

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 686**

51 Int. Cl.:

A61K 36/80 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2013 PCT/AU2013/001474**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14094041**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2013 E 13866447 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2931296**

54 Título: **Tratamiento de enfermedades que implican mucina**

30 Prioridad:

17.12.2012 AU 2012905519

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

17.10.2019

73 Titular/es:

**NEWSOUTH INNOVATIONS PTY LIMITED
(100.0%)
Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,
University of New South Wales
Sydney, NSW 2052, AU**

72 Inventor/es:

**MORRIS, DAVID L.;
ASTON, ROGER;
AKHTER, JAVED y
PILLAI, KRISHNA**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 727 686 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

Tratamiento de enfermedades que implican mucina

5 Campo

En general, la presente invención se refiere a composiciones para el tratamiento de enfermedades que implican mucina, y específicamente para el tratamiento de cánceres secretores de mucina. Además, la presente invención se refiere a composiciones y procedimientos para el tratamiento de enfermedades que implican coágulos sanguíneos (trombos).

Antecedentes

Las mucinas son una familia de proteínas de alto peso molecular, muy glicosiladas, producidas por tejidos epiteliales que incluyen el tracto gastrointestinal, los pulmones, los riñones, los ovarios, la mama y el páncreas. En condiciones fisiológicas normales, la mucina desempeña un papel protector para los tejidos epiteliales. Sin embargo, las mucinas también pueden estar involucradas en estados de enfermedad (como la fibrosis quística). La falta de expectoración de moco puede conducir a enfermedades que incluyen enfermedades respiratorias y patología pancreática.

Una expresión de mucina de alto nivel se asocia con metástasis y resultados clínicos deficientes en pacientes diagnosticados con cáncer. La síntesis de mucina en la superficie de las células epiteliales normalmente está muy regulada, pero en los tumores hay un aumento de la producción de mucina en parte debido a una mayor expresión de la mucina humana (MUC1). La expresión y composición del moco se altera en los cánceres de origen epitelial, y se sabe que la producción de moco es un factor pronóstico negativo. Se considera que las mucinas secretadas y transmembrana que constituyen la barrera mucosa promueven la progresión tumoral.

El pseudomixoma peritoneal ("PMP") es un síndrome caracterizado por el llenado gradual del abdomen con mucina producida por un tumor que surge con mayor frecuencia en el apéndice. Este llenado del abdomen causa un malestar significativo y, en casos graves, puede conducir a la muerte del paciente. Tradicionalmente, se realizan repetidas operaciones de citorreducción. Sin embargo, esto tiene como consecuencia una mayor morbilidad e incluso la muerte.

La formación de coágulos sanguíneos (trombos) se basa en una serie de enfermedades graves, como el infarto de miocardio, la enfermedad de las arterias coronarias, los accidentes cerebrovasculares, la embolia pulmonar masiva y la isquemia aguda de las extremidades. La probabilidad de sufrir trombosis también puede aumentar en los pacientes que reciben una endoprótesis.

Pueden usarse fármacos anticoagulantes (tales como heparina y warfarina) para tratar la trombosis. Sin embargo, tales anticoagulantes solo inhiben la formación de trombos o inhiben el crecimiento de trombos existentes.

Por lo tanto, existe la necesidad de tratar enfermedades que implican mucina y proporcionar mejores resultados para pacientes que padecen enfermedades que implican mucina. Además, existe la necesidad de tratar los trastornos que implican trombos y proporcionar mejores resultados para pacientes que sufren trastornos que implican trombos. Se ha encontrado ahora sorprendentemente que las composiciones que comprenden uno o más compuestos en bromelina y al menos un agente mucolítico son eficaces para reducir la producción de mucina y para ayudar a la eliminación de mucina del cuerpo, tienen un efecto inhibitorio directo sobre el crecimiento tumoral, y pueden aumentar la citotoxicidad de los fármacos de quimioterapia.

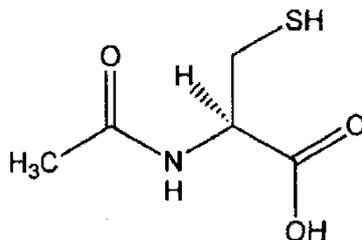
Además, se ha encontrado sorprendentemente que las composiciones que comprenden uno o más compuestos en bromelina y al menos un agente mucolítico son eficaces en la disolución de trombos.

50

Resumen de la invención

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición que comprende:

uno o más compuestos en bromelina, o un metabolito(s), sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) o solvato(s) del (de los) mismo(s); N-acetilcisteína:



NAC

- o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos; y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en actinomicina, ácido todo-trans retinoico, azacitidina, azatioprina, bleomicina, bortezomib, carboplatino, capecitabina, cisplatino, clorambucilo, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, epirubicina, epotilona, etopósido, fluorouracilo (5-FU), gemcitabina, hidroxiurea, idarrubicina, imatinib, mecloretamina, mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, tenipósido, tioguanina, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina.
- 10 La bromelina ("Br") es un extracto de la planta de la piña (*Ananas Comosus*), que se cree que comprende diversas proteasas de tior y se sabe que tiene actividad proteolítica *in vitro* e *in vivo*, y antiedematosa, antiinflamatoria, antitrombótica y actividades fibrinolíticas. Los factores activos en Br se caracterizan bioquímicamente solo en parte. Debido a su eficacia después de la administración oral, su seguridad y la falta de efectos secundarios no deseados, el Br tiene un buen cumplimiento entre los pacientes como fármaco terapéutico.
- 15 Se entiende también que el uno o más compuestos en Br significan todos los compuestos comprendidos en Br.
- Un agente mucolítico es un agente que disuelve el moco y se usa generalmente para ayudar a aliviar las dificultades respiratorias. Ejemplos de tales agentes mucolíticos incluyen N-acetil cisteína ("NAC"), nacistelina, mercapto-etanosulfonato, carbocisteína, N-acistelina, erdoesteína, dornasa alfa, gelsolina, thimosina β_4 , dextrano y heparina.
- 20 La NAC también es un agente antioxidante y antígenotóxico y su seguridad en altas dosis durante largos períodos está bien establecida en el hombre, principalmente para enfermedades respiratorias. Preferentemente, el agente mucolítico de la presente invención es NAC.
- 25 En algunas realizaciones, la combinación es una combinación sinérgica.
- En algunas realizaciones del primer aspecto de la presente invención, se proporciona la composición según el primer aspecto de la invención, que comprende adicionalmente al menos un compuesto biológicamente activo adicional, o un metabolito, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- 30 Un agente quimioterapéutico es un agente farmacológico para uso en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de tales agentes quimioterapéuticos incluyen actinomicina, ácido todo--trans retinoico, azacitidina, azatioprina, bleomicina, bortezomib, carboplatino, capecitabina, cisplatino, clorambucilo, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, epirubicina, epotilona, etopósido, fluoracilo (5-FU), gemcitabina, hidroxiurea, idarrubicina, imatinib, mecloretamina, mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, tenipósido, tioguanina, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina y 5FU.
- 35 En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico de la presente invención es cisplatino. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en doxorubicina, fluorouracilo (5-FU) y gemcitabina.
- En algunas realizaciones, la composición puede comprender además al menos un compuesto biológicamente activo adicional, o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos. El compuesto biológicamente activo puede seleccionarse de entre uno cualquiera del inhibidor de la N-glicosilación, el inhibidor de la sialiltransferasa, el inhibidor del transporte de múltiples fármacos, AINE, antibiótico y agente antiinflamatorio.
- 45 Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una preparación combinada de uno o más compuestos en bromelina, o un metabolito(s), sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) o solvato(s) de los mismos, N-

- acetilcisteína o un metabolito, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en actinomicina, ácido todo-trans retinoico, azacitidina, azatioprina, bleomicina, bortezomib, carboplatino, capecitabina, cisplatino, clorambucil, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, docetaxel, doxiflurridina, doxorubicina, epirubicina, epotilona, etopósido, fluoracilo (5-FU),
- 5 gemcitabina, hidroxurea, idarrubicina, imatinib, mecloretamina, mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, tenipósido, tioguanina, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina, y opcionalmente al menos un compuesto biológicamente activo según el párrafo anterior, para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.
- 10 Según un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición que comprende uno o más compuestos en bromelina o un metabolito(s), sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) o solvato(s) de los mismos, y al menos un agente mucolítico o un metabolito, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, para uso en el tratamiento del cáncer o pseudomixoma peritoneal.
- 15 Según un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona la composición según el primer o segundo aspecto de la invención para uso como un medicamento.
- Según un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona la composición según el primer o segundo aspecto de la invención para el tratamiento de una o más enfermedades que implican mucina o para el tratamiento de una o
- 20 más enfermedades que implican trombos.
- Según un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de la composición del primer o segundo aspecto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades que implican mucina o para el tratamiento de una o más enfermedades que involucran trombos.
- 25 Según un séptimo aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de una o más enfermedades que implican mucina o para el tratamiento de una o más enfermedades que implican trombos, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición del primer o segundo aspecto de la invención para un paciente que lo necesite.
- 30 La composición de la presente invención puede usarse para tratar cualquier enfermedad que implique mucina, tal como cáncer, pseudomixoma peritoneal, otitis media adhesiva, fibrosis quística, retención de esputo, infección torácica y moco asociado con endoprótesis biliares/pancreáticas, y cualquier enfermedad que implique trombos tales como hemofilia, infarto de miocardio, enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar
- 35 masiva e isquemia aguda de las extremidades, trombosis relacionada con endoprótesis o hemartrosis.
- La composición de la presente invención puede usarse para tratar cualquier cáncer secretor de mucina, tal como cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de apéndice y cáncer de ovario.
- 40 La composición de la presente invención puede usarse para tratar el adenocarcinoma. En particular, el adenocarcinoma puede ser carcinoma de células en anillo de sello.
- Según un octavo aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para eliminar la mucina de un
- 45 paciente que lo necesite usando la composición según el primer o segundo aspecto de la invención.
- La familia de las mucinas incluye proteínas que contienen estructuras de repetición en tándem con una alta proporción de prolinas, treoninas y serinas (que constituyen el dominio PTS). Las mucinas se definen adicionalmente por la glucosilación extensa del dominio PTS a través de los enlaces O de GalNAC en los residuos de treonina y serina, así
- 50 como otros enlaces. La familia de mucina humana (MUC) consiste en miembros designados de MUC1 a MUC21 que se han subclasificado en formas secretadas y transmembrana.
- Las mucinas secretadas (por ejemplo, MUC2, MUC5AC, MUC5B y MUC6) pueden formar una barrera física, que como un gel mucoso proporciona protección para las células epiteliales que recubren los tractos respiratorio y gastrointestinal
- 55 y forman las superficies ductales de órganos tales como el hígado, la mama, el páncreas y el riñón.
- Las mucinas transmembrana (por ejemplo, MUC1, MUC4, MUC13 y MUC16) tienen una única región que se extiende sobre la membrana y contribuyen al gel mucoso protector a través de sus ectodominios de repeticiones en tándem O-glicosiladas que forman estructuras similares a barras que se extienden sobre 100 nm desde la superficie celular y
- 60 más allá del glicocalix de ~10 nm.

La MUC1 se expresa aberrantemente en una alta proporción de carcinomas y ciertas neoplasias malignas hematológicas que hacen que la sobreexpresión de MUC1 sea una de las alteraciones más comunes en los cánceres humanos.

5

Se ha encontrado que los clones del cáncer de colon HT29 con diferentes tipos de secreción de mucina tienen una resistencia variable a los fármacos de quimioterapia comunes 5FU y al metotrexato. La mucina de inmunorreactividad colónica que confiere resistencia a 5FU (principalmente MUC 2) y de la reactividad gástrica que confiere resistencia a metotrexato en pacientes con histología mucinosa de carcinoma colorrectal se asocia con una tasa de respuesta pobre a la quimioterapia y la supervivencia. Se sabe que la mucina impide el efecto citotóxico de 5FU contra el crecimiento de células cancerosas pancreáticas humanas. Por lo tanto, la mucina puede actuar como una barrera celular que limita la acción quimioterapéutica. Esto se evidencia además por el hecho de que la inhibición de la O-glicosilación de la mucina aumenta los efectos citotóxicos de 5FU contra líneas celulares de cáncer pancreático pero no contra una línea celular deficiente en mucina.

10

15 Breve descripción de los dibujos

La fig. 1 muestra la acción de NAC, Br y la combinación de NAC y Br en la mucina PMP.

20 La fig. 2 muestra el porcentaje en peso de mucina restante después de 3 horas después del tratamiento con la combinación de NAC y Br.

La fig. 3 muestra la acción de la combinación de NAC y Br en mucina suave.

25 Las figs. 4 a 6 muestran la eficacia *in vivo* de la combinación de Br y NAC en ratas desnudas.

La fig. 7 muestra el efecto de la combinación de NAC y Br *en el crecimiento in vitro* de varias líneas celulares.

Las figs. 8 a 10 muestran los efectos de la combinación de NAC y Br en la quimioterapia.

30

Las figs. 11 y 12 muestran el efecto de la combinación de NAC y Br en la quimioterapia citotóxica de líneas celulares MUC1.

Definiciones

35

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro.

"Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferiores, como metilo, etilo o propilo, se unen a una cadena de alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada.

45

"Ariilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarburo aromático cíclico. Los grupos ariilo preferidos tienen de seis a diez átomos de carbono. El término "ariilo" incluye sistemas de múltiples anillos así como sistemas de un solo anillo. Los grupos ariilo preferidos para uso en la invención incluyen fenilo y naftilo. El término "ariilo" también incluye anillos de hidrocarburos cíclicos fusionados que son parcialmente aromáticos (es decir, uno de los anillos fusionados es aromático y el otro no es aromático). Un ejemplo de grupo ariilo que es parcialmente aromático es indanilo.

"Heteroarilo" ;, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un grupo cíclico o policíclico que tiene de cinco a doce átomos del anillo seleccionados de entre C, N, O y S, donde al menos un heteroátomo del anillo es O, N o S, y donde al menos uno de los anillos constituyentes es aromático. Los grupos heteroarilo ejemplares para uso en la invención incluyen carbazolilo, carbolinilo, cromenilo, cilonililo, furanilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, isobenzofuranilo, imidazolilo, benzimidazolilo, benzimidazonilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolazino, indinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, benzopirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, benzotioenilo, benzotiazolilo, quinoxalinilo, triazinilo y triazolilo, and N-óxidos de los mismos.

60

Un subgrupo de grupos heteroarilo tiene 5 átomos en el anillo. Los grupos heteroarilo ejemplares en esta realización son pirazolilo, piridilo, tiazolilo e imidazolilo.

- 5 Otro subgrupo de grupos heteroarilo tiene 6 átomos en el anillo. Los grupos heteroarilo ejemplares en esta realización son piridinilo y pirimidinilo.

El término "heteroarilo" también incluye anillos heterocíclicos cíclicos fusionados que son parcialmente aromáticos (es decir, uno de los anillos fusionados es aromático y el otro no es aromático). Un grupo heteroarilo ejemplar que es
10 parcialmente aromático es el benzodioxol.

Cuando un grupo heteroarilo como se define en el presente documento está sustituido, el sustituyente puede estar unido a un átomo de carbono del anillo del grupo heteroarilo, o en un heteroátomo del anillo (es decir, un nitrógeno, oxígeno o azufre), que tiene una valencia que permite la sustitución. Preferiblemente, el sustituyente está unido a un
15 átomo de carbono del anillo. De manera similar, cuando un grupo heteroarilo se define como un sustituyente en el presente documento, el punto de unión puede estar en un átomo de carbono del anillo del grupo heteroarilo, o en un heteroátomo del anillo (es decir, un nitrógeno, oxígeno o azufre), que tiene una valencia que permite la unión. Preferentemente, la unión está en un átomo de carbono del anillo.

20 "Alquilo" o "arilo" pueden estar sin sustituir u opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH (alquil), -NH (cicloalquil), -N (alquil)₂, carboxi y -C(O)O-alquil. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

25 "Heteroátomo" significa un átomo seleccionado de entre N, O, P y S. Cuando sea necesario, cualquier valencia no designada se selecciona independientemente de entre H, OH, carbonilo, n-alquilo, arilo o alcoxi.

"p" a "u" pueden seleccionarse independientemente de 0 a 20, preferentemente de 0 a 10, más preferentemente de 0 a 6, y lo más preferentemente de 0 a 4.

30 "Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Ejemplos no limitativos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace al resto principal es a través del oxígeno del éter.

35 "Sustituido", como en alquilo sustituido, significa que la sustitución puede producirse en una o más posiciones y, a menos que se indique lo contrario, que los sustituyentes en cada sitio de sustitución se seleccionan independientemente de las opciones especificadas, lo que significa que más de un sustituyente puede estar presente simultáneamente en diversos sitios. Preferentemente, cada sustituyente tiene uno o más sustituyentes secundarios como se definió anteriormente. Preferentemente, los sustituyentes secundarios no están sustituidos adicionalmente.

40 Se entiende que cada uno de los compuestos comprendidos en la composición de la presente invención también puede referirse a un metabolito, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un profármaco de los mismos.

45 Los "metabolitos" de los compuestos de la invención se refieren a los productos intermedios y productos del metabolismo.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido convencionales o sales de adición de base que retienen la efectividad biológica y las propiedades del (de los) agente(s) mucolítico(s) y se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas no tóxicos adecuados. Las sales de adición de ácido
50 de muestra incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y las derivadas de ácidos orgánicos tales como ácido p-tolueno sulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Las sales de adición de bases de muestra incluyen las derivadas de hidróxidos de amonio, de potasio, de sodio y de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, hidróxido de
55 tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) en una sal es una técnica bien conocida por los químicos farmacéuticos para obtener una mejor estabilidad física y química, higroscopicidad, capacidad de flujo y solubilidad de los compuestos. Véase, p. ej., H. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6ª Ed. 1995) en las páginas 196 y 1456-1457, que se incorpora en el presente documento como referencia.

60

"Farmacéuticamente aceptable"; tal como vehículo, excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable, significa farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto al que se administra el compuesto particular.

Los "profármacos" ; y los "solvatos" de los compuestos de la invención también se contemplan en el presente documento. Una discusión de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 de la A.C.S. Serie de simposios, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. El término "profármaco" significa un compuesto (p. ej., un precursor de fármaco) que se transforma *in vivo* para producir el compuesto de la invención, o un metabolito, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. La transformación puede producirse por diversos mecanismos (p. ej., por procesos metabólicos o químicos). A discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi y W. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la A.C.S. Serie de simposios y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Los compuestos de fórmula (I) o (II) pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) o (II), así como las mezclas de los mismos, incluyendo las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente descripción abarca todos los isómeros geométricos y de posición. Las mezclas diastereoméricas pueden ser separadas en sus diastereómeros individuales en función de sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, tal como, p. ej., mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (p. ej., hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Los enantiómeros también pueden ser separados mediante el uso de una columna quiral de HPLC. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define en la IUPAC 1974.

El uso de los términos "sal", "solvato", o "profármaco" y similares, pretende aplicarse igualmente a la sal, el solvato y el profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos inventivos.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento, incluye en su significado una cantidad no tóxica pero suficiente de un agente o composición para usar en la presente invención para proporcionar el efecto terapéutico deseado. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto dependiendo de factores tales como la especie que está siendo tratada, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la afección que está siendo tratada, el agente particular que está siendo administrado, el modo de administración, etc. Por lo tanto, no es posible especificar una "cantidad eficaz" exacta aplicable a todas las realizaciones. Sin embargo, para cualquier caso dado, un experto en la materia puede determinar una "cantidad eficaz" apropiada usando solo experimentación rutinaria. Como se usa en esta solicitud, la forma singular "un/una", y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Como se usa en el presente documento, el término "que comprende" significa "que incluye". Las variaciones de la palabra "que comprende", tales como "comprenden" y "comprende", tienen significados variados correspondientemente. Así, por ejemplo, una composición farmacéutica "que comprende" un compuesto de fórmula (I) o (II) puede consistir exclusivamente en ese compuesto o puede incluir uno o más componentes adicionales (p. ej., un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable).

Como se usa en el presente documento, el término "pluralidad" significa más de uno. En ciertos aspectos o realizaciones específicos, una pluralidad puede significar 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, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 o más, y cualquier número entero deducible en el mismo, y cualquier intervalo deducible en el mismo.

Composiciones, medicamentos y kits.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, medicamentos y kits de la presente invención y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables inertes pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y los comprimidos pueden estar compuestos de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de ingrediente activo. Los vehículos sólidos adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Pueden usarse comprimidos, polvos, obleas y cápsulas

como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y procedimientos de fabricación para diversas composiciones se pueden encontrar en A. Gennaro (ed.), *Rémington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

- 5 Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o administración o inyección intraperitoneal, o adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.
- 10 Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, p. ej., nitrógeno. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están pensadas para ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.
- 15 Los compuestos de la invención también pueden ser administrados por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden estar incluidas en un parche transdérmico de tipo matriz o reservorio como son convencionales en la técnica para este propósito.
- 20 Los compuestos de esta invención también pueden ser administrados por vía subcutánea.

Las composiciones y medicamentos de la presente invención pueden comprender un vehículo, adyuvante, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos, diluyentes, excipientes y adyuvantes deben ser "aceptables" en cuanto a ser compatibles con los otros ingredientes de la composición o medicamento, y generalmente no son perjudiciales para el receptor de los mismos. Ejemplos no limitativos de vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables son agua desmineralizada o destilada; solución salina; aceites de origen vegetal tales como aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz; aceites de sésamo tales como aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de arachis o aceite de coco; aceites de silicona, incluyendo polisiloxanos, tales como metil polisiloxano, fenil polisiloxano y metilfenil polisiloxano; siliconas volátiles; aceites minerales tales como parafina líquida, parafina blanda o escualano; derivados de celulosa tales como metil celulosa, etil celulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o hidroxilpropilmetilcelulosa; alcanoles inferiores, por ejemplo etanol o isopropanol; aralcanoles inferiores; polialquilenglicoles inferiores o alquilenglicoles inferiores, por ejemplo polietilenglicol, polipropilenglicol, etilenglicol, propilenglicol, 1,3 - butilenglicol o glicerina; ésteres de ácidos grasos tales como palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo u oleato de etilo; polivinilpirrolidona; agar; goma de tragacanto o goma de acacia y vaselina. Típicamente, el vehículo o los vehículos formarán de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 99,9 % en peso de la composición o el medicamento.

La composición y los medicamentos de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para la administración mediante inyección (p. ej., para administración parenteral que incluye inyección intraperitoneal, subcutánea, intramuscular o intravenosa), mediante administración oral (tal como cápsulas, comprimidos, comprimidos oblongos y elixires, por ejemplo), mediante administración tópica (p. ej., en forma de ungüento, crema o loción, o una forma adecuada para el suministro como gota ocular), o mediante inhalación intranasal (p. ej., en forma de aerosoles).

45 Para la administración como una solución o suspensión inyectable, los diluyentes o vehículos no tóxicos parenteralmente aceptables pueden incluir, solución de Ringer, solución salina isotónica, solución salina tamponada con fosfato, etanol y 1,2 propilenglicol. Los procedimientos para preparar composiciones y medicamentos administrables por vía parenteral son evidentes para los expertos en la materia, y se describen con más detalle en, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Science*, 15ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa.

Para la administración oral, algunos ejemplos de vehículos, diluyentes, excipientes y adyuvantes adecuados incluyen aceite de cacahuete, parafina líquida, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, alginato de sodio, goma de acacia, goma de tragacanto, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, gelatina y lecitina. Además, estas formulaciones orales pueden contener agentes aromatizantes y colorantes adecuados. Cuando se usan en forma de cápsulas, las cápsulas pueden recubrirse con compuestos tales como monoestearato de glicerilo o estearato de glicerilo que retrasan la desintegración. Los adyuvantes incluyen típicamente emolientes, emulsionantes, agentes espesantes, conservantes, bactericidas y agentes tampón.

60 Las formas sólidas para administración oral pueden contener aglomerantes aceptables en la práctica farmacéutica

humana y veterinaria, edulcorantes, agentes desintegrantes, diluyentes, aromatizantes, agentes de recubrimiento, conservantes, lubricantes y/o agentes retardantes. Los aglutinantes adecuados incluyen goma de acacia, gelatina, almidón de maíz, goma de tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa o polietilenglicol. Los edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, lactosa, glucosa, aspartamo o sacarina. Los agentes disgregantes adecuados incluyen almidón de maíz, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma guar, goma xantano, bentonita, ácido algínico o agar. Los diluyentes adecuados incluyen lactosa, sorbitol, manitol, dextrosa, caolín, celulosa, carbonato de calcio, silicato de calcio o fosfato dicálcico. Los agentes aromatizantes adecuados incluyen aromatizante de aceite de menta, de aceite de gaulteria, de cereza, de naranja o de frambuesa. Los agentes de recubrimiento adecuados incluyen polímeros o copolímeros de ácido acrílico y/o ácido metacrílico y/o sus ésteres, ceras, alcoholes grasos, zeína, goma laca o gluten.

5 Los conservantes adecuados incluyen benzoato de sodio, vitamina E, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, metilparabeno, propilparabeno o bisulfito de sodio. Los lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, oleato de sodio, cloruro de sodio o talco. Los agentes retardantes adecuados incluyen monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

15 Las formas líquidas para administración oral pueden contener, además de los agentes anteriores, un vehículo líquido. Los vehículos líquidos adecuados incluyen agua, aceites tales como aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de cacahuete, aceite de coco, parafina líquida, etilenglicol, polietilenglicol, etanol, propanol, isopropanol, glicerol, alcoholes grasos, triglicéridos o mezclas de los mismos.

20 Las suspensiones para administración oral pueden comprender además agentes dispersantes y/o agentes de suspensión. Los agentes de suspensión adecuados incluyen carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli-vinil-pirrolidona, alginato de sodio o alcohol acetílico. Los agentes dispersantes adecuados incluyen lecitina, ésteres de polioxietileno de ácidos grasos tales como ácido esteárico, mono- o di-oleato de polioxietileno sorbitol, -estearato o láurato, mono- o di-oleato de polioxietileno sorbitán, -estearato o -laurato y similares.

Las formulaciones para administración oral pueden comprender uno o más agentes emulsionantes. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen agentes dispersantes como se ejemplificó anteriormente o gomas naturales tales como goma guar, goma arábiga o goma de tragacanto.

30 Las formulaciones tópicas de la presente invención pueden comprender un ingrediente activo junto con uno o más vehículos aceptables, y opcionalmente cualquier otro ingrediente terapéutico. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones sólidas, líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel en el sitio donde se requiere tratamiento, tales como linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas y gotas adecuadas para la administración en ojos, oídos o nariz.

Las gotas según la presente invención pueden comprender soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles. Estas pueden prepararse disolviendo el ingrediente activo en una solución acuosa de un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado, y opcionalmente incluyendo un agente tensioactivo. La solución resultante puede clarificarse luego por filtración, transferirse a un recipiente adecuado y esterilizarse. La esterilización se puede lograr mediante autoclave o mantenimiento a 90 °C-100 °C durante media hora, o mediante filtración, seguida por transferencia a un recipiente mediante una técnica aséptica. Ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para su inclusión en las gotas son nitrato o acetato fenilmercurio (0,002 %), cloruro de benzalconio (0,01 %) y acetato de clorhexidina (0,01 %). Los disolventes adecuados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

50 Lotions according to the present invention include those suitable for application to the skin or eye. Una loción ocular puede comprender una solución acuosa estéril que contiene opcionalmente un bactericida y puede prepararse mediante procedimientos similares a los descritos anteriormente en relación con la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para la aplicación a la piel también pueden incluir un agente para acelerar el secado y para enfriar la piel, tal como un alcohol o acetona, y/o un hidratante tal como glicerol, o aceite tal como aceite de ricino o aceite de arachís.

60 Creams, ointments or pastes according to the present invention are semi-solid formulations of the active ingredient for external application. Pueden elaborarse mezclando el ingrediente activo en forma finamente dividida o en polvo, solo o en solución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con una base grasa o no grasa. La base puede comprender hidrocarburos tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abejas, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural tal como aceite de almendra, de maíz, de arachis, de ricino o de oliva, grasa de lana o sus derivados, o un ácido graso tal como ácido esteárico u oleico junto con un alcohol tal como propilenglicol o macrogoles.

Las composiciones y los medicamentos de la presente invención pueden incorporar cualquier tensioactivo adecuado tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico, tal como ésteres de sorbitán o derivados de polioxietileno de los mismos. También se pueden incluir agentes de suspensión tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices silíceas, y otros ingredientes tales como lanolina.

5

Las composiciones y los medicamentos de la presente invención pueden administrarse en forma de un liposoma. Los procedimientos adecuados para formar liposomas son conocidos en la técnica, y en relación con esto se hace referencia específica a Prescott, (Ed), (1976), "Methods in Cell Biology", Volume XIV, Academic Press, New York, NY p. 33 y ss., que se incorpora en el presente documento como referencia.

10

Los ingredientes activos complementarios tales como adyuvantes o modificadores de la respuesta biológica también pueden incorporarse en composiciones y medicamentos de la presente invención.

Cualquier adyuvante adecuado puede incluirse en composiciones y medicamentos de la presente invención. Por ejemplo, puede utilizarse un adyuvante a base de aluminio. Los adyuvantes a base de aluminio adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio y combinaciones de los mismos. Otros ejemplos específicos de adyuvantes a base de aluminio que pueden utilizarse se describen en la patente europea No. 1216053 y la patente de EE. UU. No. 6,372,223. Otros adyuvantes adecuados incluyen el adyuvante incompleto y adyuvante completo de Freund (Difco Laboratories, Detroit, Michigan); Merck Adjuvant 65 (Merck and Company, Inc., Rahway, NJ); AS-2 (SmithKline Beecham, Filadelfia, PA); sales de aluminio tales como gel de hidróxido de aluminio (alumbre) o fosfato de aluminio; sales de calcio, hierro o zinc; una suspensión insoluble de tirosina acilada; azúcares acilados; polisacáridos derivados catiónicamente o aniónicamente; polifosfatos; microesferas biodegradables; monofosforil lípido A y quil A; emulsiones de aceite en agua, incluyendo las descritas en la patente europea nº 0399843, la patente de EE.UU. Nº 7.029.678 y la publicación PCT Nº WO 2007/006939; y / o citoquinas adicionales, como GM-CSF o interleucina-2, -7 o -12, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), monofosforil lípido A (MPL), toxina del cólera (CT) o su subunidad constituyente, enterotoxina (LT) lábil al calor o su subunidad constituyente, adyuvantes ligandos de receptor tipo toll como lipopolisacáridos (LPS) y derivados de los mismos (p. ej., monofosforil lípido A y monofosforil lípido A 3 desacilado, dipéptido de muramilo (MDP) y F Proteína del virus sincitial respiratorio (VSR).

30

Preferentemente, la composición de la presente invención se administra mediante administración oral, intravenosa o intraperitoneal cuando se tratan cánceres secretores de mucina.

Preferentemente, la composición de la presente invención se administra mediante inyección intraperitoneal cuando se trata la PSP.

35

Preferentemente, la composición de la presente invención se administra mediante inyección en el sitio del trombo cuando se tratan trombos.

Otro aspecto de esta invención es un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de un agente mucolítico, uno o más compuestos en bromelina, opcionalmente uno o más compuestos biológicamente activos, y un vehículo, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de esta invención es un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de un agente mucolítico, uno o más compuestos en bromelina, opcionalmente uno o más compuestos biológicamente activos, y al menos un agente quimioterapéutico, donde la cantidad de los dos o más ingredientes da como resultado el efecto terapéutico deseado.

Los kits de la presente invención pueden comprender componentes para ayudar a realizar los procedimientos de la presente invención, tales como, por ejemplo, dispositivo(s) de administración, tampón(es) y/o diluyente(s). Los kits pueden incluir recipientes para alojar los diversos componentes e instrucciones para usar los componentes del kit en los procedimientos de la presente invención.

En ciertas realizaciones, los kits pueden ser kits combinados.

55

En otras realizaciones, los kits pueden ser kits fragmentados.

Dosificación y vías de administración.

Los agentes, composiciones y medicamentos pueden administrarse a un receptor por vías estándar, incluyendo, pero

60

no limitadas a, vías parenterales (p. ej., intraperitoneal, intravenosa, intraespinal, subcutánea o intramuscular), oral, tópica o mucosa (por ejemplo, intranasal). En algunas realizaciones, pueden administrarse a un receptor de forma aislada o en combinación con otro(s) agente(s) terapéutico(s) adicional(es). En tales realizaciones, la administración puede ser simultánea o secuencial.

5

En general, los agentes, composiciones y medicamentos pueden administrarse de una manera compatible con la vía de administración y las características físicas del receptor (incluido el estado de salud) y de tal manera que se induzca(n) el (los) efecto(s) deseado(s) (es decir, terapéuticamente eficaz, inmunogénico y/o protector). Por ejemplo, la dosificación apropiada puede depender de una variedad de factores que incluyen, pero no se limitan a, las características físicas de un sujeto (por ejemplo, edad, peso, sexo), si el agente, la composición o el medicamento se está usando como agente único o terapia adyuvante, la progresión (es decir, el estado patológico) de una enfermedad o afección que está siendo tratada, y otros factores inmediatamente evidentes para los expertos en la materia.

Se describen diversas consideraciones generales al determinar una dosificación apropiada de los agentes, composiciones y medicamentos, por ejemplo, en el documento de Gennaro et al. (Eds), (1990), "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, EE. UU.; y Gilman et al., (Eds), (1990), "Goodman And Gilman: The Pharmacological Bases of Therapeutics", Pergamon Press.

En general, un agente, composición o medicamento de la presente invención puede ser administrado a un paciente en una cantidad de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 5 mg de componente(s) activo(s). Se prefiere especialmente la dosificación en una cantidad de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 500 microgramos. En general, se espera que una dosificación eficaz esté en el intervalo de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1000 mg de componente(s) activo(s) (kg) por kg de peso corporal por 24 horas; típicamente, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 750 mg por kg de peso corporal por 24 horas; aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal por 24 horas; aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal por 24 horas; aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 250 mg por kg de peso corporal por 24 horas; o aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 250 mg por kg de peso corporal por 24 horas. Más típicamente, se espera que un intervalo de dosis efectiva esté en el intervalo de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 200 mg por kg de peso corporal por 24 horas; aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por 24 horas; aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal por 24 horas; aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 25 mg por kg de peso corporal por 24 horas; aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal por 24 horas; aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal por 24 horas; o aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 15 mg por kg de peso corporal por 24 horas.

35

Típicamente, en aplicaciones de tratamiento, el tratamiento puede ser durante la duración del estado o condición de la enfermedad. Además, resultará evidente para un experto en la materia que la cantidad y el espaciado óptimos de las dosificaciones individuales pueden determinarse por la naturaleza y el alcance del estado o condición de la enfermedad que está siendo tratada, la forma, la vía y el sitio de administración, y la naturaleza del sujeto particular que está siendo tratado. Las dosificaciones óptimas se pueden determinar usando técnicas convencionales.

40

En muchos casos (p. ej., aplicaciones preventivas), puede ser deseable tener varias o múltiples administraciones de un agente, composición o medicamento de la presente invención que puede, por ejemplo, administrarse 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces. Las administraciones pueden ser de intervalos de aproximadamente una a aproximadamente doce semanas, y en ciertas realizaciones de intervalos de aproximadamente una a aproximadamente cuatro semanas. También se contempla la re-administración periódica.

45

También resultará evidente para un experto en la materia que el transcurso óptimo de administración puede determinarse usando el transcurso convencional de pruebas de determinación de tratamiento.

50

Cuando dos o más entidades (por ejemplo, agentes o medicamentos) se administran a un sujeto "conjuntamente", pueden administrarse en una sola composición al mismo tiempo, o en composiciones separadas al mismo tiempo, o en composiciones separadas en el tiempo.

Ciertas realizaciones de la presente invención implican la administración de los agentes, composiciones o medicamentos en múltiples dosis separadas. Por consiguiente, los procedimientos para el tratamiento profiláctico y terapéutico descritos en el presente documento abarcan la administración de múltiples dosis separadas a un sujeto, por ejemplo, durante un período de tiempo definido. Por consiguiente, en algunas realizaciones los procedimientos incluyen la administración de una dosis de cebado, que puede ir seguida de una dosis de refuerzo. El refuerzo puede ser con el propósito de la re-vacunación. En diversas realizaciones, el agente, la composición o el medicamento se

60

administra al menos una vez, dos veces, tres veces o más.

Los agentes, composiciones y medicamentos pueden administrarse generalmente en una cantidad eficaz para lograr un propósito pretendido. Más específicamente, pueden administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz, lo que significa una cantidad eficaz para prevenir el desarrollo o para aliviar los síntomas existentes de una enfermedad o afección diana. La determinación de las cantidades eficaces entra perfectamente en la capacidad de los expertos en la materia. Por ejemplo, una dosis terapéuticamente eficaz de los agentes, composiciones y medicamentos puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración en circulación que incluya la IC₅₀ determinada en el cultivo celular. Dicha información se puede usar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos y otros sujetos mamíferos.

Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a esa cantidad del agente, composición o medicamento para prevenir el desarrollo de síntomas, mejorar los síntomas y/o prolongar la supervivencia del sujeto bajo tratamiento. La toxicidad y la eficacia terapéutica de los agentes, composiciones y medicamentos pueden determinarse mediante ensayos farmacéuticos estándar en cultivos celulares y/o animales experimentales (p. ej., mediante la determinación de la LD₅₀ (la dosis letal para el 50 % de la población) y la ED₅₀ (la Dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población)). La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico que puede expresarse como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. Se prefieren agentes, composiciones y medicamentos que presenten altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de dichos ensayos de cultivos celulares y/o estudios en animales se pueden usar para formular un intervalo de dosificación para uso en humanos u otros mamíferos. The dosage of such compounds lies preferably within a range of circulating concentrations that include the ED₅₀ with little or no toxicity. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden ser seleccionadas sin dificultad por un médico individual en vista de la condición del sujeto (véase, por ejemplo, Fingl et al., (1975), en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Cap.1 p.1, que se incorpora en el presente documento por referencia). La cantidad de dosificación y el intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma del agente activo suficientes para lograr y mantener el/los efecto(s) terapéutico(s) deseado(s) y/o una concentración mínima eficaz (MEC). Las dosificaciones necesarias para lograr el MEC dependerán de la vía de administración y otras características individuales. Se pueden usar bioensayos y/o ensayos de HPLC para determinar concentraciones plasmáticas.

Los intervalos de dosificación también pueden determinarse usando el valor MEC. En general, los agentes, las composiciones y los medicamentos pueden administrarse usando un régimen que mantiene los niveles plasmáticos por encima de la MEC durante aproximadamente entre el 10 % y el 90 % del tiempo, preferentemente entre el 30 % y el 90 % y más preferentemente entre aproximadamente el 50 % y el 90 %. En realizaciones en las que se utiliza administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

Una dosificación preferida es aproximadamente 500-50.000 mg/kg de peso corporal/día de un agente mucolítico, o un metabolito, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un profármaco de dicho agente. Una dosificación preferida cuando se administra en la cavidad intraperitoneal o en el propio tumor es aproximadamente 2000 mg/kg de peso corporal/día, y una dosificación especialmente preferida es aproximadamente 2500 mg/kg de peso corporal/día de un agente mucolítico, o un metabolito, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un profármaco de dicho agente. Una dosificación preferida cuando se administra por vía oral es aproximadamente 10,000 mg/kg de peso corporal/día de un agente mucolítico, o un metabolito, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un profármaco de dicho agente.

Una dosificación preferida cuando se administra en la cavidad intraperitoneal o en el propio tumor es de aproximadamente 10-50 mg/kg de peso corporal/día del uno o más compuestos en Br, o un metabolito, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un profármaco de dicho compuesto. Una dosificación preferida cuando se administra por vía oral es de aproximadamente 500-1000 mg/kg de peso corporal/día de uno o más compuestos en Br, o un metabolito, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un profármaco de dicho compuesto.

Una dosificación preferida del compuesto biológicamente activo, o un metabolito, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un profármaco de dicho compuesto está según el intervalo de dosificación recomendado como se indica en MIMS (la publicación "The Monthly Index of Medical Specialties") .

Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles en combinación (administrados juntos o secuencialmente) con uno o más de tratamientos anticancerosos tales como la radioterapia, y/o uno o más agentes quimioterapéuticos, tales como agentes citostáticos, agentes citotóxicos (tales como, por ejemplo, pero no limitados

- a, agentes interactivos de ADN (tales como cisplatino o doxorubicina)); taxanos (por ejemplo, taxotere, taxol); inhibidores de topoisomerasa II (tales como etopósido); inhibidores de la topoisomerasa I (como irinotecan (o CPT-11), camptostar o topotecan); agentes que interactúan con la tubulina (como paclitaxel, docetaxel o las epotilonas); agentes hormonales (como el tamoxifeno); inhibidores de la timidilato sintasa (como 5-fluororacilo); antimetabolitos
- 5 (como el metotrexato); agentes alquilantes (como temozolomida (TEMODARTM) de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey); ciclofosfamida); inhibidores de la farnesil proteína transferasa (como SARASARTM) (4 - [2-[4 - [(11R) -3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo [5,6]] cyclohepta [1, 2- b] piridin-11-il -] - 1-piperidinil] -2-oxoethyl] -1-piperidinecarboxamide, o SCH 66336 de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey), tipifamib (Zamestra® o R115777 de Janssen Pharmaceuticals), L778.123 (un inhibidor de la farnesil proteína transferasa de
- 10 Merck & Company, Whitehouse Station, New Jersey), BMS 214662 (un inhibidor de la farnesil proteína transferasa de Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, New Jersey); inhibidores de la transducción de señales (como Iressa (de Astra Zeneca Pharmaceuticals, Inglaterra), Tarceva (inhibidores de la quinasa EGFR), anticuerpos contra EGFR (por ejemplo, C225), GLEEVECTM) (inhibidor de la quinasa C-abl de Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, Nueva Jersey); interferones como, por ejemplo, intrón (de Schering-Plough Corporation), Peg-Intron (de Schering-
- 15 Plough Corporation), combinaciones de terapia hormonal, combinaciones de aromatasa; ara-C, adriamicina, Cytosan y gemcitabina.

Sujetos

- 20 Los procedimientos profilácticos y terapéuticos de la presente invención pueden aplicarse a cualquier sujeto adecuado. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto mamífero. Por ejemplo, el sujeto puede ser un ratón, una rata, un perro, un gato, una vaca, una oveja, un caballo o cualquier otro mamífero de importancia social, económica o de investigación. Por lo tanto, el sujeto puede ser un mamífero tal como, por ejemplo, un mamífero humano o no humano.
- 25 Los expertos en la materia apreciarán que pueden realizarse numerosas variaciones y/o modificaciones a la presente invención como se describe en las realizaciones específicas sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención como se describe ampliamente. Las presentes realizaciones tienen, por lo tanto, que ser consideradas en todos los sentidos como ilustrativas y no restrictivas.

30 Resumen

- Se ha encontrado sorprendentemente que la combinación de uno o más compuestos en bromelina y al menos un agente mucolítico puede usarse en el tratamiento de tumores productores de mucina, en los cuales la mucina se secreta de la célula y está presente en la superficie, y en los cuales está presente un glóbulo intracelular de mucina o
- 35 una mucina transmembrana (la variedad de células de sello).

- La combinación de la presente invención puede usarse para tratar los cánceres de células de sello de cualquier tipo de tumor tal como el de mama, colorrectal, de estómago, pancreático, de apéndice, de ovario y otros para inhibir directamente el crecimiento tumoral o facilitar otros tratamientos, y para tratar tumores secretores de mucina y tumores
- 40 que tienen MUC1, MUC2 u otros receptores transmembrana para inhibir directamente el crecimiento tumoral o facilitar otros tratamientos.

La combinación de la presente invención:

- 45 • aumenta significativamente el efecto y la citotoxicidad de los agentes de quimioterapia en las células cancerosas productoras de mucina, y tiene un efecto antitumoral directo y un efecto inhibidor sobre la viabilidad y el crecimiento de las células cancerosas,
- afecta profundamente la producción tumoral de mucina, y
- es altamente eficaz en la licuefacción de mucina tumoral.
- 50 Para pacientes que padecen PSP, una inyección de la composición de la presente invención en el peritoneo de forma conjunta o en serie fluidifica la mucina, permitiendo la aspiración o extracción del tejido y resolviendo o mejorando los problemas del paciente.
- 55 Otras situaciones en el cuerpo donde la combinación de la presente invención puede usarse para la disolución de moco incluyen la otitis media adhesiva, la fibrosis quística, la retención de esputo, la infección torácica, las endoprótesis biliares/pancreáticas y otras situaciones donde la mucina afecta perjudicialmente a la salud.

- Además, la combinación de la presente invención puede usarse en la disolución de trombos y, por lo tanto, usarse en
- 60 el tratamiento de enfermedades que implican trombos. Preferentemente, la combinación de la presente invención se

administra mediante inyección en el sitio del trombo. Disolviendo los trombos, el proceso de la enfermedad puede detenerse o las complicaciones de la enfermedad pueden reducirse. Por ejemplo, cuando los hemofílicos tienen una hemorragia en la rodilla, la presente invención puede usarse para disolver el trombo. Además, otras enfermedades en las que la presente invención es útil en la disolución de trombos incluyen el infarto de miocardio, la enfermedad de las 5 arterias coronarias, el accidente cerebrovascular, la embolia pulmonar masiva, la isquemia aguda de las extremidades y la trombosis relacionada con endoprótesis.

La presente invención se describirá ahora con referencia a ejemplos específicos, que no deberían interpretarse como limitativos en modo alguno.

10

EJEMPLOS

A. Pseudomixoma peritoneal	Laboratorio	Experimento 1	31 pacientes
		Experimento 2	Transcurso temporal
		Experimento 3	Tiempo/Concentración
	Animal	Experimento 1	Piloto
		Experimento 2	In vivo (experimentos de tiempo/dosis)
B. Cánceres secretores de mucina	Combinación Tratamientos	MKN 45	
		HT 29	
C. Efecto sobre la quimioterapia			

A. Pseudomixoma peritoneal

15

Experimento 1 (Laboratorio)

La tabla 1 muestra los resultados del tumor PMP de 31 pacientes que se sometieron a una peritonectomía. La tabla 1 muestra que el tratamiento con Br y NAC solo fue ineficaz. Se tomaron especímenes de tumor/mucina del abdomen y 20 luego se sometieron a tratamiento en el laboratorio con 300 µg/ml de Br, 5 % de NAC, o una mezcla de ambos, durante 3 horas a 37 °C. El peso del tumor de mucina se midió antes y después del tratamiento. En 16 muestras de pacientes hubo una desaparición completa o > 90 % del tumor cuando se usó la combinación de Br + NAC, y en todos los casos no hubo ninguna reducción de peso (o muy modesta) con Br o NAC por sí solos.

25

Tabla 1: Descomposición de la mucina con formulación enzimática mejorada

Paciente	Tratamiento	Peso de mucina residual postratamiento (g)		Tipo de mucina
P1	Br	2,13	2,97	Blanda
	NAC	1,90	1,67	
	Br + NAC	0,06	0,09	
P2	Br	1,82	1,77	Blanda
	NAC	1,39	1,53	
	Br + NAC	0	0	
P3	Br	1,87	2,14	Blanda
	NAC	1,80	1,83	
	Br + NAC	0	0	
P4	Br	1,41	1,63	Semisólida
	NAC	1,28	1,53	
	Br + NAC	0,75	0,50	
P5	Br	1,78	1,44	Dura
	NAC	1,69	1,79	

ES 2 727 686 T3

	Br + NAC	0,87	0,85	
P6	Br	2,20	2,17	Blanda
	NAC	2,13	2,08	
	Br + NAC	0	0	
P7	Br	2,20	2,17	Blanda
	NAC	2,13	2,08	
	Br + NAC	0	0	
P8	Br	1,70	1,76	Blanda
	NAC	0,95	1,61	
	Br + NAC	0	0,09	
P9	Br	1,78	1,71	Carcinoma de anillo de sello
	NAC	1,42	1,56	
	Br + NAC	0	0,63	
P10	Br	2,23	1,97	Dura
	NAC	1,82	1,73	
	Br + NAC	1,09	0,95	
P11	Br	1,62	1,34	Blanda
	NAC	0,24	0,1	
	Br + NAC	0	0	
P12	Br	2,25	2,23	Semidura
	NAC	1,81	1,94	
	Br + NAC	0,38	0,32	
P13	Br	1,36	1,92	Dura
	NAC	1,73	1,43	
	Br + NAC	1,08	0,99	
P14	Br	1,32	1,60	Blanda
	NAC	1,60	1,57	
	Br + NAC	0,15	0,12	
P15	Br	1,86	1,87	Blanda
	NAC	1,36	1,37	
	Br + NAC	0,03	0,04	
P16	Br	1,96	2,00	Blanda
	NAC	1,69	1,62	
	Br + NAC	0,11	0	
P17	Br	1,56	1,91	Mucina raspada de tejidos mucoides
	NAC	2,64		
	Br + NAC	0	0	
P18	Br	2,39	2,61	Blanda
	NAC	2,31	2,24	
	Br + NAC	0	0	
P19	Br	1,95	2,04	Depósitos de mucina semiblanda en
	NAC	1,79	1,89	
	Br + NAC	0,1	0,5	

				el tejido
P20	Br	2,04	3,25	Blanda
	NAC	2,34	2,36	
	Br + NAC	0	0	
P21	Br	2,63	2,62	Blanda
	NAC	2,38	1,74	
	Br + NAC	0,20	0,02	
P22	Br	1,96	2,02	Adenocarcinoma
	NAC	1,74	1,64	
	Br + NAC	0,54	0,47	
P23	Br	2,23	Sin muestras suficientes	Semisólida
	NAC	1,76		
	Br + NAC	0,45		
P24	Br	1,90	1,61	Depósitos de mucina en el tejido
	NAC	1,64	1,46	
	Br + NAC	0,17	0,14	
P25	Br	1,33	1,64	Adenocarcinoma
	NAC	1,46	1,37	
	Br + NAC	0,39	0,55	
P26	Br	1,43	1,30	Dura
	NAC	1,23	1,26	
	Br + NAC	0,52	0,55	
P27	Br	1,76	2,54	Blanda
	NAC	1,92	2,03	
	Br + NAC	0	0	
P28	Br	1,74	Sin muestra suficiente	Blanda
	NAC	1,48		
	Br + NAC	0		
P29	Br	1,80	Sin muestra suficiente	Blanda
	NAC	1,21		
	Br + NAC	0		
P30	Br	1,05	1,27	Blanda
	NAC	1,26	1,16	
	Br + NAC	0	0	
P31	Br	2,06	1,74	Dura
	NAC	1,56	1,84	
	Br + NAC	1,06		

Experimento 2 (Laboratorio)

La fig. 1 muestra el transcurso temporal para la disolución de la mucina de PMP humana en el laboratorio. Se encontró 5 que, aunque nuevamente el control de NAC o Br no tuvo efecto, la combinación de NAC y Br tuvo un efecto máximo en 12 horas, lo que demuestra claramente el efecto de la terapia de combinación.

La fig. 2 muestra la relación entre el % de mucina restante a las 3 horas con la combinación de Br y NAC y la apariencia física del tumor/la gelatina. Se puede observar que en las muestras de 17 pacientes con mucina blanda, la mucina se disolvió, mientras que en las muestras de 6 pacientes con mucina dura solo se observó una reducción del 50 % en la mucina.

5

Experimento 3 (Laboratorio)

Relación del tiempo requerido para la disolución a la concentración de agentes.

10 La fig. 3 muestra un experimento de transcurso temporal que muestra la disolución completa de la mucina blanda por 3 horas con la combinación de 2% de NAC y 300 µg/ml de Br en comparación con 6 horas con la combinación 2 % de NAC y 100 µg/ml de Br.

Experimento 1 (Estudios en animales)

15

Para investigar estos efectos in vivo, se implantaron 2 gramos de mucina de PMP humana en 3 ratas desnudas y se logró una disolución completa o casi completa (véase la fig. 4) en animales tratados con Br y NAC y disolución nula con control de tampón .

Experimento 2 (Estudios en animales)

Estos hallazgos se ampliaron con dosis crecientes de Br en otras 12 ratas implantadas con 3 gramos de mucina (véase la fig. 5) con poca (si acaso) mucina residual en animales tratados y sin reducción en los controles (véase la fig. 6) .

25 No se observó evidencia de toxicidad o pérdida de peso en las ratas durante los 50 días de tratamiento.

B. Cánceres secretores de mucina

La reducción significativa en el peso del tumor en un espécimen de cáncer de anillo de sello en los experimentos de PMP demuestra que Br y NAC reducen claramente el peso de un cáncer con mucina interna (anillo de sello). Los efectos directos de la combinación de enzimas también se estudiaron en cánceres así como en PMP.

35 MKN 45 es una línea celular de cáncer secretor de mucina gástrica humana. Se estudió el efecto de NAC, Br y la combinación *en el crecimiento in vitro* (ensayo SRB, cultivo de 72 horas). La fig. 7 (a) muestra estos resultados expresados como % de control. NAC y Br individualmente tuvieron poco o ningún efecto, mientras que las combinaciones de concentraciones de NAC y Br que fueron ineficaces produjeron hasta un 90 % de inhibición del crecimiento.

5F12 (Fig. 7b) es una variante de la línea celular de cáncer colorrectal HT29, que secreta mucina de tipo gástrico y es resistente a 5FU. Se observa nuevamente la clara sinergia entre Br y NAC.

5M21 (Fig. 7c) es una variante de la línea celular HT29, que produce mucina de tipo colónico y es resistente al metotrexato. Se observa nuevamente la sinergia entre Br y NAC.

45 Estos hallazgos muestran que la combinación de Br y NAC tiene efectos de inhibición altamente significativos en el crecimiento de tres líneas celulares de cáncer, cuando tuvieron poco o ningún efecto por sí mismos.

C. Efectos de la combinación de Br y NAC en la quimioterapia

50 La resistencia a la quimioterapia de los cánceres secretores de mucina es común. Los experimentos de la fig. 8 se relacionan nuevamente con una variante de HT29 (5M21). Una combinación de Br y NAC fue eficaz, mientras que los agentes individuales no fueron eficaces. Una combinación de Br y NAC y cisplatino produjo más del doble de eficacia de Br y NAC, lo que sugiere que Br y NAC pueden ser capaces de aumentar el efecto de la quimioterapia citotóxica (véase la fig. 8c).

55

MUC 1 (transmembrana)

MUC 1 es una glucoproteína de tipo mucina transmembrana con función reguladora importante.

60 Se investigaron las dos líneas celulares de mesotelioma PET y YOU (dos de las cuales tienen MUC1). Estas líneas

celulares son diferentes de las células cancerosas que secretan mucina externamente o que tienen mucina internamente en la célula (célula de sello). Se encontró que NAC solo no tiene acción y Br solo produjo cierta inhibición del crecimiento (véase la fig. 9). La combinación de NAC y Br mostró resultados mejorados, particularmente a concentraciones más altas de NAC (p. ej., 50 mM) (y se observa que 50 mM de NAC solo no es eficaz) y la combinación de NAC y 25 µg/ml de Br y la combinación de NAC y 40 µg/ml de Br produjo una inhibición del 80-90 % (véase la fig. 10).

Estos hallazgos sugieren que los cánceres que contienen MUC1 (y otras glicoproteínas transmembrana) son sensibles a la terapia de combinación con Br y NAC.

10

Efecto de Br y NAC en la quimioterapia citotóxica de las células MUC1

Se investigó la combinación de Br y NAC con fármacos de quimioterapia en líneas celulares MUC 1 (véanse las figs. 11 y 12).

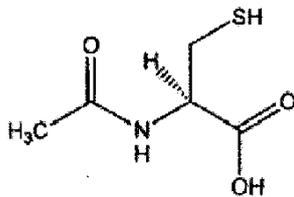
15

Dosis bajas de cisplatino fueron ineficaces, y la adición de la combinación de Br y NAC duplicó la eficacia, lo que sugiere nuevamente que Br y NAC aumentan significativamente el efecto de la quimioterapia citotóxica en células cancerosas con MUC1.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

5 uno o más compuestos en bromelina, o un metabolito(s), sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) o solvato(s) del (de los) mismo(s); N-acetilcisteína



NAC

10 o un metabolito, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos; y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en actinomicina, ácido todo-trans retinoico, azacitidina, azatioprina, bleomicina, bortezomib, carboplatino, capecitabina, cisplatino, clorambucilo, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, epirubicina, epotilona, etopósido, fluorouracilo (5-FU), gemcitabina, hidroxiurea, idarrubicina, imatinib, mecloretamina, mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, 15 tenipósido, tioguanina, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina.

2. La composición según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente al menos un compuesto biológicamente activo adicional, o un metabolito, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

20 3. La composición según la reivindicación 2, donde el compuesto biológicamente activo se selecciona de entre uno cualquiera de un inhibidor de la N-glicosilación, un inhibidor de la sialiltransferasa, un inhibidor del transporte de múltiples fármacos, AINE, un antibiótico y agente antiinflamatorio.

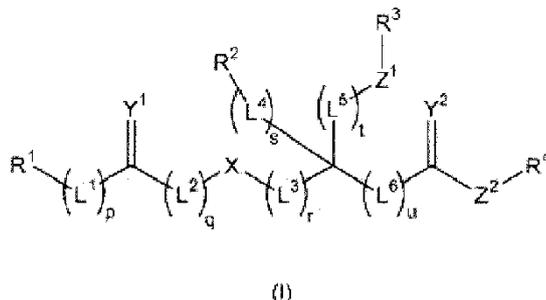
4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente 25 quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en doxorubicina, fluororacilo (5-FU) y gemcitabina.

5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición es una combinación sinérgica para uso en el tratamiento de cáncer o pseudomixoma peritoneal.

30 6. A combined preparation of one or more compounds in bromelain, or a metabolite(s), pharmaceutically acceptable salt(s) or solvate(s) thereof, N-acetylcysteine or a metabolite, pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: actinomycin, all-trans retinoic acid, azacitidine, azathioprine, bleomycin, bortezomib, carboplatin, capecitabine, cisplatin, chlorambucil, cyclophosphamide, cytarabine, daunorubicin, docetaxel, doxifluridine, doxorubicin, epirubicin, epothilone, etoposide, fluorouracil (5-FU), 35 gemcitabine, hydroxyurea, idarubicin, imatinib, mechlorethamine, mercaptopurine, methotrexate, mitoxantrone, oxaliplatin, paclitaxel, pemetrexed, teniposide, tioguanine, valrubicin, vinblastine, vincristine, vindesine and vinorelbine, and optionally at least one biologically active compound according to claim 3 for simultaneous, separate or sequential use in therapy.

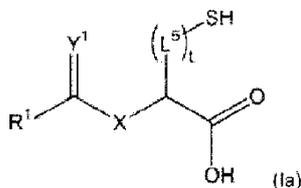
40 7. Una composición que comprende uno o más compuestos en bromelina o un metabolito(s), sal(es) farmacéuticamente aceptables o solvato(s) de los mismos, y al menos un agente mucolítico, o un metabolito, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, para uso en el tratamiento del cáncer o de pseudomixoma peritoneal.

45 8. La composición para uso según la reivindicación 7, donde al menos un agente mucolítico es un compuesto de fórmula (I):



or a metabolite, pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein L^1 to L^6 are independently selected from CR^5R^6 , S, O, CO, $N(R^7)CO$ and NR^8 ; Z^1 and Z^2 are independently selected from O, S, Se and NR^9 ; Y^1 and Y^2 are independently selected from O and S; X is selected from NR^{10} , O and S; R^1 to R^{10} are independently selected from H, alkyl, aryl and heteroaryl; and p to u are independently selected from 0 to 20.

9. La composición para uso según la reivindicación 7, donde el al menos un agente mucolítico es un compuesto de fórmula (Ia):



o un metabolito, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, donde R^1 , Y^1 , X, L^5 y t se definen según la reivindicación 8.

10. La composición para uso según la reivindicación 7, donde el agente mucolítico es N-acetilcisteína o metabolito, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma.

11. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, donde la composición comprende además al menos un compuesto biológicamente activo adicional o un metabolito adicional, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

12. La composición según la reivindicación 11, donde el compuesto biológicamente activo se selecciona de entre uno cualquiera de un agente quimioterapéutico, un inhibidor de la N-glicosilación, un inhibidor de la sialiltransferasa, un inhibidor del transporte de múltiples fármacos, AINE, un antibiótico y un agente antiinflamatorio.

13. La composición para uso según la reivindicación 12, donde el agente biológicamente activo es un agente quimioterapéutico.

14. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, donde en dicho tratamiento un agente quimioterapéutico se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente a dicha composición.

15. La composición para su uso según la reivindicación 13 o 14, donde el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en doxorubicina, fluoruracilo (5-FU) y gemcitabina.

16. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, donde el cáncer se selecciona de entre cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de apéndice, cáncer de ovario y mesotelioma.

17. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, donde el cáncer es un cáncer abdominal.

18. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 17, donde el cáncer es

carcinoma de células en anillo de sello.

19. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 18, donde la composición es una combinación sinérgica.

5

Fig. 1

Acción de tres agentes químicos sobre mucina PMP

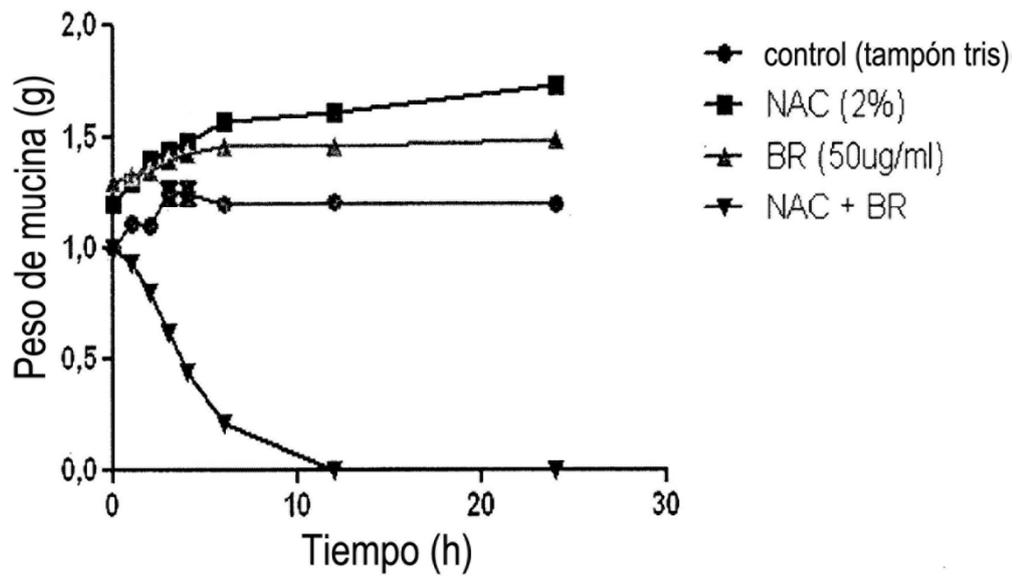


Fig. 2

% en peso de mucina restante tras 3 horas de incubación a 37 grados C en un agitador

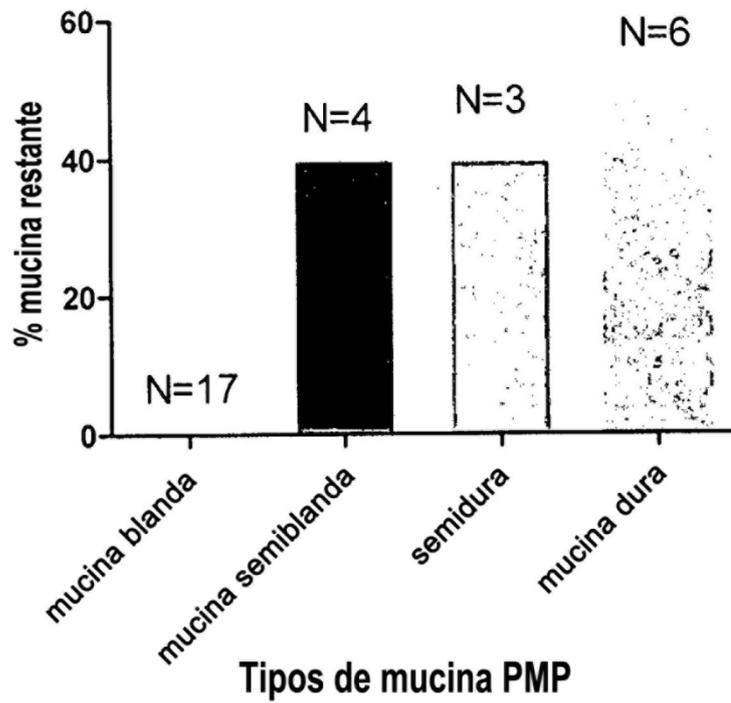


Fig. 3

ACCIÓN DE NAC Y BROMELINA SOBRE MUCINA BLANDA

Fig. 3(a)

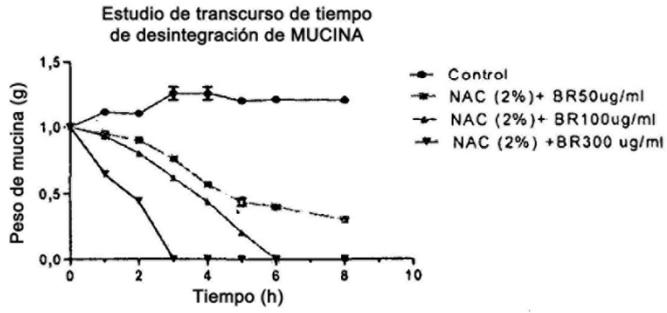


Fig. 3(b)



Líquido transparente en tubo tratado con 300 μ g/ml de NAC/Br

Fig. 4 Estudios en animales (piloto) 48 h

Resultados: Tabla A: eficacia in vivo de bromelina y N-acetilcisteína (NAC) en ratas desnudas

Número de animal	Tratamiento	Frecuencia	Mucina implantada (g)	Mucina recuperada (g)
1	Bromelina + NAC	Dos veces al día	2,0	Mucina no visible
2	Bromelina + NAC	Dos veces al día	2,0	0,2
3	Tampón tris	Dos veces al día	2,0	2,2

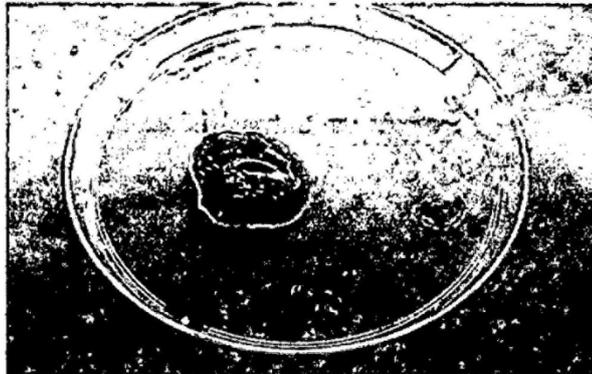


Fig. 5

RESULTADOS

Tratamiento	Mucina recuperada postratamiento
Tratamiento con bromelina seguido por NAC (5 %) (24+24h)	
50 µg/ml de bromelina seguido por NAC	0,4 g
100 µg/ml de bromelina seguido por NAC	Ninguna
200 µg/ml de bromelina seguido por NAC	Muy poco fluido viscoso
300 µg/ml de bromelina seguido por NAC	Muy poco fluido viscoso
Mezcla de bromelina y NAC (5 %)	
50 µg/ml de bromelina + 5 % de NAC	Ninguna
100 µg/ml de bromelina + 5 % de NAC	Ninguna
200 µg/ml de bromelina + 5 % de NAC	Ninguna
300 µg/ml de bromelina + 5 % de NAC	0,4 g de mucina blanda atrapada bajo los órganos
Control	1,2 g

Fig. 6

Fig. 6(a)



Rata de control

Fig. 6(b)



Mucina procedente de control

Fig. 6(c)



Mucina procedente de 50 µg/ml de Br

Fig. 6(d)



200ug/ml Br + 5% NAC

Fig. 7(a)-(c) Combinación de Br y NAC. Las células fueron tratadas con NAC y Br simultáneamente. Tras 72 de incubación, las células fueron sometidas a ensayo SRB

Fig. 7(a)

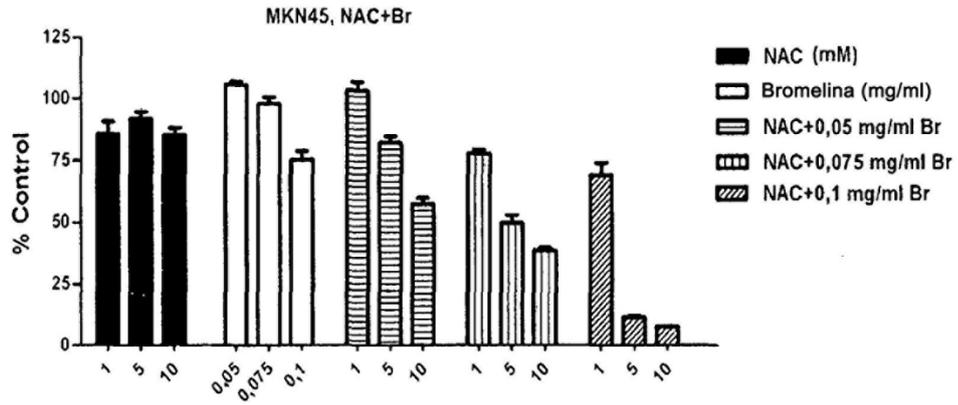


Fig. 7(b)

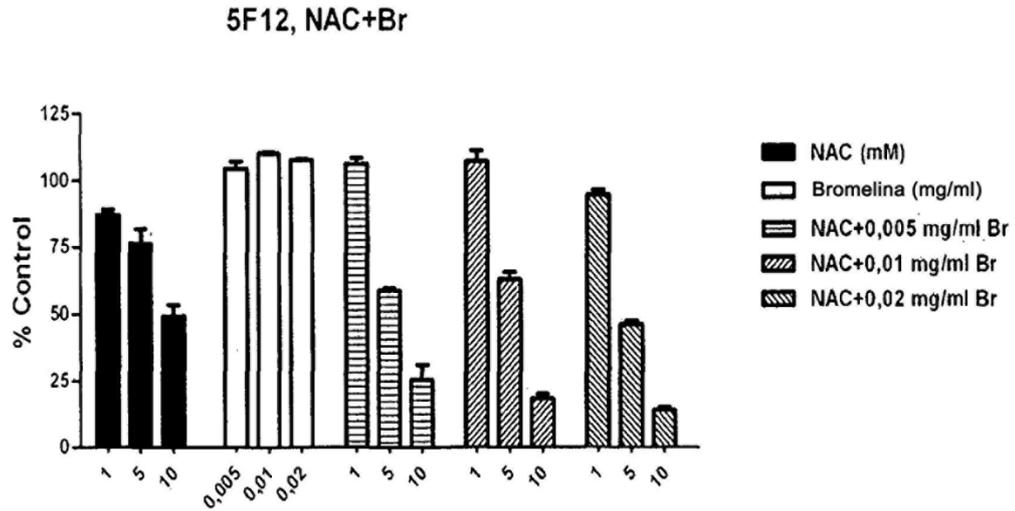


Fig. 7(c)

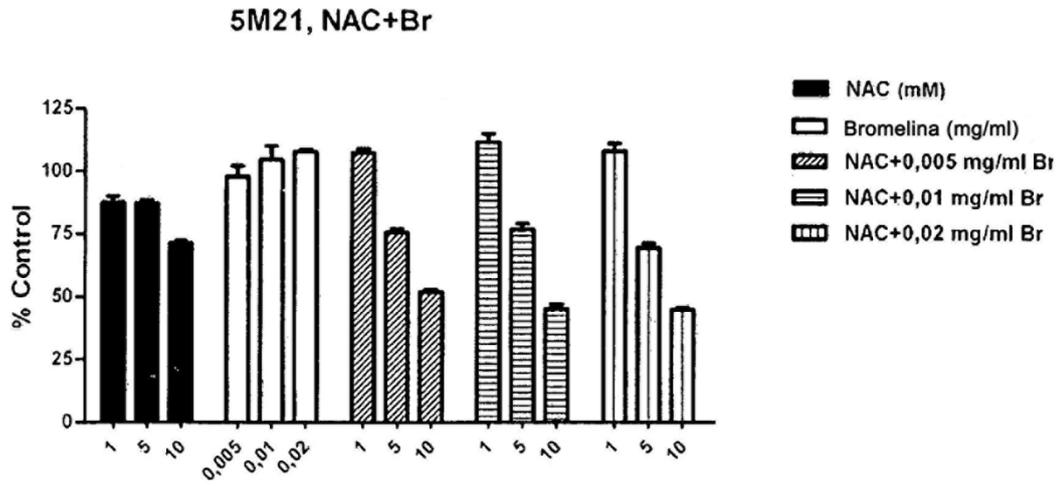


Fig. 8(a)-(c) Con una dosis "semi" eficaz de cisplatino, la adición de Br y NAC produjo una inhibición considerablemente mayor

Fig. 8(a)

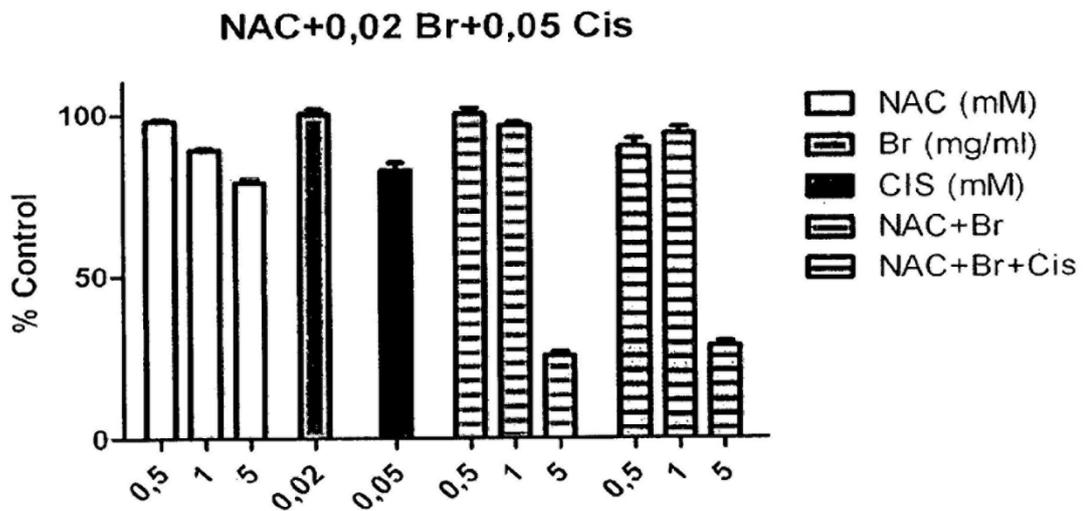


Fig. 8(b)

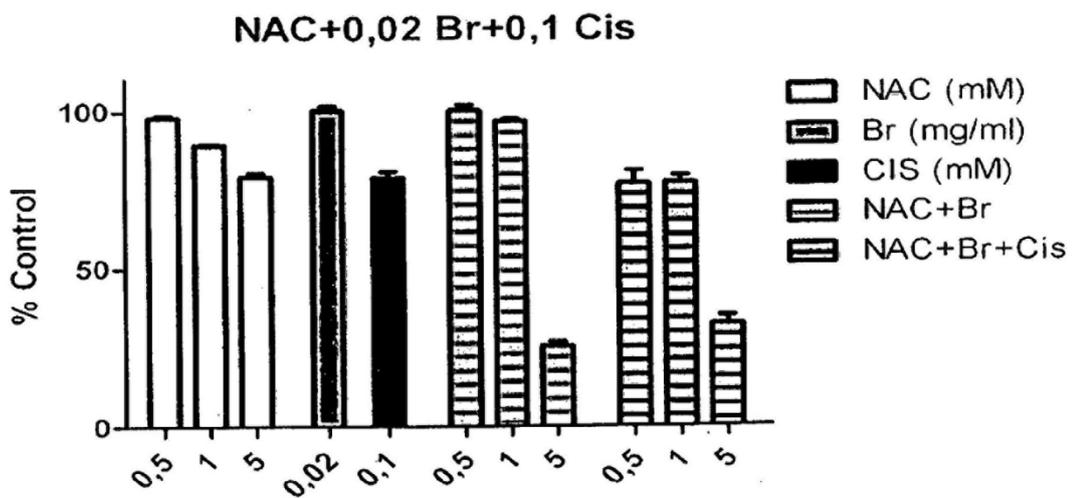


Fig. 8(c)

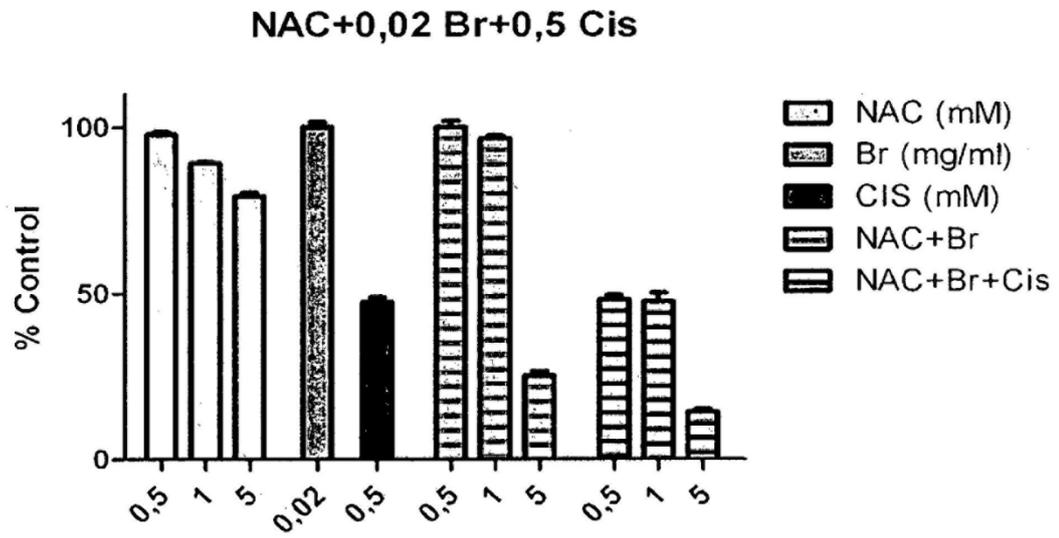


Fig. 9

Fig. 9(a)

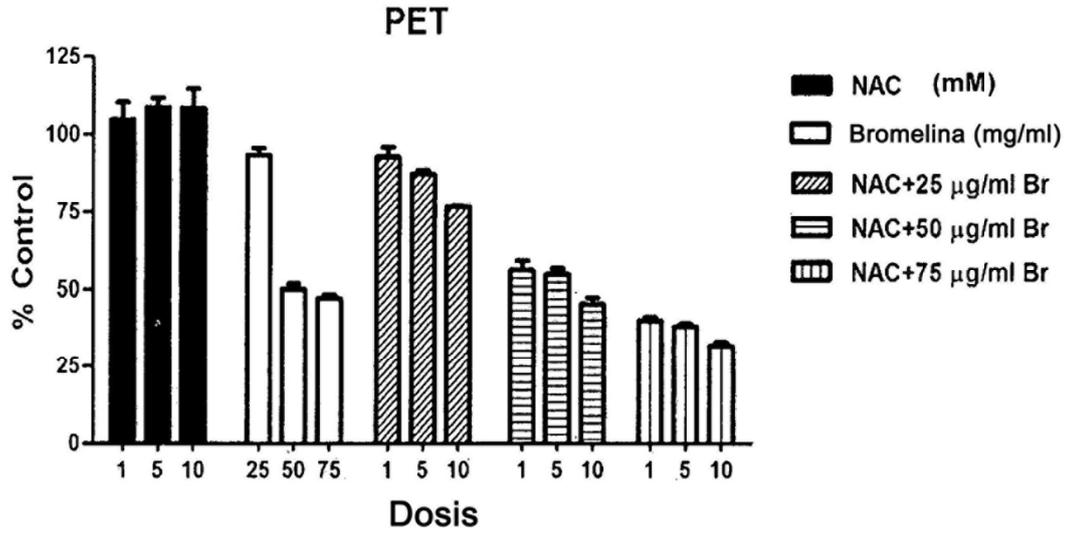


Fig. 9(b)

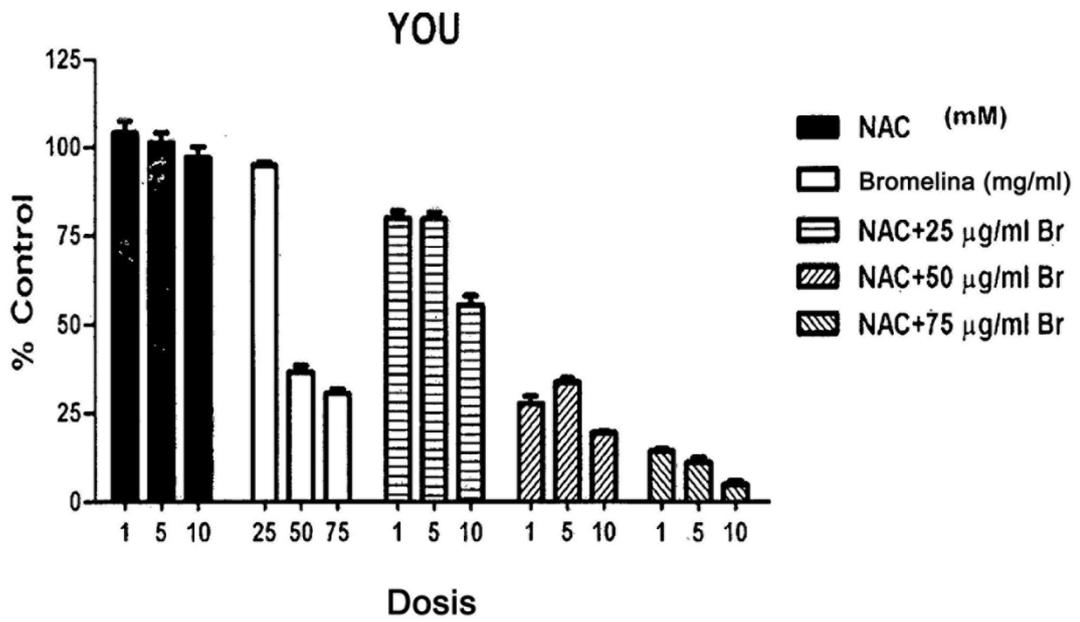


Fig. 10

Fig. 10(a)

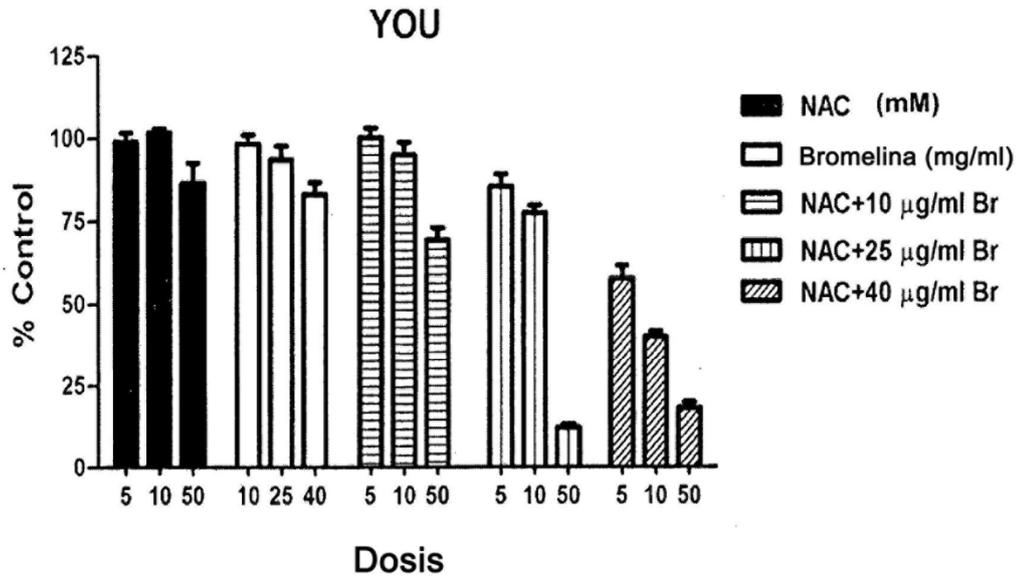


Fig. 10(b)

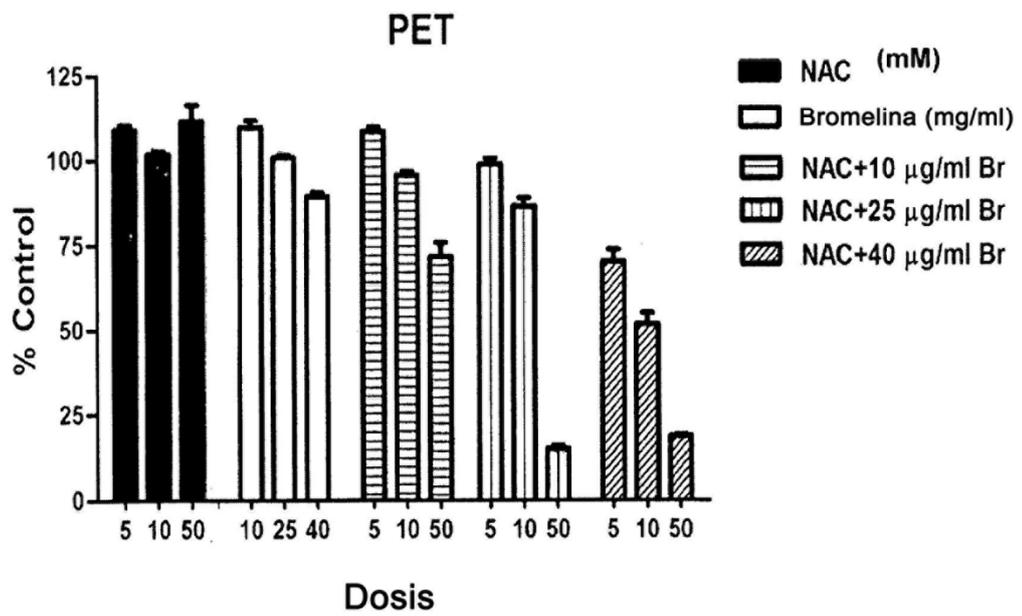


Fig. 11

Fig. 11(a)

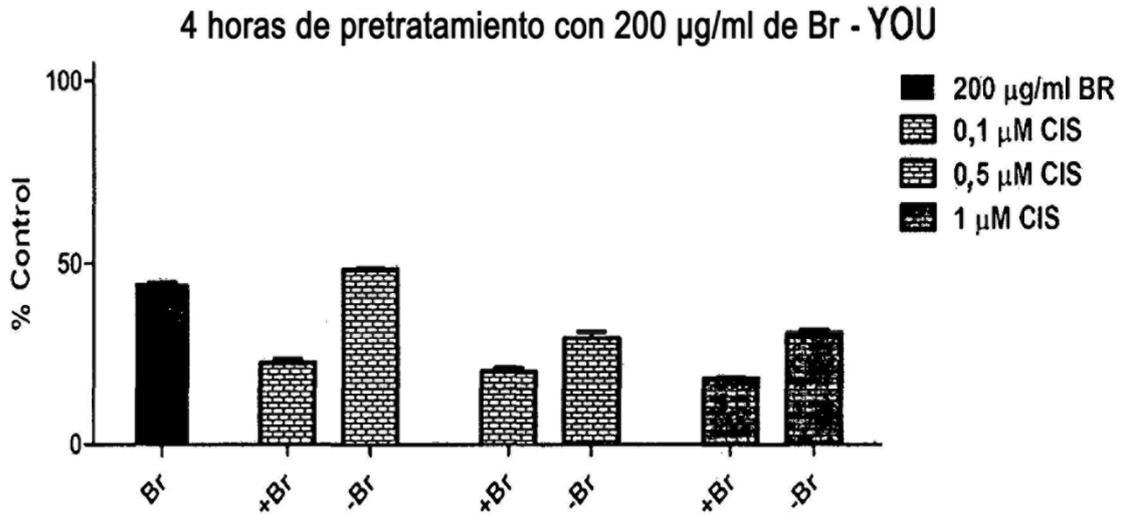


Fig. 11(b)

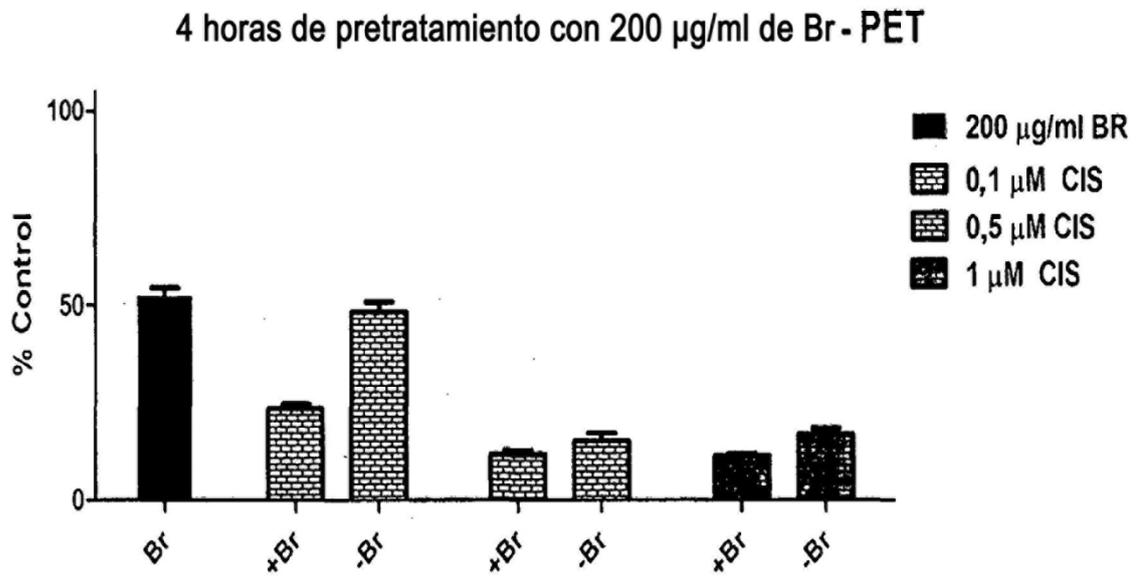


Fig. 12

Fig. 12(a)

4 horas de pretratamiento con 300 µg/ml de Br - YOU

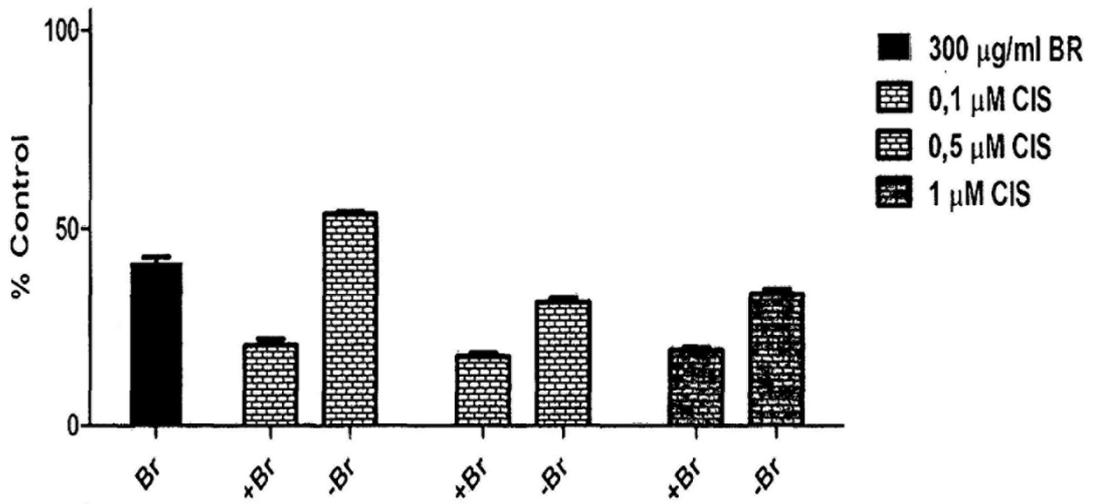


Fig. 12(b)

4 horas de pretratamiento con 300 µg/ml de Br - PET

