralquilo y radicales unidos al carbono en  $\alpha$  o  $\alpha$ -aminoácidos; o

(i<sup>c</sup>) un resto independientemente seleccionado del grupo que consiste en  $-OR_{11}, -NR_{11}R_{12}, -COR_{11}, -CO_2R_{11}, -CONR_{11}R_{12}, -SR_{11}, -SOR_{11}, -SO_2R_{11}, -SO_2NR_{11}R_{12}, -N(OR_{11})(R_{12}), -P(O)(OR_{11})(OR_{12}), -P(O)(OR_{11})(R_{12}), -OP(O)(OR_{11})(OR_{12})$  y sustituyentes unidos al carbono en  $\alpha$  de  $\alpha$ -aminoácidos, donde  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son independientemente hidrógeno o alquilo; y

(ii) opcionalmente, uno o más de  $R_1$  o  $R'_1$  y  $R_2$  o  $R'_2, R_3$  o  $R'_3$  y  $R_4$  o  $R'_4, R_5$  o  $R'_5$  y  $R_6$  o  $R'_6, R_7$  o  $R'_7$  y  $R_8$  o  $R'_8, R_9$  o  $R'_9$  y  $R_{10}$  o  $R'_{10}$  junto con los átomos de carbono a los que están unidos independientemente forman un ciclo o heterociclo sustituido o no sustituido, y saturado, parcialmente saturado o insaturado, que tiene de 3 a 20 átomos de carbono; y

(iii) opcionalmente, uno o más de  $R_1$  y  $R'_1, R_2$  y  $R'_2, R_3$  y  $R'_3, R_4$  y  $R'_4, R_5$  y  $R'_5, R_6$  y  $R'_6, R_7$  y  $R'_7, R_8$  y  $R'_8, R_9$  y  $R'_9$  y  $R_{10}$  y  $R'_{10}$  junto con el átomo de carbono al que están unidos independientemente forman un ciclo o heterociclo sustituido o no sustituido, y saturado, parcialmente saturado o insaturado, que tiene de 3 a 20 átomos de carbono; y

(iv) opcionalmente, uno o más de  $R_{10}$  o  $R'_{10}$  y  $R_1$  o  $R'_1, R_2$  o  $R'_2$  y  $R_3$  o  $R'_3, R_4$  o  $R'_4$  y  $R_5$  o  $R'_5, R_6$  o  $R'_6$  y  $R_7$  o  $R'_7, R_8$  o  $R'_8$  y  $R_9$  o  $R'_9$  junto con los átomos de carbono a los que están unidos independientemente forman un heterociclo con nitrógeno sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, que puede ser un heterociclo aromático, en cuyo caso el hidrógeno unido al nitrógeno que forma parte tanto del heterociclo como del macrociclo y los grupos R unidos a los átomos de carbono que forman parte tanto del heterociclo como del macrociclo están ausentes; y

(v) opcionalmente, uno o más de  $R_1, R'_1, R_2, R'_2, R_3, R'_3, R_4, R'_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R'_7, R_8, R'_8, R_9, R'_9, R_{10}$  y  $R'_{10}$  junto con uno distinto de  $R_1, R'_1, R_2, R'_2, R_3, R'_3, R_4, R'_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R'_7, R_8, R'_8, R_9, R'_9, R_{10}$  y  $R'_{10}$ , que están unidos a un átomo de carbono distinto en el ligando macrocíclico pueden estar enlazados para formar una tira representada por la fórmula:



donde

I, J, K y L independientemente son números enteros del 0 al 10, y Q, R y S se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alqueniilo, alquencilcicloalqueniilo, alquencilcicloalquilo, alquilo, alquencilcicloalqueniilo, alquencilcicloalquilo, alquinilo, aralquilo, arilo, cicloalqueniilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquencilcicloalquilo, cicloalqueniilalquilo y heterociclilo, azo, amido, amonio, oxo, tio, sulfonilo, sulfiniilo, sulfonamido, fosforilo, fosfinilo, fosfino, fosfonio, ceto, éster, alcohol, carbamato, urea, tiocarbonilo, boratos, boranos, boraza, sililo, siloxi, silaza y combinaciones de los mismos; y

(vi) combinaciones de cualesquiera de (i) a (v) de más arriba;

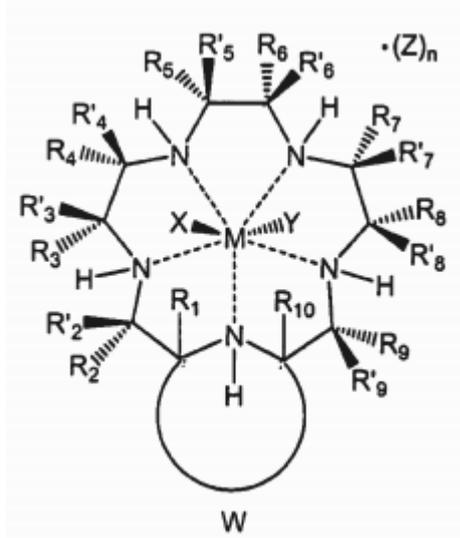
Por lo tanto, las composiciones de ligandos pentaazamacrocíclicos útiles en la presente invención pueden tener cualquier combinación de grupos R sustituidos o no sustituidos, ciclos, heterociclos o heterociclos con nitrógeno saturados, parcialmente saturados o insaturados, o tiras como las definidas más arriba.

M puede ser un metal de transición, preferentemente  $Mn^{2+}$ ,  $Mn^{3+}$ ,  $Mn^{4+}$ ,  $Mn^{6+}$ ,  $Mn^{7+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Fe^{4+}$ ,  $Fe^{6+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Ni^{3+}$ ,  $Cu^{1+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $V^{2+}$ ,  $V^{3+}$ ,  $V^{4+}$  o  $V^{5+}$ . X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en haluro, oxo, acuo, hidroxilo, alcohol, fenol, dióxígeno, peroxo, hidropoxo, alquilperoxo, arilperoxo, amonio, alquilamino, arilamino, heterocicloalquilamino, heterocicloarilamino, aminóxidos, hidrazino, alquilhidrazino, arilhidrazino, óxido nítrico, cianuro, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato, alquilnitrilo, arilnitrilo, alquilisonitrilo, arilisonitrilo, nitrato, nitrito, azido, ácido alquilsulfónico, ácido arilsulfónico, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilarilsulfóxido, ácido alquilsulfénico, ácido arilsulfénico, ácido alquilsulfínico, ácido arilsulfínico, ácido alquiltiocarboxílico, ácido ariltiocarboxílico, ácido alquilditiotiocarboxílico, ácido arilditiotiocarboxílico, ácido alquilcarboxílico, ácido arilcarboxílico, urea, alquilurea, arilurea, alquilarilurea, tiourea, alquiltiourea, ariltiourea, alquilariltiourea, sulfato, sulfito, bisulfato, bisulfito, tiosulfato, tiosulfito, hidrosulfito, alquilsulfina, arilsulfina, óxido de alquilsulfina, óxido de arilsulfina, óxido de alquilarilsulfina, sulfuro de alquilsulfina, sulfuro de arilsulfina, sulfuro de alquilarilsulfina, ácido alquilsulfónico, ácido arilsulfónico, ácido alquilsulfínico, ácido arilsulfínico, ácido alquilsulfinoso, ácido arilsulfinoso, fosfato, tiosulfato, fosfito, pirofosfito, trifosfato, hidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, alquilguanidino, arilguanidino, alquilarilguanidino, alquilcarbamato, arilcarbamato, alquilarilcarbamato, alquiltiocarbamato, ariltiocarbamato, alquilariltiocarbamato, alquilditiotiocarbamato, arilditiotiocarbamato, alquilarilditiotiocarbamato, bicarbonato, carbonato, perclorato, clorato, clorito, hipoclorito, perbromato, bromato, bromito, tiobromato, tetrahalomanganato, tetrafluoroborato, hexafluoroantimonato, hipofosfito, yodato, peryodato, metaborato, tetraarilborato, tetraalquilborato, tartrato, salicilato, succinato, citrato, ascorbato, sacarinato, aminoácido, ácido hidroxámico, tiotosilato y aniones de resinas de intercambio iónico, o los aniones correspondientes de los mismos; o

X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en aniones neutralizadores de la carga que se derivan de cualquier ligando de coordinación monodentado o polidentado, y un sistema de ligandos y el anión correspondiente de los mismos; o

X, Y y Z están independientemente unidos a uno o más de  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R'_7$ ,  $R_8$ ,  $R'_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$ ,  $R_{10}$  y  $R'_{10}$ , y n es preferentemente un número entero del 0 al 3.

Como otra posibilidad, el mimético de superóxido dismutasas puede estar representado por la fórmula:



donde

(i) un nitrógeno del macrociclo y dos átomos de carbono adyacentes a los que el nitrógeno está unido independientemente forman un heterociclo W con nitrógeno sustituido o no sustituido, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, que puede ser un heterociclo aromático, en cuyo caso el hidrógeno unido al nitrógeno que forma parte tanto del heterociclo como del macrociclo y los grupos R unidos a los átomos de carbono que forman parte tanto del heterociclo como del macrociclo están ausentes; y

(ii) uno o más de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R'_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R'_7$ ,  $R_8$ ,  $R'_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$  y  $R_{10}$  son independientemente:

(ii<sup>a</sup>) hidrógeno; o

(ii<sup>b</sup>) un resto independientemente seleccionado del grupo que consiste en alqueno, alquencilcloalqueno, alquencilcloalquilo, alquilo, alquencilcloalqueno, alquencilcloalquilo, alquino, aralquilo, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquencilcloalquilo, cicloalquencilalquilo, heterociclo, y radicales aralquilo y radicales unidos al carbono en  $\alpha$  o  $\alpha$ -aminoácidos; o

(ii<sup>c</sup>) un resto independientemente seleccionado del grupo que consiste en  $-\text{OR}_{11}$ ,  $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ,  $-\text{COR}_{11}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_{11}$ ,  $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$ ,  $-\text{SR}_{11}$ ,  $-\text{SOR}_{11}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ,  $-\text{N}(\text{OR}_{11})(\text{R}_{12})$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})(\text{OR}_{12})$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})(\text{R}_{12})$ ,  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_{11})(\text{OR}_{12})$  y sustituyentes unidos al carbono en  $\alpha$  de  $\alpha$ -aminoácidos, donde  $\text{R}_{11}$  y  $\text{R}_{12}$  son independientemente hidrógeno o alquilo; y

(iii) opcionalmente, uno o más de  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  o  $\text{R}'_2$ ,  $\text{R}_3$  o  $\text{R}'_3$  y  $\text{R}_4$  o  $\text{R}'_4$ ,  $\text{R}_5$  o  $\text{R}'_5$  y  $\text{R}_6$  o  $\text{R}'_6$ ,  $\text{R}_7$  o  $\text{R}'_7$  y  $\text{R}_8$  o  $\text{R}'_8$ ,  $\text{R}_9$  o  $\text{R}'_9$  y  $\text{R}_{10}$  junto con los átomos de carbono a los que están unidos independientemente forman un ciclo o heterociclo sustituido o no sustituido, y saturado, parcialmente saturado o insaturado, que tiene de 3 a 20 átomos de carbono; y

(iv) opcionalmente, uno o más de  $\text{R}_2$  y  $\text{R}'_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}'_3$ ,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}'_4$ ,  $\text{R}_5$  y  $\text{R}'_5$ ,  $\text{R}_6$  y  $\text{R}'_6$ ,  $\text{R}_7$  y  $\text{R}'_7$ ,  $\text{R}_8$  y  $\text{R}'_8$  y  $\text{R}_9$  y  $\text{R}'_9$  junto con el átomo de carbono al que están unidos independientemente forman un ciclo o heterociclo sustituido o no sustituido, y saturado, parcialmente saturado o insaturado, que tiene de 3 a 20 átomos de carbono; y

(v) opcionalmente, uno o más de  $\text{R}_2$  o  $\text{R}'_2$  y  $\text{R}_3$  o  $\text{R}'_3$ ,  $\text{R}_4$  o  $\text{R}'_4$  y  $\text{R}_5$  o  $\text{R}'_5$ ,  $\text{R}_6$  o  $\text{R}'_6$  y  $\text{R}_7$  o  $\text{R}'_7$ , o  $\text{R}_8$  o  $\text{R}'_8$  y  $\text{R}_9$  o  $\text{R}'_9$  junto con los átomos de carbono a los que están unidos independientemente forman un heterociclo con nitrógeno sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, que puede ser un heterociclo aromático, en cuyo caso el hidrógeno unido al nitrógeno que forma parte tanto del heterociclo como del macrociclo y los grupos R unidos a los átomos de carbono que forman parte tanto del heterociclo como del macrociclo están ausentes; y

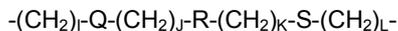
(vi) opcionalmente, uno o más de  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}'_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}'_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}'_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}'_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}'_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}'_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}'_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}'_9$  y  $\text{R}_{10}$  junto con uno distinto de  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}'_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}'_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}'_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}'_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}'_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}'_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}'_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}'_9$  y  $\text{R}_{10}$ , que están unidos a un átomo de carbono distinto en el ligando macrocíclico pueden estar enlazados para formar una tira representada por la fórmula:



donde

I, J, K y L independientemente son números enteros del 0 al 10, y Q, R y S se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alqueno, alquencilcloalqueno, alquencilcloalquilo, alquilo, alquencilcloalqueno, alquencilcloalquilo, alquino, aralquilo, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquencilcloalquilo, cicloalquencilalquilo y heterociclo, azo, amido, amonio, oxo, tio, sulfonilo, sulfino, sulfonamido, fosforilo, fosfino, fosfio, fosfonio, ceto, éster, alcohol, carbamato, urea, tiocarbonilo, boratos, boranos, boraza, sililo, siloxi, silaza y combinaciones de los mismos; y

(vii) opcionalmente, uno o más de  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}'_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}'_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}'_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}'_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}'_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}'_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}'_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}'_9$  y  $\text{R}_{10}$  pueden estar enlazados a un átomo del heterociclo W para formar una tira representada por la fórmula:



donde

I, J, K y L independientemente son números enteros del 0 al 10, y Q, R y S se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alqueno, alquencilcloalqueno, alquencilcloalquilo, alquilo, alquencilcloalqueno, alquencilcloalquilo, alquino, aralquilo, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquencilcloalquilo, cicloalquencilalquilo y heterociclo, azo, amido, amonio, oxo, tio, sulfonilo, sulfino, sulfonamido, fosforilo, fosfino, fosfio, fosfonio, ceto, éster, alcohol, carbamato, urea, tiocarbonilo, boratos, boranos, boraza, sililo, siloxi, silaza y combinaciones de los mismos; y

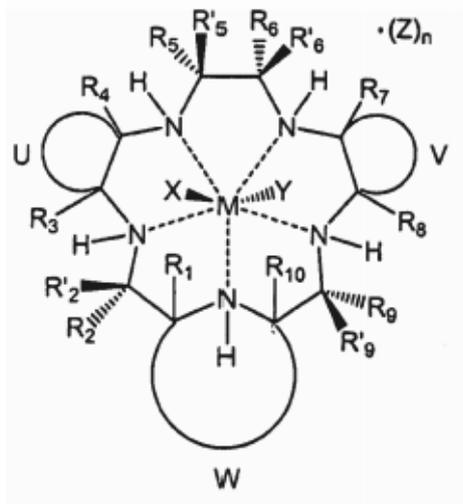
(viii) combinaciones de cualesquiera de (i) a (vii) de más arriba;

Por lo tanto, las composiciones de ligandos pentaazamacrocíclicos útiles en la presente invención pueden tener cualquier combinación de grupos R sustituidos o no sustituidos, ciclos, heterociclos o heterociclos con nitrógeno saturados, parcialmente saturados o insaturados, o tiras como las definidas más arriba, que pueden o no conectar independientemente el bucle W y el pentaazamacrociclo.

M puede ser un metal de transición, preferentemente  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{4+}$ ,  $\text{Mn}^{6+}$ ,  $\text{Mn}^{7+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{4+}$ ,  $\text{Fe}^{6+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{1+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{V}^{2+}$ ,  $\text{V}^{3+}$ ,  $\text{V}^{4+}$  o  $\text{V}^{5+}$ . X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en haluro,

oxo, acuo, hidroxilo, alcohol, fenol, dióxido, peroxo, hidropoxo, alquilperoxo, arilperoxo, amonio, alquilamino, arilamino, heterocicloalquilamino, heterocicloarilamino, aminóxidos, hidrazino, alquilhidrazino, arilhidrazino, óxido nítrico, cianuro, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato, alquilnitrilo, arilnitrilo, alquilisonitrilo, arilisonitrilo, nitrato, nitrato, nitrito, azido, ácido alquilsulfónico, ácido arilsulfónico, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilarilsulfóxido, ácido alquilsulfénico, ácido arilsulfénico, ácido alquilsulfínico, ácido arilsulfínico, ácido alquiltiocarboxílico, ácido ariltiocarboxílico, ácido alquilditiocarboxílico, ácido arilditiocarboxílico, ácido alquilcarboxílico, ácido arilcarboxílico, urea, alquilurea, arilurea, alquilarilurea, tiourea, alquiltiourea, ariltiourea, alquilariltiourea, sulfato, sulfato, bisulfato, bisulfato, tiosulfato, tiosulfato, hidrosulfato, alquilsulfina, arilsulfina, óxido de alquilsulfina, óxido de arilsulfina, óxido de alquilarilsulfina, sulfuro de alquilsulfina, sulfuro de arilsulfina, sulfuro de alquilarilsulfina, ácido alquilsulfónico, ácido arilsulfónico, ácido alquilsulfínico, ácido arilsulfínico, ácido alquilsulfinoso, ácido arilsulfinoso, fosfato, tiosulfato, fosfito, pirofosfito, trifosfato, hidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, alquilguanidino, arilguanidino, alquilarilguanidino, alquilcarbamato, arilcarbamato, alquilarilcarbamato, alquiltiocarbamato, ariltiocarbamato, alquilariltiocarbamato, alquilditiocarbamato, arilditiocarbamato, alquilarilditiocarbamato, bicarbonato, carbonato, perclorato, clorato, clorito, hipoclorito, perbromato, bromato, bromito, hipobromito, tetrahalomanganato, tetrafluoroborato, hexafluoroantimonato, hipofosfito, yodato, peryodato, metaborato, tetraarilborato, tetraalquilborato, tartrato, salicilato, succinato, citrato, ascorbato, sacarinato, aminoácido, ácido hidroxámico, tiotosilato y aniones de resinas de intercambio iónico, o los aniones correspondientes de los mismos. La variable n es un número entero del 0 al 3. W puede ser un resto de piridina sustituido o no sustituido.

Como otra posibilidad, el mimético de superóxido dismutasas puede estar representado por la fórmula:



donde

(i) un nitrógeno del macrociclo y dos átomos de carbono adyacentes a los que el nitrógeno está unido independientemente forman un heterociclo W con nitrógeno sustituido o no sustituido, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, que puede ser un heterociclo aromático, en cuyo caso el hidrógeno unido al nitrógeno que forma parte tanto del heterociclo como del macrociclo y los grupos R unidos a los átomos de carbono que forman parte tanto del heterociclo como del macrociclo están ausentes; y

(ii) dos conjuntos de dos átomos de carbono adyacentes del macrociclo independientemente forman ciclos o heterociclos U y V sustituidos o no sustituidos, saturados, parcialmente saturados o insaturados, que tienen de 3 a 20 átomos de carbono; y

(iii)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R'_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R'_9$  y  $R_{10}$  son independientemente:

(iii<sup>a</sup>) hidrógeno; o

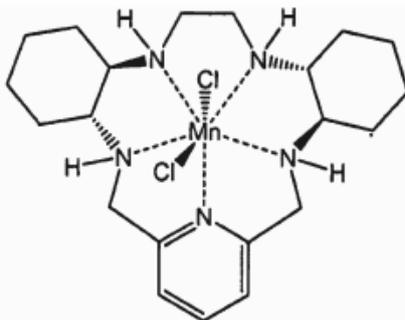
(iii<sup>b</sup>) un resto independientemente seleccionado del grupo que consiste en alqueno, alquencilcloalqueno, alquencilcloalquilo, alquilo, alquilcicloalqueno, alquilcicloalquilo, alquino, aralquilo, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcicloalquilo, cicloalquenalquilo, heterociclo, y radicales aralquilo y radicales unidos al carbono en  $\alpha$  o  $\alpha$ -aminoácidos; o

(iii<sup>c</sup>) un resto independientemente seleccionado del grupo que consiste en  $-OR_{11}$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ ,  $-COR_{11}$ ,  $-CO_2R_{11}$ ,  $-CONR_{11}R_{12}$ ,  $-SR_{11}$ ,  $-SOR_{11}$ ,  $-SO_2R_{11}$ ,  $-SO_2NR_{11}R_{12}$ ,  $-N(OR_{11})(R_{12})$ ,  $-P(O)(OR_{11})(OR_{12})$ ,  $-P(O)(OR_{11})(R_{12})$ ,  $-OP(O)(OR_{11})(OR_{12})$  y sustituyentes unidos al carbono en  $\alpha$  de  $\alpha$ -aminoácidos, donde  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son independientemente hidrógeno o alquilo; y



hipoclorito, perbromato, bromato, bromito, hipobromito, tetrahalomanganato, tetrafluoroborato, hexafluoroantimonato, hipofosfito, yodato, peryodato, metaborato, tetraarilborato, tetraalquilborato, tartrato, salicilato, succinato, citrato, ascorbato, sacarinato, aminoácido, ácido hidroxámico, tiotosilato y aniones de resinas de intercambio iónico, o los aniones correspondientes de los mismos. La variable  $n$  es preferentemente un número entero del 0 al 3.  $W$  puede ser un resto de piridina sustituido o no sustituido.  $U$  y  $V$  pueden ser independientemente heterociclos cicloalquílicos saturados que tienen de 3 a 20 átomos de carbono, más preferentemente de 4 a 10 átomos de carbono, y aún más preferentemente, anillos fusionados de *trans*-ciclohexanilo.  $U$  y  $V$  pueden ser anillos fusionados de *trans*-ciclohexanilo, mientras que  $W$  es un resto de piridina sustituido.

En determinadas realizaciones, el mimético de superóxido dismutasas puede ser el compuesto identificado como M40403, que se puede representar por la fórmula:



La presente invención puede conllevar la administración de un depurador de ERO, en particular, M40403 o un derivado adecuado o análogo del mismo, según se describe más arriba, a un paciente que lo necesite. La administración del depurador de ERO, en particular M40403, se puede realizar por numerosas rutas de administración que los expertos en la materia conocen bien.

La administración del depurador de ERO se puede realizar por cualquier vía de administración adecuada, como, por ejemplo, oral, bucal, sublingual, intranasal, por inhalación, rectal, intravaginal, transdérmica, intradérmica, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intraesternal, intratecal, etc.

En la técnica se conocen formulaciones aceptables desde un punto de vista farmacéutico para la administración de fármacos por vía parenteral o no parenteral, como, por ejemplo, según se describe en «Remington's Pharmaceutical Sciences», 18ª edición, Mack Publishing (1990). Para las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento dados a conocer en la presente memoria, las formas farmacéuticas y las pautas de administración se pueden determinar utilizando métodos convencionales que los expertos en la materia conocen, como, por ejemplo, según se expone en los libros de referencia habituales, como «Remington: The Science and Practice of Pharmacy» (Alfonso R. Gennaro ed. 19ª edición, 1995); Hardman, J.G., *et al.*, «Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics», 9ª edición, McGraw-Hill, 1996; and Rowe, R.C., *et al.*, «Handbook of Pharmaceutical Excipients», 4ª edición, Pharmaceutical Press, 2003.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para que sean compatibles con la vía de administración prevista. Se pueden incluir soluciones o suspensiones utilizadas para la aplicación por vía parenteral, intradérmica o subcutánea: un diluyente estéril, como el agua para preparaciones inyectables, solución salina, aceites fijados, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos, como el alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes, como el ácido ascórbico o el bisulfito de sodio; agentes quelantes, como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); soluciones amortiguadoras como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para ajustar la tonicidad, como el cloruro de sodio o la dextrosa. Entre los vehículos adecuados se incluyen la solución salina fisiológica, el agua bacteriostática, Cremofor® EL (BASF, Parsippany, Nueva Jersey, EE.UU.) o la solución salina amortiguada con fosfato (PBS). Las composiciones pueden ser estables durante la fabricación y el almacenamiento, y estar protegidas frente a la contaminación con microorganismos, como las bacterias y los hongos. Se puede mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, utilizando un recubrimiento como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula necesario en el caso de la dispersión y utilizando tensioactivos. Diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, como los parabenos, el clorobutanol, el fenol, el ácido ascórbico y el timerosal, pueden controlar la contaminación con microorganismos. En la composición se pueden incluir agentes isotónicos, como azúcares, polialcoholes, como el manitol y el sorbitol, y cloruro de sodio. Se pueden preparar composiciones que retrasen la absorción mediante la incorporación de agentes como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante la incorporación del compuesto activo (por ejemplo, un SCMP) en un disolvente adecuado con uno o más componentes, seguido de esterilización. Por lo general, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto activo a un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y cualesquiera otros componentes necesarios. [La preparación de] polvos estériles para

la preparación de soluciones estériles inyectables incluye el secado al vacío y la liofilización, lo que da un polvo que contiene el principio activo y cualquier componente que se desee a partir de una solución estéril. La concentración de fármaco activo, es decir, el depurador de ERO, puede ser de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 90% en peso, de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20% en peso, de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 17% en peso, de aproximadamente un 8% a aproximadamente un 14% en peso o, en determinadas realizaciones, de aproximadamente un 10% en peso.

Las composiciones por vía oral generalmente incluyen un diluyente inerte o un vehículo comestible. Estas pueden estar contenidas en cápsulas de gelatina o comprimidas para formar comprimidos. Para el fin de la administración terapéutica por vía oral, el compuesto activo se puede incorporar con excipientes y utilizar en la forma de comprimidos, pastillas o cápsulas. Las composiciones por vía oral también se pueden preparar utilizando un vehículo fluido para uso como enjuague bucal, donde el compuesto en el vehículo fluido se aplica en la boca. Se pueden incluir aglutinantes y/o materiales adyuvantes compatibles desde un punto de vista farmacéutico. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas, etc. pueden contener cualquiera de los siguientes componentes o compuestos con características similares: un aglutinante, como la celulosa microcristalina, la goma de tragacanto o la gelatina; un excipiente, como el almidón de lactosa; un disgregante, como el ácido algínico, el primogel o el almidón de maíz; un lubricante, como el estearato de magnesio o Sterote®; un fluidificante, como el dióxido de silicio coloidal; un edulcorante, como la sucrosa o la sacarina; o un saborizante, como la menta, el salicilato de metilo o el sabor de naranja. La concentración de fármaco activo, es decir, el depurador de ERO, puede ser de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 99% en peso, de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 95% en peso, de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 90% en peso, de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 85% en peso, de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 80% en peso, de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 75% en peso, de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 70% en peso, de aproximadamente un 35% a aproximadamente un 64% en peso o de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 60% en peso.

La administración mediante inhalación se puede realizar con un espray en aerosol procedente de un nebulizador o recipiente presurizado que contiene un propulsor adecuado, como, por ejemplo, un gas como el dióxido de carbono.

La administración sistémica también se puede realizar por vía transmucosa o transdérmica. Para la administración por vía transmucosa o transdérmica, se seleccionan penetrantes que pueden atravesar la(s) barrera(s) de interés. Entre los penetrantes transmucosos se incluyen detergentes, sales biliares y derivados del ácido fusídico. Para la administración por vía transmucosa se pueden utilizar esprays nasales o supositorios. Para la administración por vía transdérmica, los principios activos se formulan en pomadas, bálsamos, geles o ungüentos.

Los compuestos también se pueden preparar en supositorios (con bases como manteca de cacao y otros glicéridos) o enemas de retención para la administración por vía anal.

En diversas realizaciones, los compuestos activos se pueden preparar con vehículos que protejan al compuesto frente a la rápida eliminación del organismo, como una formulación de liberación controlada, incluidos implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, como el acetato de vinilo y etileno, los polianhídridos, el ácido poliglicólico, el colágeno, los poliortoésteres y el ácido poliláctico (Alza Corporation; Mountain View, California, EE.UU. y Nova Pharmaceuticals, Inc.; Lake Elsinore, California, EE.UU.). También se pueden usar suspensiones de liposomas como vehículos aceptables desde un punto de vista farmacéutico (Eppstein, 1985).

Se pueden crear formulaciones por vía oral o composiciones por vía parenteral en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de las dosis. El término «forma farmacéutica unitaria» hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis únicas para un sujeto que ha de ser tratado, que contienen una cantidad eficaz desde un punto de vista terapéutico del compuesto activo junto con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas farmacéuticas unitarias viene dictada por, y depende directamente de, las características singulares del compuesto activo y el efecto terapéutico en particular que se desee, así como las limitaciones inherentes de preparar la composición del compuesto activo.

Una dosis típica del depurador de ERO puede ser de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Se ha demostrado que las dosis de 5 mg/kg y 10 mg/kg administradas por vía intraperitoneal producen efectos beneficiosos en ratas tratadas con colágeno de tipo II para inducir la artritis (Salvemini *et al.*, «Arthritis & Rheumatism», 44:2909-2921, 2001). Una dosis de 2 mg/kg produjo un efecto menor, aunque significativamente distinto del efecto producido en los animales que recibieron placebo. Las dosis bajas de un depurador de ERO pueden ser dosis inferiores a aproximadamente 5 mg/kg, o dosis iguales a o inferiores a aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal, en particular, una dosis de aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,2 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,8 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg o aproximadamente 0,001 mg/kg, aproximadamente 0,002 mg/kg, aproximadamente

0,005 mg/kg, aproximadamente 0,01 mg/kg, aproximadamente 0,02 mg/kg, aproximadamente 0,05 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg o aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal.

5 Las dosis totales diarias del depurador de ERO se pueden administrar en dosis únicas o fraccionadas, y en cantidades, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal a diario y más a menudo, de aproximadamente 0,05 a 1 mg/kg. Las composiciones de dosis unitarias pueden contener dichas cantidades de submúltiplos de la dosis para alcanzar la dosis total. Sin embargo, un experto en la materia sabrá que la dosis total cambia dependiendo de la composición particular del depurador de ERO en particular administrado.

10 Los pacientes que reciben el tratamiento son, por lo general, seres humanos; sin embargo, los pacientes que reciben el tratamiento también pueden ser animales, incluidos animales de compañía como perros y gatos, animales de granja como vacas, caballos y cerdos, así como pájaros y animales exóticos, como animales de zoológico.

15 La cantidad de principios activos que se pueden combinar con los materiales del vehículo para producir una forma farmacéutica única puede variar dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Se entenderá que el contenido unitario de principios activos contenido en una dosis individual de cada forma farmacéutica no necesita en sí mismo constituir una cantidad eficaz, pues la cantidad eficaz necesaria se podría alcanzar mediante la administración de varias dosis individuales. La selección de la pauta posológica depende de la forma farmacéutica utilizada, el trastorno que se esté tratando y el fin particular a lograr según lo determinen los expertos en la materia.

20 La pauta posológica para el tratamiento de un trastorno patológico con los compuestos y/o composiciones de esta invención se puede seleccionar atendiendo a una diversidad de factores, incluidos el tipo, edad, peso, sexo, dieta y trastorno médico del paciente, la vía de administración, consideraciones farmacológicas como los perfiles de actividad, la eficacia, la farmacocinética y la toxicología del compuesto en particular utilizado, tanto si se utiliza un sistema de administración de fármacos como si el compuesto se administra como parte de una combinación de fármacos. Por lo tanto, la pauta posológica utilizada en la práctica puede diferir de la pauta posológica preferida establecida más arriba.

30 En diversas realizaciones, la presente invención también puede incorporar kits. Dichos kits pueden incluir composiciones farmacéuticas y, además, en determinadas realizaciones, instrucciones para su administración. Cuando se suministran en un kit, los distintos componentes de la composición se pueden embalar en recipientes separados y mezclar inmediatamente antes de su uso. Dicho embalaje de los componentes por separado puede, en determinados casos, permitir el almacenamiento a largo plazo sin que se pierda la actividad de los componentes. Además, si se prevé más de una vía de administración o más de una pauta de administración, los distintos componentes se pueden embalar por separado y no se mezclan hasta su uso. En diversas realizaciones, los distintos componentes se pueden embalar en una composición para su administración conjunta.

40 Los kits también pueden incluir reactivos en recipientes separados como, por ejemplo, agua esterilizada o solución salina para añadir a un componente activo liofilizado embalado por separado. Por ejemplo, las ampollas de vidrio selladas pueden contener un depurador de ERO liofilizado, agua estéril, solución salina estéril o estéril [sic], cada uno de las cuales han sido embaladas bajo un gas neutro no reactivo, como el nitrógeno. Las ampollas pueden consistir en cualquier material adecuado, como vidrio, polímeros orgánicos como policarbonato, poliestireno, etc., cerámica, metal o cualquier otro material normalmente empleado para contener reactivos. Otros ejemplos de recipientes adecuados incluyen frascos que se pueden fabricar a partir de sustancias similares como ampollas, y sobres que pueden consistir en interiores con revestimiento de lámina de metal, como aluminio o una aleación. Otros recipientes incluyen tubos de ensayo, viales, matraces, frascos, jeringas, etc. Los recipientes pueden tener un puerto de acceso estéril, como un frasco que tiene un tapón que se puede perforar con una aguja de inyección hipodérmica. Otros recipientes pueden tener dos compartimientos que se pueden separar por medio de una membrana fácilmente extraíble que tras su retirada permite que los componentes se mezclen. Las membranas extraíbles pueden ser de vidrio, plástico, goma, etc.

50 En determinadas realizaciones, los kits se pueden suministrar con material de instrucciones. Las instrucciones se pueden imprimir en papel u otro sustrato, y/o se pueden suministrar como un medio legible electrónicamente, como un disquete, mini CD-ROM, CD-ROM, DVD-ROM, disco Zip, cinta de vídeo, cinta de audio, etc. Las instrucciones detalladas podrían no estar asociadas físicamente con el kit; en su lugar, un usuario puede ser dirigido a una página web en Internet especificada por el fabricante o distribuidor del kit, o se pueden facilitar como correo electrónico.

## 60 EJEMPLOS

65 Sin entrar en más detalles, se cree que un experto en la materia puede, utilizando la descripción que precede, utilizar la presente invención sacándole el máximo partido. Los siguientes ejemplos específicos se facilitan a título ilustrativo y no tienen por objeto limitar el resto de la divulgación.

**EJEMPLO 1****OBJETIVO**

5 El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de M40403, administrado por vía i.p. o por vía tópica con dos pautas distintas, en lo que respecta a la frecuencia, la intensidad y la duración de la mucositis oral inducida en hámsteres mediante radiación aguda.

**SUMARIO**

10 M40403 se administró mediante inyección intraperitoneal (i.p.) en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día (a) desde el día -1 al día 15, o (b) desde el día -1 al día 3. M40403 también se administró mediante inyección i.p. en una dosis de 3 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 15. Además, M40403 se administró como una dosis por vía tópica dirigida a la mucosa bucal en dosis de 0,2 ml de 3 mg/ml o 30 mg/ml dos veces al día desde el día -1 al día 15. La mayor reducción en la mucositis oral se observó en el grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg por vía i.p. dos veces al día desde el día -1 al día 3. Este grupo presentó una reducción estadísticamente significativa en el número de días-animal con una puntuación de la mucositis de 3 o más ( $P < 0,001$ ) y puntuaciones medias de la mucositis significativamente más bajas que el grupo de control en los días 18 ( $P = 0,041$ ), 20 ( $P < 0,001$ ), 22 ( $P < 0,001$ ), 24 ( $P < 0,001$ ) y 26 ( $P = 0,002$ ). Ningún otro grupo de tratamiento en este estudio mostró una reducción de la mucositis, ni con la administración a largo plazo (día -1 al día 15) por vía i.p. ni con la administración por vía tópica. En este estudio se estableció un método de administración en función de la pauta para el tratamiento de la mucositis oral con M40403.

**Modelo de radiación aguda**

25 El modelo de radiación aguda en hámsteres, desarrollado por el investigador responsable, ha resultado ser una técnica exacta, eficaz y económica para aportar una evaluación preliminar de los compuestos contra la mucositis (9). La evolución de la mucositis en este modelo está bien definida y da lugar a puntuaciones máximas aproximadamente 14-16 días tras la radiación. La toxicidad sistémica del modelo agudo es baja, lo que se traduce en pocas muertes entre los hámsteres, de manera que se pueden usar grupos más pequeños ( $N = 7-8$ ) para los estudios de eficacia iniciales. También se ha utilizado para estudiar elementos mecanísticos específicos en la patogenia de la mucositis. Las moléculas que muestran eficacia en el modelo de radiación aguda se pueden evaluar más en profundidad en modelos más complejos de radiación fraccionada, quimioterapia o tratamientos concomitantes.

35 En este estudio, en el día 0 se administró localmente una dosis de radiación aguda de 40 Gy en el abazón. Se observó mucositis significativa desde un punto de vista clínico desde el día 12 al 28.

**SUMARIO DEL PROTOCOLO**

40 Se repartió aleatoriamente a 48 hámsteres sirios dorados machos en 6 grupos de 8 animales y se les administró una dosis de radiación aguda de 40 Gy dirigida al abazón bucal izquierdo. Esto se logró anestesiando a los animales y evertiendo el abazón bucal izquierdo, a la vez que el resto del animal se mantenía protegido con una pantalla de plomo. Los materiales estudiados se administraron por vía tópica o por inyección i.p. dos veces al día como se detalla en el Cuadro 1. La mucositis se evaluó desde un punto de vista clínico en el día 6, y se continuó en días alternos hasta el día 28.

**EVALUACIÓN****Evaluación de la mucositis**

50 Se asignó una puntuación al grado de la mucositis, empezando en el día 6, y a partir de entonces, cada dos días hasta el día 28, con inclusión de este día (para ver el criterio para las puntuaciones, remítase al Cuadro 2 y la Figura 2). El efecto en la mucositis de cada uno de los tratamientos farmacológicos en comparación con el vehículo por vía i.p., que se administró a los controles, se evaluó atendiendo a los siguientes parámetros:

55 Diferencia en el número de días-hámster en cada grupo con mucositis ulcerativa (puntuación  $\geq 3$ ).

60 En cada día de evaluación, el número de animales con una puntuación con ocultación de la mucositis  $\geq 3$  en cada grupo de tratamiento farmacológico se comparó frente al grupo de control tratado con el vehículo. Las diferencias se compararon de manera acumulada y la significación estadística se determinó mediante la prueba de  $\chi^2$ . En este análisis, la eficacia se definió como una reducción significativa en el número de días que un grupo de animales presenta úlceras (puntuaciones  $\geq 3$ ) en comparación con el grupo de control.

## CUADRO 2

Cuadro 2 ACT-02: Puntuación de la Mucositis.

Puntuación:	Descripción:
0	Abazón completamente sano. Sin eritema ni vasodilatación.
1	Eritema y vasodilatación de leves a intensos. Sin erosión de la mucosa.
2	Eritema y vasodilatación intensos. Erosión de aspectos superficiales de la mucosa, dejando zonas desolladas. Menor punteado de la mucosa.
3	Formación de úlceras blanquecinas en uno o más sitios. Las úlceras pueden tener una coloración amarilla/gris debido a la pseudomembrana. El tamaño acumulado de las úlceras debe ser igual a aproximadamente la mitad del abazón. Eritema y vasodilatación intensos.
4	El tamaño acumulado de las úlceras debe ser igual a aproximadamente la mitad del abazón. Pérdida de flexibilidad. Eritema y vasodilatación intensos.
5	Prácticamente todo el abazón presenta úlceras. Pérdida de flexibilidad (el abazón se puede extraer de la boca solo parcialmente).

5 **Diferencias en la suma de rangos para las puntuaciones diarias de la mucositis**

Para cada día de evaluación, las puntuaciones del grupo de control se compararon con las de los grupos que recibieron tratamiento mediante la prueba no paramétrica de la suma de rangos. Se consideraba que el tratamiento tenía éxito si, en el grupo con tratamiento, se producía una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones durante 2 o más días desde el día 6 al 28.

**Pesos y supervivencia**

Con el fin de evaluar las posibles diferencias en términos del peso de los animales entre los grupos con tratamiento como indicador de la intensidad de la mucositis y/o la posible toxicidad producida por los tratamientos, todos los animales se pesaron a diario y se registró su supervivencia.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Los cuarenta y ocho (48) hámsteres sirios dorados machos recibieron una dosis de radiación aguda de 40 Gy dirigida al abazón bucal izquierdo. Esto se logró anestesiando a los animales y evertiendo el abazón bucal izquierdo, a la vez que el resto del animal se mantenía protegido con una pantalla de plomo. Los materiales estudiados se administraron, o bien por vía tópica, o bien por inyección i.p., dos veces al día como se detalla en el Cuadro 1. La mucositis se evaluó desde un punto de vista clínico desde el día 6, y se continuó en días alternos hasta el día 28. El desarrollo cronológico del estudio se muestra en la Figura 1. Los niveles de dosis se determinaron con base en los resultados de un estudio previo de toxicidad aguda (los datos no se muestran) y los niveles mostrados en el Cuadro 1.

## CUADRO 1

30 Cuadro 1. ACT-02. Diseño del estudio

Grupo Número	Número de animales	Tratamiento	Tratamiento Pauta posológica*	Volumen (ml)
1	8 machos	Vehículo, i.p., bid	Día -1 al 15	Ajustar en función del peso corporal
2	8 machos	M4Q403, i.p., bid 3 mg/kg	Día -1 al 15	Ajustar en función del peso corporal
3	8 machos	M40403, i.p., bid 30 mg/kg	Día -1 al 15	Ajustar en función del peso corporal
4	8 machos	M40403, vía tópica, bid 3 mg/ml	Día -1 al 15	0,2 ml por dosis
5	8 machos	M40403, vía tópica, bid 30 mg/ml	Día -1 al 15	0,2 ml por dosis

6	8 machos	M40403, i.p., bid 30 mg/kg	Día -1 al 3	Ajustar en función del peso corporal
---	----------	-------------------------------	-------------	---

\*La primera dosis en el día 0 se realizó 30 minutos antes de la radiación. La segunda dosis se administró al menos 4 horas tras la radiación.

5 Al final del estudio, en el día 28, los animales del grupo 1 se utilizaron en un estudio de FC modificado según se indica a continuación: a dos animales se les administró el vehículo mediante inyección y se les extrajo sangre 30 minutos tras la inyección. A seis animales se les administró M40403 mediante inyección en una dosis de 30 mg/kg. A los 15, 30 y 90 minutos tras la inyección, en este grupo se sacrificó a 2 animales y la sangre se obtuvo mediante punción cardíaca. La sangre se recogió en heparina de litio, se mantuvo en hielo durante 30 minutos y se recogió el plasma tras la centrifugación. El plasma se transfirió a tubos etiquetados, se congeló instantáneamente en nitrógeno líquido y se envió a ActivBiotics.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Lugar donde se llevó a cabo el estudio

15 El estudio se llevó a cabo en las instalaciones certificadas de Biomodels AAALAC en Cambridge (Massachusetts, EE.UU.). El número de autorización IACUC para este estudio, 04-0624-2, se obtuvo de Biomodels IACUC.

### Animales

20 Se utilizaron hámsteres LVG sirios dorados machos (Charles River Laboratories) de edades comprendidas entre las 5 y 6 semanas, con un peso corporal promedio de 84,1 g al inicio del estudio. Los animales se numeraron de manera individual mediante una punción de oreja y se alojaron en grupos pequeños de aproximadamente 8 animales por jaula. Los animales se dejaron aclimatar antes del inicio del estudio. Durante este período de 2 días, los animales se observaron a diario con el fin de descartar a los que estaban en mal estado.

### Estabulación

30 El estudio se realizó en salas para animales con provisión de aire filtrado a una temperatura de 70 °F +/-5 °F y una humedad relativa del 50% +/-20%. Las salas para animales se montaron de manera que se mantuviera un mínimo de 12 a 15 cambios de aire por hora. La sala se controló mediante un temporizador automático para establecer un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas con luz y 12 horas sin luz, sin crepúsculo. Se utilizaron lechos Bed-O-Cobs®. Los lechos se cambiaron al menos una vez por semana. Las jaulas, tapas, botellas, etc. se lavaron con un detergente disponible en el mercado y se dejaron secar al aire. Se utilizó un desinfectante disponible en el mercado para desinfectar las superficies y los materiales introducidos en la campana. Lo suelos se barrieron a diario y se fregaron un mínimo de dos veces por semana con un detergente disponible en el mercado. A las paredes y rejillas de las jaulas se les pasó la esponja un mínimo de una vez al mes con una solución de lejía diluida. Todas las jaulas se marcaron con una tarjeta o etiqueta donde figuraba la información adecuada necesaria para identificar el estudio, la dosis, el número de animal y el grupo de tratamiento. La temperatura y la humedad relativa se registraron durante el estudio y las anotaciones se guardaron.

### Dieta

45 Los animales se alimentaron con una dieta para roedores Purina Labdiet® 5061 y se les proporcionó libre acceso a agua. Aleatorización y asignación de los animales.

50 Los animales se repartieron aleatoria y prospectivamente entre ocho (8) grupos de tratamiento antes de la irradiación. Cada animal se identificó mediante una punción de oreja correspondiente a un número individual. En aras de una identificación más homogénea, la numeración se realizó mediante punción de oreja en lugar de etiquetado, ya que las etiquetas se pueden desprender durante el transcurso del estudio. Para identificar las jaulas, se utilizó una tarjeta para jaulas y se marcó con el número del estudio, el número del grupo de tratamiento y el número de animales.

### Administración y aplicación del fármaco

55 Las soluciones a administrar se prepararon inmediatamente antes de usar. En todos los procedimientos de preparación se utilizó una técnica aséptica. Como vehículo, se preparó una solución amortiguadora de bicarbonato de sodio 26 mM. El pH resultante fue de aproximadamente 8,1 a 8,3.

### Inducción de la mucositis

60 La mucositis se indujo mediante un protocolo estandarizado de radiación aguda. Se administró una dosis única de radiación (40 Gy/dosis) a todos los animales en el día 0. La radiación se generó con una fuente que tenía un

potencial de 250 kV (15 mA) a una distancia focal de 50 cm, endurecida con un sistema de filtración de Cu de 0,35 mm. La irradiación se dirigió a la mucosa del abazón bucal izquierdo a una tasa de 3,2 Gy/minuto. Antes de la irradiación, se anestesió a los animales con una inyección intraperitoneal de ketamina (160 mg/kg) y xilazina (8 mg/kg). El abazón bucal izquierdo se evirtió, fijó y aisló mediante una pantalla de plomo.

5

### Puntuación de la mucositis

La puntuación de la mucositis, el cambio de peso y la supervivencia se determinaron durante el transcurso del estudio según se describe más arriba. Para evaluar la mucositis, los animales se anestesiaron con isoflurano y se evirtió el abazón izquierdo. Se asignó una puntuación a la mucositis de manera visual mediante comparación con una escala fotográfica validada (Figura 2) con puntuaciones que iban del 0 para el tejido sano al 5 para úlceras graves (puntuación clínica). En términos descriptivos, esta escala se define de la siguiente manera:

10

Una puntuación de 1-2 se considera que representa un estadio leve de la enfermedad, mientras que una puntuación de 3-5 se considera que indica una mucositis de moderada a grave. Tras asignar una puntuación de manera visual, se tomó una fotografía de la mucosa de cada animal mediante una técnica estandarizada. Al final del experimento, se desarrollaron todas las películas y las fotografías se numeraron aleatoriamente. Al menos dos observadores independientes que habían recibido capacitación y desconocedores del tratamiento administrado puntuaron las fotografías utilizando la escala descrita más arriba (puntuación con ocultación).

15

20

## RESULTADOS Y EXPOSICIÓN

### Supervivencia

En este estudio tuvieron lugar cinco muertes. Dos animales, los hámsteres 8 y 23, en el grupo de control con vehículo y el grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 15, murieron en el día 0 debido a sobredosis manifiestas de anestesia. Asimismo, dos animales (hámsteres 45 y 46) murieron en el grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3. El hámster 45 murió durante la radiación y el hámster 46 fue encontrado muerto a la mañana siguiente. Ambas muertes parecen estar causadas por una sobredosis de anestesia, en el caso del hámster 46, con una respuesta tardía. Los casos de muertes causadas por la anestesia en este modelo se habían previsto durante el diseño de los experimentos. El hámster 19, en el grupo tratado con M40403 por vía i.p. en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 15 murió en el día 12. Esta muerte se produjo tras un período prolongado sin ganar peso y podría reflejar la toxicidad de esta pauta posológica, ya que ninguno de los animales de este grupo logró ganar peso (véanse las Figuras 3 y 4 más abajo).

25

30

35

### Cambio de peso (Figuras 3 y 4)

El cambio de peso porcentual diario para cada grupo se muestra en la Figura 3. Los grupos tratados mediante inyección i.p. fueron los grupos 1, 2, 3 y 6. Los animales de control (grupo 1) ganaron un promedio de un 64,0% de su peso inicial para el final del estudio. Los animales tratados con M40403 por vía i.p. en una dosis de 3 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 15 (grupo 2) ganaron un promedio de un 66,0% de su peso inicial durante el estudio. El grupo tratado con M40403 por vía i.p. en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 15 (grupo 3) ganó un promedio de un 33,9% de su peso inicial para el día 28. El grupo tratado con M40403 por vía i.p. en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día 1 al día 3 ganó un promedio de un 54,7% de su peso inicial durante el estudio. En ambos grupos tratados mediante inyección por vía i.p. con M40403 en una dosis de 30 mg/kg, por lo general no se dio un aumento de peso durante el tratamiento.

40

45

En los 2 grupos tratados por vía tópica con M40403 (grupos 4 y 5) no se observó un cambio claro en términos del aumento de peso frente al grupo de control. Los animales tratados por vía tópica con M40403 en una dosis de 3 mg/ml dos veces al día desde el día -1 al día 15 ganaron un promedio de un 65,8% de su peso inicial para el día 28. El grupo tratado por vía tópica con M40403 en una dosis de 30 mg/ml dos veces al día desde el día -1 al día 15 ganaron un promedio de un 71,9% de su peso inicial durante el estudio.

50

La significación de estas diferencias se evaluó mediante el cálculo del área media bajo la curva para el aumento de peso porcentual de cada animal y la comparación de los grupos mediante una prueba de ANOVA unilateral. Hubo una diferencia significativa entre el grupo de control y el grupo 3 tratado con M40403 mediante inyección i.p. dos veces al día (30 mg/kg) desde el día -1 al día 15 ( $P < 0,001$ ). También hubo una diferencia significativa entre el grupo de control y el grupo tratado con M40403 mediante inyección i.p. dos veces al día en una dosis de 30 mg/kg desde el día -1 al día 3 ( $P = 0,018$ ). No se observó ninguna otra diferencia significativa. Los grupos que recibieron el tratamiento por vía tópica (grupos 4 y 5) no mostraron diferencias significativas en cuanto al peso con respecto al grupo de control. Los datos del AUC se muestran en la Figura 4. Muchos de los grupos con una reducción significativa en el aumento de peso son los mismos grupos en los que se observaron las muertes de animales.

55

60

65

CUADRO 4

Comparación entre grupos	Día											
	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Control v M40403 i.p. 3 mg/kg día -1 al 15	0,099	0,630	0,950	0,286	0,983	0,630	0,436	0,571	0,754	0,325	0,516	0,070
Control v M40403 i.p. 30 mg/kg día -1 al 15	0,055	0,981	0,981	0,055	0,856	0,938	0,221	0,622	0,698	0,067	0,979	0,225
Control v M40403 por vía tóp. 3 mg/ml día -1 al 15	0,099	0,099	0,630	0,463	0,463	0,438	0,983	0,983	0,163	0,632	0,517	0,139
Control v M40403 por vía tóp. 30 mg/ml día -1 al 15	0,630	0,099	0,002	0,573	0,465	0,571	0,884	0,884	0,573	0,632	0,754	0,884
Control v M40403 i.p. 30 mg/kg día -1 al 3	0,127	0,059	0,548	0,938	0,221	0,312	0,041	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	0,551

5 Cuadro 4. ACT-02. La significación de las diferencias observadas entre los grupos en términos de las puntuaciones diarias de la mucositis se determinó mediante la prueba de la suma de rangos de Mann-Whitney. Este estadígrafo no paramétrico es adecuado para la escala visual de puntuaciones de la mucositis. Se muestran los valores de p para cada cálculo.

#### 10 Mucositis (Figuras 5 y 6, y Cuadros 3 y 4)

15 Las puntuaciones medias diarias de la mucositis para cada grupo se muestran en la Figura 5. Los grupos tratados mediante inyección i.p. fueron los grupos 1, 2, 3 y 6. Los animales de control (grupo 1) presentaron una puntuación media máxima de la mucositis de 2,8, lo que ocurrió en el día 16. Los animales tratados con M40403 en una dosis de 3 mg/kg por vía i.p. dos veces al día desde el día -1 al día 15 (grupo 2) presentaron una puntuación máxima de la mucositis de 2,8 en el día 18, y la progresión global de la intensidad de la mucositis en este grupo fue muy similar a la observada en el grupo de control. El grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 15 (grupo 3) presentó una puntuación máxima de la mucositis de 3,0 en el día 18 y una progresión de la mucositis indistinguible de la observada en los grupos 1 y 2. El grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg por vía i.p. dos veces al día desde el día -1 al día 3 presentó una puntuación máxima de la mucositis de 3,0 en el día 14, pero del día 16 al día 28, la intensidad de la mucositis en este grupo disminuyó mucho más rápidamente que en el grupo de control, lo que indica que esta pauta de tratamiento era eficaz.

25 En los 2 grupos tratados por vía tópica con M40403 (grupos 4 y 5) no se observó un efecto claro del tratamiento durante la evolución de la mucositis. Los animales tratados con M40403 por vía tópica en una dosis de 3 mg/ml dos veces al día desde el día -1 al día 15 presentaron puntuaciones de la mucositis que seguían muy de cerca a las del grupo de control. El grupo tratado con M40403 por vía tópica en una dosis de 30 mg/ml dos veces al día desde el día -1 al día 15 mostró una reducción en la intensidad de la mucositis en el día 10. No obstante, del día 12 al final del estudio, las puntuaciones en este grupo fueron únicamente algo inferiores a las del grupo de control.

30 La significación de las reducciones observadas en las puntuaciones de la mucositis en los grupos tratados con M40403 se evaluaron mediante el cálculo del porcentaje de días-animal con una puntuación de 3 o más. Los resultados de este análisis se muestran en la Figura 6 y el Cuadro 3. En el grupo de control, el porcentaje de días-animal con una puntuación de la mucositis de 3 o más fue del 31%. El tratamiento con M40403 mediante inyección i.p. en una dosis de 3 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 15 se tradujo en un porcentaje de días-animal con una puntuación de 3 o más del 34%. El tratamiento con M40403 mediante inyección i.p. en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 15 se tradujo en un porcentaje de días-animal con una puntuación de 3 o más del 37%. El tratamiento con M40403 mediante inyección i.p. en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 se tradujo en una disminución en el número de días-animal con una puntuación de 3 o más del 17%.

40

CUADRO 3

Grupo	días $\geq 3$	días $< 3$	Total de días	% de días $\geq 3$	$\chi^2$ frente al control	Valor de $p$
Control con vehículo i.p. día -1 al 15	52	116	168	0,31	—	—
M40403 i.p. 3 mg/kg día -1 al 15	66	126	192	0,34	0,3440	0,563
M40403 i.p. 30 mg/kg día -1 al 15	56	96	152	0,37	0,9890	0,320
M40403 por vía tóp. 3 mg/ml día -1 al 15	73	119	192	0,38	1,6760	0,196
M40403 por vía tóp. 30 mg/ml día -1 al 15	64	128	192	0,33	0,136	0,712
M40403 i.p. 30 mg/kg día -1 al 3	24	120	144	0,17	7,83	0,005

5 Cuadro 3. ACT-02. Análisis del número total de días que los animales de cada grupo presentaron una puntuación de la mucositis de 3 o más mediante la prueba de  $\chi^2$ . Este estadígrafo constituye un indicador de la gravedad de las úlceras, que es un importante desenlace clínico.

10 En los animales que recibieron M40403 por vía tópica, no hubo reducciones manifiestas en la intensidad de la mucositis con ninguna de las dosis. El tratamiento por vía tópica con M40403 en una dosis de 3 mg/ml dos veces al día desde el día -1 al día 15 produjo un aumento del 38% en el número de días-animal con una puntuación de 3 o más. El tratamiento por vía tópica con M40403 en una dosis de 30 mg/ml dos veces al día desde el día -1 al día 15 produjo un 33% de días-animal con una puntuación de 3 o más.

15 Cuando se realizó la comparación utilizando la prueba de  $\chi^2$ , el grupo tratado con M40403 mediante inyección i.p. en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 presentó la mayor reducción en la mucositis y significativamente menos días con una puntuación de 3 o más ( $P=0,005$ ). Ningún otro grupo del estudio mostró una reducción en la intensidad de la mucositis y ningún grupo mostró una diferencia significativa en la intensidad de la mucositis según este análisis.

20 Se realizó un análisis adicional de las puntuaciones de la mucositis por medio de una comparación de las puntuaciones para los grupos tratados con M40403 frente al control en cada día de puntuación mediante la prueba de la suma de rangos de Mann-Whitney. Los resultados de este análisis se muestran en el Cuadro 4. El grupo tratado con M40403 mediante inyección i.p. en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 (grupo 6) presentó la mayor reducción en la mucositis, así como puntuaciones significativamente más bajas que el grupo de control en los días 18 ( $P=0,041$ ), 20 ( $P<0,001$ ), 22 ( $P<0,001$ ), 24 ( $P<0,001$ ) y 26 ( $P=0,002$ ). En ningún otro grupo del estudio hubo más de un único día con una reducción significativa de la intensidad de la mucositis. Puesto que el grupo 2 recibió la misma dosis de fármaco durante más tiempo, estos resultados indican que la pauta posológica de M40403 es clave para lograr un tratamiento eficaz de la mucositis.

### 30 CONCLUSIONES

1. Con base en observaciones de la mortalidad y el peso corporal, las inyecciones por vía i.p. de M40403 dos veces al día en una dosis de 30 mg/kg parecen mostrar cierta toxicidad. La administración durante más tiempo en el grupo 3 produjo mortalidad y una pérdida de peso significativa. Cuando se administró durante menos tiempo, desde el día -1 al día 3 (grupo 6), la pérdida de peso se revirtió tras suspender la administración.

2. La administración por vía tópica de M40403 no parece tener ningún efecto en el peso ni en la intensidad de la mucositis. Parece ser que la administración por vía tópica, en la formulación utilizada aquí, no es un método eficaz para administrar M40403 en este modelo.

3. El grupo tratado con M40403 mediante inyección i.p. en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día 1 al día 3 presentó una reducción estadísticamente significativa en el número de días-animal con una puntuación de la mucositis de 3 o más ( $P=0,005$ ), y puntuaciones de la mucositis significativamente más bajas que el grupo de control en los días 18 ( $P=0,041$ ), 20 ( $P<0,001$ ), 22 ( $P<0,001$ ), 24 ( $P<0,001$ ) y 26 ( $P=0,002$ ). Este resultado indica que M40403 puede ser un agente eficaz en el tratamiento de la mucositis oral. Es posible que sea necesario llevar a cabo más estudios sobre la dosis y la pauta posológica para optimizar la eficacia de M40403.

**Ejemplo 2 - Repetición del día -1 al 3 de la dosis de 30 mg/kg por vía i.v. del ejemplo 1****Modelo de radiación aguda**

5 Se ha demostrado que el modelo de radiación aguda en hámsteres, desarrollado por el investigador responsable, es una técnica exacta, eficaz y económica para aportar una evaluación preliminar de los compuestos antimucosíticos (9). La evolución de la mucositis en este modelo está bien definida y da lugar a puntuaciones máximas aproximadamente 14-16 días tras la radiación. La toxicidad sistémica del modelo agudo es baja, lo que se traduce en pocas muertes entre los hámsteres, de manera que se pueden usar grupos más pequeños (N=7-8) para los estudios de eficacia iniciales. También se ha utilizado para estudiar elementos mecanísticos específicos en la patogenia de la mucositis. Las moléculas que muestran eficacia en el modelo de radiación aguda se pueden evaluar más en profundidad en modelos más complejos de radiación fraccionada, quimioterapia o tratamientos concomitantes.

15 En este estudio, en el día 0 se administró localmente una dosis de radiación aguda de 40 Gy en el abazón. Se observó mucositis significativa desde un punto de vista clínico desde el día 12 al 28.

**SUMARIO DEL PROTOCOLO**

20 Se repartió aleatoriamente a 72 hámsteres sirios dorados machos en 9 grupos de 8 animales y se les administró una dosis de radiación aguda de 40 Gy dirigida al abazón bucal izquierdo. Esto se logró anestesiando a los animales y evertiendo el abazón bucal izquierdo, a la vez que el resto del animal se mantenía protegido con una pantalla de plomo. Los materiales estudiados se administraron por vía tópica o por inyección i.p. dos veces al día como se detalla en el Cuadro 5. La mucositis se evaluó desde un punto de vista clínico en el día 6, y se continuó en días alternos hasta el día 28.

*Cuadro 1. ACT-03. Diseño del estudio*

Grupo Número	Número de animales	Tratamiento	Tratamiento Pauta posológica*	Volumen (ml)
1	8 machos	Vehículo, i.p., bid	Día -1 al 3	Ajustar en función del peso corporal
2	8 machos	M40403, i.p., cada día 30 mg/kg	Día -1 al 3	Ajustar en función del peso corporal
3	8 machos	M40403, i.p., bid 3 mg/kg	Día -1 al 3	Ajustar en función del peso corporal
4	8 machos	M40403, i.p., bid 10 mg/kg	Día -1 al 3	Ajustar en función del peso corporal
5	8 machos	M40403, i.p., bid 30 mg/kg	Día -1 al 3	Ajustar en función del peso corporal
6	8 machos	M40403, i.p., cada día 30 mg/kg	Día 0 al 3	Ajustar en función del peso corporal
7	8 machos	M40403, i.p., bid 30 mg/kg	Día 0 al 3	Ajustar en función del peso corporal
8	8 machos	M40403, i.p., bid 30 mg/kg	Día 0	Ajustar en función del peso corporal
9	8 machos	M40403, i.p., bid 30 mg/kg	Días 0 y 7	Ajustar en función del peso corporal

30 \*Para la pauta de bid, la primera dosis en el día 0 se realizó 30 minutos antes de la radiación. La segunda dosis se administró al menos 4 horas tras la radiación. Para la pauta de cada día, la dosis se administró en el día 0, 30 minutos antes de la irradiación.

**CUADRO 5****EVALUACIÓN**

35

**Evaluación de la mucositis**

Se asignó una puntuación al grado de la mucositis, empezando en el día 6, y a partir de entonces, cada dos días hasta el día 28, con inclusión de este día (para ver el criterio para las puntuaciones, remitase al Cuadro 6 y la

Figura 8). El efecto de cada uno de los tratamientos farmacológicos en la mucositis en comparación con el vehículo por vía i.p., que se administró a los controles, se evaluó atendiendo a los siguientes parámetros:

Diferencia en el número de días-hámster en cada grupo con mucositis ulcerativa (puntuación  $\geq 3$ ).

En cada día de evaluación, el número de animales con una puntuación con ocultación de la mucositis  $\geq 3$  en cada grupo de tratamiento farmacológico se comparó frente al grupo de control tratado con el vehículo. Las diferencias se compararon de manera acumulada y la significación estadística se determinó mediante la prueba de  $\chi^2$ . La eficacia, en este análisis, se definió como una reducción significativa en el número de días que un grupo de animales presentaba úlceras (puntuaciones  $\geq 3$ ) en comparación con el grupo de control.

Cuadro 2 ACT-03: Puntuación de la Mucositis.

Puntuación:	Descripción:
0	Abazón completamente sano. Sin eritema ni vasodilatación.
1	Eritema y vasodilatación de leves a intensos. Sin erosión de la mucosa.
2	Eritema y vasodilatación intensos. Erosión de aspectos superficiales de la mucosa, dejando zonas desolladas. Menor punteado de la mucosa.
3	Formación de úlceras blanquecinas en uno o más sitios. Las úlceras pueden tener una coloración amarilla/gris debido a la pseudomembrana. El tamaño acumulado de las úlceras debe ser igual a aproximadamente una cuarta parte del abazón. Eritema y vasodilatación intensos.
4	El tamaño acumulado de las úlceras debe ser igual a aproximadamente la mitad del abazón. Pérdida de flexibilidad. Eritema y vasodilatación intensos.
5	Prácticamente todo el abazón presenta úlceras. Pérdida de flexibilidad (el abazón se puede extraer de la boca solo parcialmente).

#### CUADRO 6

##### Diferencias en la suma de rangos para las puntuaciones diarias de la mucositis

Para cada día de evaluación, las puntuaciones del grupo de control se compararon con las de los grupos que recibieron tratamiento mediante la prueba no paramétrica de la suma de rangos. Se consideró que el tratamiento tenía éxito si se producía una reducción estadísticamente significativa de las puntuaciones en el grupo tratado durante 2 o más días desde el día 6 al día 28.

##### Pesos y supervivencia

Con el fin de evaluar las posibles diferencias en términos del peso de los animales entre los grupos con tratamiento como indicador de la intensidad de la mucositis y/o la posible toxicidad producida por los tratamientos, todos los animales se pesaron a diario y se registró su supervivencia.

#### DISEÑO DEL ESTUDIO

Los setenta y dos (72) hámsteres sirios dorados machos recibieron una dosis de radiación aguda de 40 Gy dirigida al abazón bucal izquierdo. Esto se logró anestesiando a los animales y evertiendo el abazón bucal izquierdo, a la vez que el resto del animal se mantenía protegido con una pantalla de plomo. Los materiales estudiados se administraron, o bien por vía tópica, o bien por inyección i.p., dos veces al día como se detalla en el Cuadro 5. La mucositis se evaluó desde un punto de vista clínico desde el día 6, y se continuó en días alternos hasta el día 28. El desarrollo cronológico del estudio se muestra en la Figura 7. Los niveles de dosis se determinaron con base en los resultados de un estudio previo de toxicidad aguda (datos no publicados) y en el estudio anterior sobre mucositis del ejemplo 1, que se muestra en el Cuadro 5.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

##### Lugar donde se llevó a cabo el estudio

El estudio se llevó a cabo en las instalaciones certificadas de Biomodels AAALAC en Cambridge (Massachusetts, EE.UU.). El número de autorización IACUC para este estudio, 04-0624-2, se obtuvo de Biomodels IACUC.

## Animales

Se utilizaron hámsteres LVG sirios dorados machos (Charles River Laboratories), de edades comprendidas entre las 5 y 6 semanas, con un peso corporal promedio de 92,7 [g] al inicio del estudio. Los animales se numeraron de manera individual mediante una punción de oreja y se alojaron en grupos pequeños de aproximadamente 8 animales por jaula. Los animales se dejaron aclimatar antes del inicio del estudio. Durante este período de 3 días, los animales se observaron a diario con el fin de descartar a los que estaban en mal estado.

## Estabulación

El estudio se realizó en salas para animales con provisión de aire filtrado a una temperatura de 70 °F +/-5 °F y una humedad relativa del 50% +/-20%. Las salas para animales se montaron de manera que se mantuviera un mínimo de 12 a 15 cambios de aire por hora. La sala se controló mediante un temporizador automático para establecer un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas con luz y 12 horas sin luz, sin crepúsculo. Se utilizaron lechos Bed-O-Cobs®. Los lechos se cambiaron al menos una vez por semana. Las jaulas, tapas, botellas, etc. se lavaron con un detergente disponible en el mercado y se dejaron secar al aire. Se utilizó un desinfectante disponible en el mercado para desinfectar las superficies y los materiales introducidos en la campana. Los suelos se barrieron a diario y se fregaron un mínimo de dos veces por semana con un detergente disponible en el mercado. A las paredes y rejillas de las jaulas se les pasó la esponja un mínimo de una vez al mes con una solución de lejía diluida. Todas las jaulas se marcaron con una tarjeta o etiqueta donde figuraba la información adecuada necesaria para identificar el estudio, la dosis, el número de animal y el grupo de tratamiento. La temperatura y la humedad relativa se registraron durante el estudio y las anotaciones se guardaron.

## Dieta

Los animales se alimentaron con una dieta para roedores Purina Labdiet® 5061 y se les proporcionó libre acceso a agua. Aleatorización y asignación de los animales.

Los animales se dividieron aleatoria y prospectivamente en ocho (8) grupos de tratamiento antes de la irradiación. Cada animal se identificó mediante una punción de oreja correspondiente a un número individual. En aras de una identificación más homogénea, la numeración se realizó mediante punción de oreja en lugar de etiquetado, ya que las etiquetas se pueden desprender durante el transcurso del estudio. Se utilizó una tarjeta para jaulas con el fin de identificar las jaulas, y se marcó con el número del estudio (ACT-03), el número del grupo de tratamiento y el número de animales.

## Administración y aplicación del fármaco

Las soluciones a administrar se prepararon inmediatamente antes de usar. En todos los procedimientos de preparación se utilizó una técnica aséptica. Como vehículo, se preparó una solución amortiguadora de bicarbonato de sodio 26 mM. El pH resultante fue de aproximadamente 8,1 a 8,3.

## Inducción de la mucositis

La mucositis se indujo mediante un protocolo estandarizado de radiación aguda. Se administró una dosis única de radiación (40 Gy/dosis) a todos los animales en el día 0. La radiación se generó con una fuente que tenía un potencial de 250 kV (15 mA) a una distancia focal de 50 cm, endurecida con un sistema de filtración de Cu de 0,35 mm. La irradiación se dirigió a la mucosa del abazón bucal izquierdo a una tasa de 3,2 Gy/minuto. Antes de la irradiación, se anestesió a los animales con una inyección intraperitoneal de ketamina (160 mg/kg) y xilazina (8 mg/kg). El abazón bucal izquierdo se evertió, fijó y aisló mediante una pantalla de plomo.

## Puntuación de la mucositis

La puntuación de la mucositis, el cambio de peso y la supervivencia se determinaron durante el transcurso del estudio según se describe más arriba. Para evaluar la mucositis, los animales se anestesiaron con isoflurano y se evertió el abazón izquierdo. Se asignó una puntuación a la mucositis de manera visual mediante comparación con una escala fotográfica validada (Figura 8) con puntuaciones que iban del 0 para tejido sano al 5 para úlceras graves (puntuación clínica). En términos descriptivos, esta escala se define de la siguiente manera:

Se considera que una puntuación de 1-2 representa un estadio leve de la enfermedad, mientras que una puntuación de 3-5 se considera que indica mucositis de moderada a intensa. Tras asignar una puntuación de manera visual, se tomó una fotografía de la mucosa de cada animal mediante una técnica estandarizada. Al final del experimento, se desarrollaron todas las películas y las fotografías se numeraron aleatoriamente. Al menos dos observadores independientes que habían recibido capacitación y desconocedores del tratamiento administrado puntuaron las fotografías utilizando la escala descrita más arriba (puntuación con ocultación).

## RESULTADOS Y EXPOSICIÓN

**Supervivencia**

5 Durante este estudio, tuvieron lugar siete muertes, todas ellas en el día de la radiación (día 0). En cada uno de los siguientes grupos murieron dos animales: grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg una vez al día desde el día -1 al día 3, grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3, y grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg una vez al día desde el día 0 al día 3. Un animal murió en el grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg una vez al día en el día 0 y el día 7.

10

**Cambio de peso (Figuras 9 y 10)**

15 El cambio de peso porcentual diario para cada grupo se muestra en la Figura 9. Los animales de control (grupo 1) ganaron un promedio de un 62,5% de su peso inicial para el final del estudio. Los animales tratados con M40403 por vía i.p. en una dosis de 30 mg/kg una vez al día desde el día -1 al día 3 (grupo 2) ganaron un promedio de un 60,7% de su peso inicial durante el estudio. El grupo tratado con M40403 por vía i.p. en una dosis de 3 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 (grupo 3) ganó un promedio de un 59,3% de su peso inicial para el día 28. El grupo tratado con M40403 por vía i.p. en una dosis de 10 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 (grupo 4) ganó un promedio de un 56,2% de su peso inicial durante el estudio. El grupo tratado con M40403 por vía i.p. en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 (grupo 5) ganó un promedio de un 52,9% de su peso inicial durante el estudio. El grupo tratado con M40403 por vía i.p. en una dosis de 30 mg/kg una vez al día desde el día 0 al día 3 (grupo 6) ganó un promedio de un 54,8% de su peso inicial durante el estudio. El grupo tratado con M40403 por vía i.p. en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día 0 al día 3 (grupo 7) ganó un promedio de un 58,1% de su peso inicial durante el estudio. El grupo tratado con M40403 por vía i.p. en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día en el día 0 (grupo 8) ganó un promedio de un 59,3% de su peso inicial durante el estudio. El grupo tratado con M40403 por vía i.p. en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día en el día 0 y el día 7 (grupo 9) ganó un promedio de un 57,3% de su peso inicial durante el estudio.

30 La significación de estas diferencias se evaluó mediante el cálculo del área media bajo la curva para el aumento de peso porcentual de cada animal y la comparación de los grupos mediante una prueba de ANOVA unilateral. Hubo diferencias significativas entre el grupo de control tratado con vehículo y el grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg una vez al día desde el día -1 al día 3 ( $P=0,039$ ), el grupo tratado con M40403 en una dosis de 3 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 ( $P=0,040$ ), el grupo tratado con M40403 en una dosis de 10 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 ( $P=0,018$ ), el grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 ( $P<0,001$ ), el grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg una vez al día desde el día 0 al día 3 ( $P=0,009$ ) y el grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día 0 al día 3 ( $P=0,002$ ). Los resultados de este análisis se muestran en la Figura 10.

**Mucositis (Figuras 11 y 12, y Cuadros 7 y 8)**

40 Las puntuaciones medias diarias de la mucositis para cada grupo se muestran en la Figura 11. Los animales de control (grupo 1) presentaron una puntuación media máxima de la mucositis de 3,1 en el día 16. Los animales tratados con M40403 por vía i.p. en una dosis de 30 mg/kg una vez al día desde el día -1 al día 3 (grupo 2) presentaron una puntuación media máxima de la mucositis de 2,8 en el día 16. El grupo tratado con M40403 por vía i.p. en una dosis de 3 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 (grupo 3) presentó una puntuación media máxima de la mucositis de 2,9, lo que ocurrió en los días 16 y 18. El grupo tratado con M40403 por vía i.p. en una dosis de 10 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 (grupo 4) presentó una puntuación media máxima de la mucositis de 3,0 en el día 16. El grupo tratado con M40403 por vía i.p. en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 (grupo 5) presentó una puntuación media máxima de la mucositis de 2,8 en el día 16. El grupo tratado con M40403 por vía i.p. en una dosis de 30 mg/kg una vez al día desde el día 0 al día 3 (grupo 6) presentó una puntuación media máxima de la mucositis de 3,2 en el día 16. El grupo tratado con M40403 por vía i.p. en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día 0 al día 3 (grupo 7) presentó una puntuación media máxima de la mucositis de 2,2 en el día 16. El grupo tratado con M40403 por vía i.p. en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día en el día 0 (grupo 8) presentó una puntuación media máxima de la mucositis de 2,4 en el día 14. El grupo tratado con M40403 por vía i.p. en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día en el día 0 y en el día 7 (grupo 9) presentó una puntuación media máxima de la mucositis de 2,4, lo que ocurrió en los días 16 y 18.

60 La significación de las reducciones observadas en las puntuaciones de la mucositis en los grupos tratados con M40403 se evaluaron mediante el cálculo del porcentaje de días-animal con una puntuación de 3 o más. Los resultados de este análisis se muestran en la Figura 12 y el Cuadro 7. En el grupo de control, el porcentaje de días-animal con una puntuación de la mucositis de 3 o más fue del 36,5%. El tratamiento mediante inyección con M40403 por vía i.p. en una dosis de 30 mg/kg una vez al día desde el día -1 al día 3 (grupo 2) o M40403 en una dosis de 3 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 (grupo 3) se tradujo en un porcentaje de días-animal con una puntuación de 3 o más del 25%. El tratamiento con M40403 en una dosis de 10 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 (grupo 4) se tradujo en un porcentaje de días-animal con una puntuación de 3 o más del 29,2%. El tratamiento con M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 (grupo 5) se tradujo en un porcentaje

65

de días-animal con una puntuación de 3 o más del 22,2%. El tratamiento con M40403 en una dosis de 30 mg/kg una vez al día desde el día 0 al día 3 (grupo 6) se tradujo en un porcentaje de días-animal con una puntuación de 3 o más del 30,6%. El tratamiento con M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día 0 al día 3 (grupo 7) se tradujo en un porcentaje de días-animal con una puntuación de 3 o más del 9,4%. El tratamiento con M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día en el día 0 (grupo 8) se tradujo en un porcentaje de días-animal con una puntuación de 3 o más del 13,5%. El tratamiento con M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día en el día 0 y en el día 7 (grupo 9) se tradujo en un porcentaje de días-animal con una puntuación de 3 o más del 15,5%. Cuando se comparó mediante la prueba de  $\chi^2$ , se observaron reducciones significativas en el número de días-animal con una puntuación de 3 o más en los grupos tratados con M40403 en una dosis de 30 mg/kg una vez al día desde el día -1 al día 3 (grupo 2, P=0,034), M40403 en una dosis de 3 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 (grupo 3, P=0,020), M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 (grupo 5, P=0,007), M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día 0 al día 3 (grupo 7, P<0,001), M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día en el día 0 (grupo 8, P<0,001) y M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día en el día 0 y en el día 7 (grupo 9, P<0,001). Estos datos se muestran en la Figura 12 y el Cuadro 7.

Grupo	Días $\geq$ 3	Días <3	Total de días	% de días $\geq$ 3	$\chi^2$ frente al control	Valor de p
Control con vehículo i.p. bid día -1 al 3	70	122	192	36,46%		—
M40403 i.p. 30 mg/kg cada día día -1 al 3	36	108	144	25,00%	4,4860	0,034
M40403 i.p. 3 mg/kg dos veces al día día -1 al 3	48	144	192	25,00%	5,3950	0,020
M40403 i.p. 10 mg/kg dos veces al día día -1 al 3	56	136	192	29,17%	1,1996	0,158
M40403 i.p. 30 mg/kg dos veces al día día -1 al 3	32	112	144	22,22%	7,229	0,007
M40403 i.p. 30 mg/kg cada día día 0 al 3	44	100	144	30,56%	1,029	0,310
M4Q403 i.p. 30 mg/kg dos veces al día día 0 al 3	18	174	192	9,38%	38,3440	<0,001
M40403 i.p. 30 mg/kg dos veces al día día 0	26	166	192	13,54%	25,681	<0,001
M40403 i.p. 30 mg/kg dos veces al día días 0 y 7	26	142	168	15,48%	19,113	<0,001

**Cuadro 3. ACT-03.** Análisis del número total de días que los animales de cada grupo presentaron una puntuación de la mucositis de 3 o más mediante la prueba de  $\chi^2$ . Este estadígrafo constituye un indicador de la gravedad de las úlceras, un importante desenlace clínico.

## 20 CUADRO 7

Se realizó un análisis adicional de las puntuaciones de la mucositis por medio de una comparación de las puntuaciones para los grupos tratados con M40403 frente al control en cada día de puntuación mediante la prueba de la suma de rangos de Mann-Whitney. Los resultados de este análisis se muestran en el Cuadro 8. Los grupos tratados con M40403 en una dosis de 30 mg/kg una vez al día desde el día -1 al día 3 (grupo 2), M40403 en una dosis de 10 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 (grupo 4) y M40403 en una dosis de 30 mg/kg una vez al día desde el día 0 al día 3 (grupo 6) no mostraron diferencias significativas con respecto a los controles en ninguno de los días. Las puntuaciones para el grupo tratado con M40403 en una dosis de 3 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 (grupo 3) fueron significativamente distintas de las de los controles en los días 14 (P=0,013), 22 (P=0,047) y 28 (P=0,012). El grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 (grupo 5) fue significativamente distinto a los controles en los días 24 (P=0,048). El grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día 0 al día 3 (grupo 7) presentó puntuaciones significativamente más bajas que el grupo de control en los días 14 (P<0,001), 16 (P=0,001), 18 (P=0,007), 20 (P=0,001), 22 (P<0,001), 24 (P=0,006),

26 (P=0,001) y 28 (P=0,012). El grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día en el día 0 (grupo 8) presentó puntuaciones significativamente más bajas que el grupo de control en los días 16 (P=0,001), 18 (P=0,033), 20 (P=0,002), 22 (P<0,001), 24 (P=0,010), 26 (P<0,001) y 28 (P=0,009). El grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día en el día 0 y en el día 7 (grupo 9) presentó puntuaciones significativamente más bajas que el grupo de control en los días 14 (P=0,004), 16 (P=0,047), 20 (P<0,001), 22 (P=0,015) y 26 (P=0,047).

Comparación entre grupos	Día											
	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Control v M40403 i.p. 30 mg/kg cada día	0,467	0,655	0,944	0,499	0,097	0,231	0,233	0,315	0,235	0,294	0,273	0,253
Control v M40403 i.p. 3 mg/kg bid día -1 al 3	0,985	0,231	0,985	0,748	<u>0,013</u>	0,297	0,865	0,459	<u>0,047</u>	0,610	0,283	<u>0,012</u>
Control v M40403 i.p. 10 mg/kg bid día -1 al 3	0,230	0,985	0,985	0,865	0,506	0,955	0,437	0,414	0,354	0,595	0,463	0,584
Control v M40403 i.p. 30 mg/kg bid día -1 al 3	0,725	0,655	0,410	0,428	0,097	0,141	0,216	0,097	0,170	<u>0,048</u>	0,053	0,066
Control v M40403 i.p. 30 mg/kg cada día	0,981	0,944	0,798	0,834	0,361	0,870	0,592	0,981	0,437	0,388	0,362	0,798
Control v M40403 i.p. 30 mg/kg bid día 0 al 3	0,776	0,555	0,472	0,940	<u>&lt;0,001</u>	<u>0,001</u>	<u>0,007</u>	<u>0,001</u>	<u>&lt;0,001</u>	<u>0,006</u>	<u>0,001</u>	<u>0,012</u>
Control v M40403 i.p. 30 mg/kg bid día 0	0,776	0,985	0,374	0,519	0,061	<u>0,001</u>	<u>0,033</u>	<u>0,002</u>	<u>&lt;0,001</u>	<u>0,010</u>	<u>&lt;0,001</u>	<u>0,009</u>
Control v M40403 i.p. 30 mg/kg bid días 0 y 7	0,415	0,721	0,156	0,851	<u>0,004</u>	<u>0,047</u>	0,091	<u>&lt;0,001</u>	<u>0,015</u>	0,163	<u>0,047</u>	0,219

**Cuadro 4. ACT-03.** Para determinar la significación de las diferencias observadas entre grupos en términos de las puntuaciones diarias de la mucositis se utilizó la prueba de la suma de rangos de Mann-Whitney. Este estadígrafo no paramétrico es adecuado para la escala visual de puntuaciones de la mucositis. Se muestran los valores de p para cada cálculo. Las mejoras significativas se muestran subrayadas.

CUADRO 8

CONCLUSIONES

1. Con base en observaciones del peso corporal, las inyecciones por vía i.p. de M40403 parecen tener cierta toxicidad. Los únicos grupos que no mostraron reducciones estadísticamente significativas en la tasa de crecimiento fueron aquellos que recibieron M40404 en el día 0 únicamente o en los días 0 y 7. Se registraron algunas muertes en el día de la radiación, pero no está claro si estas guardaban relación con el tratamiento con M40403, o si simplemente se trataba de muertes accidentales acaecidas durante el proceso de anestesia.

2. Los grupos tratados con M40403 en una dosis de 30 mg/kg una vez al día desde el día -1 al día 3, M40403 en una dosis de 10 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3, o M40403 en una dosis de 30 mg/kg una vez al día desde el día 0 al día 3, por lo general, no mostraron ninguna reducción significativa durante el curso de la mucositis con respecto a los controles, aunque el grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg una vez al día desde el día -1 al día 3 mostró una reducción significativa en el número de días-animal con una puntuación de 3 o más (P=0,034).

3. El grupo tratado con M40403 en una dosis de 3 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 presentó unas puntuaciones de la mucositis significativamente más bajas con respecto a los controles en los días 14 (P=0,013), 22 (P=0,047) y 28 (P=0,012), y presentó una reducción significativa en el número de días-animal con una puntuación de 3 o más (P=0,020).

4. El grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día -1 al día 3 presentó unas puntuaciones de la mucositis significativamente más bajas con respecto al grupo de control en el día 24 (P=0,048), y presentó una reducción significativa en el número de días-animal con una puntuación de 3 o más (P=0,007).

5. El grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día desde el día 0 al día 3 (grupo 7) presentó unas puntuaciones de la mucositis significativamente menores con respecto al grupo de control en los días 14 (P<0,001), 16 (P=0,001), 18 (P=0,007), 20 (P=0,001), 22 (P<0,001), 24 (P=0,006), 26 (P=0,001) y 28 (P=0,012), y presentó una reducción significativa en el número de días-animal con una puntuación de 3 o más (P<0,001).

6. El grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día en el día 0 (grupo 8) presentó unas puntuaciones significativamente más bajas con respecto al grupo de control en los días 16 (P=0,001), 18 (P=0,033), 20 (P=0,002), 22 (P<0,001), 24 (P=0,010), 26 (P<0,001) y 28 (P=0,009), y presentó una reducción significativa en el número de días-animal con una puntuación de 3 o más (P<0,001).

7. El grupo tratado con M40403 en una dosis de 30 mg/kg dos veces al día en el día 0 y en el día 7 presentó unas puntuaciones de la mucositis significativamente más bajas con respecto al grupo de control en los días 14 (P=0,004), 16 (P=0,047), 20 (P<0,001), 22 (P=0,015) y 26 (P=0,047), y presentó una reducción significativa en el número de días-animal con una puntuación de 3 o más (P<0,001).

#### Referencias citadas

Todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente y otras referencias de esta solicitud se incorporan en la presente memoria únicamente a modo de referencia a todos los efectos en la misma medida que si se hubiera indicado específica e individualmente incorporar a modo de referencia cada una de las publicaciones, patentes, solicitudes de patentes u otras referencias individuales. La citación de una referencia en la presente memoria no se debe interpretar como una admisión de que dicha referencia constituye un estado anterior de la técnica para la presente invención.

1. Knox JJ, Puodziunas AL, Feld R. Chemotherapy-induced oral mucositis. Prevention and management. *Drugs Aging* 2000;17(4):257-67.
2. Peterson DE. Research advances in oral mucositis. *Curr Opin Oncol* 1999;11(4):261-6.
3. Plevova P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol.* 1999; 35(5):453-70.
4. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, *et al.* Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2201-5.
5. Eldor A, Fuks Z, Matzner Y, Witte LD, Vlodaysky I. Perturbation of endothelial functions by ionizing irradiation: effects on prostaglandins, chemoattractants and mitogens. *Semin Thromb Hemost* 1989; 15(2):215-25.
6. Sonis ST, Van Vugt AG, McDonald J, Dotoli E, Schwertschlag U, Szklut P, *et al.* Mitigating effects of interleukin 11 on consecutive courses of 5-fluorouracil-induced ulcerative mucositis in hamsters. *Cytokine* 1997;9(8):605-12.
7. Sonis ST, Van Vugt AG, Brien JP, Muska AD, Bruskin AM, Rose A, *et al.* Transforming growth factor-beta 3 mediated modulation of cell cycling and attenuation of 5-fluorouracil induced oral mucositis. *Oral Oncol* 1997;33(1):47-54.
8. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, Lucey CA, Wang L, Mason L, *et al.* Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol* 2000;36(4):373-81.
9. Sonis ST, Tracey C, Shklar G, Jenson J, Florine D. An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69(4):437-448.

APÉNDICES

Apéndice 1: Peso de los animales

Grupo	Animal	DÍA																							
		-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
1	1	89	92	92	96	101	102	107	110	113	118	118	119	121	118	125	128	128	130	132	133	137	138	139	143
1	2	94	101	101	108	109	109	118	118	118	122	121	125	128	123	134	134	134	138	140	144	146	151	151	158
1	3	93	98	98	99	102	105	107	104	112	115	115	118	120	118	118	119	123	124	127	130	131	129	133	135
1	4	88	92	90	93	98	98	99	101	102	106	108	109	110	132	114	115	118	117	121	124	126	134	129	132
1	5	98	98	98	102	106	109	113	108	117	123	123	127	129	130	130	133	135	138	141	142	148	147	150	163
1	6	97	102	101	107	109	111	116	118	121	123	125	127	130	131	130	131	131	136	138	141	141	142	143	148
1	7	87	95	90	94	97	98	105	104	101	105	105	105	107	110	109	111	112	116	116	120	121	122	123	127
1	8	91	95	97	100	102	103	105	109	111	115	115	117	119	126	126	129	130	130	132	137	137	140	141	145
2	9	100	muerto																						
2	10	91	93	90	95	91	93	92	99	101	108	107	107	108	114	115	116	116	119	121	121	122	124	125	127
2	11	89	89	87	88	83	86	86	91	93	96	99	103	105	110	111	112	113	118	120	121	124	128	127	133
2	12	98	99	98	109	108	108	118	117	121	103	123	125	126	125	130	131	133	135	138	142	147	149	151	165
2	13	98	104	102	106	109	110	118	120	123	126	127	129	132	145	139	140	142	144	147	149	154	150	156	180
2	14	101	102	98	98	97	98	106	110	112	117	119	120	122	128	128	129	129	132	135	125	138	139	140	144
2	15	78	76	75	74	77	79	81	82	84	86	86	88	89	92	93	99	95	99	101	101	103	106	106	109
2	16	90	muerto																						
3	17	93	99	96	98	99	103	105	103	108	108	107	111	113	118	118	117	118	119	121	124	124	126	127	129
3	18	94	95	98	97	98	100	103	107	108	109	107	108	108	115	116	118	118	120	123	125	126	130	132	138
3	19	95	98	100	101	105	107	109	118	114	115	113	118	119	121	121	122	125	128	131	132	135	137	138	140
3	20	99	99	102	97	106	105	113	117	120	124	123	125	127	134	134	132	134	138	140	143	145	146	149	162
3	21	91	83	95	104	99	102	105	107	110	115	113	113	115	120	123	123	125	127	129	132	132	134	138	138
3	22	105	104	95	110	112	116	120	124	128	132	130	136	138	144	145	149	150	155	158	160	164	168	169	172
3	23	92	83	93	87	99	102	103	104	106	107	110	112	115	114	117	117	118	117	120	120	128	128	128	130
3	24	93	91	93	90	98	99	101	105	107	109	107	107	110	110	105	105	110	112	115	117	118	124	128	129

Peso de los animales de un primer estudio (1/3)

# ES 2 725 023 T3

## Apéndice 1: Peso de los animales (continuación)

### DÍA

Grupo	Animal	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
4	25	96	97	95	93	98	98	102	106	107	110	111	113	115	119	118	121	124	128	130	131	132	133	134	137	139	140	142	145	145	144
4	26	89	89	88	90	93	92	97	99	101	104	103	102	103	110	108	109	110	112	117	111	117	119	119	121	128	125	126	127	130	128
4	27	93	95	93	95	102	105	106	107	109	116	118	119	120	123	119	123	124	128	131	130	135	138	137	143	145	145	146	150	156	152
4	28	99	100	99	96	100	103	106	110	112	115	118	121	122	122	125	128	126	133	135	137	139	140	140	144	145	148	150	152	151	152
4	29	90	91	90	95	100	102	100	101	104	107	107	108	110	112	111	117	119	121	124	125	129	131	128	133	134	136	140	141	140	142
4	30	93	98	95	99	102	103	106	111	111	118	118	119	121	125	122	121	126	131	134	134	138	141	141	145	148	149	152	154	158	157
4	31	93	94	89	91	95	98	99	103	105	108	109	112	115	116	114	117	120	123	125	128	127	131	130	132	132	134	136	135	130	139
4	32	91	92	91	95	98	100	102	102	105	109	111	112	114	114	116	116	120	125	128	127	130	133	134	137	138	141	143	145	133	146
5	33	74	muerto																												
5	34	85	83	84	83	88	88	87	90	94	97	98	100	102	106	108	107	108	109	111	120	116	120	120	128	129	128	130	134	134	134
5	35	96	98	98	100	101	102	100	103	108	111	115	115	118	119	118	120	119	123	125	129	129	130	129	134	137	137	139	140	141	142
5	36	90	92	91	94	97	98	95	96	101	104	105	107	109	114	113	116	117	119	121	120	125	127	127	131	133	133	135	139	134	140
5	37	100	muerto																												
5	38	96	101	100	98	101	103	104	108	110	114	117	119	120	128	129	134	134	138	140	152	144	146	144	149	152	154	156	159	161	161
5	39	87	84	82	79	78	79	81	84	86	91	93	94	99	97	98	100	103	108	108	117	113	116	115	121	122	123	124	130	132	130
5	40	89	82	79	78	79	82	81	86	87	91	94	98	100	101	102	104	103	104	105	116	113	112	111	115	117	118	119	125	128	124
6	41	94	92	98	97	99	102	98	98	103	108	109	110	112	116	115	114	118	117	119	129	125	127	128	138	134	136	140	142	151	144
6	42	94	95	93	98	99	101	104	103	109	111	113	114	118	119	119	120	121	124	127	133	132	133	133	141	140	142	143	146	149	150
6	43	101	101	101	107	109	110	115	117	122	126	127	129	130	134	134	135	138	141	142	150	150	154	155	160	160	164	165	172	172	172
6	44	90	muerto																												
6	45	89	88	88	90	91	98	94	92	95	99	102	102	105	105	102	101	98	100	103	105	104	108	108	111	111	111	113	115	114	115
6	46	93	94	92	103	102	102	102	104	108	110	112	114	118	119	119	122	123	125	128	132	131	134	132	138	139	141	145	146	159	144
6	47	99	101	98	97	106	109	111	111	119	118	119	123	128	125	126	130	131	135	137	138	140	143	142	147	150	152	153	158	141	160
6	48	91	muerto																												

## Peso de los animales de un primer estudio, continuación (2/3)

# ES 2 725 023 T3

## Apéndice 1: Peso de los animales (continuación)

Grupo	Animal	DÍA																													
		-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
7	49	91	94	91	95	101	104	98	102	106	107	108	113	115	119	120	127	120	131	133	135	140	141	142	148	149	150	152	155	158	158
7	50	93	95	92	91	93	93	98	104	103	105	106	109	111	115	116	118	117	124	127	120	128	129	129	135	137	138	140	143	142	146
7	51	90	87	88	87	97	98	95	95	99	101	103	107	108	113	113	118	121	118	121	125	127	133	131	137	138	138	140	144	146	145
7	52	95	89	95	99	102	104	107	108	113	115	114	113	115	120	120	124	122	128	131	132	133	137	136	143	142	143	145	146	140	149
7	53	92	93	88	89	91	93	90	93	97	96	101	102	108	109	108	110	112	117	120	118	121	124	124	128	129	130	133	135	138	137
7	54	98	101	98	102	105	108	101	106	109	112	112	116	119	121	122	125	128	129	135	137	138	136	142	144	146	147	151	145	152	
7	55	91	93	90	93	99	101	98	101	104	108	109	111	113	117	118	120	123	125	127	130	130	132	133	139	140	142	145	146	146	150
7	56	88	87	81	83	78	81	78	80	82	85	86	92	95	94	99	100	102	105	108	111	112	113	113	116	121	123	124	127	121	130
8	57	94	97	93	99	102	105	105	108	112	113	114	117	119	120	121	123	125	128	131	138	132	137	137	139	140	143	143	147	147	146
8	58	88	90	84	89	93	95	98	104	105	106	107	111	114	116	118	119	120	120	124	128	128	131	131	134	134	135	137	136	135	142
8	59	88	92	84	91	93	97	97	100	102	105	103	105	108	110	112	111	115	118	121	122	118	122	121	123	125	127	131	129	128	127
8	60	88	89	88	96	95	98	99	100	105	108	106	109	111	114	114	117	118	122	124	125	128	131	131	138	138	139	143	145	148	146
8	61	94	94	91	97	99	103	103	108	110	113	115	117	119	125	124	126	128	126	130	138	137	139	141	142	144	144	148	151	151	153
8	62	93	94	88	93	98	101	104	108	111	108	112	118	120	122	121	122	126	128	130	134	133	137	136	138	142	145	147	147	154	153
8	63	91	94	91	96	99	100	103	105	109	110	113	115	117	118	120	123	125	127	131	129	132	135	135	137	138	139	147	143	145	146
8	64	98	101	98	101	107	107	111	113	117	118	119	125	127	124	124	125	128	127	130	131	135	137	135	139	142	142	144	147	142	151
9	65	98	101	100	104	108	110	113	115	116	114	117	119	131	124	124	127	126	133	137	135	136	138	139	141	142	144	148	149	148	151
9	66	94	98	94	98	102	105	107	110	112	113	114	117	118	125	124	127	129	130	134	137	139	141	139	143	145	148	150	152	144	152
9	67	89	93	90	95	98	101	104	108	108	105	109	112	115	115	118	119	118	123	128	125	128	130	130	132	135	136	137	140	128	143
9	68	93	96	91	95	100	103	105	104	111	109	112	113	118	117	119	120	119	121	124	129	127	130	129	131	122	133	138	134	122	138
9	69	98	99	98	102	106	109	110	114	118	119	121	124	129	131	129	133	134	138	141	142	146	152	149	151	153	155	159	162	165	166
9	70	92	muerto																												
9	71	91	92	89	94	96	100	102	105	106	104	107	110	111	116	120	122	122	125	128	128	131	143	134	137	139	139	141	145	142	147
9	72	95	96	98	98	101	105	106	109	111	111	114	114	116	116	120	120	120	121	124	133	126	129	125	129	132	154	137	138	138	140

## Peso de los animales de un primer estudio, continuación (3/3)

# ES 2 725 023 T3

## Apéndice 1: Peso de los animales

DÍA

Grupo	Animal	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
1	1	88	92	91	94	96	98	102	103	103	106	108	110	114	113	116	115	115	117	119	119	114	115	116	117	116	121	122	123	124	127	
1	2	89	93	92	96	100	102	103	107	109	110	114	116	119	117	120	124	124	125	129	131	131	135	136	136	138	140	141	147	149	148	
1	3	96	98	98	101	105	108	110	112	115	120	122	125	126	125	123	131	132	137	142	145	144	148	152	153	155	159	161	161	163	169	
1	4	95	97	97	102	103	107	108	111	114	117	118	121	125	123	126	124	123	124	129	130	131	134	138	139	140	143	147	145	149	152	
1	5	88	91	88	91	94	97	98	100	103	105	106	110	112	109	111	111	112	113	117	119	119	123	127	127	128	131	132	133	136	136	
1	6	90	95	93	98	101	104	107	108	111	114	115	122	122	121	124	127	125	124	128	130	130	134	136	139	141	128	147	148	149	153	
1	7	86	89	88	91	94	96	92	99	103	102	104	108	110	108	111	113	112	114	116	117	118	123	123	124	125	145	128	139	133	134	
1	8	92	AOD																													
2	9	85	86	86	90	93	96	95	110	104	107	109	111	113	112	113	116	115	121	123	125	127	133	135	138	139	142	144	146	149	152	
2	10	86	89	86	91	94	96	97	100	104	106	107	108	112	112	114	118	117	118	121	123	125	129	130	132	135	139	142	143	147	146	
2	11	88	91	91	94	96	97	98	103	104	105	107	109	112	112	115	119	116	117	119	120	121	125	126	128	129	131	134	134	138	139	
2	12	100	104	102	106	105	112	113	116	121	121	124	129	132	129	132	134	135	135	138	142	140	145	144	150	150	154	155	156	162	160	
2	13	77	81	80	84	87	83	94	95	97	98	101	104	107	106	108	112	111	113	117	119	117	122	125	124	122	129	130	132	136	136	
2	14	92	98	96	101	103	106	108	112	111	115	116	117	118	117	120	118	120	122	123	127	128	131	134	135	136	140	144	142	144	150	
2	15	88	91	89	93	95	95	97	101	102	104	106	109	111	113	115	118	120	121	123	124	126	129	131	132	135	135	137	138	140	142	
2	16	94	97	97	100	102	105	106	113	112	115	116	120	123	123	126	127	126	126	129	131	131	135	136	136	140	143	145	143	113	151	
3	17	96	99	93	95	97	95	95	96	99	98	97	101	100	96	99	99	97	94	98	102	102	108	113	115	117	121	124	124	127	131	
3	18	88	91	86	89	92	94	94	94	98	99	96	97	93	91	93	91	86	84	84	88	91	95	99	101	104	108	111	112	115	118	
3	20	88	91	85	89	82	84	86	79	81	80	78	80	81	80	82	83	78	77	79	81	85	89	93	97	99	103	99	108	110	115	
3	21	101	102	98	100	101	103	101	101	107	108	104	107	108	103	106	103	99	99	98	106	107	112	115	119	117	127	128	129	132	135	
3	22	92	96	87	93	92	95	94	88	91	86	82	83	80	78	80	79	74	72	75	79	81	85	88	91	93	97	106	107	108	109	
3	23	85	muerto																													
3	24	92	95	91	95	97	99	99	100	104	103	100	101	100	98	100	102	99	101	105	108	110	114	117	121	123	127	130	132	135	138	

Peso de los animales de un segundo estudio (1/2)

ES 2 725 023 T3

Apéndice 1: Peso de los animales (continuación)

		DÍA																														
Grupo	Animal	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
4	25	88	90	88	91	93	95	99	97	102	105	108	109	105	110	114	115	116	119	124	123	123	129	131	133	133	137	138	140	145	146	
4	26	92	95	93	99	102	103	106	109	112	113	116	121	120	119	123	123	124	129	134	134	133	141	144	145	143	150	151	152	156	160	
4	27	85	87	86	89	90	94	94	96	99	102	119	97	107	105	108	110	110	111	114	116	114	118	121	123	124	126	130	131	133	136	
4	28	94	98	96	101	103	106	107	111	113	115	119	120	127	125	127	129	127	129	132	132	135	138	142	143	143	128	148	158	148	154	
4	29	94	96	96	99	101	104	107	110	112	117	117	123	122	121	123	125	125	130	132	135	135	142	142	145	149	151	153	157	160	161	
4	30	91	94	95	99	102	104	104	100	109	113	115	117	119	118	119	122	120	126	127	130	127	134	136	139	139	142	142	144	146	149	
4	31	93	85	84	88	89	93	94	99	97	98	100	105	105	104	106	111	109	112	114	116	117	120	123	124	122	129	130	130	133	135	
4	32	74	74	75	79	79	82	86	87	92	94	95	103	98	95	98	107	104	108	111	112	112	116	119	122	126	125	124	126	132		
5	33	83	83	83	89	89	89	95	98	101	104	105	115	110	108	111	112	111	114	118	119	120	124	124	124	128	131	132	138	141	140	
5	34	79	80	79	83	86	88	90	93	95	102	99	101	104	103	106	111	110	114	118	119	121	123	127	126	128	132	133	134	137	139	
5	35	83	87	85	90	93	95	97	94	101	102	103	105	106	105	109	120	113	114	116	118	119	124	126	125	128	130	132	137	134	138	
5	36	84	86	86	91	93	97	100	102	107	111	110	109	115	118	114	120	121	124	127	130	132	135	137	139	144	145	148	150	152	156	
5	37	85	85	85	88	89	91	93	102	99	101	102	106	108	107	111	110	108	111	115	117	116	121	123	124	124	129	129	131	134	136	
5	38	78	79	79	82	84	88	88	97	95	101	99	103	105	102	104	107	108	110	114	117	118	122	125	125	128	131	134	133	137	139	
5	39	85	87	87	90	94	94	99	101	104	106	107	111	112	111	113	113	118	121	125	125	127	130	132	132	134	136	137	146	142	148	
5	40	81	83	82	87	89	90	93	95	97	100	101	107	107	107	109	112	110	113	116	118	118	121	123	124	125	128	128	130	133	135	
6	41	86	87	81	85	93	97	78	82	85	89	91	98	98	100	102	106	107	110	112	116	117	120	121	123	125	128	128	130	136	136	
6	42	91	93	88	93	95	99	102	107	112	114	116	120	122	120	123	118	117	115	108	106	104	104	103	104	104	106	108	108	109	110	
6	43	84	87	84	83	79	78	84	93	89	93	95	98	102	103	107	109	108	112	115	115	116	122	124	124	125	127	130	129	131	134	
6	44	91	94	92	92	93	94	96	101	104	106	108	113	114	114	119	120	120	123	125	127	126	132	133	135	137	137	138	136	139	142	
6	45	78	muerto																													
6	46	86	89	muerto																												
6	47	89	93	86	91	79	91	92	99	101	105	109	112	114	114	116	124	124	127	129	133	133	137	137	138	138	141	143	142	150	146	
6	48	88	92	87	89	92	86	90	97	100	109	105	111	114	114	118	122	122	126	129	129	131	135	137	138	139	142	145	143	146	149	

Peso de los animales de un segundo estudio (2/2)

ES 2 725 023 T3

Apéndice 2: puntuaciones de la mucositis

Dos personas que desconocían el tratamiento asignado de manera independiente puntuaron las fotos del abazón, lo que dio dos puntuaciones para cada animal en cada punto temporal.

ACT-03. Puntuaciones con ocultación													
Grupo	Animal	DÍA											
		6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
1	1	0	0	0	2	3	3	3	3	3	2	2	1
1	1	0	0	0	1	3	3	3	3	3	2	1	1
1	2	1	0	1	2	3	3	4	3	3	3	2	2
1	2	0	0	0	2	3	3	3	3	3	3	2	1
1	3	1	0	1	2	3	4	3	3	3	2	2	2
1	3	0	0	0	1	3	4	3	3	3	1	2	1
1	4	1	0	0	2	3	3	3	4	2	2	2	2
1	4	0	0	0	1	3	3	3	3	2	2	2	1
1	5	0	1	0	2	3	3	3	3	3	2	2	2
1	5	0	0	1	2	3	3	3	3	3	1	1	1
1	6	0	0	1	2	3	3	4	3	2	2	2	2
1	6	0	0	1	2	3	3	3	3	2	2	2	1
1	7	0	0	1	2	3	3	2	2	1	1	1	1
1	7	0	0	1	2	3	3	1	1	1	1	1	1
1	8	1	0	1	1	2	3	3	3	3	2	2	2
1	8	0	0	1	0	2	3	3	3	3	2	2	1
2	9	muerto											
2	9												
2	10	0	0	1	2	2	3	2	2	1	1	1	1
2	10	0	0	1	1	2	3	2	2	1	1	1	1
2	11	0	0	1	2	3	3	3	3	3	2	1	1
2	11	0	0	0	1	3	3	3	3	3	2	2	2
2	12	0	0	1	1	3	3	3	3	2	2	2	1
2	12	0	0	0	1	3	3	3	3	2	1	2	1
2	13	0	0	1	2	3	3	3	3	3	2	2	1
2	13	0	1	0	2	3	3	3	3	3	2	2	1
2	14	0	0	1	2	2	3	3	3	2	2	1	0
2	14	1	1	0	1	2	3	3	3	2	2	2	1
2	15	0	0	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1
2	15	0	0	0	1	2	2	2	2	2	1	1	2
2	16	muerto											
2	16												
3	17	0	0	1	1	1	3	3	3	2	2	1	0
3	17	1	0	1	1	2	3	3	3	2	2	2	1
3	18	0	0	1	1	2	3	3	3	3	3	2	0
3	18	1	1	1	1	2	3	3	3	3	3	2	1
3	19	0	0	1	2	3	3	3	3	2	2	2	0
3	19	1	1	0	2	3	3	3	3	2	2	1	2
3	20	0	0	1	1	2	3	4	3	2	1	2	1
3	20	0	0	1	2	2	3	3	3	2	1	1	2
3	21	0	0	0	1	2	2	2	2	2	1	2	0
3	21	0	0	0	1	2	2	2	2	2	2	2	1
3	22	0	0	1	2	1	2	2	2	1	1	1	0
3	22	0	1	0	1	2	2	2	2	2	2	1	1
3	23	0	0	0	3	3	4	4	3	2	2	2	0
3	23	0	1	0	3	3	4	4	3	2	2	1	1
3	24	0	0	1	2	3	3	3	3	2	1	2	0
3	24	1	1	0	2	3	3	3	3	2	1	1	1

Puntuaciones de la mucositis de un primer estudio (1/3)

ES 2 725 023 T3

Apéndice 2: puntuaciones de la mucositis (continuación)

Dos personas que desconocían el tratamiento asignado de manera independiente puntuaron las fotos del abazón, lo que dio dos puntuaciones para cada animal en cada punto temporal.

Grupo	Animal	DÍA											
		6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
4	25	0	0	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1
4	25	0	0	0	2	1	1	1	1	2	2	1	2
4	26	0	0	0	0	3	3	3	3	2	1	2	1
4	26	0	0	0	0	3	3	3	3	2	2	1	2
4	27	0	0	1	2	2	3	3	3	3	2	2	0
4	27	0	1	0	2	2	4	3	3	3	2	2	1
4	28	0	0	2	2	3	3	3	3	3	2	2	1
4	28	0	0	2	2	3	3	3	3	3	2	2	2
4	29	0	0	1	2	3	3	4	3	2	2	2	0
4	29	0	0	0	1	3	4	3	3	2	2	1	1
4	30	0	0	1	2	3	3	3	3	2	2	2	0
4	30	0	0	0	1	3	4	3	3	2	2	2	2
4	31	0	0	1	2	3	3	2	2	2	2	2	1
4	31	0	0	0	2	3	3	2	2	2	2	1	2
4	32	0	0	1	2	3	3	3	3	3	2	2	1
4	32	0	0	0	2	3	4	3	3	3	2	1	2
5	33	muerto											
5	33												
5	34	0	0	0	2	3	3	3	2	2	1	1	0
5	34	0	0	0	2	3	3	3	2	2	2	1	1
5	35	0	0	1	2	3	3	3	3	2	2	2	1
5	35	0	0	0	2	3	4	3	3	2	2	1	2
5	36	0	0	1	2	2	2	2	2	0	1	1	1
5	36	0	0	0	1	2	2	2	2	1	1	0	2
5	37	muerto											
5	37												
5	38	0	0	0	2	2	2	2	2	2	0	2	0
5	38	1	0	0	1	2	2	1	2	1	0	1	1
5	39	0	0	0	1	3	3	3	3	3	1	1	0
5	39	0	1	0	0	3	3	3	3	3	0	1	1
5	40	1	0	2	1	2	3	3	3	3	2	2	0
5	40	0	1	1	1	2	3	3	3	3	2	2	1
6	41	0	0	1	1	3	3	3	3	3	2	2	0
6	41	1	0	1	0	3	3	3	3	3	2	2	1
6	42	0	0	1	2	3	3	3	4	2	2	2	1
6	42	0	0	1	1	3	3	3	3	2	2	1	2
6	43	0	0	0	2	3	3	2	2	2	2	2	1
6	43	1	0	0	2	3	3	2	2	2	1	2	2
6	44	muerto											
6	44												
6	45	0	0	1	2	2	4	4	4	4	4	3	2
6	45	1	0	0	2	2	4	4	4	4	4	3	2
6	46	0	0	0	2	3	3	3	3	2	2	2	0
6	46	0	0	0	2	3	3	3	3	2	2	2	1
6	47	0	0	1	2	2	3	2	2	0	2	2	2
6	47	0	1	0	0	2	3	2	2	1	2	1	1
6	48	muerto											
6	48												

Puntuaciones de la mucositis de un primer estudio (2/3)

ES 2 725 023 T3

Apéndice 2: puntuaciones de la mucositis (continuación)

Dos personas que desconocían el tratamiento asignado de manera independiente puntuaron las fotos del abazón, lo que dio dos puntuaciones para cada animal en cada punto temporal.

Grupo	Animal	DÍA											
		6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
7	49	0	0	1	2	2	1	1	1	0	1	1	1
7	49	0	1	0	2	2	1	0	0	1	0	1	1
7	50	0	0	0	2	2	2	3	1	1	0	0	0
7	50	1	0	0	2	2	1	3	0	2	1	1	1
7	51	0	0	1	1	2	3	1	2	1	0	0	0
7	51	1	0	0	0	2	3	2	1	2	0	1	1
7	52	0	0	0	2	2	2	2	2	1	0	0	0
7	52	1	1	0	2	2	2	1	0	2	1	1	1
7	53	0	0	1	1	2	3	3	3	2	1	1	0
7	53	0	1	0	0	2	3	3	3	2	2	1	1
7	54	0	0	2	2	2	3	3	3	2	0	1	0
7	54	0	0	0	2	2	3	3	3	1	2	1	2
7	55	0	0	0	2	3	2	2	2	2	1	2	0
7	55	0	0	0	2	3	2	2	1	2	2	1	2
7	56	0	0	1	2	2	2	1	1	1	2	2	0
7	56	0	0	1	1	2	2	1	1	1	2	1	1
8	57	0	0	0	2	3	3	3	3	1	1	0	1
8	57	0	1	0	2	3	3	3	3	1	2	0	2
8	58	1	0	0	2	2	2	2	2	1	1	1	1
8	58	1	0	0	2	2	2	2	2	1	2	0	1
8	59	0	0	1	2	1	1	1	1	1	1	2	0
8	59	1	0	0	2	1	2	1	2	1	1	2	1
8	60	0	0	1	1	3	3	3	1	1	0	0	0
8	60	0	0	0	1	3	3	3	2	1	2	0	1
8	61	0	0	1	2	2	2	3	2	1	1	1	0
8	61	0	0	0	2	2	2	3	1	1	1	1	1
8	62	0	0	0	2	3	2	1	2	2	0	1	0
8	62	0	0	0	1	3	2	2	1	2	2	0	1
8	63	0	0	1	2	2	2	1	2	2	0	1	0
8	63	1	0	1	2	2	2	1	1	2	2	0	1
8	64	0	0	1	2	3	3	3	3	2	0	2	0
8	64	1	0	0	2	3	3	3	3	2	1	0	1
9	65	0	0	1	2	2	3	3	2	2	0	2	1
9	65	1	0	0	2	2	3	3	2	2	1	1	2
9	66	0	0	0	2	2	2	2	2	0	1	1	0
9	66	1	0	0	1	1	1	1	1	1	2	0	1
9	67	0	0	0	2	1	1	2	1	0	0	1	0
9	67	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1
9	68	1	1	2	2	2	3	3	2	1	1	2	0
9	68	1	0	0	1	2	3	3	1	2	2	1	1
9	69	0	0	0	2	3	3	3	3	3	3	2	1
9	69	1	1	0	1	3	3	3	3	3	3	1	2
9	70												
9	70												
9	71	0	0	1	2	2	2	2	2	2	1	2	0
9	71	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	1	2
9	72	0	0	0	2	3	4	3	1	2	2	2	1
9	72	0	0	0	2	3	3	3	2	2	1	1	2

Puntuaciones de la mucositis de un primer estudio (3/3)

ES 2 725 023 T3

Puntuaciones de la mucositis de un segundo estudio (1/2)

Apéndice 2: puntuaciones de la mucositis (continuación)

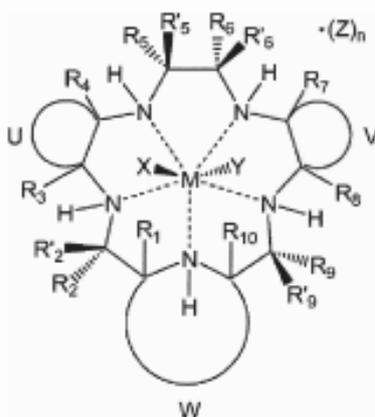
Dos personas que desconocían el tratamiento asignado de manera independiente puntuaron las fotos del abazón, lo que dio dos puntuaciones para cada animal en cada punto temporal.

ACT-02. Puntuaciones con ocultación													
Grupo	Animal	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
4	25	1	0	1	2	3	3	3	3	3	3	3	3
4	25	1	0	1	2	3	3	3	3	3	3	3	3
4	26	1	1	2	3	3	3	3	3	3	2	2	2
4	26	1	1	2	3	3	3	3	3	3	2	2	2
4	27	0	1	1	2	3	3	3	3	3	3	2	2
4	27	0	1	1	2	3	3	3	3	3	3	2	2
4	28	0	0	1	1	3	3	3	3	3	1	1	1
4	28	0	0	1	1	3	3	3	3	3	1	1	1
4	29	0	0	1	3	3	3	3	3	2	1	1	1
4	29	0	0	1	3	3	3	3	3	2	1	1	1
4	30	1	1	1	2	3	2	3	3	2	2	2	1
4	30	1	1	1	2	3	3	3	3	2	2	2	1
4	31	1	0	1	2	3	2	2	2	2	2	2	1
4	31	1	0	1	2	3	2	2	2	2	2	2	1
4	32	0	1	2	2	2	2	1	1	2	3	3	2
4	32	0	1	2	2	2	2	1	1	2	3	3	2
5	33	0	1	1	2	3	3	3	3	3	2	1	1
5	33	0	0	1	2	3	3	3	3	3	2	1	1
5	34	0	0	0	1	1	1	1	1	3	2	2	2
5	34	0	1	0	1	1	1	1	1	3	2	2	2
5	35	1	0	0	2	3	3	3	3	3	3	2	1
5	35	1	0	0	2	3	3	3	3	3	3	2	1
5	36	1	1	0	2	3	3	3	3	3	3	3	1
5	36	1	1	1	2	3	3	3	3	3	3	3	1
5	37	0	1	1	2	3	3	3	3	3	2	3	2
5	37	0	1	0	2	3	3	3	3	2	3	2	1
5	38	0	0	0	3	3	3	3	3	2	2	2	1
5	38	0	0	0	3	3	3	3	3	2	2	2	1
5	39	0	0	0	1	1	2	1	1	2	1	1	1
5	39	0	0	0	1	1	2	1	1	2	1	1	1
5	40	0	1	1	1	2	3	3	3	1	1	1	1
5	40	0	1	1	1	2	3	3	3	1	1	1	1
6	41	1	1	1	2	3	3	3	2	2	1	1	1
6	41	1	1	1	2	3	3	3	2	2	1	1	1
6	42	1	0	1	1	3	3	3	2	1	1	1	1
6	42	1	0	1	1	3	3	3	2	2	1	1	1
6	43	0	1	1	2	3	3	2	2	2	1	1	1
6	43	0	0	1	2	3	3	2	2	1	1	1	1
6	44	0	0	1	2	3	3	2	1	1	1	1	1
6	44	0	0	1	2	3	3	2	1	1	1	1	1
6	45												
6	45												
6	46												
6	46												
6	47	0	0	1	2	3	1	1	1	1	1	1	1
6	47	0	0	1	2	3	1	1	1	1	1	1	1
6	48	1	1	1	2	3	1	1	1	1	1	1	1
6	48	1	1	1	2	3	1	1	1	1	1	1	1

Puntuaciones de la mucositis de un segundo estudio (2/2)

## REIVINDICACIONES

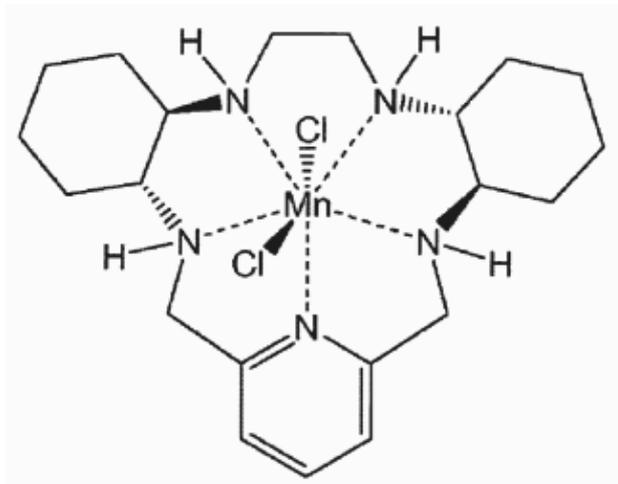
1. Un mimético de superóxido dismutasas para uso en el tratamiento de la mucositis oral en un sujeto que lo necesite, donde el sujeto está recibiendo un tratamiento anticancerígeno que comprende radioterapia y donde el mimético de superóxido dismutasas es un compuesto representado por la fórmula:



donde,

- 10 W es un resto de piridina; y  
 dos conjuntos de dos átomos de carbono adyacentes del macrociclo independientemente forman ciclos o heterociclos U y V saturados, parcialmente saturados o insaturados que tienen de 3 a 20 átomos de carbono;  
 y donde R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R'<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R'<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R'<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R'<sub>10</sub> cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquencilcicloalqueno, alquencilcicloalquilo, alquilo, alquencilcicloalqueno, alquencilcicloalquilo, alquino, aralquilo, arilo, cicloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquencilcicloalquilo, cicloalquencilalquilo y heterociclilo, y radicales aralquilo y radicales unidos al carbono en α o α-aminoácidos;  
 donde M es un catión de un metal de transición;  
 y donde X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en haluro, oxo, acuo, hidroxilo, alcohol, fenol, dioxígeno, peroxo, hidroperoxo, alquilperoxo, arilperoxo, amonio, alquilamino, arilamino, heterocicloalquilamino, heterocicloarilamino, aminóxidos, hidrazino, alquilhidrazino, arilhidrazino, óxido nítrico, cianuro, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato, alquilonitrilo, arilnitrilo, alquilisonitrilo, arilisonitrilo, nitrato, nitrito, azido, ácido alquilsulfónico, ácido arilsulfónico, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilarilsulfóxido, ácido alquilsulfénico, ácido arilsulfénico, ácido alquilsulfínico, ácido arilsulfínico, ácido alquiltiocarboxílico, ácido ariltiocarboxílico, ácido alquiltiocarboxílico, ácido ariltiocarboxílico, urea, alquilurea, arilurea, alquilarilurea, tiourea, alquiltiourea, ariltiourea, alquilariltiourea, sulfato, sulfito, bisulfato, bisulfito, tiosulfato, tiosulfito, hidrosulfito, alquilfosfina, arilfosfina, óxido de alquilfosfina, óxido de arilfosfina, óxido de alquilarilfosfina, sulfuro de alquilfosfina, sulfuro de arilfosfina, sulfuro de alquilarilfosfina, ácido alquilfosfónico, ácido arilfosfónico, ácido alquilfosfínico, ácido arilfosfínico, ácido alquilfosfinoso, ácido arilfosfinoso, fosfato, tiofosfato, fosfito, pirofosfito, trifosfato, hidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, alquilguanidino, arilguanidino, alquilarilguanidino, alquilcarbamato, arilcarbamato, alquilarilcarbamato, alquiltiocarbamato, ariltiocarbamato, alquilariltiocarbamato, alquilditocarbamato, arilditocarbamato, alquilarilditocarbamato, bicarbonato, carbonato, perclorato, clorato, clorito, hipoclorito, perbromato, bromato, bromito, hipobromito, tetrahalomanganato, tetrafluoroborato, hexafluoroantimonato, hipofosfito, yodato, peryodato, metaborato, tetraarilborato, tetraalquilborato, tartrato, salicilato, succinato, citrato, ascorbato, sacarinato, aminoácido, ácido hidroxámico, tiotosilato y aniones de resinas de intercambio iónico, o los aniones correspondientes de los mismos;  
 o X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en aniones neutralizadores de la carga que se derivan de cualquier ligando de coordinación monodentado o polidentado, y un sistema de ligandos y el anión correspondiente de los mismos;  
 40 o X, Y y Z están independientemente unidos a uno o más de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R'<sub>9</sub> y R<sub>10</sub>;  
 y n es un número entero del 0 al 3,  
 donde «alquilo», solo o en combinación, significa un sustituyente alquilo de cadena recta o cadena ramificada que contiene de 1 a aproximadamente 22 átomos de carbono; y  
 45 «arilo», solo o en combinación, significa un sustituyente fenilo o naftilo que opcionalmente lleva uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo, alcoxiarilo, alcarilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquiltio, fenoxi, éter y trifluorometilo.
2. El mimético de superóxido dismutasas para uso según la reivindicación 1, donde M se selecciona del grupo que consiste en Mn<sup>2+</sup>, Mn<sup>3+</sup>, Mn<sup>4+</sup>, Mn<sup>6+</sup>, Mn<sup>7+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, Fe<sup>4+</sup>, Fe<sup>6+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Ni<sup>3+</sup>, Cu<sup>1+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, V<sup>2+</sup>, V<sup>3+</sup>, V<sup>4+</sup> y V<sup>5+</sup>.

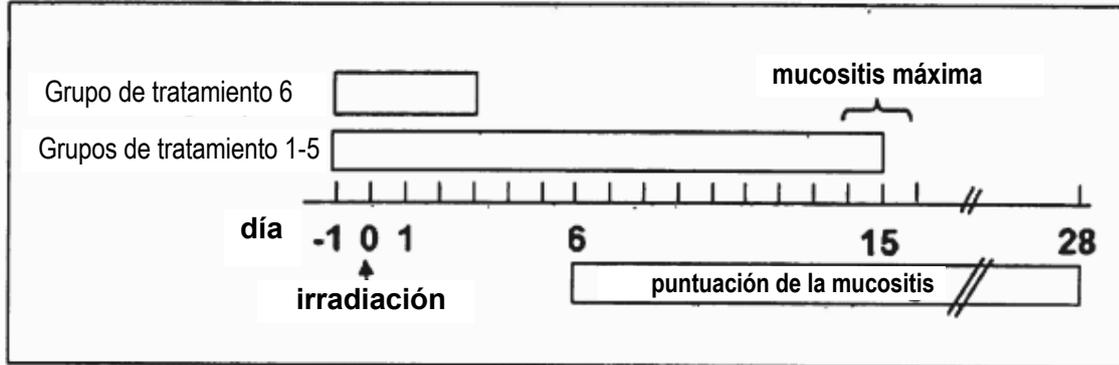
3. El mimético de superóxido dismutasas para uso según la reivindicación 1, donde M es  $Mn^{2+}$ .
4. El mimético de superóxido dismutasas para uso según la reivindicación 1, donde U y V son anillos de *trans*-ciclohexanilo fusionados.
5. El mimético de superóxido dismutasas para uso según cualesquiera de la reivindicación 1, donde  $R_1, R'_1, R_2, R'_2, R_3, R'_3, R_4, R'_4, R_5, R'_5, R_6, R'_6, R_7, R'_7, R_8, R'_8, R_9, R'_9, R_{10}$  y  $R'_{10}$  son hidrógeno cada uno.
- 10 6. El mimético de superóxido dismutasas para uso según la reivindicación 1, donde el mimético de superóxido dismutasas es un compuesto representado por la fórmula:



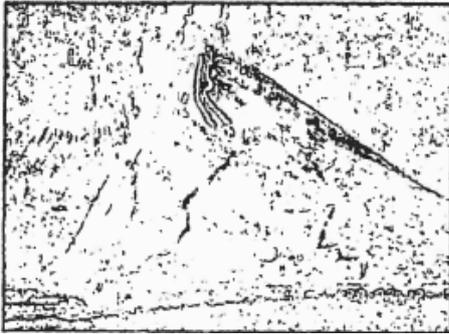
- 15 7. El mimético de superóxido dismutasas para uso según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el tratamiento anticancerígeno además comprende quimioterapia.
8. El mimético de superóxido dismutasas para uso según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el mimético de superóxido dismutasas se administra al sujeto antes de, después de, o simultáneamente con dicho tratamiento anticancerígeno.
- 20 9. El mimético de superóxido dismutasas para uso según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dicha mucositis es una consecuencia de quimioterapia o radioterapia en un humano.
- 25 10. El mimético de superóxido dismutasas para uso según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el mimético de superóxido dismutasas se administra antes de dicho tratamiento anticancerígeno.
- 30 11. El mimético de superóxido dismutasas para uso según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el mimético de superóxido dismutasas se administra después de dicho tratamiento anticancerígeno.
12. El mimético de superóxido dismutasas para uso según cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el mimético de superóxido dismutasas se administra simultáneamente con dicho tratamiento anticancerígeno.

**FIG. 1**

*Figura 1. Desarrollo cronológico del estudio.*



**FIG. 2**



**A. Puntuación de 0.** Abazón completamente sano sin eritema ni vasodilatación.



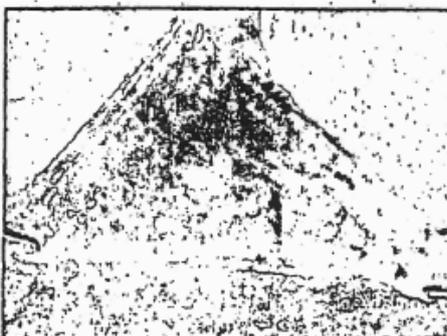
**D. Puntuación de 3.** Formación de una úlcera que ocupa no más de una cuarta parte del abazón.



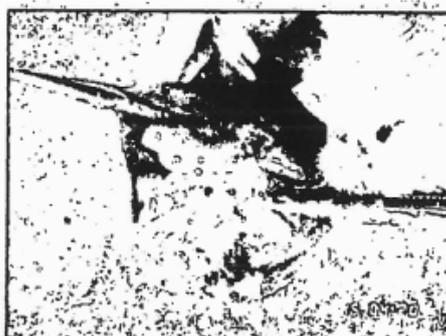
**B. Puntuación de 1.** Eritema y vasodilatación de leves a intensos sin erosión de la mucosa.



**E. Puntuación de 4.** La úlcera ocupa la mitad del abazón, con pérdida de flexibilidad.



**C. Puntuación de 2.** Eritema y vasodilatación intensos con erosión y un menor punteado de la mucosa superficial, dejando zonas desolladas.  
**Figura 2. ACT-02. Escala de puntuaciones para la mucositis.**



**F. Puntuación de 5.** Prácticamente todo el abazón presenta úlceras y este se puede evertir solo parcialmente.

FIG. 3

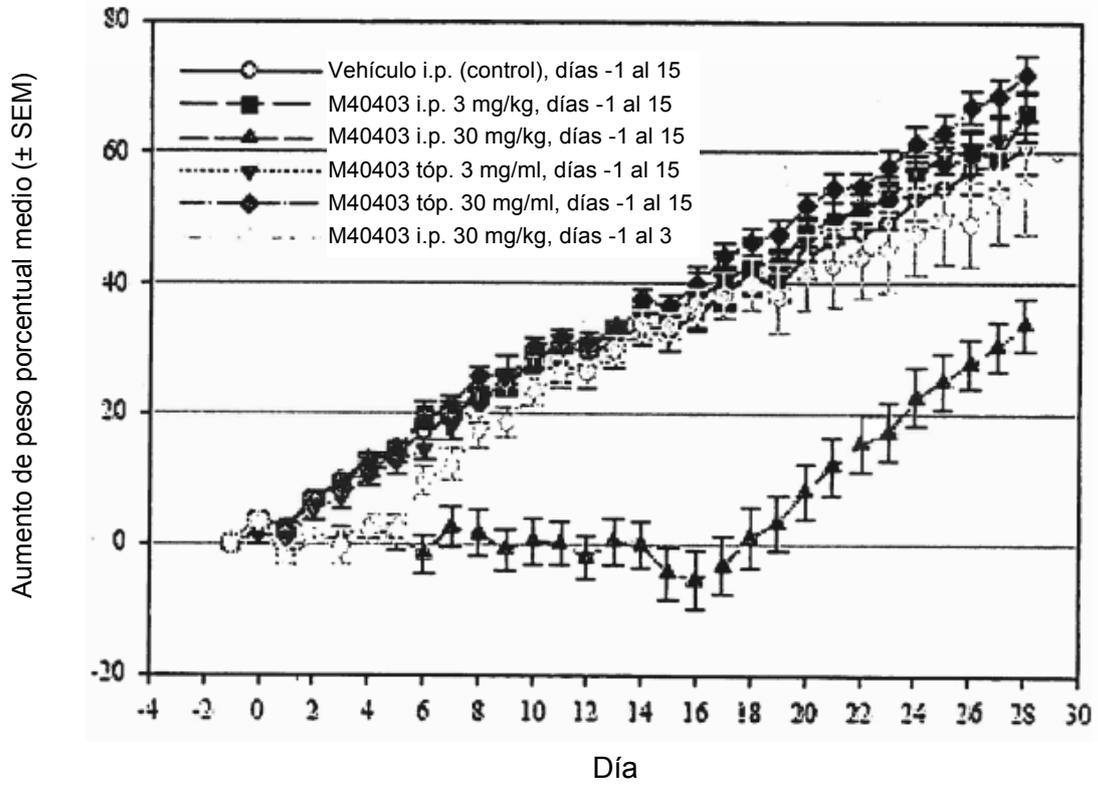
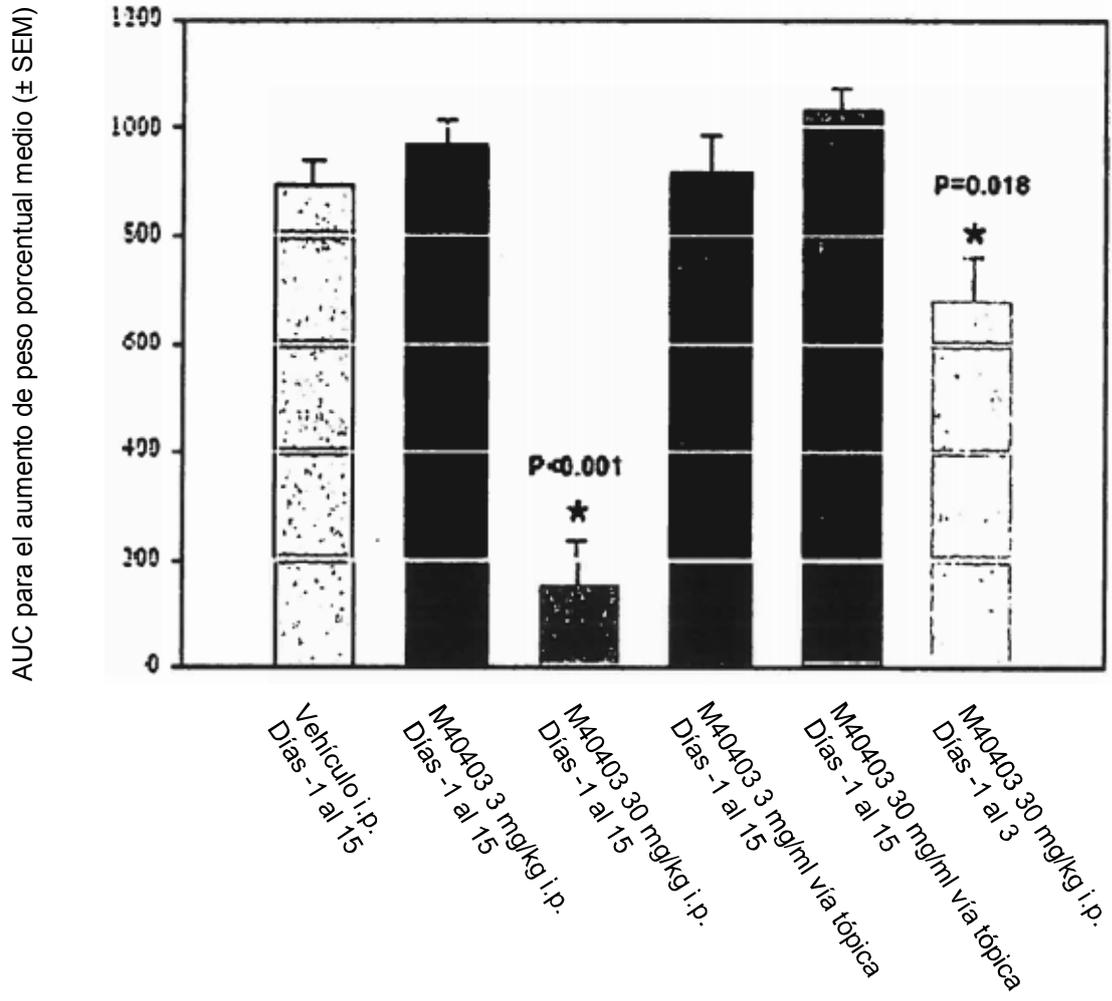
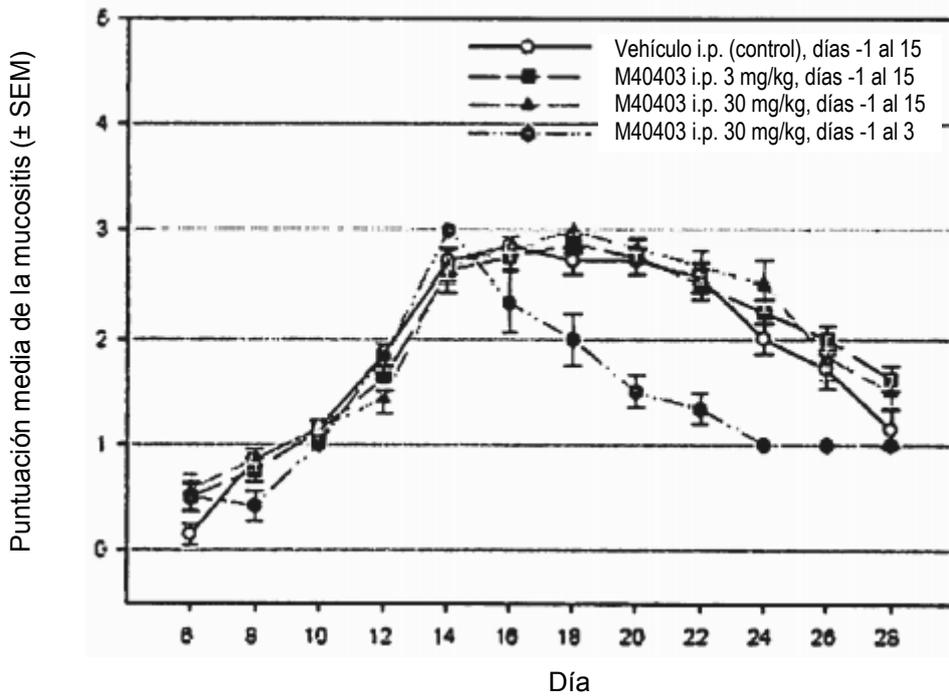


FIG. 4



**A. Administración por vía intraperitoneal**



**B. Administración por vía tópica**

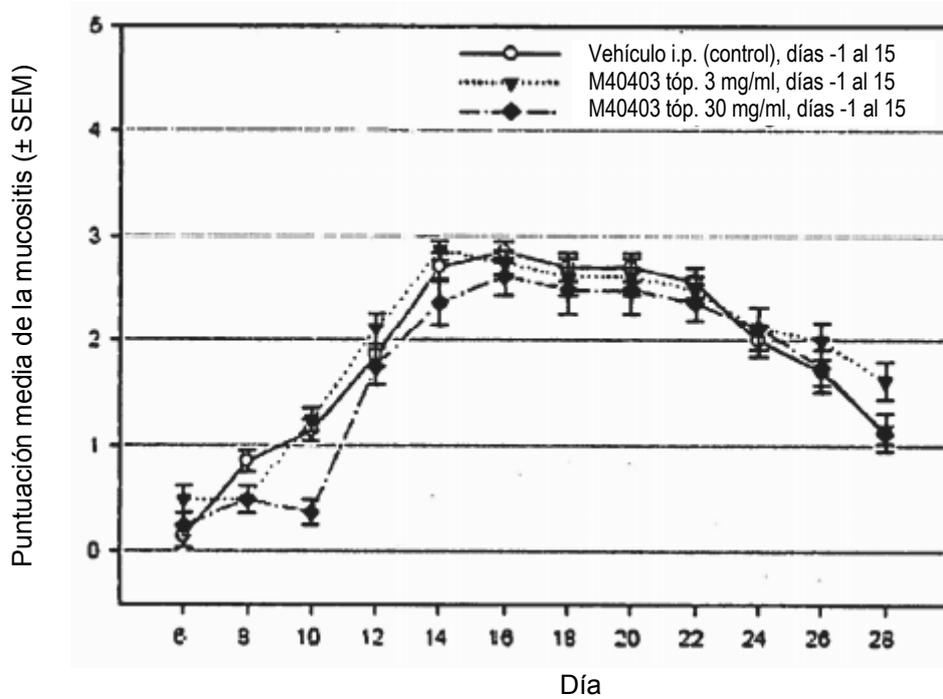


FIG. 5

FIG. 6

Porcentaje de días-animales con una puntuación de 3 o más ( $\pm$  SEM)

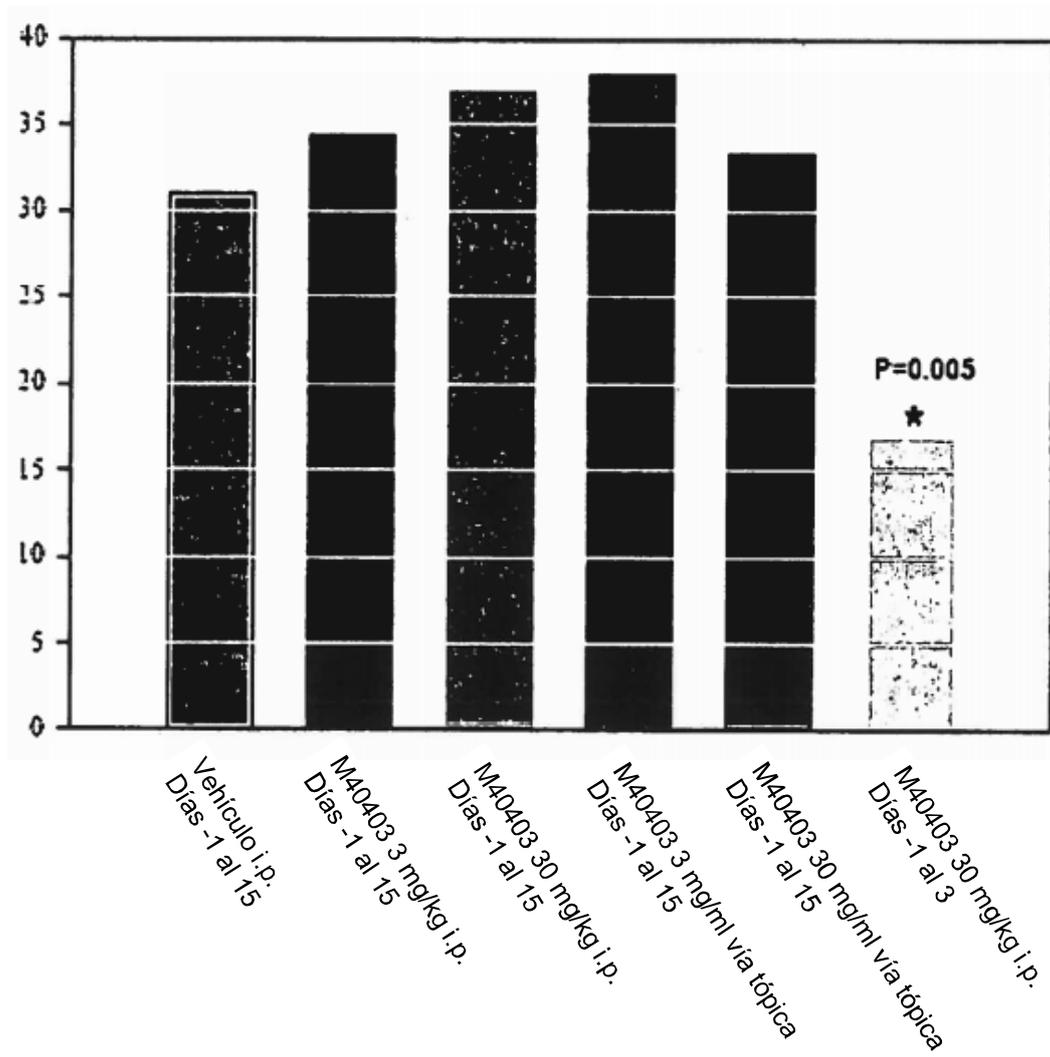
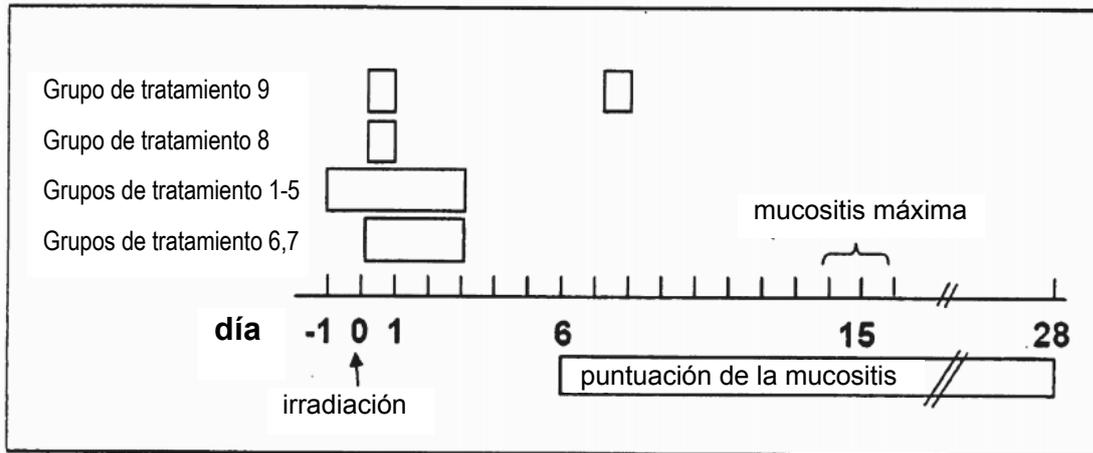


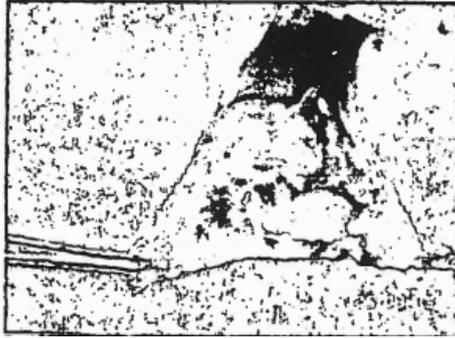
FIG. 7

Desarrollo cronológico del estudio





**A. Puntuación de 0.** Abazón completamente sano sin eritema ni vasodilatación.



**D. Puntuación de 3.** Formación de una úlcera que ocupa no más de una cuarta parte del abazón.



**B. Puntuación de 1.** Eritema y vasodilatación de leves a intensos sin erosión de la mucosa.



**E. Puntuación de 4.** La úlcera ocupa la mitad del abazón, con pérdida de flexibilidad.



**C. Puntuación de 2.** Eritema y vasodilatación intensos con erosión y un menor punteado de la mucosa superficial, dejando zonas desolladas.  
**Figura 2. ACT-02. Escala de puntuaciones para la mucositis.**



**F. Puntuación de 5.** Prácticamente todo el abazón presenta úlceras y este se puede evertir solo parcialmente.

**FIG. 8**

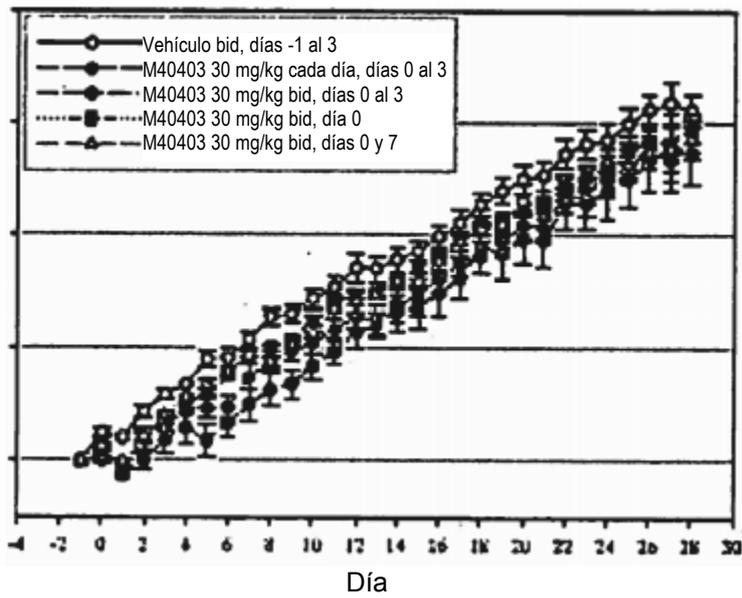
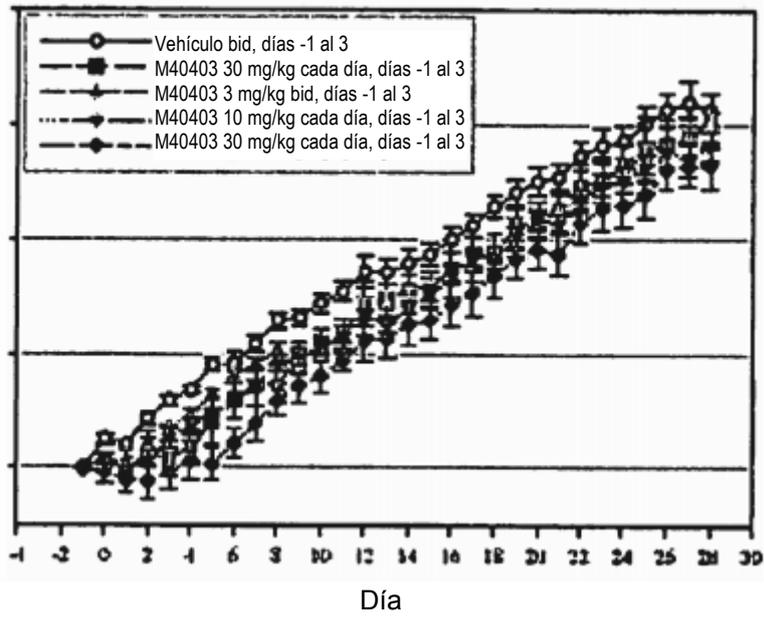
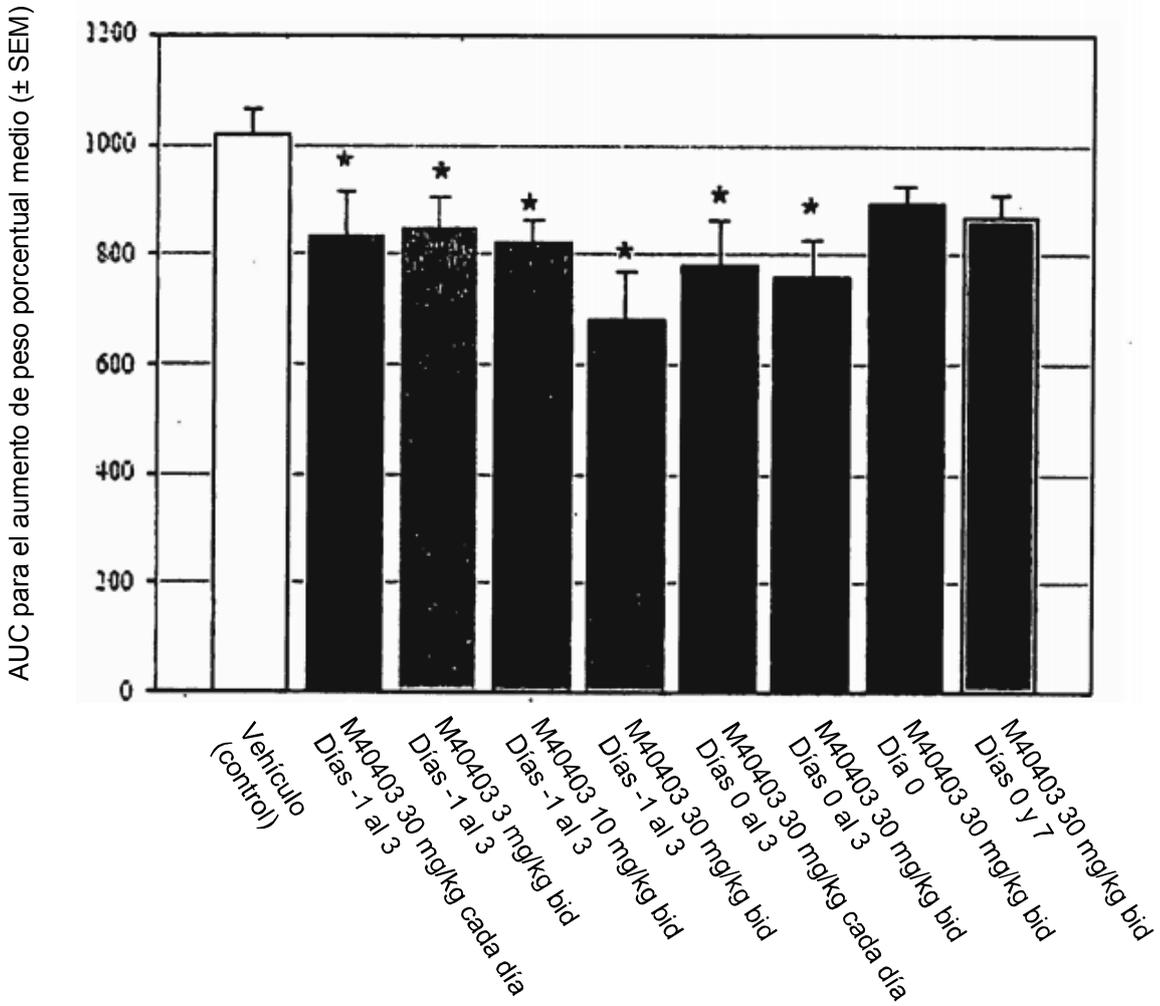


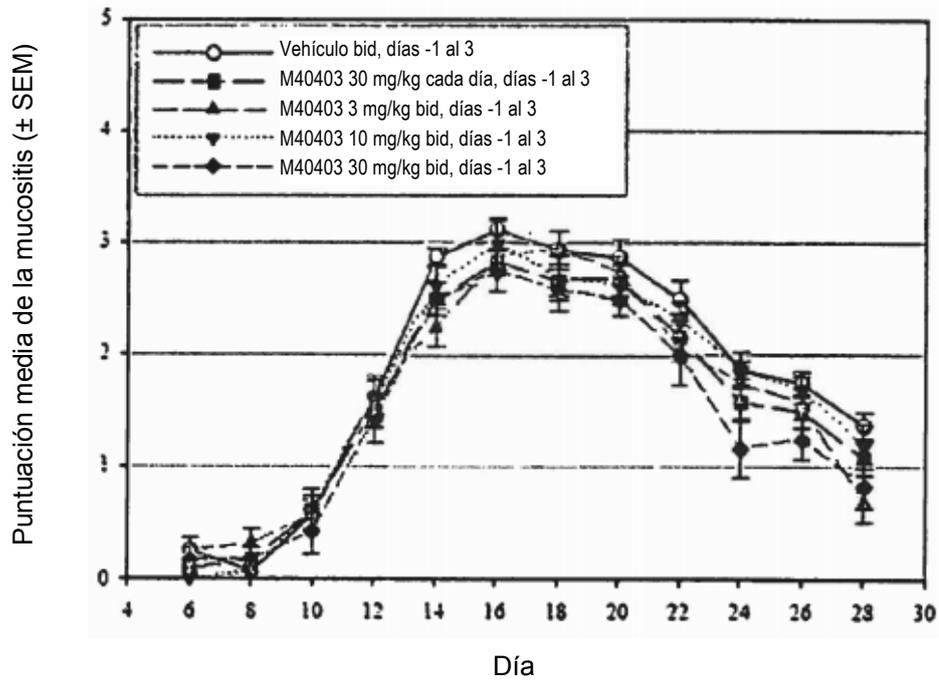
FIG. 9

Nota: el eje de las y representa el aumento de peso porcentual medio (-20 al 80 %)

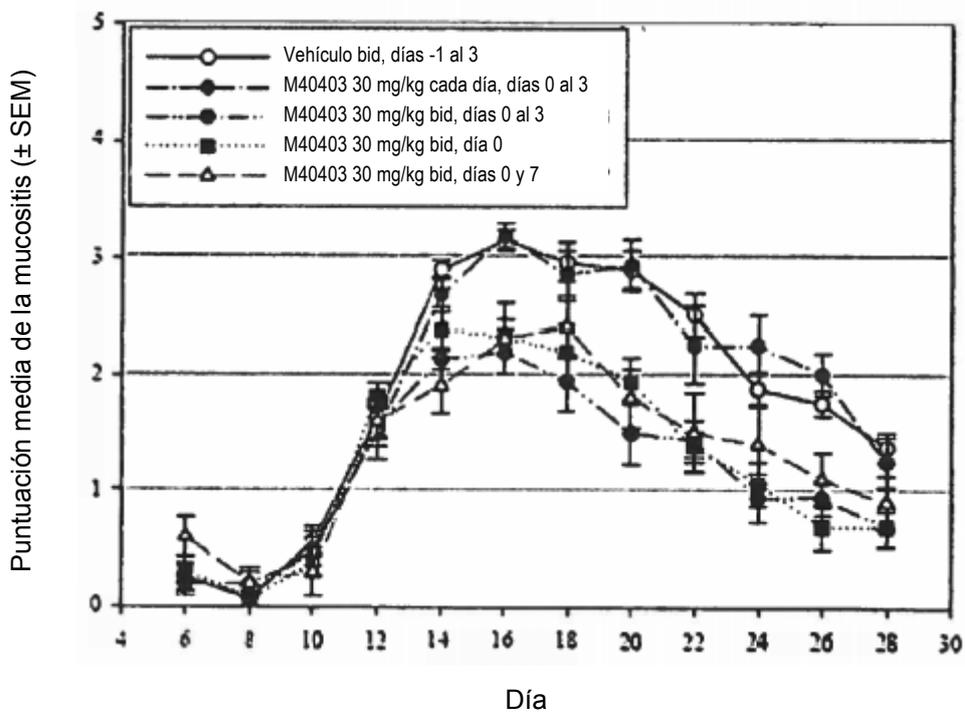
FIG. 10



**A**



**B**



**FIG. 11**

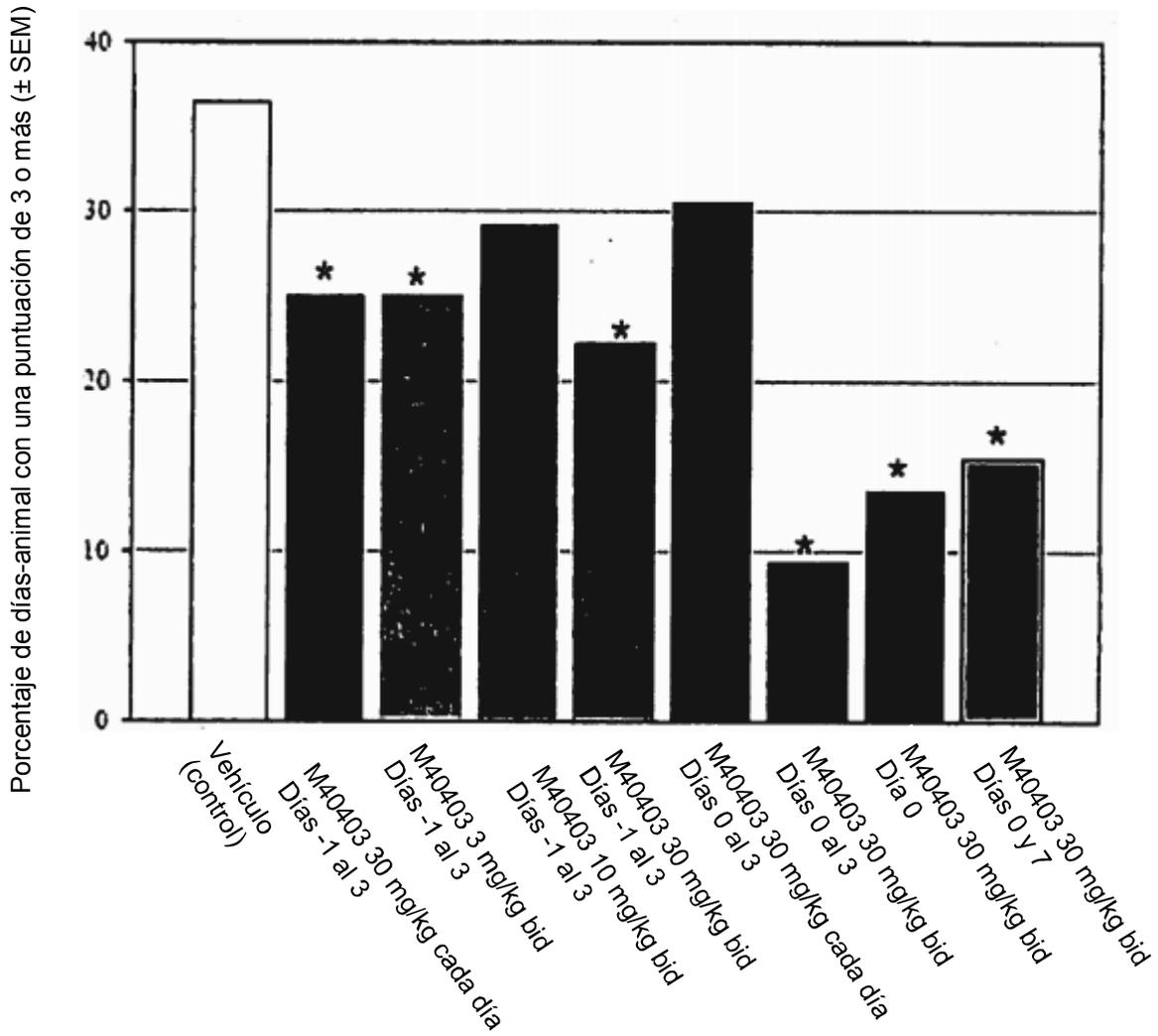


FIG. 12