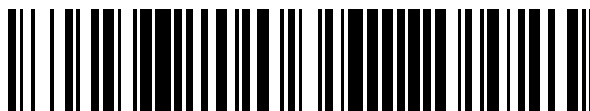


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 677**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2007** **E 07811049 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015** **EP 2049109**

54 Título: **Utilización combinada de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y citarabina (Ara-C) para el tratamiento de la leucemia**

30 Prioridad:

02.08.2006 US 835239 P

08.12.2006 US 873760 P

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

19.01.2016

73 Titular/es:

SUNESIS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
395 Oyster Point Boulevard, Suite 400
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

ADELMAN, DANIEL C.;
SILVERMAN, JEFFREY A.;
MICHELSON, GLENN y
SCATENA, CAROLINE DARNE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 556 677 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

Utilización combinada de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y citarabina (Ara-C) para el tratamiento de la leucemia

Campo de la invención

- 5 En la presente memoria se proporciona una combinación del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico, que también se conoce como SNS-595 o AG-7352, y Ara-C, para su uso en un método para tratar prevenir o gestionar la leucemia mielogenosa aguda y la leucemia mieloblástica aguda.
- 10 También se proporcionan combinaciones o "cócteles" del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y Ara-C para otras terapias, por ejemplo, radiación u otros productos quimioterapéuticos, que incluyen, pero no se limitan a agentes anticáncer, agente inmunosupresores y antiinflamatorios, tales como esteroides, para su uso en los métodos para tratar, prevenir o gestionar trastornos hematológicos. Debe advertirse que las combinaciones o cócteles incluyen la administración simultánea y también secuencial.
- 15 En una realización, la terapia de combinación comprende administrar una combinación de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y citarabina (Ara-C). También se proporcionan composiciones farmacéuticas y regímenes de dosificación, en particular, para su combinación.

Antecedentes de la invención

- 20 Los trastornos hematológicos afectan a los sistemas formadores de sangre e inmunológico del cuerpo (la médula ósea y los tejidos linfáticos). Incluyen malignidades hematológicas, tales como leucemias, linfomas (linfoma no hodgkiniano), enfermedad de Hodgkin (denominada también linfoma de Hodgkin) y mieloma. Los nuevos casos de leucemia, linfoma y mieloma representan 9% de los casos de cáncer diagnosticados en EEUU, y aproximadamente 59.200 personas mueren por estas enfermedades cada año.
- 25 La leucemina se clasifica según la velocidad a la que avanza. La leucemia aguda avanza con rapidez y puede invadir el cuerpo en semanas o meses. Por contraste, la leucemia crónica avanza con lentitud y se agrava progresivamente a lo largo de los años.

Leucemia aguda frente a leucemia crónica

- 30 Las células formadoras de sangre (hematopoyéticas) de la leucemia aguda permanecen en un estado inmaduro, de modo que se reproducen y se acumulan con mucha rapidez. Por tanto, es necesario tratar la leucemia aguda inmediatamente, de lo contrario la enfermedad puede ser mortal en unos pocos meses. Afortunadamente, algunos subtipos de leucemia aguda responden muy bien a las terapias disponibles y son curables. Los niños a menudo desarrollan formas agudas de leucemia, que se gestionan de una manera diferente a la leucemia en adultos.
- 35 En la leucemia crónica, las células formadoras de sangre finalmente maduran, o se diferencian, pero no son "normales". Permanecen en la corriente sanguínea un tiempo mucho mayor que los leucocitos normales, y no son capaces de combatir bien las infecciones.

Leucemia mielogenosa frente a leucemia linfocítica

- 40 La leucemia también puede clasificarse según el tipo de leucocito que está sufriendo una multiplicación, por ejemplo, linfocitos (células del sistema inmunológico), granulocitos (células que destruyen bacterias) o monocitos (células formadoras de macrófagos). Si los leucocitos anómalos son principalmente granulocitos o monocitos, la leucemia se clasifica como leucemia mielogenosa, o mieloide. Si los leucocitos anómalos son linfocitos de la médula ósea, el cáncer se denomina leucemia linfocítica.

- 45 Otros cánceres, conocidos como linfomas, se desarrollan a partir de linfocitos dentro de los nódulos linfáticos, el bazo y otros órganos. Estos cánceres no se originan en la médula ósea y tienen un comportamiento biológico diferente de la leucemia linfocítica.

Se observan cuatro tipos de leucemia con mayor frecuencia, que son: la leucemia mielogenosa (granulocítica) aguda (AML); la leucemia mielogenosa (granulocítica) crónica (CML); la leucemia linfocítica (linfoblástica) aguda (ALL); y la leucemia linfocítica crónica (CLL).

- 50 La leucemia mielogenosa aguda (AML), denominada también leucemia no linfocítica aguda (ANLL), es la forma más habitual de leucemia en adultos. La AML comienza con anomalías en las células blásticas de la médula ósea que se desarrollan para formar granulocitos, los leucocitos que contienen partículas pequeñas o gránulos. Los blastos de AML no maduran y se acumulan con rapidez en la sangre y la médula ósea. A medida que las células se acumulan, dificultan la capacidad del cuerpo para luchar contra las infecciones y evitar el sangrado. La AML, en particular en la

forma monocítica M5, puede extenderse hasta la encías y provocar hinchamiento, sangrado y dolor. La AML también puede metastatizar (extenderse) hasta la piel, provocando pequeñas manchas coloreadas que parecen un sarpullido.

5 La leucemia aguda, tal como la AML, puede clasificarse en ocho subtipos según un sistema conocido como la clasificación francesa-estadounidense-británica (FAB):

1. AML indiferenciada (M0): en esta forma de leucemia, las células de la médula ósea no muestran señales significativas de diferenciación (maduración para obtener características celulares distintivas).

2. Leucemia mieloblástica (M1; con/sin maduración mínima de las células): las células de la médula ósea muestran algunas señales de diferenciación granulocítica.

10 3. Leucemia mieloblástica (M2; con maduración de las células): La maduración de las células de la médula ósea está en la etapa de promielocito (granulocito temprano) o posterior; pueden observarse cantidades variables de granulocitos en maduración. Este subtipo a menudo se asocia con un cambio genético específico que implica la translocación de los cromosomas 8 y 21.

15 4. Leucemia promielocítica (M3 o variante de M3 [M3V]): La mayoría de las células son granulocitos tempranos anómalos que están entre los mieloblastos y los mielocitos en su etapa de desarrollo y contienen muchas partículas pequeñas. El núcleo celular puede variar en tamaño y forma. A menudo se observa sangrado y problemas de coagulación de la sangre, tal como una coagulación intravascular diseminada (DIC), en esta forma de leucemia. Se observan buenas respuestas después de un tratamiento con retinoides, que son fármacos químicamente relacionados con la vitamina A.

20 5. Leucemia mielomonocítica (M4 o variante de M4 con eosinofilia [M4E]): La médula ósea y la sangre en la circulación poseen cantidades variables de monocitos y granulocitos diferenciados. La proporción de monocitos y promonocitos (la forma temprana de los monocitos) en la médula ósea es mayor que 20% de todas las células nucleadas (que contienen núcleo). El variante de M4E también contiene una serie de eosinófilos anómalos (leucocitos granulares con núcleo bilobulado) en la médula ósea.

25 6. Leucemia monocítica (M5): Existen dos formas de este subtipo. La primera forma se caracteriza por monoblastos poco diferenciados (monocitos inmaduros) con material genético con aspecto de encaje. La segunda forma diferenciada se caracteriza por una gran población de monoblastos, promonocitos y monocitos. La proporción de monocitos en la corriente sanguínea puede ser mayor que la existente en la médula ósea. La leucemia M5 puede infiltrarse hacia la piel y las encías, y tiene una peor prognosis que otros subtipos.

30 7. Eritroleucemia (M6): Esta forma de leucemia se caracteriza por células formadoras de eritrocitos anómalas, que constituyen más de la mitad de las células nucleadas en la médula ósea.

8. Leucemia megacarioblástica (M7): Las células blásticas en esta forma de leucemia parecen megacariocitos inmaduros (células gigantes de la médula ósea) o linfoblastos (células formadoras de linfocitos). La leucemia M7 puede distinguirse por grandes depósitos de tejido fibroso (fibrosis) en la médula ósea.

35 Además, los pacientes pueden desarrollar tumores aislados de los mieloblastos (granulocitos tempranos). Un ejemplo de esto es el sarcoma granulocítico aislado, o cloroma (un tumor maligno del tejido conectivo). Los individuos con cloroma con frecuencia desarrollan AML, y así son tratados con un programa de quimioterapia agresivo específico para AML.

40 La leucemia mielogenosa crónica (CML) se conoce como un trastorno mieloproliferativo, es decir, una enfermedad en la que las células de la médula ósea proliferan fuera del tejido de la médula ósea. La CML es fácil de diagnosticar, puesto que posee un marcador genético que puede identificarse con facilidad bajo un microscopio. Aproximadamente 95% de los pacientes con CML presentan una translocación genética entre los cromosoma 9 y 22 en sus células leucémicas. Esta anomalía, que se conoce como el cromosoma Filadelfia (Ph1), provoca la reproducción incontrolada y la proliferación de todos los tipos de leucocitos y plaquetas (factores de coagulación de la sangre).

45 La CML tiende a aparecer en personas de mediana edad y jubilados (la mediana de la edad es de 67 años). A veces afecta a personas en la veintena, pero es muy rara en los muy jóvenes; solo 2% al 3% de las leucemias infantiles son CML. La enfermedad temprana a menudo es asintomática y se descubre de modo accidental. Los individuos con casos más avanzados de CML pueden tener un aspecto enfermizo y sufrir fiebres, dolor de huesos y sufren hematomas con facilidad. Los resultados de laboratorio y físicos incluyen un bazo agrandado (esplenomegalia), un alto recuento de leucocitos, y unas cantidades bajas o ausentes de la enzima fosfatasa alcalina de leucocitos.

50 La CML se clasifica según las tres fases de su desarrollo:

- Fase crónica: Los pacientes en esta fase inicial presentan menos del 5% de células blásticas y promielocitos (granulocitos inmaduros) en su sangre y médula ósea. Esta fase se caracteriza por una superproducción creciente

de granulocitos.

- Fase acelerada: Los pacientes en esta fase progresiva presentan más del 5%, pero menos del 30% de células blásticas. Sus células leucémicas muestran más anomalías cromosómicas, además del cromosoma Filadelfia, y así se producen más células anómalas.

5 - Fase blástica (fase aguda, crisis blástica). Los pacientes en esta fase final presentan más del 30% de células blásticas en sus muestras de sangre y médula ósea. Las células blásticas con frecuencia invaden otros tejidos y órganos fuera de la médula ósea. Durante esta fase, la enfermedad se transforma en una leucemia aguda agresiva (70% de leucemia mielogenosa aguda, 30% de leucemia linfocítica aguda). Si no se trata, la CML es mortal en aproximadamente 20% de todos los pacientes cada año.

10 - Leucemia linfocítica aguda (ALL): También denominada leucemia linfoblástica aguda, es una enfermedad maligna provocada por el crecimiento y desarrollo anómalo de leucocitos no granulares tempranos o de linfocitos. La leucemia surge en las células blásticas de la médula ósea (células B), timo (células T) y nódulos linfáticos. La ALL aparece predominantemente en niños, alcanzando un pico a los 4 años de edad. La ALL se observa con más frecuencia en las naciones industrializadas, es ligeramente más común entre los niños caucásicos, y es más común en niños que en niñas.

15 Si la ALL es del tipo de células T, entonces está implicado el timo. El agrandamiento del timo relacionado con la leucemia puede conducir a tos, falta de aliento, o compresión de la vena cava superior (SVC), la gran vena que transporta la sangre desde la cabeza y los brazos de nuevo al corazón. Este bloqueo venoso pueden inducir el hinchamiento de la cabeza y los brazos y puede provocar un trastorno que amenaza a la vida denominado síndrome SVC.

20 La ALL puede clasificarse según un sistema conocido como el esquema de clasificación morfológico francés-estadounidense-británico (FAB):

25 - L1, linfoblastos con aspecto maduro (células T o precélulas B): Las células son pequeñas con un material genético uniforme, con una forma nuclear regular, con nucleólos no visibles (cuerpos pequeños dentro del núcleo, el sitio de la síntesis del ARN) y poco citoplasma (sustancia de una célula, excluyendo al núcleo).

- L2, linfoblastos inmaduros y pleomórficos (de diversas formas) (células T o precélulas B): Las células son grandes y con un tamaño variable, con material genético variable, forma nuclear irregular, uno o más nucleólos grandes y citoplasma variable.

30 - L3: Los linfoblastos (células B o células de Purkinje) son grandes y uniformes; el material genético tiene un aspecto finamente punteado y es uniforme; la forma nuclear es regular (de oval a redonda); existen uno o más nucleólos prominentes; y el citoplasma es abundante.

La leucemia linfocítica crónica es la leucemia más común en Norteamérica y Europa. Es una enfermedad de adultos más ancianos y es muy rara en personas con menos de 50 años. Los hombres con CLL exceden en número a las mujeres en un promedio de 2 a 1.

35 Se cree que la CLL es el resultado de la acumulación gradual de linfocitos maduros con larga vida. Por tanto, este cáncer es provocado no tanto por un supercrecimiento sino por la extrema longevidad y acumulación de células malignas. Aunque la velocidad de acumulación varía entre individuos, la gran carga tumoral finalmente provoca complicaciones en todos los pacientes con CLL.

40 La incidencia de los trastornos hematológicos, que incluyen leucemias, continúa ascendiendo a medida que la población general envejece, a medida que se desarrollan nuevos cánceres, y a medida que aumentan las poblaciones susceptibles (por ejemplo, personas infectadas con SIDA o que se han expuesto excesivamente a los rayos solares). En particular, la leucemia linfocítica crónica es una leucemia incurable con opciones terapéuticas limitadas para los pacientes con enfermedad refractaria o en recaída. Por tanto, existe una tremenda demanda de nuevos métodos, regímenes de tratamiento y composiciones farmacéuticas que puedan utilizarse para tratar a los

45 pacientes con trastornos hematológicos, que incluyen ciertas leucemias.

El documento WO 2007/028171 describe métodos para tratar leucemias específicas con SNS-595 y Ara-C en combinaciones específicas.

Sumario de la invención

50 En la presente se describe una combinación para su uso en métodos para tratar, prevenir o gestionar diversas formas de leucemias, tales como la leucemia mielogenosa aguda y la leucemia mieloblástica. Los métodos incluyen el tratamiento, la prevención o la gestión de leucemias que están en recaída, son refractarias o resistentes.

La invención se refiere a una combinación de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y Ara-C para su uso en un método para tratar la leucemia mielogenosa

aguda en un mamífero, en la que la combinación se prepara para la administración del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico a una dosis de aproximadamente 10-120 mg/m² y la administración de Ara-C a una dosis de aproximadamente 5-1500 mg/m², en la que la dosis de Ara-C se administra a diario durante al menos un día.

5 En la presente también se describe el ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico administrado en combinación con una terapia, por ejemplo, otro agente farmacéutico con actividad contra el cáncer o sus síntomas. Los ejemplos de terapias dentro del alcance de los métodos incluyen, pero no se limitan a cirugía, quimioterapia, terapia de radiación, terapia hormonal, terapia biológica, inmunoterapia y sus combinaciones.

10 En una realización particular, la terapia de combinación comprende administrar el ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y citarabina (Ara-C). También se describen regímenes de dosificación, programas de dosificación y métodos para utilizar SNS-595 en combinación con Ara-C.

La invención incluye la administración de SNS-595 a una dosis de aproximadamente 10-120 mg/m² con 5 a 1500 mg/m² de Ara-C. Por ejemplo, una realización incluye la administración diaria continua de Ara-C a una dosis de 200 a 400 mg/m². La administración de Ara-C puede realizarse mediante infusión intravenosa, dosis de choque intravenosa, inyección en embolada o inyección subcutánea. De forma significativa, la administración de Ara-C es diaria, por ejemplo, durante 5 días, mientras que la administración de SNS-595 se produce una o dos veces por semana. Tal como se analiza en la presente, la administración de SNS-595 y Ara-C, tal como se indica anteriormente, en una semana se considera un ciclo semanal. La invención contempla realizar un ciclo semanal, aguardar un periodo de una semana a varias semanas en el que no se administra Ara-C ni SNS-595, y después repetir un ciclo semanal. La invención también contempla repetir continuamente los ciclos semanales, por ejemplo, durante 4 semanas o 28 días. Además, la invención contempla repetir el ciclo durante varios ciclos, aguardar un periodo de una semana a varias semanas en el que no se administra Ara-C ni SNS-595, y después repetir uno o más ciclos. Por último, la invención proporciona la administración de un ciclo semanal de SNS-595/Ara-C, seguido por un ciclo de Ara-C como agente único o SNS-595 como agente único.

También se proporcionan realizaciones en las que la administración de Ara-C diaria se realiza a una dosis de 5-50 mg/m², y en la que el SNS-595 se administra una vez semanal o dos veces semanales. Por ejemplo, la Ara-C puede administrarse a diario durante 10 días, y el SNS-595 puede administrarse con un programa de una vez semanal durante tres semanas, o dos veces semanales durante dos semanas.

También se describen composiciones farmacéuticas, formas de dosificación unitaria individuales y regímenes de dosificación que comprenden el ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico, Ara-C, y un segundo agente activo o agente activo adicional. El segundo agente activo incluye fármacos o terapias específicas, o sus combinaciones, concretamente, "cócteles".

35 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 proporciona una comparación de las actividades antitumorales del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico (SNS-595), etopósido, doxorubicina e irinotecano en un modelo de xenoinjerto de líneas de células de leucemia linfoblastoide de células T humanas (CCRF-CEM).

40 La figura 2 proporciona una comparación de las actividades antitumorales del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico (a 20 mg/kg y 25 mg/kg), etopósido, doxorubicina e irinotecano en un modelo de xenoinjerto de LM3-Jcx.

La figura 3 muestra la celularidad en médula ósea 6 días después de la inyección de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico. El ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico se administró en el día 0 y el día 4. Todas las imágenes se muestran con un aumento 10x.

La figura 4 indica la respuesta de neutrófilos a dosis crecientes de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico.

50 La figura 5 indica el recuento de neutrófilos a diversas dosis de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico en el día 8.

La figura 6 indica el recuento de WBC (leucocitos) en respuesta a diversas dosis de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico en el día 8.

La figura 7 indica el recuento de la respuesta baja de plaquetas a diversas dosis de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico en el día 8.

- La figura 8 indica el porcentaje de cambio en el peso corporal a diversos intervalos de tiempo después de administrar el ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico.
- 5 La figura 9 muestra el rebote de la médula ósea en el día 12 después de administrar ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico 20 mg/kg.
- La figura 10 ilustra los cambios en el peso corporal en ratones nu/nu después de la administración intravenosa (IV) q4d x2 del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico ("q4d x2 IV" indica un ciclo de dosificación de una dosis intravenosa cada cuatro días, repetido una vez).
- 10 La figura 11 ilustra los cambios en el peso corporal en ratones nu/nu después de la administración subcutánea (SC) tid q4d x2 de Ara-C.
- La figura 12 ilustra los cambios en el peso corporal en ratones nu/nu después de la administración en combinación de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico (q4d x2 IV) y Ara-C (tid q4d x2 IP, es decir, un ciclo de dosificación de una dosis subcutánea de Ara-C administrada tres veces diarias cada cuatro días, repetido dos veces).
- 15 La figura 13 muestra los niveles de neutrófilos periféricos en ratones nu/nu después de la administración q4d x2 IV del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico.
- La figura 14 muestra los niveles de neutrófilos periféricos en ratones nu/nu después de la administración tid q4d x2 IP de Ara-C.
- 20 La figura 15 muestra los niveles de neutrófilos periféricos en ratones nu/nu después de la administración en combinación de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico q4d x2 IV y Ara-C tid q4d x2 IP.
- La figura 16 muestra los niveles de neutrófilos periféricos en ratones nu/nu después de la administración en combinación de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico q4d x2 IV y Ara-C tid q4d x2 IP.
- 25 La figura 17 muestra los niveles de leucocitos periféricos en ratones nu/nu después de la administración q4d x2 IV de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico.
- La figura 18 muestra los niveles de leucocitos periféricos en ratones nu/nu después de la administración tid q4d x2 IP de Ara-C.
- 30 La figura 19 muestra los niveles de leucocitos periféricos en ratones nu/nu después de la administración en combinación de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico q4d x2 y Ara-C tid q4d x2 IP.
- La figura 20 muestra los niveles de leucocitos periféricos en ratones nu/nu después de la administración en combinación de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y Ara-C tid q4d x2 IP.
- 35 La figura 21 muestra los niveles de plaquetas periféricas en ratones nu/nu después de la administración q4d x2 IV de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico.
- La figura 22 muestra los niveles de plaquetas periféricas en ratones nu/nu después de la administración q4d x2 IV de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico.
- 40 La figura 23 muestra los niveles de plaquetas periféricas en ratones nu/nu después de la administración en combinación de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico q4d x2 IV y Ara-C tid q4d x2 IP.
- La figura 24 muestra los niveles de plaquetas periféricas en ratones nu/nu después de la administración en combinación de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico q4d x2 IV y Ara-C tid q4d x2 IP.
- 45 La figura 25 muestra secciones transversales de fémures de ratón después de diversos regímenes de dosificación. Los fémures se recogieron en el día 6, dos días después de la última dosis; H&E, aumento 10x.
- 50 a) Animal n.º 2 después de la coadministración q4d x2 IV de vehículo de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y tid q4d x2 de vehículo de Ara-C que muestra 100% de celularidad total.

- b) Animal n.º 23 después de la administración de 5 mg/kg q4d x2 IV de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico que muestra 60% de celularidad total.
- c) Animal n.º 44 después de la administración de 10 mg/kg q4d x2 IV de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico que muestra 50% de celularidad total.
- 5 d) Animal n.º 63 después de la administración de 15 mg/kg q4d x2 IV de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico que muestra 20% de celularidad total.
- e) Animal n.º 83 después de la administración de 20 mg/kg tid q4d x2 SC de Ara-C que muestra 90% de celularidad total.
- 10 f) Animal n.º 103 después de la administración de 40 mg/kg tid q4d x2 SC de Ara-C que muestra 90% de celularidad total.
- g) Animal n.º 122 después de la administración de 60 mg/kg tid q4d x2 SC de Ara-C que muestra 50% de celularidad total.
- 15 h) Animal n.º 142 después de la coadministración de 5 mg/kg q4d x2 IV de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y 40 mg/kg tid q4d x2 SC de Ara-C que muestra 30% de celularidad total.
- i) Animal n.º 163 después de la coadministración de 10 mg/kg q4d x2 IV de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y 20 mg/kg tid q4d x2 SC de Ara-C que muestra 5% de celularidad total.
- 20 La figura 26 muestra secciones transversales de fémures de ratón a diversos regímenes de dosificación. Los fémures se recogieron en el día 12, ocho días después de la última dosis; H&E, aumento 10x.
- a) Animal n.º 73 después de la administración de 15 mg/kg q4d x2 IV de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico que muestra 100% de celularidad total.
- b) Animal n.º 134 después de la administración de 60 mg/kg tid q4d x2 SC de Ara-C que muestra 50% de celularidad total.
- 25 c) Animal n.º 154 después de la coadministración de 5 mg/kg q4d x2 IV de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y 40 mg/kg tid q4d x2 SC de Ara-C que muestra 100% de celularidad total.
- d) Animal n.º 174 después de la coadministración de 10 mg/kg q4d x2 IV de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y 20 mg/kg tid q4d x2 SC de Ara-C que muestra 100% de celularidad total.
- 30 La figura 27 muestra una disminución en los leucocitos (panel A), los neutrófilos (panel B) y las plaquetas (panel C) después de los tratamientos de combinación y de un único agente.
- La figura 28 ilustra los cambios en frotis de médula ósea después de un tratamiento con SNS-595, Ara-C o SNS-595 en combinación con Ara-C. El panel A muestra una disminución numérica en los neutrófilos maduros dos días después de finalizar el tratamiento de combinación de SNS-595/Ara-C, produciéndose una recuperación seis días después. El panel B muestra un aumento en los neutrófilos inmaduros en el día 6 en los animales tratados con SNS-595, que vuelven a los niveles control para el día 12. El panel C muestra que dos días después del tratamiento, los recuentos blásticos en los animales tratados con SNS-595/Ara-C eran ligeramente elevados con relación al control de vehículo.
- 35 La figura 29 muestra un aumento en los neutrófilos dos semanas después del tratamiento con SNS-595 y Ara-C.
- La figura 30 ilustra los cambios en el peso corporal en ratones un/un después de la administración intravenosa (IV) q4d x2 de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico (SNS-595) como agente único (Grp 1); la administración subcutánea de Ara-C como agente único (Grp 2); o SNS-595 combinado con Ara-C en la primera, segunda o tercera administración subcutánea diaria de Ara-C (Grp 3, Grp 5 y Grp 4, respectivamente).
- 45 La figura 31 proporciona los datos de tolerabilidad, expresados como porcentaje de cambio en el peso corporal para SNS-595 administrado en el día 0 o el día 4, solo o en combinación con Ara-C (citarabina). También se presenta la tolerabilidad de los animales tratados con Ara-C como agente único y con vehículo. La administración de las dosis de Ara-C se indica con flechas grises, y la administración de las dosis de SNS-595 se indica con flechas negras.
- 50 La figura 32 muestra el porcentaje de celularidad de la médula ósea en fémures después de la administración de SNS-595 (10, 15 o 20 mg/kg) en el día 0 en combinación con Ara-C (citarabina, 20 mg/kg). También se representa la

celularidad de los animales tratados con Ara-C como agente único y con vehículo. La administración de las dosis de Ara-C se indica con flechas grises, y la administración de las dosis de SNS-595 se indica con flechas negras.

La figura 33 muestra los recuentos de neutrófilos periféricos después de la administración de SNS-595 (10, 15 o 20 mg/kg) en el día 0 en combinación con Ara-C (citarabina, 20 mg/kg). También se presentan los recuentos de neutrófilos periféricos de los animales tratados con Ara-C como agente único y con vehículo. La administración de las dosis de Ara-C se indica con flechas grises, y la administración de las dosis de SNS-595 se indica con flechas negras.

La figura 34 muestra el porcentaje de celularidad de la médula ósea en fémures después de la administración de SNS-595 (10, 15 o 20 mg/kg) en el día 4 (aproximadamente 96 horas después de la primera inyección) en combinación con Ara-C (citarabina, 20 mg/kg). También se presenta la celularidad de los animales tratados con Ara-C como agente único y con vehículo. La administración de las dosis de Ara-C se indica con flechas grises, y la administración de las dosis de SNS-595 se indica con flechas negras.

La figura 35 muestra los recuentos de neutrófilos periféricos después de la administración de SNS-595 (10, 15 o 20 mg/kg) en el día 4 (aproximadamente 96 horas después de la primera inyección) en combinación con Ara-C (citarabina, 20 mg/kg). También se presentan los recuentos de neutrófilos periféricos de los animales tratados con Ara-C como agente único y con vehículo. La administración de las dosis de Ara-C se indica con flechas grises, y la administración de las dosis de SNS-595 se indica con flechas negras.

Descripción detallada de la invención

En la presente se describe el ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico en combinación con Ara-C para su uso en métodos que incluyen tratar, prevenir o gestionar la leucemia mielogenosa aguda y la leucemia mieloblástica aguda. En una realización, la leucemia es la leucemia mielogenosa aguda (AML). En una realización, la leucemia es una leucemia refractaria, una leucemia en recaída o una leucemia que es resistente a otros agentes quimioterapéuticos.

En otras realizaciones, el ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y Ara-C se administran en combinación con otro fármaco (es decir, un “segundo agente activo”) u otra terapia para tratar, gestionar o prevenir el cáncer. Los segundos agentes activos incluyen moléculas pequeñas y moléculas grandes (por ejemplo, proteínas y anticuerpos), cuyos ejemplos se proporcionan en la presente, así como células pluripotenciales o sangre umbilical. Los métodos o las terapias que pueden emplearse en combinación con la administración de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y Ara-C incluyen, pero no se limitan a cirugía, transfusiones de sangre, inmunoterapia, terapia biológica, terapia de radiación, y otras terapias no basadas en fármacos que se emplean en la actualidad para tratar, prevenir o gestionar el cáncer.

En una realización, la terapia de combinación comprende administrar el ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y Ara-C. Las dosis y los regímenes de dosificación específicos para estas y otras combinaciones se proporcionan a continuación.

En la presente también se describen composiciones farmacéuticas (por ejemplo, formas de dosificación unitaria individuales) que pueden emplearse en los métodos descritos en la presente. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden el ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y Ara-C.

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, todos los términos y expresiones técnicos y científicos empleados en la presente tienen el mismo significado que el que entienden habitualmente los expertos en la técnica. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término de la presente, prevalecerá la que aparece en esta sección, a menos que se indique lo contrario.

Tal como se emplea en la presente, el ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico enantioméricamente puro está sustancialmente exento de ácido (-)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico (es decir, está en exceso enantiomérico). En otras palabras, la forma “(+)” del ácido 1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico está sustancialmente exenta de la forma “(-)” del compuesto y, así, está en exceso enantiomérico de la forma “(-)”. La expresión “enantioméricamente puro” o “enantiómero puro” indica que el compuesto comprende más del 75% en peso, más del 80% en peso, más del 85% en peso, más del 90% en peso, más del 91% en peso, más del 92% en peso, más del 93% en peso, más del 94% en peso, más del 95% en peso, más del 96% en peso, o más del 97% en peso del enantiómero.

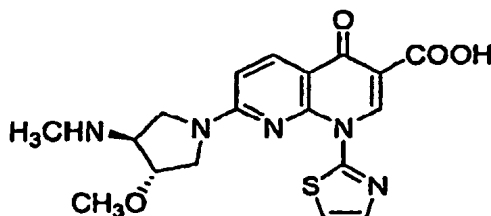
Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, la expresión “ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico enantioméricamente puro” se refiere al menos a aproximadamente 80% en peso de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-

- (metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y como máximo aproximadamente 20% en peso de ácido (-)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico, al menos aproximadamente 90% en peso de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y como máximo aproximadamente 10% en peso del (-)-enantiómero, al menos aproximadamente 95% en peso de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y como máximo aproximadamente 5% en peso del (-)-enantiómero, al menos aproximadamente 97% en peso de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y como máximo aproximadamente 3% en peso del (-)-enantiómero.
- 5 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren a aliviar o reducir la gravedad de un síntoma asociado con la enfermedad o el trastorno que se está tratando.
- El término “prevención” incluye la inhibición de un síntoma de la enfermedad o el trastorno concreto. En algunas realizaciones, los pacientes con historia familiar de cáncer o leucemia son candidatos para los regímenes preventivos. En general, el término “prevención” se refiere a la administración del fármaco antes de la aparición de los síntomas, en particular a pacientes en riesgo de padecer cáncer, y en particular leucemia.
- 15 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término “gestionar” incluye prevenir la recurrencia de una enfermedad o un trastorno concreto en un paciente que lo ha padecido, alargar el tiempo que se mantiene en remisión un paciente que ha padecido la enfermedad o el trastorno, reducir las tasas de mortalidad de los pacientes y/o mantener la reducción en la gravedad o la desaparición de un síntoma asociado con la enfermedad o el trastorno que se está gestionando.
- 20 Tal como se emplea en la presente, un “sujeto” es un animal, generalmente un mamífero, que incluye un ser humano, tal como un paciente humano.
- 25 Tal como se emplea en la presente, una “malignidad hematológica” se refiere a un cáncer de los sistemas formadores de sangre e inmunológico del cuerpo (la médula ósea y los tejidos linfáticos). Estos cánceres incluyen leucemias, linfomas (linfoma no hodgkiniano), enfermedad de Hodgkin (denominada también linfoma de Hodgkin) y mieloma.
- El término “leucemia” se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos formadores de sangre. Las leucemias incluyen, pero no se limitan a leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogenosa aguda, y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede estar en recaída, ser refractaria o resistente a una terapia convencional.
- 30 El término “en recaída” se refiere a una situación en la que los pacientes que han experimentado una remisión de la leucemia después de la terapia vuelven a presentar células de leucemia en la médula ósea y una disminución en las células sanguíneas normales.
- 35 La expresión “refractario o resistente” se refiere a una circunstancia en la que los pacientes, incluso después de un tratamiento intensivo, presentan células de leucemia residuales en su médula ósea.
- Tal como se emplea en la presente, la “leucemia promielocítica” o “leucemia promielocítica aguda” se refiere a una malignidad de la médula ósea en la que existe una deficiencia en células sanguíneas maduras en la línea mieloide de células, y un exceso de células inmaduras denominadas promielocitos. Habitualmente se caracteriza por un intercambio de regiones de los cromosomas 15 y 17.
- 40 Tal como se emplea en la presente, la “leucemia linfocítica aguda (ALL)”, también denominada “leucemia linfoblástica aguda”, se refiere a una enfermedad maligna provocada por el crecimiento y el desarrollo anómalos de leucocitos no granulares tempranos, o linfocitos.
- 45 Tal como se emplea en la presente, la “leucemia de células T” se refiere a una enfermedad en la que ciertas células del sistema linfóide, denominadas linfocitos T o células T, son malignas. Las células T son leucocitos que normalmente pueden atacar a las células infectadas con virus, a células extrañas y a células cancerosas, y producen sustancias que regulan la respuesta inmunológica.
- Tal como se emplea en la presente, el IC₅₀ se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de ensayo concreto que logra una inhibición del 50% de la respuesta máxima en un ensayo que mide dicha respuesta.
- 50 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” incluye, pero no se limita a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos proporcionados en la presente. Bajo ciertas condiciones ácidas, el compuesto puede formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden emplearse para preparar sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son los que forman sales que comprenden
- 55

- aniones farmacológicamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, bromuro, yoduro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidroxinaftoato, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, muscato, napsilato, nitrato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, trietoduro y pamoato. Bajo ciertas condiciones básicas, el compuesto puede formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos no limitantes de dichas sales incluyen sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos y, en particular, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, cinc, potasio y hierro.
- 5 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término “hidrato” significa un compuesto proporcionado en la presente, o una de sus sales, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por medio de fuerzas intermoleculares no covalentes.
- Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término “solvato” significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente con un compuesto proporcionado en la presente. El término “solvato” incluye hidratos (por ejemplo, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).
- 15 Tal como se emplean en la presente y a menos que se indique lo contrario, las expresiones “cantidad terapéuticamente eficaz” y “cantidad eficaz” de un compuesto se refieren a una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento, la prevención y/o la gestión de una enfermedad, para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno que se va a tratar. Las expresiones “cantidad terapéuticamente eficaz” y “cantidad eficaz” pueden incluir una cantidad que mejora la terapia global, que reduzca o evite los síntomas o causas de la enfermedad o el trastorno, o que potencie la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.
- 20 El término “coadministración” y la expresión “en combinación con” incluyen la administración de dos agentes terapéuticos (por ejemplo, SNS-595 y otros agente anticáncer) de modo simultáneo, concomitante o secuencial, sin límites de tiempo específicos. En una realización, ambos agentes están presentes en la célula o en el cuerpo del paciente al mismo tiempo o ejercen su efecto biológico o terapéutico al mismo tiempo. En una realización, los dos agentes terapéuticos están en la misma composición o forma de dosificación unitaria. En otra realización, los dos agentes terapéuticos están en composiciones separadas o formas de dosificación unitaria.
- 25 La expresión “el agente de cuidados de apoyo” se refiere a cualquier sustancia que trate, prevenga o gestione un efecto adverso que surja del tratamiento con SNS-595.
- La expresión “terapia biológica” se refiere a la administración de productos terapéuticos biológicos, tales como sangre umbilical, células pluripotenciales, factores del crecimiento y similares.
- 30 El término “aproximadamente”, tal como se emplea en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un valor que no es mayor que 10% por encima o por debajo del valor que modifica dicho término. Por ejemplo, la expresión “aproximadamente 10 mg/m²” significa un intervalo de 9 mg/m² a 11 mg/m².

SNS-595

- El compuesto para su uso en los métodos, que incluyen la terapia de combinación, y las composiciones proporcionadas en la presente es el ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico enantioméricamente puro, que también se conoce como SNS-595 o AG-7352. El SNS-595 tiene la siguiente estructura química:
- 40



En ciertas realizaciones, se emplean las sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos, los hidratos o los profármacos de SNS-595 en los métodos y las composiciones proporcionados en la presente.

- El SNS-595 puede prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, según el procedimiento de preparación del ejemplo C-1 de la patente de EEUU n.º 5.817.669, titulada "Compuesto, procesos para su preparación y agentes antitumorales", expedida el 6 de octubre de 1998, y en la solicitud de patente japonesa n.º Hei 10-173986, de Chikugi *et al.* Se describen ciertos ejemplos de composiciones farmacéuticas que
- 45

comprenden SNS-595 y de métodos que las emplean en las solicitudes de patente de EEUU publicadas n.^{os} 2005/0203120; 2005/0215583, 2006/0025437, 2006/0063795 y 2006/0247267.

Segundos agentes activos

5 En las combinaciones y las composiciones descritas en la presente, SNS-595 y Ara-c pueden utilizarse o combinarse con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos compuestos activos"). Sin pretender limitación alguna por la teoría, se cree que ciertas combinaciones actúan de modo sinérgico en el tratamiento de tipos concretos de leucemias. Los métodos también incluyen el uso de SNS-595 y Ara-C de una manera para aliviar, reducir o evitar los efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos. También se describen
10 métodos, en los que se emplean los segundos agentes activos de una manera para aliviar, reducir o evitar efectos adversos o no deseados asociados con SNS-595 y/o Ara-C, que incluyen la toxicidad limitante de la dosis.

Pueden utilizarse uno o más segundos ingredientes o agentes activos junto con SNS-595 y Ara-C en los métodos y las composiciones descritos en la presente. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (por ejemplo, proteínas) o moléculas pequeñas (por ejemplo, moléculas orgánicas, organometálicas o inorgánicas sintéticas).

15 Los ejemplos de agentes activos de moléculas grandes incluyen, pero no se limitan a factores del crecimiento hematopoyéticos, citoquinas y anticuerpos monoclonales y policlonales, en particular anticuerpos terapéuticos contra antígenos del cáncer. Los agentes activos de molécula grande típicos son moléculas biológicas, tales como proteínas naturales, sintéticas o recombinantes. Las proteínas que son particularmente útiles en los métodos y las composiciones descritos en la presente incluyen proteínas que estimulan la supervivencia y/o la proliferación de
20 células precursoras hematopoyéticas y células poyéticas inmunológicamente activas *in vitro* o *in vivo*. Otras proteínas útiles estimulan la división y la diferenciación de progenitores eritroides comprometidos en células *in vitro* o *in vivo*. Las proteínas concretas incluyen, pero no se limitan a interleuquinas, tales como IL-2 (que incluyen IL-II recombinante ("rIL2") e IL-2 de la viruela del canario), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1a, e interferón gamma-1b; GM-CSF y GM-CSF; y EPO.
25

Las proteínas concretas que pueden utilizarse en los métodos y las composiciones incluyen, pero no se limitan a filgrastim, que se comercializa en EEUU con el nombre comercial Neupogen® (Amgen, Thousand Oaks, CA); sargramostim, que se comercializa en EEUU con el nombre comercial Leukine® (Immunex, Seattle, WA); y EPO recombinante, que se comercializa en EEUU con el nombre comercial Epogen® (Amgen, Thousand Oaks, CA).

30 Las formas mutadas y recombinantes de GM-CSF pueden prepararse como se describe en las patentes de EEUU n.^{os} 5.391.485; 5.393.870; y 5.229.496. Las formas mutadas y recombinantes de G-CSF pueden prepararse como se describe en las patentes de EEUU n.^{os} 4.810.643; 4.999.291; 5.528.823; y 5.580.755.

También se describen proteínas nativas, naturales y recombinantes para su uso en combinación con SNS-595. También se incluyen los mutantes y derivados (por ejemplo, formas modificadas) de proteínas naturales que
35 muestren, *in vivo*, al menos parte de la actividad farmacológica de las proteínas en las que se basan. Los ejemplos de mutantes incluyen, pero no se limitan a proteínas que presentan uno o más restos aminoácidos que se diferencian de los correspondientes restos en las formas naturales de las proteínas. El término "mutante" también incluye las proteínas que carecen de los restos carbohidratos que normalmente están presentes en sus formas naturales (por ejemplo, formas no glicosiladas). Los ejemplos de derivados incluyen, pero no se limitan a derivados pegilados y proteínas de fusión, tales como las proteínas formadas por la fusión de IgG1 o IgG3 con la proteína o la porción activa de la proteína de interés. Véase, por ejemplo, Penichet, M. L. y Morrison, S. L., J. Immunol. Methods, 248:91-101 (2001).
40

Los anticuepos que pueden utilizarse en combinación con SNS-595 incluyen anticuerpos monoclonales y policlonales. Los ejemplos de anticuerpos incluyen, pero no se limitan a trastuzumab (Herceptin®), rituximab (Rituxan®), bevacizumab (Avastin®), pertuzumab (Omnitarg®), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®), y G250. El SNS-595 también puede combinarse o utilizarse en combinación con anticuerpos anti-TNF- α y/o anticuerpos anti-EGFR, tales como, por ejemplo, Erbitux® o panitumumab.
45

Los agentes activos de molécula grande pueden administrarse en forma de vacunas anticáncer. Por ejemplo, pueden utilizarse vacunas que segreguen o que provoquen la secreción de citoquinas, tales como IL-2, G-CSF, y GM-CSF, en los métodos y las composiciones farmacéuticas proporcionados. Véase, por ejemplo, Emens, L. A., et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 3(1):77-84 (2001).
50

También pueden utilizarse segundos agentes activos que son moléculas pequeñas para aliviar los efectos adversos asociados con la administración de SNS-595. Sin embargo, al igual que algunas moléculas grandes, se cree que muchas son capaces de proporcionar un efecto sinérgico cuando se administran con SNS-595 (por ejemplo, antes, después o de modo simultáneo). Los ejemplos de segundos agentes activos de molécula pequeña incluyen, pero no se limitan a agentes anticáncer, antibióticos, agentes inmunosupresores y esteroides.
55

Los ejemplos de agentes anticáncer que se pueden utilizar en los métodos o las composiciones descritos en la

- presente incluyen, pero no se limitan a acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sodio; bropirimina; busulfano; cactinomicina;
- 5 calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carrubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib (inhibidor de COX-2); clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; Ara-C; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquna; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina;
- 10 elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato sodio; etanidazol; etopósido; etopósido fosfato; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiaurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofofina; ioplatino; irinotecano; clorhidrato de irinotecano; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol;
- 15 lomometrexol sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomina; pentamustina; sulfato de peplomina; perfosfamida; pipobromano;
- 20 piposulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazena; esparfosato sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalano sodio; taxótero; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina;
- 25 tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; triciribina fosfato; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorrubicina.
- 30 Otros fármacos anticáncer que se pueden incluir dentro de los métodos y las composiciones descritos en la presente incluyen, pero no se limitan a 20-epi-1,25-dihidroxitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética antidorsalizante-1; antiandrógeno, carcinoma
- 35 prostático; antiestrógeno; antineoplastona; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrona; azatocina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastato; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosoprina; derivados de beta-lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breffato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotril; calfofina C; derivados de campototecina; capecitabina; carboxamidaminotriazol; carboxamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalinsulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina;
- 40 conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatino; cipemicina; Ara-C ocfosfato; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshiddididmna B; deslorelinea; dexametasona; dextifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquna; hexametilbisacetamida; hipericina; ácido ibandronico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastato; imatinib (por ejemplo, Gleevec®); imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor del crecimiento de tipo insulínico-1; agonistas del interferón; interferones; interleuquinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstimo; sulfato de lentinano; leptolestatina;
- 45 letrozol; factor inhibidor de la leucemia; alfa-interferón de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorrelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lomexetrol; lonidamina; losoxantrona; loxorribina; lurtotecano; tefafirina de lutecio; lisoflilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastato; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la metaloproteína de matriz; menogarilo; merbarona; meterrelina;
- 50 metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostimo; mitoguazona; mitolactol;
- 55 metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostimo; mitoguazona; mitolactol;
- 60 metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostimo; mitoguazona; mitolactol;
- 65 metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostimo; mitoguazona; mitolactol;

análogos de mitomicina; mitonafida; factor del crecimiento de fibroblastos de mitoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostimo; Erbitux, gondotrofina coriónica humana; monofosforil lípido A+sk de la pared celular de miobacterias; mopidamol; agente anticáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituídas; nafarelina; nagrestipo; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstimo; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitulina; oblimerseno (Genasense®); O⁶-bencilguanina; octreótido; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrona; oracina; inductor de citoquina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosano polisulfato sodio; pentoestatina; pentrozol; perflubrona; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritreximo; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sodio; porfiomicina; prednisona; propil-bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasomas; modulador inmunológico basado en la proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C microalgales; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietilano-hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrona; inhibidores de la ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcotitol A; sargramostimo; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos sentidos; inhibidores de la transducción de señales; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a la somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplonopentina; espongiostatina 1; escualamina; estipiamicina; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalano sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazolina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; etiletiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; tricitribina; trimetrexato; triptorrelina; tropisetrona; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor del crecimiento derivado de seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalámero de zinostatina.

Los segundos agentes activos específicos particularmente útiles en los métodos o las composiciones descritos en la presente incluyen, pero no se limitan a rituximab, oblimerseno (Genasense®), remicada, docetaxel, celecoxib, melfalano, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecano, metotrexato, Arisa®, taxol, taxótero, fluorouracilo, leucovorina, irinotecano, xeloda, CPT-11, interferón-alfa, interferón-alfa pegilado (por ejemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, Ara-C, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biacina, busulfano, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, estramustina sodio fosfato (Emcyt®), sulindaco, y etopósido.

En ciertas realizaciones, el segundo agente activo es etopósido, daunomicina, actinomicina D, mitomicina C, cisplatino, carboplatino, premetrexed, metotrexato, 5-Fu, wortmanina, geldanamicina, gemcitabina o sus combinaciones.

En ciertas realizaciones, el segundo agente activo es un nucleósido antileucémico, tal como decitabina y/o troxacitabina.

En ciertas realizaciones de los métodos descritos en la presente, el uso de un segundo agente activo en combinación con SNS-595 y Ara-C puede modificarse o retrasarse durante la administración o muy poco después de la administración de SNS-595, según consideren apropiado los expertos en la técnica. En ciertas realizaciones, los sujetos a los que se les administra SNS-595 y Ara-C en combinación con otras terapias pueden recibir cuidados de apoyo, que incluyen antieméticos, factores del crecimiento mieloide, y transfusiones de plaquetas, cuando sea apropiado. En algunas realizaciones, los sujetos a los que se les administra SNS-595 pueden recibir un factor del crecimiento como segundo agente activo, según el criterio de los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, se proporciona la administración de SNS-595 y Ara-C en combinación con eritropoyetina o darbepoyetina (Aranesp). En ciertas realizaciones, la administración de eritropoyetina o darbepoyetina se retrasa durante la administración de SNS-595 y Ara-C. En ciertas realizaciones, la eritropoyetina o la darbepoyetina se administran durante la administración de SNS-595, por ejemplo, cuando el sujeto presenta anemia o anemia severa. En algunas realizaciones, la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) profiláctico; sargramostimo (Leukine®), molgramostimo (Leukomax) o factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF); filgrastimo (Neupogen®), pegfilgrastimo (Neulasta®), se retrasa durante una o más administraciones de SNS-595. En ciertas realizaciones, se proporcionan administraciones del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) profiláctico; sargramostimo (Leukine®), molgramostimo, (Leukomax) o factor estimulante de

colonias de granulocitos (G-CSF); filgrastimo (Neupogen®), pegfilgrastimo (Neulasta®) se permiten después de la administración de SNS-595, por ejemplo, en un sujeto que sufre neutropenia o neutropenia recurrente. En ciertas realizaciones, se proporciona la administración de un factor del crecimiento mieloide en combinación con SNS-595, por ejemplo, en un sujeto con graves complicaciones neutropénicas, tales como infección de tejidos, síndrome séptico, o infección fúngica, o según el criterio de los expertos en la técnica.

En ciertas realizaciones, se proporciona la administración de SNS-595 en combinación con uno o más de los siguientes: alopurinol oral, rasburicasa, leucaféresis (por ejemplo, administrada hasta 72 horas después del primer tratamiento de una inyección de SNS-595), y cualquier otra medicación que los expertos en la técnica consideren apropiada.

10 El uso combinado de la invención en métodos de tratamiento y prevención

Los métodos descritos en la presente incluyen tratar, prevenir o gestionar diversos tipos de leucemias en un sujeto, tal como leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielocítica crónica (CML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielogenosa aguda (AML), y leucemia mieloblástica aguda (AML). En ciertas realizaciones, los métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico (SNS-595) enantioméricamente puro y Ara-C. En algunas realizaciones, los métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de SNS-595 y Ara-C en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente activo. En algunas realizaciones, el segundo agente activo es un anticuerpo terapéutico contra un antígeno del cáncer, un factor del crecimiento hematopoyético, una citoquina, un agente anticáncer, un antibiótico, un inhibidor de Cox-2, un agente inmunomodulador, un agente inmunosupresor, un corticoesteroide o uno de sus mutantes o derivados farmacológicamente activos. En otras realizaciones, el segundo agente activo es un agente alquilante, un antibiótico antineoplásico, un antimetabolito, un complejo de coordinación de platino, un inhibidor de la topoisomerasa II, o radiación. En otras realizaciones, el segundo agente activo es etopósido, daunomicina, actinomicina D, mitomicina C, cisplatino, carboplatino, premetrexed, metotrexato, 5-Fu, wortmanina, geldanamicina, gemcitabina o sus combinaciones.

En algunas realizaciones, la invención proporcionada en la presente incluyen tratar, prevenir o gestionar la leucemia mielogenosa (AML), que incluye, pero no se limita a AML indiferenciada (M0), leucemia mieloblástica (M1), leucemia mieloblástica (M2), leucemia promielocítica (M3 o variante de M3 [M3V]), leucemia mielomonocítica (M4 o variante de M4 con eosinofilia [M4E]), leucemia monocítica (M5), eritroleucemia (M6) y leucemia megacarioblástica (M7). En una realización, la leucemia mielogenosa aguda es AML indiferenciada (M0). En una realización, la leucemia mielogenosa aguda es la leucemia mieloblástica (M1). En una realización, la leucemia mielogenosa aguda es la leucemia mieloblástica (M2). En una realización, la leucemia mielogenosa aguda es la leucemia promielocítica (M3 o variante de M3 [M3V]). En una realización, la leucemia mielogenosa aguda es la leucemia mielomonocítica (M4 o variante de M4 con eosinofilia [M4E]). En una realización, la leucemia mielogenosa aguda es la leucemia monocítica (M5). En una realización, la leucemia mielogenosa aguda es la eritroleucemia (M6). En una realización, la leucemia mielogenosa aguda es la leucemia megacarioblástica (M7). Así, los métodos para tratar, prevenir o gestionar la leucemia mielogenosa aguda en un sujeto comprenden la etapa de administrar al sujeto una cantidad de SNS-595 y Ara-C que es eficaz para tratar, prevenir o gestionar la leucemia mielogenosa aguda sola o en combinación. En algunas realizaciones, los métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto SNS-595 y Ara-C en combinación con un segundo agente activo en cantidades que son eficaces para tratar, prevenir o gestionar la leucemia mielogenosa aguda.

Los métodos que también se describen en la presente incluyen tratar, prevenir o gestionar la leucemia linfocítica aguda (ALL) en un sujeto. Por ejemplo, la leucemia linfocítica aguda incluye una leucemia que se origina en las células blásticas de la médula ósea (células B), timo (células T) y nódulos linfáticos. La leucemia linfocítica aguda puede clasificarse según el esquema de clasificación morfológico francés-estadounidense-británico (FAB) como: L1, linfoblastos con aspecto maduro (células T o precélulas B); L2, linfoblastos inmaduros y pleomórficos (de diversas formas) (células T o precélulas B); y L3, linfoblastos (células B o células de Purkinje), o la leucemia linfocítica aguda se origina en las células blásticas de la médula ósea (células B), o la leucemia linfocítica aguda se origina en el timo (células T), o la leucemia linfocítica aguda se origina en los nódulos linfáticos, o la leucemia linfocítica aguda es de tipo L1 que se caracteriza por linfoblastos con aspecto maduro (células T o precélulas B), o la leucemia linfocítica aguda es de tipo L2 que se caracteriza por linfoblastos inmaduros y pleomórficos (de diversas formas) (células T o precélulas B), o la leucemia linfocítica aguda es de tipo L3 que se caracteriza por linfoblastos (células B o células de Purkinje), o la leucemia linfocítica aguda es una leucemia de células T, o la leucemia de células T es una leucemia de células T periféricas, o la leucemia de células T es una leucemia linfoblástica de células T, o la leucemia de células T es una leucemia de células T cutáneas, o la leucemia de células T es una leucemia de células T en adultos. Por tanto, los métodos para tratar, prevenir o gestionar la leucemia linfocítica aguda en un sujeto comprenden la etapa de administrar al sujeto una cantidad de SNS-595 que es eficaz para tratar, prevenir o gestionar la leucemia linfocítica aguda sola o en combinación con un segundo agente activo. Los métodos pueden comprender la etapa de administrar al sujeto SNS-595 en combinación con un segundo agente activo en cantidades que son eficaces para tratar, prevenir o gestionar la leucemia linfocítica aguda. El segundo agente activo es citarabina (Ara-C).

Los métodos descritos en la presente incluyen tratar, prevenir o gestionar la leucemia mielogenosa crónica (CML) en un sujeto. Los métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto una cantidad de SNS-595 eficaz para tratar, prevenir o gestionar la leucemia mielogenosa crónica. Los métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto SNS-595 en combinación con un segundo agente activo en cantidades que son eficaces para tratar, prevenir o gestionar la leucemia mielogenosa crónica. Por ejemplo, el segundo agente activo es citarabina (Ara-C).

Los métodos descritos en la presente incluyen tratar, prevenir o gestionar la leucemia linfocítica crónica (CLL) en un sujeto. Los métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto una cantidad de SNS-595 eficaz para tratar, prevenir o gestionar la leucemia linfocítica crónica. Los métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto SNS-595 en combinación con un segundo agente activo en cantidades que son eficaces para tratar, prevenir o gestionar la leucemia linfocítica crónica. Por ejemplo, el segundo agente activo es citarabina (Ara-C).

Sujetos

En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un primate no humano. En realizaciones concretas, el sujeto es un ser humano. El sujeto puede ser un sujeto macho o hembra.

Los sujetos particularmente útiles incluyen pacientes con cáncer humanos, por ejemplo, aquellos a los que se les ha diagnosticado una leucemia mielogenosa aguda. En ciertas realizaciones, el sujeto no ha sido diagnosticado con una leucemia promielocítica aguda.

En algunas realizaciones, el sujeto posee una población blástica mayor que la normal. En algunas realizaciones, el sujeto posee una población blástica de al menos 10%. En algunas realizaciones, el sujeto posee una población blástica de entre 10% y 15%. En algunas realizaciones, el sujeto posee una población blástica de al menos 15%. En algunas realizaciones, el sujeto posee una población blástica de entre 15% y 20%. En algunas realizaciones, el sujeto posee una población blástica de al menos 20%. En algunas realizaciones, el sujeto posee una población blástica de aproximadamente 10-15%, aproximadamente 15-20%, o aproximadamente 20-25%. En algunas realizaciones, el sujeto posee una población blástica menor que 10%. En el contexto de los métodos descritos en la presente, los sujetos útiles que tienen una población blástica menor que 10% incluyen los sujetos que, por cualquier razón según el criterio de los expertos en la técnica, necesitan un tratamiento con SNS-595 y Ara-C, solos o en combinación con un segundo agente activo.

En algunas realizaciones, el sujeto se trata basándose en la puntuación del estado de actuación del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de los sujetos para la leucemia. El estado de actuación de ECOG puede puntuarse en una escala de 0 a 5, siendo 0 asintomático; 1 indica sintomático pero completamente ambulante; 2 indica sintomático y <50% acostado durante el día; 3 indica sintomático y >50% acostado, pero no postrado permanentemente; 4 indica postrado permanentemente; y 5 indica la muerte. En algunas realizaciones, el sujeto presenta una puntuación de estado de actuación de ECOG de 0 o 1. En algunas realizaciones, el sujeto presenta una puntuación de estado de actuación de ECOG de 0. En algunas realizaciones, el sujeto presenta una puntuación de estado de actuación de ECOG de 1. En algunas realizaciones, el sujeto presenta una puntuación de estado de actuación de ECOG de 2.

En ciertas realizaciones, la invención proporcionada en la presente incluye el tratamiento de sujetos que no han sido previamente tratados para la leucemia. En algunas realizaciones, el sujeto no se ha sometido a un trasplante de médula ósea alogeneico. En algunas realizaciones, el sujeto no se ha sometido a un trasplante de células pluripotenciales. En algunas realizaciones, el sujeto no ha recibido un tratamiento con hidroxiurea. En algunas realizaciones, el sujeto no ha sido tratado con ningún producto de investigación para la leucemia. En algunas realizaciones, el sujeto no ha sido tratado con glucocorticoides sistémicos.

En otras realizaciones, la invención incluye tratar sujetos que han sido previamente tratados o que están siendo tratados en el momento presente para la leucemia. Por ejemplo, el sujeto puede haber sido previamente tratado o está siendo tratado en el momento presente con un régimen de tratamiento convencional para la leucemia. El sujeto puede haber sido tratado con cualquier régimen de tratamiento para la leucemia convencional conocido por los expertos en la técnica. En ciertas realizaciones, el sujeto ha sido tratado previamente con al menos un régimen de AML de consolidación o inducción/reinducción. En algunas realizaciones, el sujeto ha sufrido un trasplante de médula ósea autólogo o un trasplante de células pluripotenciales como parte de un régimen de consolidación. En algunas realizaciones, el trasplante de médula ósea o de células pluripotenciales se produjo al menos 3 meses antes del tratamiento según los métodos proporcionados en la presente. En algunas realizaciones, el sujeto se ha sometido a un tratamiento con hidroxiurea. En algunas realizaciones, el tratamiento con hidroxiurea se produjo no más tarde que 24 horas antes del tratamiento según los métodos proporcionados en la presente. En algunas realizaciones, el sujeto se ha sometido a una terapia de inducción o consolidación previa con citarabina (Ara-C). En algunas realizaciones, el sujeto se ha sometido a un tratamiento con glucocorticoesteroides sistémicos. En algunas realizaciones, el tratamiento con glucocorticoesteroides se produjo no más tarde que 24 horas antes del tratamiento según los métodos descritos en la presente. En otras realizaciones, los métodos incluyen tratar sujetos que previamente han sido tratados para el cáncer, pero que no responden a las terapias convencionales.

En algunas realizaciones, el sujeto no se ha sometido previamente a un tratamiento con SNS-595. En algunas

realizaciones, el sujeto no se ha sometido previamente a un tratamiento con Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto no se ha sometido previamente a un tratamiento con SNS-595 en combinación con un segundo agente activo. En algunas realizaciones, el sujeto no se ha sometido previamente a un tratamiento con SNS-595 en combinación con Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se ha sometido previamente a un tratamiento con SNS-595. En algunas realizaciones, el sujeto se ha sometido previamente a un tratamiento con Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto no se ha sometido previamente a un tratamiento con SNS-595 en combinación con un segundo agente activo. En algunas realizaciones, el sujeto se ha sometido previamente a un tratamiento con SNS-595 en combinación con Ara-C.

En algunas realizaciones, la invención incluye tratar sujetos que presentan una leucemia en recaída o refractaria. En algunas realizaciones, el sujeto se ha diagnosticado con un subtipo de AML en recaída o refractaria, según define la Organización Mundial de la Salud (OMS). Una enfermedad en recaída o refractaria puede ser una AML de novo o una AML secundaria, por ejemplo, una AML relacionada con la terapia (t-AML).

En la presente también se describe el tratamiento de leucemias resistentes a fármacos, tales como la leucemia mielogenosa crónica (CML). Así, el tratamiento con SNS-595 puede proporcionar una alternativa para pacientes que no responden a otros métodos de tratamiento. En la presente también se describen otros métodos de tratamiento con Gleevec® (mesilato de imatinib). En la presente también se describen métodos para el tratamiento de la leucemia mielogenosa crónica positiva al cromosoma Filadelfia (Ph+CML). En la presente también se describen métodos para el tratamiento de la leucemia mielogenosa crónica positiva al cromosoma Filadelfia (Ph+CML) resistente a Gleevec® (mesilato de imatinib).

También se incluye la combinación de la invención para su uso en métodos para tratar un sujeto independientemente de la edad del sujeto, aunque algunas enfermedades o trastornos son más habituales en ciertos grupos de edad. En algunas realizaciones, el sujeto tiene al menos 18 años. En algunas realizaciones, el sujeto es mayor de 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 o 70 años. En otras realizaciones, el sujeto es menor de 65 años. En algunas realizaciones, el sujeto es menor de 18 años. En algunas realizaciones, el sujeto es menor de 18, 15, 12, 10, 9, 8 o 7 años.

En algunas realizaciones, la invención puede emplearse en sujetos de al menos 50 años, aunque también podrían beneficiarse del método sujetos más jóvenes. En otras realizaciones, los sujetos tienen al menos 55, al menos 60, al menos 65, y al menos 70 años. En otra realización, los sujetos presentan una citogenética adversa. Una "citogenética adversa" se define como cualquier cariotipo no diploide, o 3 o más anomalías cromosómicas. En otra realización, los sujetos tienen al menos 60 años y presentan una citogenética adversa. En otra realización, los sujetos tienen 60-65 años y presentan una citogenética adversa. En otra realización, los sujetos tienen 65-70 años y presentan una citogenética adversa. En otra realización, a los sujetos de este párrafo se les administra una dosis baja de Ara-C, tal como se describió en la presente.

En ciertas realizaciones, el sujeto tratado no presenta una historia de infarto de miocardio dentro de tres meses del tratamiento según los métodos proporcionados en la presente. En algunas realizaciones, el sujeto no presenta una historia de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio dentro de tres meses del tratamiento según la invención proporcionado en la presente. En algunas realizaciones, el sujeto no ha sufrido un acontecimiento tromboembólico, que incluye una trombosis de venas profundas o una embolia pulmonar, dentro de 28 días del tratamiento según los métodos proporcionados en la presente. En otras realizaciones, el sujeto no ha padecido ni está padeciendo una coagulación intravascular diseminada incontrolada.

Debido a que los sujetos con cáncer presentan manifestaciones clínicas heterogéneas y diversos resultados clínicos, el tratamiento dado a un paciente puede variar dependiendo de su pronóstico. Los expertos en la técnica serán capaces de determinar con facilidad, sin experimentación innecesaria, los agentes secundarios, tipos de cirugía y tipos de terapias convencionales sin fármacos específicos que pueden utilizarse con eficacia para tratar a un individuo con cáncer.

Terapia de combinación con un segundo agente activo

En ciertas realizaciones, la invención proporcionada en la presente comprende administrar SNS-595 en combinación con Ara-C o también en combinación con una terapia de radiación, transfusiones de sangre o cirugía. La administración de SNS-595 y Ara-C a un paciente puede producirse de modo simultáneo o secuencial por la misma vía de administración o por vías diferentes. La idoneidad de una vía de administración concreta empleada para un agente activo concreto dependerá del propio agente activo (por ejemplo, si puede administrarse por vía oral sin descomponerse antes de entrar en la corriente sanguínea) y de la enfermedad que se está tratando. Los expertos en la técnica conocen las vías de administración recomendadas para los segundos agentes activos (véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56ª ed. 2002)).

En una realización, la Ara-C se administra por vía intravenosa o subcutánea y una o dos veces diarias en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.500 mg/m², de aproximadamente 5 a aproximadamente 1.500 mg/m², de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 375 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg.

El segundo agente activo Ara-C puede administrarse de modo simultáneo, fundamentalmente al mismo tiempo, o secuencialmente con SNS-595. Si la administración se realiza secuencialmente, el segundo agente activo puede administrarse antes o después de la administración de SNS-595. En algunas realizaciones, el segundo agente activo se administra antes de la administración de SNS-595. En algunas realizaciones, el segundo agente activo se administra de modo simultáneo con la administración de SNS-595. En algunas realizaciones, el segundo agente activo se administra después de la administración de SNS-595. No es necesario que el SNS-595 y el segundo agente activo se administren por medio del mismo vehículo. En algunas realizaciones, el segundo agente activo y SNS-595 se administran en vehículos diferentes. En realizaciones de los métodos descritos en la presente en las que la administración de SNS-595 y el segundo agente activo se realiza mediante una vía de administración intravenosa, no es necesario que la administración de cada componente de la combinación se administre en la misma línea IV. En algunas realizaciones, el SNS-595 se administra en una línea IV diferente que el segundo agente activo. El segundo agente activo puede administrarse una o más veces, y el número de administraciones de cada componente de la combinación puede ser idéntico o diferente. Además, no es necesario que el SNS-595 y el segundo agente activo se administren en el mismo sitio.

En la presente también se describen métodos para tratar, prevenir y/o gestionar trastornos hematológicos, que comprenden administrar SNS-595 junto con una terapia convencional (por ejemplo, antes, durante o después) que incluye, pero no se limita a cirugía, inmunoterapia, terapia biológica, terapia de radiación u otra terapia no basada en fármacos que se emplee en la actualidad para tratar, prevenir o gestionar el cáncer. Sin pretender limitación alguna por la teoría, se cree que el SNS-595 puede proporcionar efectos aditivos o sinérgicos cuando se administra concomitantemente con otra terapia anticáncer.

En una realización, el SNS-595 puede administrarse a una dosis de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg/m², o de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 mg/m².

En la técnica se conocen agentes de cuidados de apoyo; véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de EEUU n.º 2006/0025437.

En ciertas realizaciones, la dosificación en combinación de SNS-595 y Ara-C se emplea junto con agentes de cuidados de apoyo u otras terapias auxiliares. Aunque no se pretende limitación alguna por ninguna teoría de funcionamiento, se cree que SNS-595 y Ara-C pueden actuar de modo sinérgico en la invención proporcionada en la presente. A continuación se proporcionan ejemplos de programas de dosificación para la dosificación en combinación de SNS-595 y Ara-C.

Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación

La invención proporcionada en la presente emplea composiciones farmacéuticas que contienen SNS-595 y Ara-C y vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes o adyuvantes, o en combinación con otro ingrediente activo, tal como otro agente anticáncer. En la práctica clínica, el SNS-595 puede administrarse mediante cualquier vía convencional, que incluye, pero no se limita a la vía oral, parenteral, rectal o mediante inhalación (por ejemplo, en forma de aerosoles). En una realización, el SNS-595 se administra mediante una inyección IV.

Las composiciones para la administración parenteral pueden ser emulsiones o disoluciones estériles. Como disolvente o vehículo puede emplearse propilenglicol, un polietilenglicol, aceites vegetales, en particular aceite de oliva, o ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo, oleato de etilo. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, en particular agentes humectantes, isotonzantes, emulgentes, dispersantes y estabilizantes. La esterilización puede realizarse de varias formas, por ejemplo, utilizando un filtro bacteriológico, mediante radiación o mediante calentamiento. También pueden prepararse en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en el momento de uso en agua estéril o en cualquier otro medio estéril inyectable.

Las composiciones también pueden ser aerosoles. Para su uso en forma de aerosoles líquidos, las composiciones pueden ser disoluciones estériles estables o composiciones sólidas disueltas en el momento del uso en agua estéril apirógena, en disolución salina o en cualquier otro vehículo farmacéuticamente aceptable. Para su uso en forma de aerosoles secos previstos para la inhalación directamente, el principio activo se divide finamente y se combina con un vehículo o diluyente sólido hidrosoluble, por ejemplo, dextrano, manitol o lactosa.

Pueden utilizarse composiciones farmacéuticas para la preparación de formas de dosificación unitaria individuales. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación comprenden SNS-595 y uno o más excipientes.

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación también pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales. En la presente se describen ejemplos de ingredientes activos adicionales o segundos ingredientes activos opcionales.

En ciertas realizaciones, una composición descrita en la presente es una composición farmacéutica o una forma de dosificación unitaria individual. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria individuales proporcionadas en la presente comprenden una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de SNS-595, y generalmente uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante (por ejemplo, adyuvante de Freund (completo e incompleto), excipiente o portador con el

que se administra el compuesto terapéutico. Estos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, que incluyen los que tienen un origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. En ciertas realizaciones, el agua es un vehículo cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. También pueden emplearse

5

disoluciones salinas y disoluciones de glicerol y dextrosa acuosas como vehículos líquidos, en particular para disoluciones inyectables. Los ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005).

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son muy conocidos por los expertos en la técnica de la farmacia, y los ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada deshidratada, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. El hecho de que un excipiente concreto sea adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una diversidad de factores muy conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a la manera en la que la forma de dosificación se administre al sujeto y los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. La composición o forma de dosificación unitaria individual, si se desea, puede contener también pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulgentes, o agentes tamponantes del pH.

10

15

En la presente también se describen composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompone un ingrediente activo. Estos compuestos, que se denominan en la presente "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a antioxidantes, tales como ácido ascórbico, tampones del pH o tampones de sales.

20

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria individuales pueden tomar la forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, polvos y similares. Estas composiciones y formas de dosificación contendrán una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de un agente profiláctico o terapéutico, en ciertas realizaciones, en una forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo, para proporcionar la forma para la administración apropiada al sujeto. La formulación debe adecuarse al modo de administración. En una realización, las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación unitaria individuales son estériles y están una forma adecuada para la administración a un sujeto, tal como un sujeto mamífero, tal como un sujeto animal, o en particular, un sujeto humano.

25

Una composición farmacéutica descrita en la presente se formula para que sea compatible con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen, pero no se limitan a la vía parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intramuscular, subcutánea, por inhalación, intranasal, transdérmica, tópica, transmucósica, intratumoral, intrasinoval y rectal. En una realización específica, la composición se formula según procedimientos habituales como una composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, intranasal o tópica a seres humanos. En una realización, una composición farmacéutica se formula según procedimientos habituales para la administración subcutánea a seres humanos. Generalmente, las composiciones para la administración intravenosa son disoluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, la composición también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local, tal como lignocaína, para aliviar el dolor en el sitio de la inyección.

30

35

Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un sujeto; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un sujeto.

40

La composición, la forma y el tipo de las formas de dosificación descritas en la presente generalmente variarán dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento inicial de una enfermedad puede contener mayores cantidades de uno o más de los ingredientes activos que una forma de dosificación utilizada en el tratamiento de mantenimiento de la misma infección. De modo similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que una forma de dosificación oral empleada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Estos y otras maneras en las que las formas de dosificación específicas incluidas en la presente varían entre sí serán evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005).

45

50

En general, los ingredientes de las composiciones descritas en la presente se suministran por separado o mezclados juntos en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado sin agua en un recipiente sellado herméticamente, tal como una ampolla o un sobre, que indica la cantidad del agente activo. Cuando la composición se va a administrar mediante una infusión, esta pueden dispensarse con una botella de infusión que contiene disolución salina o agua de calidad farmacéutica estéril. Cuando la composición se va a administrar mediante inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua estéril para inyección o disolución salina, de modo que los ingredientes puedan mezclarse antes de la administración.

55

Las formas de dosificación típicas comprenden SNS-595 dentro del intervalo de aproximadamente 10, 12, 13,5, 15, 18, 19, 21, 24, 25, 27, 30, 38, 45, 50, 60, 63, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120 mg por vial.

Formas de dosificación parenteral

Las formas de dosificación parenteral pueden administrarse a los pacientes por medio de diversas vías que incluyen, pero no se limitan a subcutánea, intravenosa (que incluye una inyección en embolada), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración generalmente sortea las defensas naturales del paciente frente a los contaminantes, las formas de dosificación parenterales son preferiblemente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a disoluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

Los vehículos adecuados que pueden utilizarse para proporcionar formas de dosificación parenteral son muy conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a agua para inyección USP; vehículos acuosos, tales como (pero sin limitación) inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer lactada; vehículos miscibles en agua, tales como (pero sin limitación) alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos, tales como (pero sin limitación) aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

También pueden incorporarse compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en la presente en las formas de dosificación parenteral. Por ejemplo, puede emplearse ciclodextrina y sus derivados para aumentar la solubilidad de los ingredientes activos. Véase, por ejemplo, la patente de EEUU n.º 5.134.127.

Ejemplos de dosificaciones

En una realización, la invención para tratar, prevenir o gestionar cánceres proporcionada en la presente comprende administrar a un paciente SNS-595 y Ara-C, solos o en combinación con un segundo agente activo, basándose en la superficie específica corporal. Los cálculos de la superficie específica corporal pueden realizarse, por ejemplo, con la fórmula de Mosteller, en la que:

$$\text{BASA (m}^2\text{)} = \text{raíz cuadrada de } [(\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}) / 3600]$$

En una realización, el SNS-595 puede administrarse por vía oral o intravenosa, y en dosis diarias individuales o divididas en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 mg/m². Ciertas dosis ejemplares diarias incluyen aproximadamente 10, 12, 13,5, 15, 18, 19, 21, 24, 25, 27, 30, 38, 45, 50, 60, 63, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120 mg/m².

En otra realización, la dosis es aproximadamente 10 mg/m²-100 mg/m². En otra realización, la dosis es aproximadamente 30 mg/m²-75 mg/m². En otra realización, la dosis es aproximadamente 40 mg/m²-80 mg/m². En otra realización, la dosis es aproximadamente 50 mg/m²-90 mg/m². En otra realización, la dosis es aproximadamente 15 mg/m²-80 mg/m².

En otra realización, la dosis de SNS-595 es aproximadamente 20 mg/m²-30 mg/m². En otra realización, la dosis es aproximadamente 25 mg/m²-35 mg/m². En otra realización, la dosis es aproximadamente 40 mg/m²-50 mg/m². En otra realización, la dosis es aproximadamente 45 mg/m²-55 mg/m². En otra realización, la dosis es aproximadamente 50 mg/m²-60 mg/m². En otra realización, la dosis es aproximadamente 55 mg/m²-65 mg/m². En otra realización, la dosis es aproximadamente 60 mg/m²-70 mg/m². En otra realización, la dosis es aproximadamente 65 mg/m²-75 mg/m². En otra realización, la dosis es aproximadamente 70 mg/m²-80 mg/m². En otra realización, la dosis es aproximadamente 75 mg/m²-85 mg/m². En otra realización, la dosis es aproximadamente 80 mg/m²-90 mg/m². En otra realización, la dosis es aproximadamente 85 mg/m²-95 mg/m². En otra realización, la dosis es aproximadamente 90 mg/m²-100 mg/m². En otra realización, la dosis es aproximadamente 100 mg/m²-110 mg/m². En otra realización, la dosis es aproximadamente 110 mg/m²-120 mg/m².

En otra realización, la dosis es 10 mg/m², 11 mg/m², 12 mg/m², 13 mg/m², 14 mg/m², 15 mg/m², 16 mg/m², 17 mg/m², 18 mg/m², 19 mg/m², 20 mg/m², 21 mg/m², 22 mg/m², 23 mg/m², 24 mg/m², 25 mg/m², 26 mg/m², 27 mg/m², 28 mg/m², 29 mg/m², 30 mg/m², 31 mg/m², 32 mg/m², 33 mg/m², 34 mg/m², 35 mg/m², 36 mg/m², 37 mg/m², 38 mg/m², 39 mg/m², 40 mg/m², 41 mg/m², 42 mg/m², 43 mg/m², 44 mg/m², 45 mg/m², 46 mg/m², 47 mg/m², 48 mg/m², 49 mg/m², 50 mg/m².

La dosis administrada de SNS-595 puede administrarse como una dosis única (por ejemplo, una única inyección IV en embolada) o a lo largo de un periodo de 24 horas (por ejemplo, una infusión continua a lo largo del tiempo o unas dosis en embolada divididas a lo largo del tiempo), y se repite hasta que el paciente presente una estabilización o regresión de la enfermedad, o hasta que el paciente sufra un avance en la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La estabilización de la enfermedad o la ausencia de esta se determina mediante métodos conocidos en la técnica, tales como la evaluación de los síntomas del paciente, el examen físico, y otras modalidades de evaluación.

generalmente aceptadas.

La dosis administrada de SNS-595 puede expresarse en unidades distintas de mg/m^2 . Por ejemplo, la dosis puede expresarse como mg/kg . Los expertos en la técnica saben cómo convertir dosis de mg/m^2 en mg/kg sabiendo la altura o el peso de un sujeto, o ambos (véase, por ejemplo, www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Por ejemplo, una dosis de $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ - $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ para un ser humano de 65 kg es aproximadamente igual a $0,26 \text{ mg}/\text{kg}$ - $3,95 \text{ mg}/\text{kg}$. En otro ejemplo, una dosis de $15 \text{ mg}/\text{m}^2$ - $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ para un ser humano de 65 kg es aproximadamente igual a $0,39 \text{ mg}/\text{kg}$ - $2,11 \text{ mg}/\text{kg}$.

En ciertas realizaciones, el SNS-595 se administra cíclicamente a un paciente. La terapia cíclica implica la administración de un agente activo durante un periodo de tiempo, seguido de un descanso durante un periodo de tiempo, y repetir esta administración secuencial. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

En una realización, la invención proporcionada en la presente comprende: i) administrar una dosis de aproximadamente $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ - $120 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 a un mamífero; ii) esperar durante un periodo de al menos un día, durante el cual al mamífero no se le administra SNS-595; iii) administrar otra dosis de aproximadamente $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ - $120 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 al mamífero; y iv) repetir las etapas ii)-iii) una pluralidad de veces.

En una realización, la invención proporcionada en la presente comprende: i) administrar una dosis de aproximadamente $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ - $90 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 a un mamífero; ii) esperar durante un periodo de al menos un día, durante el cual al mamífero no se le administra SNS-595; iii) administrar otra dosis de aproximadamente $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ - $90 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 al mamífero; y iv) repetir las etapas ii)-iii) una pluralidad de veces.

En una realización, la invención proporcionada en la presente comprende: i) administrar una dosis de aproximadamente $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ - $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 a un mamífero; ii) esperar durante un periodo de al menos un día, durante el cual al mamífero no se le administra SNS-595; iii) administrar otra dosis de aproximadamente $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ - $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 al mamífero; y iv) repetir las etapas ii)-iii) una pluralidad de veces.

Ejemplos de dosificaciones: dosificación en combinación de SNS-595 y Ara-C

En ciertas realizaciones, la invención proporcionada en la presente comprende administrar SNS-595 en combinación con uno o más segundos agentes activos, siendo el segundo agente activo Ara-C. La Ara-C puede administrarse antes, al mismo tiempo o después que la administración de SNS-595. En algunas realizaciones, Ara-C puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa. En ciertas realizaciones, Ara-C se administra por vía subcutánea.

En ciertas realizaciones, Ara-C se administra por vía intravenosa. En una realización, la dosis de Ara-C es de aproximadamente $5 \text{ mg}/\text{m}^2$ a aproximadamente $1500 \text{ mg}/\text{m}^2$, de aproximadamente $5 \text{ mg}/\text{m}^2$ a aproximadamente $50 \text{ mg}/\text{m}^2$, de aproximadamente $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ a aproximadamente $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$, de $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $600 \text{ mg}/\text{m}^2$, y de $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $400 \text{ mg}/\text{m}^2$. En otra realización, la dosis de Ara-C es de aproximadamente $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $500 \text{ mg}/\text{m}^2$. En otra realización, la dosis de Ara-C es aproximadamente $200 \text{ mg}/\text{m}^2$, $300 \text{ mg}/\text{m}^2$, o $400 \text{ mg}/\text{m}^2$. En otra realización, la dosis de Ara-C es aproximadamente $400 \text{ mg}/\text{m}^2$. La Ara-C puede administrarse continuamente, mediante una inyección en embolada, o mediante inyecciones en embolada divididas a lo largo de un periodo de tiempo concreto tal como, por ejemplo, un día.

En otra realización, la dosis de Ara-C es aproximadamente $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ - $100 \text{ mg}/\text{m}^2$. En otra realización, la dosis de Ara-C es aproximadamente $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ - $150 \text{ mg}/\text{m}^2$. En otra realización, la dosis de Ara-C es aproximadamente $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ - $200 \text{ mg}/\text{m}^2$. En otra realización, la dosis de Ara-C es aproximadamente $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ - $250 \text{ mg}/\text{m}^2$. En otra realización, la dosis de Ara-C es aproximadamente $250 \text{ mg}/\text{m}^2$ - $300 \text{ mg}/\text{m}^2$. En otra realización, la dosis de Ara-C es aproximadamente $350 \text{ mg}/\text{m}^2$ - $400 \text{ mg}/\text{m}^2$. En otra realización, la dosis de Ara-C es aproximadamente $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ - $450 \text{ mg}/\text{m}^2$. En otra realización, la dosis de Ara-C es aproximadamente $450 \text{ mg}/\text{m}^2$ - $500 \text{ mg}/\text{m}^2$. En otra realización, la dosis de Ara-C es aproximadamente $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ - $550 \text{ mg}/\text{m}^2$. En otra realización, la dosis de Ara-C es aproximadamente $550 \text{ mg}/\text{m}^2$ - $600 \text{ mg}/\text{m}^2$.

En algunas realizaciones, el tratamiento de la leucemia en un sujeto que lo necesita con una combinación de SNS-595 y Ara-C comprende dosificar al sujeto con $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 y $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ de Ara-C; $18 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 y $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ de Ara-C; $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 y $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ de Ara-C; $45 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 y $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ de Ara-C; $63 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 y $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ de Ara-C; $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 y $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ de Ara-C; $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 y $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ de Ara-C; $90 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 y $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ de Ara-C; $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 y $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ de Ara-C; $110 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 y $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ de Ara-C; $120 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 y $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 y aproximadamente $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 y aproximadamente $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 y aproximadamente $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente $45 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 y aproximadamente $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 y aproximadamente $400 \text{ mg}/\text{m}^2$ de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ de SNS-595 y aproximadamente 400

mg/m² de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente 80 mg/m² de SNS-595 y aproximadamente 400 mg/m² de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente 90 mg/m² de SNS-595 y aproximadamente 400 mg/m² de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente 100 mg/m² de SNS-595 y aproximadamente 400 mg/m² de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente 110 mg/m² de SNS-595 y aproximadamente 400 mg/m² de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente 120 mg/m² de SNS-595 y aproximadamente 400 mg/m² de Ara-C.

En ciertas realizaciones, el sujeto se dosifica con 10 mg/m² de SNS-595 y 200 mg/m² de Ara-C; 18 mg/m² de SNS-595 y 200 mg/m² de Ara-C; 30 mg/m² de SNS-595 y 200 mg/m² de Ara-C; 45 mg/m² de SNS-595 y 200 mg/m² de Ara-C; 63 mg/m² de SNS-595 y 200 mg/m² de Ara-C; 70 mg/m² de SNS-595 y 200 mg/m² de Ara-C; 80 mg/m² de SNS-595 y 200 mg/m² de Ara-C; 90 mg/m² de SNS-595 y 200 mg/m² de Ara-C; 100 mg/m² de SNS-595 y 200 mg/m² de Ara-C; 110 mg/m² de SNS-595 y 200 mg/m² de Ara-C; 120 mg/m² de SNS-595 y 200 mg/m² de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente 10 mg/m² de SNS-595 y aproximadamente 200 mg/m² de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente 20 mg/m² de SNS-595 y aproximadamente 200 mg/m² de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente 30 mg/m² de SNS-595 y aproximadamente 200 mg/m² de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente 45 mg/m² de SNS-595 y aproximadamente 200 mg/m² de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente 60 mg/m² de SNS-595 y aproximadamente 200 mg/m² de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente 70 mg/m² de SNS-595 y aproximadamente 200 mg/m² de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente 80 mg/m² de SNS-595 y aproximadamente 200 mg/m² de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente 90 mg/m² de SNS-595 y aproximadamente 200 mg/m² de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente 100 mg/m² de SNS-595 y aproximadamente 200 mg/m² de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente 110 mg/m² de SNS-595 y aproximadamente 200 mg/m² de Ara-C. En algunas realizaciones, el sujeto se dosifica con aproximadamente 120 mg/m² de SNS-595 y aproximadamente 200 mg/m² de Ara-C.

En otras realizaciones, los ejemplos de dosificación en combinación de SNS-595 y Ara-C proporcionados en la presente comprenden la dosificación semanal total de SNS-595 y la dosificación diaria total de Ara-C, respectivamente. Por ejemplo, cuando un sujeto se trata mediante los métodos proporcionados en la presente con una dosis de combinación de aproximadamente 70 mg/m² de SNS-595 y aproximadamente 400 mg/m² de Ara-C, el sujeto se trata con una dosis semanal total de 70 mg/m² de SNS-595 y con una dosis diaria 400 mg/m² de Ara-C a lo largo de siete días.

En la presente también se describen métodos para tratar, prevenir o gestionar un trastorno hematológico en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar una dosificación total de 10 mg/m²-120 mg/m² de SNS-595, preferiblemente de 10-40 mg/m², en combinación con una dosis intravenosa continua de aproximadamente 50 mg/m²/día-600 mg/m²/día de Ara-C, preferiblemente 200 a 400 a lo largo de un periodo de 5 días, en el que el periodo de 5 días comprende un ciclo de tratamiento. En algunos aspectos, el método comprende administrar una dosificación total de 10 mg/m²-40 mg/m² de SNS-595 en combinación con una dosis intravenosa continua de aproximadamente 200 a 400 mg/m²/día de Ara-C a lo largo de un periodo de 5 días, en el que el periodo de 5 días comprende un ciclo de tratamiento. En algunos aspectos, el método comprende administrar una dosificación total de 20 mg/m²-40 mg/m² de SNS-595 en combinación con una dosis intravenosa continua de aproximadamente 200 a 400 mg/m²/día de Ara-C a lo largo de un periodo de 5 días, en el que el periodo de 5 días comprende un ciclo de tratamiento. En algunos aspectos, el método comprende administrar una dosificación total de 10, 20 o 30 mg/m² o 40 mg/m² de SNS-595 en combinación con una dosis intravenosa continua de aproximadamente 200, 300 o 400 mg/m²/día de Ara-C a lo largo de un periodo de 5 días, en el que el periodo de 5 días comprende un ciclo de tratamiento. En algunos aspectos, el método comprende administrar una dosificación total de 40 mg/m²-80 mg/m² de SNS-595 en combinación con una dosis intravenosa continua de aproximadamente 400 mg/m²/día de Ara-C a lo largo de un periodo de 5 días, en el que el periodo de 5 días comprende un ciclo de tratamiento. En algunos aspectos, el método comprende administrar una dosificación total de 70 mg/m² de SNS-595 en combinación con una dosis intravenosa continua de aproximadamente 400 mg/m²/día de Ara-C a lo largo de un periodo de 5 días, en el que el periodo de 5 días comprende un ciclo de tratamiento. En algunos aspectos, el ciclo de tratamiento se repite al menos una vez. En algunos aspectos, el ciclo de tratamiento se repite al menos dos veces. En algunos aspectos, el ciclo de tratamiento se repite al menos tres veces. En algunos aspectos, el ciclo de tratamiento se repite al menos cuatro veces.

En ciertos aspectos, los métodos para tratar, prevenir o gestionar un trastorno hematológico en un sujeto que lo necesite comprenden administrar una cantidad semanal total de 10-120 mg/m² de SNS-595 en combinación con una dosis diaria total de 10-50 mg/m² de Ara-C.

En una realización, las dosis de Ara-C utilizadas son de 5-25 mg/m². Estas dosis se denominan en la presente unas dosis bajas de Ara-C para su uso en ciertas leucemias y en ciertas poblaciones de pacientes. En otra realización, las dosis de Ara-C utilizadas son de 5-25 mg/m² dos veces diarias. En otra realización, las dosis de Ara-C utilizadas son de 5-25 mg/m² dos veces diarias durante 10 días. En otra realización, la Ara-C se administra por vía subcutánea

(SC). En otra realización, la dosis es de 10 mg/m²-20 mg/m² de Ara-C dos veces diarias. En otra realización, la dosis de Ara-C es de 10 mg/m² SC dos veces diarias durante 10 días. En otra realización, la dosis de Ara-C es de 15 mg/m² SC dos veces diarias durante 10 días. En otra realización, la dosis de Ara-C es de 20 mg/m² SC dos veces diarias durante 10 días.

- 5 En otra realización, la dosis de Ara-C es de 10-40 mg/m² una vez diaria. En otra realización, la dosis de Ara-C es de 10-40 mg/m² una vez diaria durante 10 días. En otra realización, la dosis se administra por vía subcutánea. En otra realización, la dosis es de 15-30 mg/m² de Ara-C. En otra realización, la dosis de Ara-C es de 20 mg/m² SC una vez diaria. En otra realización, la dosis de Ara-C es de 20 mg/m² SC una vez diaria durante 10 días.

- 10 Los programas de SNS-595 que pueden emplearse en combinación con Ara-C a una dosis diaria total de Ara-C de 10-50 mg/m² (administrada como una infusión continua, una única inyección en embolada, o inyecciones en embolada divididas) incluyen, por ejemplo, SNS-595 administrado una vez semanal durante tres semanas (días 1, 8 y 15), y SNS-595 administrado dos veces semanales durante dos semanas (días 1, 4, 8 y 11). En ciertas realizaciones, las dosis de SNS-595 son de aproximadamente 10-90 mg/m² para el programa de una vez semanal durante tres semanas, y de aproximadamente 10-50 mg/m² para el programa de dos veces semanales durante dos semanas. En una realización, las dosis diarias de Ara-C se administran durante 10 días, comenzando en el mismo día del inicio (es decir, dentro de las primeras 24 horas) de la dosis de SNS-595.

- 15 La duración (intervalo) entre administraciones repetidas de los programas puede variar de aproximadamente 1 semana a 8 semanas después del final del programa (por ejemplo, después del día 15 o el día 11, respectivamente). En otra realización, el intervalo es de 3 semanas a 6 semanas. En otra realización, el intervalo es de 4 semanas a 6 semanas. En otra realización, el intervalo se mide desde el día 21 o el día 14, para los programas de una vez semanal durante tres semanas y de dos veces semanales durante dos semanas, respectivamente.

Ejemplos de programas de dosificación de SNS-595 y Ara-C

- 20 El SNS-595 y la Ara-C pueden administrarse según cualquier programa que se considere adecuado por los expertos en la técnica. En esta sección se proporcionan ejemplos de programas de dosificación de SNS-595 en combinación con Ara-C que pueden practicarse con la presente invención.

- 25 En ciertas realizaciones, el SNS-595 y la Ara-C se administran en ciclos. En ciertas realizaciones, el SNS-595 y la Ara-C se administran en al menos un ciclo. En ciertas realizaciones, el SNS-595 y la Ara-C se administran en al menos dos ciclos. En ciertas realizaciones, el SNS-595 y la Ara-C se administran en al menos tres ciclos. En ciertas realizaciones, el SNS-595 y la Ara-C se administran en al menos cuatro ciclos. En ciertas realizaciones, cada ciclo es de al menos 28 días.

- 30 En un ciclo, el SNS-595 y la Ara-C se administran en combinación. En ciertas realizaciones, el SNS-595 se administra en dos dosis con un intervalo de tres días, es decir en los días 1 y 4 de un ciclo. En ciertas realizaciones, la Ara-C se administra mediante una infusión intravenosa continua durante 5 días. En ciertas realizaciones, la Ara-C se administra mediante una infusión IV continua en los días 1 a 5 de un ciclo. En ciertas realizaciones, el SNS-595 se administra en dos dosis con un intervalo de tres días, es decir en los días 1 y 4 de un ciclo, y la Ara-C se administra mediante una infusión intravenosa continua durante cinco días.

- 35 En ciertas realizaciones, tal como se analizó anteriormente, la dosis inicial de SNS-595 se administra antes de la administración de Ara-C. En ciertas realizaciones, la dosis inicial de SNS-595 se administra inmediatamente antes de la administración de Ara-C. En ciertas realizaciones la administración de Ara-C se inicia 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 24 o 32 horas después de la administración de SNS-595, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 24 o 32 horas después de completar la administración de SNS-595. En ciertas realizaciones, la administración de Ara-C se inicia aproximadamente 8 horas después de la administración de SNS-595, por ejemplo, 8 horas después de la administración de SNS-595.

- 40 En ciertas realizaciones se proporciona una evaluación del sujeto dentro de un ciclo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el sujeto se evalúa para la seguridad y/o la eficacia de la terapia mediante cualquiera de las técnicas descritas anteriormente. En ciertas realizaciones, el sujeto se evalúa 12-16 días después de la administración inicial de SNS-595 en el ciclo (es decir, el sujeto se evalúa en los días 13, 14, 15, 16 o 17 del ciclo). En ciertas realizaciones, el sujeto se evalúa 14 días después de la administración inicial de SNS-595 en el ciclo (es decir, en el día 15 del ciclo).

- 45 En ciertas realizaciones, el sujeto se administra un siguiente ciclo de terapia basándose en la evaluación por un experto en la técnica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, después de un primer ciclo de terapia (ciclo 1, "inducción" en los siguientes ejemplos), un sujeto puede recibir un segundo ciclo de terapia (ciclo 2, "reinducción" en los siguientes ejemplos) si los blastos de la médula ósea se han reducido, observándose más del 5% de blastos en la médula. En ciertas realizaciones, la terapia puede detenerse después del primer ciclo (ciclo 1, inducción) si el sujeto presenta una enfermedad progresiva.

50 En ciertas realizaciones, después del segundo ciclo de terapia (ciclo 2, reinducción), un sujeto puede recibir un tercer ciclo de terapia (ciclo 3, "consolidación 1" en los siguientes ejemplos) si el sujeto presenta una remisión

morfológica completa ("CR", >1000 neutrófilos por microlitro y >100.000 plaquetas por microlitro de suero, y <5% de blastos en la médula ósea). En ciertas realizaciones, después de un segundo ciclo de terapia (ciclo 2, reinducción), un sujeto puede recibir un tercer ciclo de terapia (ciclo 3, consolidación 1) si el sujeto presenta una remisión morfológica completa sin recuperación de las plaquetas ("CRp", >1000 neutrófilos por microlitro, ≤100.000 plaquetas por microlitro de suero, y <5% de blastos en la médula ósea). En ciertas realizaciones, después de un segundo ciclo de terapia (ciclo 2, reinducción), un sujeto puede recibir un tercer ciclo de terapia (ciclo 3, consolidación 1) si el sujeto presenta una remisión morfológica completa sin recuperación incompleta del recuento sanguíneo ("CRi", ≤1000 neutrófilos por microlitro, ≤100.000 plaquetas por microlitro de suero, y <5% de blastos en la médula ósea). En ciertas realizaciones, la terapia puede detenerse después del primer ciclo (ciclo 1, inducción) si el sujeto presenta una enfermedad progresiva. En ciertas realizaciones, la terapia puede detenerse después del segundo ciclo (ciclo 2, reinducción) si el sujeto presenta >5% de blastos en la médula ósea.

En ciertas realizaciones, después del tercer ciclo de terapia (ciclo 3, consolidación 1), un sujeto puede recibir un cuarto ciclo de terapia (ciclo 4, "consolidación 2" en los siguientes ejemplos) si el sujeto presenta una CR en la sangre periférica (es decir, no es necesario evaluar la médula ósea). En ciertas realizaciones, después de un tercer ciclo de terapia (ciclo 3, consolidación 1), un sujeto puede recibir un cuarto ciclo de terapia (ciclo 4, consolidación 2) si el sujeto presenta una CRp en la sangre periférica (es decir, no es necesario evaluar la médula ósea). En ciertas realizaciones, después de un tercer ciclo de terapia (ciclo 3, consolidación 1), un sujeto puede recibir un cuarto ciclo de terapia (ciclo 4, consolidación 2) si el sujeto presenta una Cri en la sangre periférica (es decir, no es necesario evaluar la médula ósea). En ciertas realizaciones, la terapia puede detenerse después del tercer ciclo (ciclo 3, consolidación 1) si el sujeto presenta una enfermedad progresiva.

En ciertas realizaciones, el sujeto puede recibir el ciclo 3 (consolidación 1) después del ciclo 1 (inducción). Por ejemplo, un sujeto puede avanzar desde el ciclo 1 al ciclo 2 si el sujeto presenta una CR, CRp o Cri después del ciclo 1.

En ciertas realizaciones, el ciclo 2 (reinducción) se inicia no más de 14 días después de la evaluación del ciclo 1 (inducción).

En ciertas realizaciones, el ciclo 3 (consolidación 1) se inicia de 27 días a 83 días después del inicio del tratamiento en el ciclo previo (es decir, en el día 28 al día 84 del ciclo previo). Tal como se analizó anteriormente, en ciertas realizaciones, el ciclo 3 (consolidación 1) sigue al ciclo 1 (inducción). En ciertas realizaciones, el ciclo 3 (consolidación 1) sigue al ciclo 2 (reinducción).

En ciertas realizaciones, el ciclo 4 (consolidación 2) se inicia al menos 27 días después del inicio del ciclo 3 de tratamiento (consolidación 1), es decir, en el día 28 del ciclo 3 (consolidación 1).

En ciertas realizaciones, la dosis de SNS-595 es constante en cada ciclo de la terapia (inducción, reinducción, consolidación 1, consolidación 2). En ciertas realizaciones, la dosis de Ara-C es constante en cada ciclo de la terapia (inducción, reinducción, consolidación 1, consolidación 2). En ciertas realizaciones, la dosis de Ara-C puede reducirse de un ciclo a un segundo ciclo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, en el ciclo 1 (inducción), la Ara-C puede administrarse a 400 mg/m², mientras que en los ciclos 2-4 (reinducción, consolidación 1, consolidación 2), la Ara-C puede administrarse a 200 mg/m². En ciertas realizaciones, en los ciclos 1-2 (inducción, reinducción), la Ara-C puede administrarse a 400 mg/m², mientras que en los ciclos 2-4 (reinducción, consolidación 1, consolidación 2), la Ara-C puede administrarse a 200 mg/m². En ciertas realizaciones, en los ciclos 1-3 (inducción, reinducción, consolidación 1), la Ara-C puede administrarse a 400 mg/m², mientras que en el ciclo 4 (consolidación 2), la Ara-C puede administrarse a 200 mg/m². En ciertas realizaciones, en los ciclos 1-4 (inducción, reinducción, consolidación 1, consolidación 2), la Ara-C puede administrarse a 400 mg/m². Estas reducciones de dosis se administran según el criterio de los expertos en la técnica médica, por ejemplo, si un sujeto presenta una o más toxicidades limitantes de la dosis descritas en la presente.

En ciertas realizaciones, la terapia puede continuar más allá del ciclo 4 según la evaluación descrita anteriormente. Los pacientes pueden seguir controlándose para la remisión según la evaluación que sigue a la terapia, según el criterio de los expertos en la técnica.

Ejemplos

Ciertas realizaciones de la invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1: Composición farmacéutica adecuada para la inyección o infusión intravenosa

Las composiciones ácidas (<pH 4) proporcionan el equilibrio apropiado de mayor solubilidad de SNS-595 y propiedades farmacéuticas deseables (por ejemplo, mayor comodidad para el paciente al provocar menos irritación en el sitio de la administración). Un ejemplo ilustrativo de una composición adecuada comprende 10 mg de SNS-595 por ml de disolución acuosa de sorbitol al 4,5% que se ajusta a pH 2,5 con ácido metansulfónico. Un protocolo para preparar dicha disolución incluye lo siguiente para preparar una presentación de 100 mg/10 ml: se añaden 100 mg de SNS-595 y 450 mg de D-sorbitol a agua destilada; el volumen se lleva a un volumen de 10 ml; y el pH de la

disolución resultante se ajusta a 2,5 con ácido metansulfónico. La composición resultante también es adecuada para la liofilización. La forma liofilizada entonces se reconstituye con agua estéril hasta la concentración apropiada antes del uso.

Ejemplo de referencia: Ensayo de la viabilidad de células MTT

- 5 Se emplearon las siguientes líneas celulares en este ensayo: HL-60 (leucemia promielocítica); Jurkat (leucemia de células T); CCRF-CEM (leucemia linfoblástica); CEM/C2 (derivado resistente al camptotecano de CCRF-CEM).

Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a 3000 células por pocillo y se incubaron durante 16 horas. Las diluciones del compuesto se realizaron en DMSO desde 10 mM con diluciones en 3 veces. Las titulaciones se diluyeron 1:100 en medio para lograr las concentraciones finales del compuesto. Las placas de 96 pocillos se aspiraron y se añadieron las diluciones del compuesto en el medio (100 µl/pocillo). El análisis de MTT se realizó después de 72 horas de incubación a 37 °C. Brevemente, se añadieron 20 µl de disolución MTT a cada pocillo. Las células se incubaron a 37 °C durante 1-2 horas. Las células se lisaron con la adición de 100 µl/pocillo de tampón de lisis celular y MTT se solubilizó durante la noche a 37 °C. Las placas se leyeron en una máquina Spectromax con una medición de la absorbancia a 570 nm. Se calcularon las IC₅₀ (los datos se proporcionan en la tabla 1) empleando el análisis de la regresión dentro de GraphPad Prism. Tal como se muestra en la tabla 1, el SNS-595 demuestra una potente actividad antiproliferativa contra las líneas de células hematológicas ensayadas.

Tabla 1 - Datos de IC₅₀ para diversas líneas celulares

Línea celular	IC ₅₀ ng/ml			
	SNS-595	Etopósido	Doxorrubicina	Irinotecano
HL-60	53	136	24	905
Jurkat	23	nd	nd	nd
CCRF-CEM	18	nd	3	479
CEM/C2	10	nd	17	44400

Ejemplo de referencia: Modelos de xenoinjerto

- 20 Se transplantaron lóbulos de tumor de linfoma maligno humano LM3-Jck (2-3 mm²) de modo subcutáneo a ratones atímicos. Se dejó que los tumores crecieran hasta un diámetro de aproximadamente 7-14 mm. Los ratones se emparejaron en los grupos sin tratamiento, con irinotecano (100 mg/kg, IV, q4d x3), doxorrubicina (12 mg/kg, IV, una única inyección), etopósido (12 mg/kg, IV, q1d x5), y SNS-595 (25 y 20 mg/kg, IV, q7d x5). La toxicidad aceptable se definió como un promedio de pérdida de peso del grupo del 30% o menor, y no más de una muerte tóxica entre 6 animales tratados. Se evaluaron las actividades antitumorales de los fármacos 21 días después del inicio de la administración.

Se transplantaron lóbulos de tumor de leucemia linfoblástica aguda CCRF-CEM de 2-3 mm² de modo subcutáneo a ratones atímicos. Se dejó que los tumores crecieran hasta un diámetro de aproximadamente 8-20 mm. Los ratones se emparejaron en los grupos sin tratamiento, con irinotecano (100 mg/kg, IV, q4d x3), doxorrubicina (12 mg/kg, IV, q7d x3), etopósido (12 mg/kg, IV, q1d x5), y SNS-595 (25 y 20 mg/kg, IV, q7d x5). La toxicidad aceptable se definió como un promedio de pérdida de peso del grupo del 30% o menor, y no más de una muerte tóxica entre 6 animales tratados. Se evaluaron las actividades antitumorales de los fármacos 20 o 21 días después del inicio de la administración. Las figuras 1-2 y la tabla 2 proporcionan datos para la tasa de inhibición tumoral (IR) y la tasa de supervivencia en los modelos de xenoinjerto de CCRF-CEM y LM3-Jck.

35 Tabla 2 - Actividad antitumoral comparativa de SNS-595 y otros fármacos anticáncer

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	CCRF-CEM		LM3-Jck	
		IR (%)	Tasa de supervivencia	IR (%)	Tasa de supervivencia
SNS- 595, q7d x3, IV	20	-*	-	98,9*	6/6
	25	98,1*	6/6*	98,5*	6/6
Irinotecano, q4d x3, IV	100	99,7*	5/6	97,7*	6/6
Doxorrubicina, q7d x3, IV	12	50,3*	6/6	57,2*	6/6

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	CCRF-CEM		LM3-Jck	
		IR (%)	Tasa de supervivencia	IR (%)	Tasa de supervivencia
Etopósido, qd x5, IV	12	28,3	6/6	3,0	6/6

Tal como se resume en la tabla 2 y se demuestra en la figura 2, el SNS-595 administrado a 20 y 25 mg/kg muestra una fuerte actividad antitumoral con regresiones completas de los tumores (CR) frente al linfoma maligno LM3-Jck. La tasa de inhibición tumoral (IR) de SNS-595 fue similar a la del irinotecano y superior al etopósido y la doxorubicina en ambos modelos de xenoinjerto de CCRF-CEM y LM3-Jck.

Ejemplo de referencia: Ensayo de citología/médula ósea

A ratones CD-1 hembra se les administraron 5, 10, 15 o 20 mg/kg de SNS-595 por vía intravenosa en el día 0 y el día 4. Se extrajo sangre en los días 6, 8 y 12 después de la inyección inicial para realizar análisis hematológicos. Los fémures se extrajeron en el día 6, se fijaron en Streck y se tiñeron con H&E antes del análisis de la celularidad de la médula ósea. Dos días después de la segunda administración de SNS-595, la médula ósea aislada a partir de los fémures mostró una reducción en la celularidad dependiente de la dosis. A 20 mg/kg, la celularidad se redujo hasta 7,5%, mientras que los neutrófilos en la circulación se redujeron desde un nivel de predosis de 1244 ± 55 células/ml hasta un nadir de 51 ± 24 células/ml de sangre en el día 8. Los recuentos absolutos de neutrófilos posteriormente rebotaron y pronto volvieron a los niveles normales. Los WBC (leucocitos) totales también alcanzaron un nadir en el día 8, pero volvieron a los niveles normales. En la figura 3 se muestra la disminución dependiente de la dosis en la celularidad de la médula ósea hematopoyética. La figura muestra la celularidad en la médula ósea 6 días después de la inyección inicial de SNS-595 a diversas dosis. La figura 9 muestra el rebote de la médula ósea a los 12 días después de una inyección inicial de SNS-595 20 mg/kg.

La figura 4 muestra la respuesta de neutrófilos de muestras sanguíneas en los días 0, 6, 8 y 12 después de la inyección inicial de SNS-595. Las figuras 5 y 6 muestran los recuentos de neutrófilos y de leucocitos totales de muestras sanguíneas en el día 8 después de la inyección inicial. Todos los grupos de dosis de SNS-595 mostraron una disminución significativa de los neutrófilos periféricos para el día 8. El recuento de leucocitos resultó significativamente menor para las dosis de 10, 15 y 20 mg/kg de SNS-595. Los animales que recibieron inyecciones de 20 mg/kg de SNS-595 presentaban menos de 50 células/ml en el día 8. Por otra parte, se observó una pequeña respuesta de plaquetas a los 8 días después de la inyección inicial de diversas dosis de SNS-595, tal como se muestra en la figura 7. La figura 8 muestra la pérdida de peso corporal a los 5, 7, 9, 13 y 16 días después de la inyección inicial de SNS-595 a las dosis de 0, 5, 10, 15 y 20 mg/kg de SNS-595. La pérdida de peso corporal resultó tolerable en todos los grupos de dosis.

Ejemplo 2: Efecto de la dosificación en combinación de SNS-595 y citarabina (Ara-C) sobre la citología de la médula ósea

Se estudió el efecto de la dosificación en combinación de citarabina (Ara-C) y SNS-595 en 10 grupos de ratones nu/nu. El estudio comprende la administración de SNS-595 en dos dosis intravenosas (IV) una vez cada cuatro días (q4d x2) y seis dosis subcutáneas (SC) de citarabina (Ara-C) tres veces cada cuatro días (tid q4d x2). Se estudiaron los efectos de la dosificación sobre los cambios en el peso corporal, la citología periférica, y la celularidad de la médula ósea femoral a lo largo del tiempo, tal como se describe a continuación.

La Ara-C utilizada en este estudio se obtuvo de Henry Schein, Inc.; el D-sorbitol y el ácido metansulfónico se obtuvieron de Sigma Aldrich, y los ratones CD-1 hembra de Charles River Laboratories.

El SNS-595 se formuló en ácido metansulfónico al 0,17% en sorbitol al 5%, y la Ara-C se formuló en agua estéril. La tabla 3 resume las concentraciones de dosificación y los volúmenes para las formulaciones de dosificación.

Tabla 3 - Formulaciones

Grupo	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Programa	Conc. de la disol. de dosificación (mg/ml)	Volumen de dosificación (ml/kg)	Volumen de la disolución madre (ml)*	Volumen del diluyente (ml)
2, 8	SNS-595	5	q4d x2	1	5	0,7	6,3
3, 9, 10	SNS-595	10	q4d x2	2	5	2,0	8,0
4	SNS-595	15	q4d x2	3	5	1,2	2,8
5, 6, 8, 9, 10	Ara-C	20, 40	tid q4d x2	4	5, 10	4,8	19,2

Grupo	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Programa	Conc. de la disol. de dosificación (mg/ml)	Volumen de dosificación (ml/kg)	Volumen de la disolución madre (ml)*	Volumen del diluyente (ml)
7	Ara-C	60	tid q4d x2	6	5	1,8	4,2

* disolución madre de SNS-595: 10 mg/ml, disolución madre de Ara-C: 20 mg/ml

- 5 Antes de comenzar el estudio, se dejó que los animales se aclimatasen durante 3 días para recuperarse del estrés relacionado con el transporte, y se evaluó la salud de los ratones a diario mediante observación. Se proporcionó sin límites agua purificada (ósmosis inversa) y alimento irradiado (PicoLab Rodent Diet 20, n.º 5053, Dean's Animal Feeds, San Carlos, CA), y los animales se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Todos los animales se pesaron, se aleatorizaron según el peso corporal, y se asignaron a los grupos de estudio mostrados en la tabla 4, antes de la dosificación inicial.

Tabla 4 - Denominaciones de los grupos, dosis y programas

Grupo	n.º	Comp.	Dosis (mg/kg)	Vía de la dosis	Programa	Volumen de dosific. (ml/kg)	Comp.	Dosis (mg/kg)	Vía de la dosis	Programa	Volumen de dosific. (ml/kg)
1	20	Vehículo	0	IV	q4d x2	5	Vehículo	0	SC	tid q4d x2	10
2	20	SNS-595	5	IV	q4d x2	5	-	-	-	-	-
3	20	SNS-595	10	IV	q4d x2	5	-	-	-	-	-
4	20	SNS-595	15	IV	q4d x2	5	-	-	-	-	-
5	20	-	-	-	-	-	Ara-C	20	SC	tid q4d x2	5
6	20	-	-	-	-	-	Ara-C	40	SC	tid q4d x2	10
7	20	-	-	-	-	-	Ara-C	60	SC	tid q4d x2	10
8	20	SNS-595	5	IV	q4d x2	5	Ara-C	40	SC	tid q4d x2	10
9	20	SNS-595	10	IV	q4d x2	5	Ara-C	20	SC	tid q4d x2	5
10	20	SNS-595	15	IV	q4d x2	5	Ara-C	40	SC	tid q4d x2	10

- 10 El programa para la dosificación y la recolección de tejidos se resume en la tabla 5.

Tabla 5 - Programa para la dosificación y la recolección de tejidos

Grupo	Día 0	Día 4	Día 6	Día 8	Día 12	Día 18
día	jueves	lunes	miércoles	viernes	martes	lunes
1-10	dosis	dosis	recolección de tejidos	recolección de tejidos	recolección de tejidos	recolección de tejidos

- 15 En los diversos momentos descritos en la tabla 5, los ratones recibieron una eutanasia mediante asfixia por CO₂ según las directrices de the Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC). La sangre se recogió mediante un grifo cardíaco y se trasladó a tubos con EDTA. Se realizó el análisis de CBC sanguíneos murinos y los recuentos diferenciales para la muestras en estos tubos (en Quality Clinical Labs, Mountainview).

- 20 Los fémures se recolectaron para la evaluación histológica. El fémur se colocó en fijador Streck, se introdujo en parafina, se cortó en secciones, se trasladó a portaobjetos y se tiñó con H&E (en BioPathology Sciences). Los portaobjetos inmunohistoquímicos se procesaron y se analizaron para el porcentaje de celularidad de la médula ósea intacta.

Se determinó la significancia estadística mediante un ensayo de la t de Student de una cola, empleando la corrección de Welch para las varianzas desiguales.

Resultados

En la tabla 6 se resumen los cambios en el peso corporal observados en el estudio.

Tabla 6 - Resumen de los cambios en el peso corporal

Grupo	n.º	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Vía	Programa	% de peso corporal en nadir	Día de nadir del peso corporal
1	20	vehículo	0	IV	q4d x2	0%	0
		vehículo	0	SC	tid q4d x2		
2	20	SNS-595	5	IV	q4d x2	0%	0
3	20	SNS-595	10	IV	q4d x2	0%	0
4	20	SNS-595	15	IV	q4d x2	-2,8%	7
5	20	Ara-C	20	SC	tid q4d x2	-0,3%	7
6	20	Ara-C	40	SC	tid q4d x2	0%	0
7	20	Ara-C	60	SC	tid q4d x2	-1,7%	7
8	20	SNS-595	5	IV	q4d x2	-8,0%	7
		Ara-C	40	SC	tid q4d x2		
9	20	SNS-595	10	IV	q4d x2	-17,2%	9
		Ara-C	20	SC	tid q4d x2		
10	20	SNS-595	10	IV	q4d x2	-29,7%	9
		Ara-C	40	SC	tid q4d x2		

5 La figura 10 muestra el porcentaje de pérdida de peso corporal a lo largo del tiempo después de administraciones q4d x2 IV de 5, 10 y 15 mg/kg de SNS-595. El máximo de pérdida de peso corporal se observó en el día 7. El máximo de pérdida de peso corporal observado no fue mayor que 3%.

La figura 11 muestra el porcentaje de pérdida de peso corporal a lo largo del tiempo después de administraciones tid q4d x2 IP de 20, 40 y 60 mg/kg de Ara-C. El máximo de pérdida de peso corporal se observó en el día 7. El máximo de pérdida de peso corporal observado no fue mayor que 2%.

10 La figura 12 muestra el porcentaje de pérdida de peso corporal a lo largo del tiempo después de la administración en combinación de SNS-595 q4d x2 IV a 1 5 y 10 mg/kg, y de Ara-C tid q4d x2 IP a 20 y 40 mg/kg. El máximo de pérdida de peso corporal se observó en el día 9. A 10 mg/kg de SNS-595 y 40 mg/kg de Ara-C, el promedio de pérdida de peso corporal fue mayor que 20% y la dosis se consideró tóxica. Los resultados de este grupo no se sometieron a más análisis. Los otros dos grupos de combinación no perdieron más del 20% de su peso corporal original y pudieron continuar y sus resultados se analizaron.

Citología de los neutrófilos

20 La figura 13 muestra el número de neutrófilos/ μ l representado a lo largo del tiempo después de administraciones q4d x2 IV de 5, 10 y 15 mg/kg de SNS-595. El nadir del número de neutrófilos se observó en el día 8. En todos los niveles de dosis, el número de neutrófilos fue significativamente menor que en el grupo del vehículo en el día 8 ($p < 0,01$). Para todos los niveles de dosis, el número de neutrófilos volvió a los niveles normales para el día 12.

25 La figura 14 muestra el número de neutrófilos/ μ l representado a lo largo del tiempo después de administraciones tid q4d x2 IP de 20, 40 y 60 mg/kg de Ara-C. El nadir del número de neutrófilos para los dos niveles de dosis más altos (40 y 60 mg/kg) se observó en el día 8, y para el nivel más bajo (20 mg/kg) se observó en el día 6. En todos los niveles de dosis, el número de neutrófilos fue significativamente menor que en el grupo del vehículo en el día 8 ($p < 0,01$). Para todos los niveles de dosis, el número de neutrófilos volvió a los niveles normales para el día 12.

La figura 15 muestra el número de neutrófilos/ μ l representado a lo largo del tiempo después de administraciones q4d x2 IV de 5 mg/kg de SNS-595, administraciones tid q4d x2 IP de 40 mg/kg de Ara-C, y la combinación de las dos dosis. El nadir del número de neutrófilos para el grupo de la dosis de combinación se observó en el día 8. En todos los niveles de dosis, el número de neutrófilos fue significativamente menor que el grupo del vehículo en el día 8 ($p <$

0,01). Además, la dosis de combinación fue significativamente menor que en el grupo con SNS-595 como agente único y el grupo con Ara-C como agente único en el día 8 ($p < 0,05$). Para todos los niveles de dosis, el número de neutrófilos volvió a los niveles normales para el día 12.

La figura 16 muestra el número de neutrófilos/ μ l representado a lo largo del tiempo después de administraciones q4d x2 IV de 10 mg/kg de SNS-595, administraciones tid q4d x2 IP de 20 mg/kg de Ara-C, y la combinación de las dos dosis. El nadir del número de neutrófilos para el grupo de la dosis de combinación se observó en el día 8. En todos los niveles de dosis, el número de neutrófilos fue significativamente menor que en el grupo del vehículo en el día 8 ($p < 0,01$). Además, la dosis de combinación fue significativamente menor que el grupo con SNS-595 como agente único y el grupo con Ara-C como agente único en el día 8 ($p < 0,05$). Para todos los niveles de dosis, el número de neutrófilos volvió a los niveles normales para el día 12, y el grupo de la combinación produjo unos niveles de neutrófilos mayores que los normales.

Citología de leucocitos totales

La figura 17 muestra el número de leucocitos/ μ l representado a lo largo del tiempo después de administraciones q4d x2 IV de 5, 10 y 15 mg/kg de SNS-595. Se observó una reducción dependiente de la dosis en los leucocitos en la circulación. Al nivel de dosis más alto (15 mg/kg), el número de leucocitos fue significativamente menor que en el grupo de vehículo en el día 8 ($p < 0,01$). Para todos los niveles de dosis, el número de leucocitos no pudo volver a los niveles normales para el día 18.

La figura 18 muestra el número de leucocitos/ μ l representado a lo largo del tiempo después de administraciones tid q4d x2 IP de 20, 40 y 60 mg/kg de Ara-C. Se observó una reducción dependiente de la dosis en los leucocitos en la circulación. Al nivel de dosis más alto (60 mg/kg), el número de leucocitos fue significativamente menor que en el grupo de vehículo en el día 8 ($p < 0,01$). Para todos los niveles de dosis, el número de leucocitos no pudo volver a los niveles normales para el día 18.

La figura 19 muestra el número de leucocitos/ μ l representado a lo largo del tiempo después de administraciones q4d x2 IV de 5 mg/kg de SNS-595, administraciones tid q4d x2 IP de 40 mg/kg de Ara-C, y la combinación de las dos dosis. El nadir del número de leucocitos para el grupo de la dosis de combinación se observó en el día 6. Para el grupo de la dosis de combinación, el número de leucocitos fue significativamente menor que en el grupo de vehículo en el día 8 ($p < 0,01$). Para el grupo de la dosis de combinación, el número de leucocitos volvió a los niveles expresados por el grupo del vehículo para el día 18.

La figura 20 muestra el número de leucocitos/ μ l representado a lo largo del tiempo después de administraciones q4d x2 IV de 10 mg/kg de SNS-595, administraciones tid q4d x2 IP de 20 mg/kg de Ara-C, y la combinación de las dos dosis. El nadir del número de leucocitos para el grupo de la dosis de combinación se observó en el día 8. Para el grupo con SNS-595 como agente único y el grupo de combinación, el número de leucocitos en la circulación fue significativamente menor que en el grupo de vehículo en el día 8 ($p < 0,01$). Además, la dosis de combinación produjo un número significativamente menor de leucocitos que el grupo con SNS-595 como agente único ($p < 0,05$) y el grupo con Ara-C como agente único en el día 8 ($p < 0,01$). Para todos los grupos de dosis, el número de leucocitos volvió a los niveles expresados por el grupo del vehículo para el día 18.

Citología de las plaquetas

La figura 21 muestra el número de plaquetas/ μ l representado a lo largo del tiempo después de administraciones q4d x2 IV de 5, 10 y 15 mg/kg de SNS-595. El nadir del número de plaquetas para el grupo de la dosis de combinación se observó en el día 6. Al nivel de las dos dosis más altas (10 y 15 mg/kg), el número de plaquetas fue significativamente menor que en el grupo de vehículo en el día 6 ($p < 0,01$). Solo al nivel de dosis más baja (5 mg/kg), el número de plaquetas no fue significativamente menor que en el grupo del vehículo en el día 6 ($p > 0,05$). Para todos los niveles de dosis, el número de plaquetas volvió a los niveles normales para el día 12, y la dosis más alta de SNS-595 produjo un rebote mostrando un pequeño aumento frente al grupo del vehículo.

La figura 22 muestra el número de plaquetas/ μ l representado a lo largo del tiempo después de administraciones tid q4d x2 IP de 20, 40 y 60 mg/kg de Ara-C. El nadir del número de plaquetas para los niveles de dosis de 20 y 60 mg/kg se observó en el día 6, y para el nivel de dosis de 40 mg/kg se observó en el día 8. A todos los niveles de dosis, el número de plaquetas fue significativamente menor que en el grupo de vehículo en el día 6 y el día 8 ($p < 0,01$). Para todos los niveles de dosis, el número de plaquetas volvió a los niveles normales para el día 12, y las dos dosis más altas de Ara-C produjeron un rebote mostrando un aumento frente al grupo del vehículo.

La figura 23 muestra el número de plaquetas/ μ l representado a lo largo del tiempo después de administraciones q4d x2 IV de 5 mg/kg de SNS-595, administraciones tid q4d x2 IP de 40 mg/kg de Ara-C, y la combinación de las dos dosis. El nadir del número de plaquetas para el grupo de la dosis de combinación se observó en el día 8. Para el grupo de la dosis de combinación, el número de plaquetas fue significativamente menor que en el grupo de vehículo en el día 6 y el día 8 ($p < 0,01$). Para el grupo de la dosis de combinación, el número de plaquetas rebotó por encima de los niveles normales para el día 12.

La figura 24 muestra el número de plaquetas/ μ l representado a lo largo del tiempo después de administraciones q4d x2 IV de 10 mg/kg de SNS-595, administraciones tid q4d x2 IP de 20 mg/kg de Ara-C, y la combinación de las dos dosis. El nadir del número de plaquetas para el grupo de la dosis de combinación se observó en el día 6. Para el grupo de la dosis de combinación, el número de plaquetas fue significativamente menor que en el grupo de vehículo en el día 6 y el día 8 ($p < 0,01$). Además, la dosis de combinación fue significativamente menor que el grupo con SNS-595 como agente único ($p < 0,01$) y el grupo con Ara-C como agente único ($p < 0,05$) en el día 6. Para el grupo de la dosis de combinación, el número de plaquetas rebotó por encima de los niveles normales para el día 12.

Celularidad de la médula ósea femoral

La figura 25 muestra un panel de secciones transversales representativas de fémures de todos los grupos después de administraciones q4d x2 IV de 5, 10 y 15 mg/kg de SNS-595, o de administraciones tid q4d x2 SC de 20, 40 y 60 mg/kg de Ara-C, o la coadministración de 5, 10 mg/kg q4d x2 IV de SNS-595 y 40, 20 mg/kg tid q4d x2 SC de Ara-C, respectivamente. Los grupos dosificados con SNS-595 como agente único mostraron una reducción dependiente de la dosis en la celularidad de la médula ósea. No se observó una reducción dependiente de la dosis para la administración de Ara-C como agente único. La coadministración de 10 mg/kg de SNS-595 y 20 mg/kg de Ara-C produjo la mayor reducción en la celularidad, comparado con todos los otros grupos, incluyen la dosis más alta de SNS-595 (15 mg/kg) o Ara-C (60 mg/kg) como agentes únicos. El SNS-595 dosificado una vez diaria a 10 mg/kg IV como agente único y Ara-C dosificada tres veces diarias como agente único a 20 mg/kg SC produjo reducciones del 44% y 12% en la celularidad, respectivamente. Por contraste, la dosificación en combinación de SNS-595 una vez diaria a 10 mg/kg IV con Ara-C dosificada tres veces diarias a 20 mg/kg SC produjo una reducción del 93% en la celularidad. La celularidad normal se recuperó en el día 12 (8 días después de la última dosis).

La figura 26 muestra un panel de secciones transversales representativas de fémures de todos los grupos después de administraciones q4d x2 IV de 15 mg/kg de SNS-595, o de administraciones tid q4d x2 SC de 60 mg/kg de Ara-C, o la coadministración de 5, 10 mg/kg q4d x2 IV de SNS-595 y 40, 20 mg/kg tid q4d x2 SC de Ara-C, respectivamente. La celularidad normal se recuperó en el día 12 (8 días después de la última dosis) en los cuatro grupos.

El estudio indicó que la administración en combinación de SNS-595 IV a 10 mg/kg y Ara-C SC a 40 mg/kg resultó tóxica y los resultados no se analizaron. Los otros grupos no perdieron más del 18% de peso corporal durante el desarrollo del estudio. En sus niveles más altos de dosificación, el SNS-595 y la Ara-C redujeron significativamente los neutrófilos periféricos, los leucocitos totales y las plaquetas. Se observó una disminución dependiente de la dosis en la celularidad de la médula ósea en la administración de SNS-595, pero esto no fue observado para la administración de Ara-C. La administración en combinación de SNS-595 IV a 5 mg/kg y Ara-C SC a 40 mg/kg redujo significativamente los neutrófilos periféricos hasta unos niveles menores que las administraciones como agentes únicos. La administración en combinación de SNS-595 IV a 10 mg/kg y Ara-C SC a 20 mg/kg redujo significativamente los neutrófilos periféricos, los leucocitos totales y las plaquetas hasta unos niveles menores que las administraciones como agentes únicos. En la tabla 7 se resume el promedio de la celularidad de la médula ósea total en todos los grupos de tratamiento.

Tabla 7 - Promedio de la celularidad de la médula ósea total

Grupo	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Vía	Programa	Promedio de la celularidad total, día 6	Promedio de la celularidad total, día 12
1	vehículo	0	IV	q4d x2	98%	no hay datos
	vehículo	0	SC	tid q4d x2		
2	SNS-595	5	IV	q4d x2	70%	no hay datos
3	SNS-595	10	IV	q4d x2	56%	no hay datos
4	SNS-595	15	IV	q4d x2	26%	100%
5	Ara-C	20	SC	tid q4d x2	88%	no hay datos
6	Ara-C	40	SC	tid q4d x2	90%	no hay datos
7	Ara-C	60	SC	tid q4d x2	58%	99%
8	SNS-595	5	IV	q4d x2	24%	99%
	Ara-C	40	SC	tid q4d x2		
9	SNS-595	10	IV	q4d x2	7%	100%

Grupo	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Vía	Programa	Promedio de la celularidad total, día 6	Promedio de la celularidad total, día 12
	Ara-C	20	SC	tid q4d x2		

La administración en combinación de SNS-595 IV a 10 mg/kg y Ara-C SC a 20 mg/kg produjo una menor celularidad total en el día 6, comparado con los niveles de dosis más altos de SNS-595 administrado a 15 mg/kg y Ara-C administrada a 60 mg/kg.

5 Ejemplo 3: Evaluación de la monoterapia con SNS-595 y la terapia de combinación con citarabina (Ara-C)

El estudio comprendió la administración de SNS-595 como agente único, Ara-C como agente único o ambos combinados, a ratones CD-1 hembras (7-8 semanas de edad) en dosis intravenosas (IV) y subcutáneas (SC) según las siguientes dosis y programas:

1. SNS-595: 10 y 20 mg/kg IV q4d x2 (total de fármaco administrado = 20 y 40 mg/kg)
- 10 2. Ara-C: 20 y 60 mg/kg SC tid q4d x2 (total de fármaco administrado = 120 y 360 mg/kg)
3. Combinación: SNS-595 a 10 mg/kg IV q4d x2 (total de fármaco administrado = 200 mg/kg) y
4. Ara-C a 20 mg/kg SC tid q4d x2 (total de fármaco administrado = 120 mg/kg)

Se estudiaron los efectos de la dosificación sobre los cambios en el peso corporal, la citología periférica y la celularidad de la médula ósea femoral a lo largo del tiempo, tal como se describe en la presente.

- 15 La Ara-C utilizada en este estudio se obtuvo de Henry Schein, Inc.; el D-sorbitol y el ácido metansulfónico se obtuvieron de Sigma Aldrich, y los ratones CD-1 hembra de Charles River Laboratories. El SNS-595 se formuló en ácido metansulfónico al 0,17% en sorbitol al 5%, y la Ara-C se formuló en agua estéril.

- 20 La sangre se extrajo para los análisis hematológicos en los días 6, 8, 12 y 18 después del inicio del tratamiento. La sangre se analizó en Quality Control Labs (Mountain View, CA) para el recuento sanguíneo completo y el recuento diferencial. Se prepararon frotis de médula ósea de fémures en el día 6 y el día 12 y se tiñeron con Geimsa para los recuentos diferenciales. Los fémures también se introdujeron en fijador Streck, se procesaron, se cortaron en secciones y se tiñeron con H&E. Los frotis de médula ósea y fémures se analizaron en BioPathology Sciences (South San Francisco, CA) para la celularidad total y el recuento diferencial.

- 25 La siguiente tabla 8 resume las concentraciones de dosificación y los programas para la dosificación de las formulaciones, junto con el efecto del tratamiento sobre el promedio de celularidad en volúmenes de médula ósea.

Tabla 8 - Concentraciones de dosificación y programas para las formulaciones de dosificación

Tratamiento	Fármaco total administrado	Celularidad total (promedio), exper. n.º 1	Celularidad total (promedio), exper. n.º 2
Vehículo	N/A	985	96%
SNS-595 10 mg/kg q4d x2	20 mg/kg	56%	54%
SNS-595 20 mg/kg q4d x2*	40 mg/kg	ND	18%
Ara-C 20 mg/kg tid q4d x2	120 mg/kg	88%	92%
Ara-C 60 mg/kg tid q4d x2*	360 mg/kg	58%	54%
SNS-595 10 mg/kg q4d x2 + Ara-C 20 mg/kg tid q4d x2	20 y 120 mg/kg	7%	26%

* dosis máxima tolerada (MTD) en el modelo de ratón CD-1. ND: no determinado

- 30 El promedio de celularidad en la médula ósea se observó dos días después de terminar el tratamiento con SNS-595 o Ara-C como agentes únicos, o una combinación de SNS-595 y Ara-C. Los compuestos se administraron en el día 0 y el día 4. Tal como se indica en la tabla 8, en los animales tratados con Ara-C 60 mg/kg (dosis máxima tolerada), la celularidad de la médula ósea se redujo hasta 58%. En los animales tratados con SNS-595 10 mg/kg (50% de la dosis máxima tolerada), la celularidad se redujo hasta 56%. La combinación de SNS-595 10 mg/kg (50% de la dosis máxima tolerada) codosificado con Ara-C 20 mg/kg (33% de la dosis máxima tolerada) redujo la celularidad de la médula ósea hasta 7%.

Los cambios en la celularidad de la médula ósea después del tratamiento con SNS-595, Ara-C o la combinación se reflejan en la sangre periférica. La figura 27 muestra una disminución en los leucocitos (panel A), los neutrófilos (panel B) y las plaquetas (panel C) después de los tratamientos de combinación y de agentes únicos.

Los cambios en los linajes de células mieloides después de un tratamiento con SNS-595, Ara-C, o SNS-595 en combinación con Ara-C se observaron en frotis de médula ósea y se muestran en la figura 28. Tal como se observa en el panel A, se advirtió una disminución numérica en los neutrófilos maduros dos días después de terminar el tratamiento de combinación de SNS-595/Ara-C, produciéndose la recuperación seis días después. El panel B muestra un aumento significativo en los neutrófilos inmaduros contados en el día 6 en los animales tratados con SNS-595, que volvieron a los niveles control para el día 12. Dos días después del tratamiento, los recuentos de blastos en los animales tratados con SNS-595/Ara-C fueron ligeramente elevados con relación al control de vehículo, tal como se puede observar en el panel C. Estos cambios en el linaje de los neutrófilos son indicativos de la recuperación de la médula ósea después de un tratamiento quimioterapéutico (los recuentos celulares son un promedio de tres campos distintos).

La celularidad de la médula ósea volvió a niveles normales ocho días después del tratamiento con la combinación de SNS-595/Ara-C. La recuperación de la médula ósea se refleja en la sangre periférica una semana después, es decir, dos semanas después del tratamiento, tal como se demuestra en la figura 29.

Estos datos demuestran el efecto sinérgico de la combinación de SNS-595/Ara-C para reducir la celularidad de la médula ósea con una posterior recuperación oportuna utilizando dosis menores que MTD como agente únicos.

Ejemplo 4: Efecto del orden de la administración de una dosis combinada de SNS-595 y Ara-C sobre la tolerabilidad

Se estudió el efecto de la programación de la administración de SNS-595 cuando se combina con una dosis de citarabina (Ara-C) sobre la tolerabilidad en 5 grupos de ratones CD-1.

El estudio comprende la administración de SNS-595 en una dosis intravenosa (IV) administrada cada cuatro días, con un intervalo de aproximadamente 96 horas (q4d x2) y tres dosis subcutáneas (SC) de citarabina (Ara-C) administradas cada cuatro días (tid q4d x2). Se estudió el efecto de la administración de SNS-595 en combinación con la primera, segunda o tercera dosis diaria de Ara-C sobre la tolerabilidad, tal como se describe a continuación.

Tabla 9 - Denominaciones de los grupos, dosis y programas

Grupo	n.º	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Programa	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Programa
1	4	SNS-595	10	q4d x2 IV			
2	4	Ara-C	20	tid q4d x2 SC			
3*	4	SNS-595	10	q4d x2 IV	Ara-C	20	tid q4d x2 SC
4**	4	SNS-595	10	q4d x2 IV	Ara-C	20	tid q4d x2 SC
5***	4	SNS-595	10	q4d x2 IV	Ara-C	20	tid q4d x2 SC

* En el día 0 y 4, el SNS-595 y la Ara-C se dosificaron primero juntos, después se administraron dos dosis más de Ara-C como agente único.

** En el día 0 y 4, primero se administraron dos dosis de Ara-C, seguido de una dosis final de Ara-C combinada con SNS-595.

*** En el día 0 y 4, se administró una dosis de Ara-C, después se administraron juntos Ara-C y SNS-595, y después se administró la dosis final de Ara-C.

La figura 30 proporciona los datos de tolerabilidad, expresados como porcentaje de cambio en el peso corporal, a los 0, 3, 7, 9, 11, 15 y 18 días después de la inyección inicial para la administración de SNS-595 como agente único (grupo 1), Ara-C como agente único (grupo 2), y SNS-595 combinado con Ara-C en la primera (grupo 3), segunda (grupo 5) o tercera (grupo 4) dosis diaria de Ara-C. La combinación del grupo 3 fue bien tolerada, con un promedio de pérdida de peso corporal menor que 10%. Para esta combinación, en el día 0 y 4, el SNS-595 y la Ara-C se dosificaron primero juntos, y después se administraron dos dosis más de Ara-C como agente único.

Ejemplo 5: Dosificación en combinación de SNS-595 y citarabina - efecto de la dosificación retrasada de SNS-595 sobre la citología de la médula ósea

Este ejemplo proporciona un ejemplo de estudio sobre el efecto de la dosificación en combinación de citarabina (Ara-C) y SNS-595, en el que SNS-595 se administra con citarabina en el día 0 o en el día 4, sobre la celularidad normal de la médula ósea y los recuentos sanguíneos periféricos (nota: el día 4 es aproximadamente 96 horas

después de la primera inyección de citarabina). El estudio comprende la administración de SNS-595 en una única dosis intravenosa en el día 0 o en el día 4, y tres dosis subcutáneas de citarabina administradas en el día 0 y en el día 4 (tid q4d x2). En la siguiente tabla 10 se proporcionan las denominaciones de los grupos, las dosis y los programas.

- 5 El estudio comprende la administración de SNS-595 en una dosis intravenosa (IV) administrada cada cuatro días, con un intervalo de aproximadamente 96 horas (q4d x2) y tres dosis subcutáneas (SC) de citarabina (Ara-C) administradas cada cuatro días (tid q4d x2). Se estudió el efecto de la administración de SNS-595 en combinación con la primera, la segunda o la tercera dosis diaria de Ara-C sobre la tolerabilidad, tal como se describe a continuación.

10 Tabla 10 - Denominaciones de los grupos, dosis y programas

Grupo	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Programa	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Programa
1	vehículo	0	qd IV	vehículo	0	tid q4d x2 SC
2	SNS-595*	10	qd IV			
3	SNS-595*	15	qd IV			
4	SNS-595*	20	qd IV			
5	citarabina	20	tid q4d x2 SC			
6	SNS-595*	10	qd IV	citarabina	20	tid q4d x2 SC
7	SNS-595*	15	qd IV	citarabina	20	tid q4d x2 SC
8	SNS-595*	20	qd IV	citarabina	20	tid q4d x2 SC
9	vehículo	0	qd IV	vehículo	0	tid q4d x2 SC
10	SNS-595**	10	qd IV			
11	SNS-595**	15	qd IV			
12	SNS-595**	20	qd IV			
13	citarabina	20	tid q4d x2 SC			
14	SNS-595***	10	qd IV	citarabina	20	tid q4d x2 SC
15	SNS-595***	15	qd IV	citarabina	20	tid q4d x2 SC
16	SNS-595***	20	qd IV	citarabina	20	tid q4d x2 SC

* El SNS-595 se administra por vía intravenosa en el día 0.

** El SNS-595 se administra por vía intravenosa en el día 4 (el día 4 es aproximadamente 96 horas después de la primera inyección de citarabina).

- 15 Los animales del grupo 1 tratados con el vehículo se someten a eutanasia para el aislamiento de las muestras en los días 2 y 6. Los grupos 2-8 (SNS-595 como agente único, citarabina como agente único, citarabina más SNS-595, día 0) se someten a eutanasia y se toman las muestras en los días 2, 6, 8 y 12. Los animales del grupo 9 tratados con vehículo se someten a eutanasia para el aislamiento de las muestras en los días 4 y 6. Los grupos 10-16 (SNS-595 como agente único, citarabina como agente único, citarabina más SNS-595, día 4) se someten a eutanasia y se toman las muestras en los días 4, 6, 8 y 12. Se determina la celularidad normal de la médula ósea y los recuentos de neutrófilos de la sangre periférica como se describió en el ejemplo 5. Las combinaciones son bien toleradas cuando el SNS-595 se administra en combinación con citarabina en el día 0 o aproximadamente 96 horas después en el día 4 (véase la figura 31). Los datos indican que una única dosis de SNS-595 puede administrarse en combinación con citarabina en el día 0 o en el día 4.

- 25 Cuando el SNS-595 se administra en el día 0 en combinación con citarabina, se produce una disminución dependiente de la dosis en la celularidad de la médula ósea en los grupos de tratamiento de combinación para el día 2 (48 horas después de la inyección), produciéndose una recuperación completa de la celularidad de la médula ósea para el día 12 (véase la figura 32). Los recuentos de neutrófilos de la sangre periférica en los animales tratados con estas combinaciones reflejan los cambios en la celularidad de la médula ósea, produciéndose el nadir de los recuentos en el día 6 (2 días después de la segunda inyección de citarabina) y la recuperación para el día 12 (véase

la figura 33).

Cuando el SNS-595 se administra en el día 4 (aproximadamente 96 horas después de la primera inyección de citarabina) en combinación con citarabina, el promedio de celularidad de la médula ósea es aproximadamente 33% para el día 6 en los animales tratados con SNS-595/citarabina, produciéndose la recuperación completa para el día 12 (véase la figura 34). Los recuentos de neutrófilos de la sangre periférica en los animales tratados con estas combinaciones reflejan los cambios en la celularidad de la médula ósea, produciéndose el nadir de los recuentos en el día 8 (4 días después del tratamiento de combinación) y la recuperación para el día 12 (véase la figura 35).

Ejemplo 6: Dosificación en combinación de SNS-595 y citarabina - efecto de la dosificación retrasada de SNS-595 sobre la citología de la médula ósea

Este ejemplo proporciona un ejemplo de estudio sobre el efecto de la dosificación en combinación de citarabina (Ara-C) y SNS-595, en el que el SNS-595 se administra en el día 1 o en el día 4 de la administración de citarabina, sobre la celularidad normal de la médula ósea y los recuentos sanguíneos periféricos. El estudio comprende la administración de SNS-595 en una única dosis intravenosa en el día 1 o en el día 4, y seis dosis subcutáneas de citarabina tres veces cada cuatro días. En la siguiente tabla 11 se proporcionan las denominaciones de los grupos, las dosis y los programas.

Tabla 11 - Denominaciones de los grupos, dosis y programas

Grupo	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Programa	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Programa
1	vehículo	0	qd IV	vehículo	0	tid q4d x2 SC
2	SNS-595*	10	qd IV			
3	SNS-595*	15	qd IV			
4	SNS-595*	20	qd IV			
5	citarabina	20	tid q4d x2 SC			
6	SNS-595*	10	qd IV	citarabina	20	tid q4d x2 SC
7	SNS-595*	15	qd IV	citarabina	20	tid q4d x2 SC
8	SNS-595*	20	qd IV	citarabina	20	tid q4d x2 SC
9	vehículo	0	qd IV	vehículo	0	tid q4d x2 SC
10	SNS-595**	10	qd IV			
11	SNS-595**	15	qd IV			
12	SNS-595**	20	qd IV			
13	citarabina	20	tid q4d x2 SC			
14	SNS-595***	10	qd IV	citarabina	20	tid q4d x2 SC
15	SNS-595***	15	qd IV	citarabina	20	tid q4d x2 SC
16	SNS-595***	20	qd IV	citarabina	20	tid q4d x2 SC

* El SNS-595 se administra por vía intravenosa en el día 0.

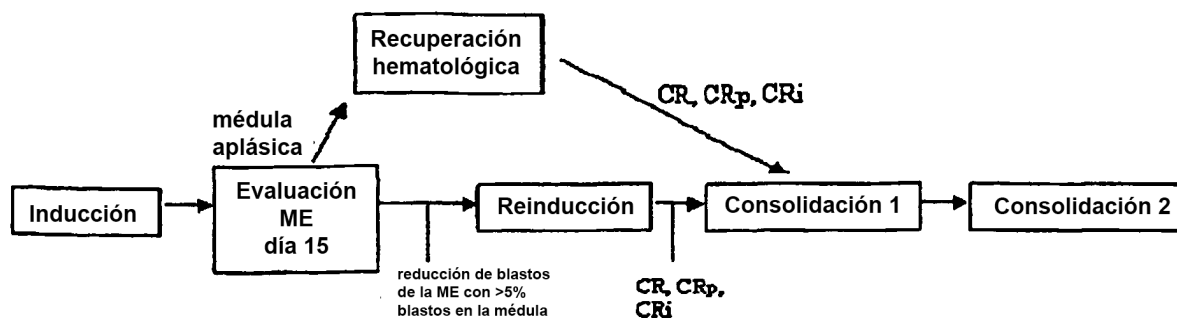
** El SNS-595 se administra por vía intravenosa en el día 4.

Los animales del grupo 1 tratados con el vehículo se someten a eutanasia para el aislamiento de las muestras en los días 2 y 6. Los grupos 5-8 (citarabina como agente único, citarabina más SNS-595, día 0) se someten a eutanasia y se toman las muestras en los días 2, 6, 8 y 12. Los animales del grupo 9 tratados con vehículo se someten a eutanasia para el aislamiento de las muestras en los días 4 y 6. Los grupos 13-16 (citarabina como agente único, citarabina más SNS-595, día 4) se someten a eutanasia y se toman las muestras en los días 4, 6, 8 y 12. Se determina la celularidad normal de la médula ósea y los recuentos de neutrófilos de la sangre periférica como se describió en el ejemplo 5.

Ejemplo 7: Tratamiento de malignidades hematológicas con SNS-595 en combinación con citarabina (Ara-C)

Se emplean composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de SNS-595 y citarabina (Ara-C), según se describió anteriormente, para tratar la leucemia mieloide aguda (AML) en un sujeto que lo necesita. Los pacientes con AML refractaria o en recaída pueden recibir hasta 4 ciclos (véase el siguiente esquema de tratamiento), que consisten en 1 o 2 ciclos de terapia de inducción (inducción, reinducción) y 1 o 2 ciclos de terapia de consolidación (consolidación 1, consolidación 2). Un régimen terapéutico completo se define como un periodo mínimo de 28 días (o un mínimo de 22 días durante la inducción si un paciente recibe una terapia de reinducción), durante el cual los pacientes reciben una inyección de SNS-595 en los días 1 y 4 en combinación con una infusión IV continua durante 5 días de citarabina, seguido de observaciones semanales hasta la recuperación hematológica.

Esquema de tratamiento



Abreviaturas:

ME = médula ósea

CR = remisión completa

CRi = CR morfológica con recuperación incompleta del recuento sanguíneo

CRp = CR morfológica con recuperación incompleta de las plaquetas

Los sujetos se someten a evaluaciones de seguridad, que incluyen el examen físico, las señales vitales, la hematología, la química del suero, análisis de orina, evaluación de acontecimientos adversos (AE) y síntomas asociados a la leucemia (LAS). La evaluación de la respuesta de la enfermedad se realiza según los criterios de the International Working Group (IWG) (Cheson et al., J. Clin. Oncol., 21(24); 4642-4649 (2003); véase también la tabla 11). Se obtiene un aspirado/biopsia de médula ósea en la evaluación, en el día 15 (ventana de días 13-17) durante la inducción y la reinducción para evaluar la leucemia persistente, y en el momento de la recuperación hematológica durante la inducción y la reinducción para documentar la respuesta clínica. El aspirado de médula ósea y las muestras de sangre se recogen para el análisis de biomarcadores exploratorios, y las muestras de sangre para el análisis de PK. Después de finalizar el tratamiento se realiza un seguimiento mensual de los pacientes para la supervivencia. Los pacientes pueden clasificarse como que presentan una remisión completa (CR), una CR con recuperación incompleta de las plaquetas (CRp), o una CR con recuperación hematológica incompleta (CRi; véase la tabla 12 para las definiciones del resultado del tratamiento).

Tabla 12 - Criterios de respuesta del International Working Group (IWG) y resultados del tratamiento

Categorías de respuestas	Neutrófilos (μ l)	Plaquetas (μ l)	Blastos en la ME (%)	Otros
CR morfológica	> 1000	> 100.000	< 5	
CR morfológica sin recuperación de plaquetas (CRp)	> 1000	$\leq$ 100.000	< 5	
CR morfológica con recuperación incompleta del recuento sanguíneo (CRi)	$\leq$ 1000	$\leq$ 100.000	< 5	no definida
Remisión parcial	> 1000	> 100.000	> 50 o disminuye hasta 5-25	blastos menos del 5% si positivo a bastones de Auer

Categorías de respuestas	Neutrófilos (μl)	Plaquetas (μl)	Blastos en la ME (%)	Otros
Recurrencia	no definida	no definida	≥ 5	recaída después de CR; reaparición o desarrollo de EMD, reaparición de anomalías moleculares o citogenéticas

Abreviaturas: AML = leucemia mieloide aguda; ME = médula ósea; CR = remisión completa; CRi = CR morfológica con recuperación incompleta del recuento sanguíneo; CRp = CR morfológica con recuperación incompleta de las plaquetas; PB = sangre periférica; PR = remisión parcial. La recurrencia indica una CR anterior.

- 5 Se recoge un aspirado/biopsia de la médula ósea (ME) de la línea de base del paciente 14 días antes del día 1 de la inducción para evaluar la enfermedad del paciente. Una porción de esta muestra de aspirado/biopsia de ME puede utilizarse para el análisis de biomarcadores (farmacodinámica). Si esta muestra no se utiliza, se obtiene una segunda muestra de aspirado o biopsia de ME antes de la terapia de inducción para el análisis de los biomarcadores. Los biomarcadores farmacodinámicos potenciales incluyen ARNm, proteínas y fosfoproteínas implicadas en la reparación del ADN, tales como la histona γH2AX, y la apoptosis, tales como la caspasas 3. Estos marcadores se miden antes y después del tratamiento para evaluar el efecto de una inyección de SNS-595 más citarabina en células sanguíneas, y para proporcionar indicadores predictivos potenciales del resultado clínico.
- 10

Composiciones farmacéuticas que comprenden SNS-595 y Ara-C

- 15 La inyección de SNS-595 es un líquido transparente de color amarillo pálido formulado para la administración IV en viales de vidrio de 10 ml de tipo 1. Cada vial contiene 100 mg de SNS-595 a una concentración de 10 mg/ml y un pH de 2,5. Cada ml contiene 45 mg de D-sorbitol para mantener la isotonicidad, y ácido metansulfónico para el control del pH. Esta disolución estéril apirógena se fabrica según Good Manufacturing Practices (GMP) y se formula sin conservantes.

La citarabina está disponible en el mercado y debe reconstituirse en dextrosa al 5% y agua (D5W).

Administración de una inyección de SNS-595

- 20 Una inyección de SNS-595 sin diluir se administra como una dosis de choque IV lenta o mediante una bomba de jeringa, durante aproximadamente 10 minutos, a un volumen calculado para suministrar la dosis prescrita. Para calcular la dosis para todos los tratamientos se emplea la superficie específica del cuerpo del paciente (BSA) obtenida en el día 1 de la inducción. Si el peso corporal ha cambiado en 10% o más (evaluado en el día 1 de cada ciclo), la BSA se recalcula para las dosis posteriores. A continuación se presenta un ejemplo de cálculo de dosis. Se recomienda la fórmula de Mosteller, aunque no es necesaria:
- 25

Fórmula de Mosteller: $BSA (m^2) = \sqrt{([altura (cm) \times peso (kg)] + 3600)}$

A continuación se ofrece un ejemplo del cálculo de la dosis con la fórmula de Mosteller basado en un paciente con una altura de 183 cm y un peso de 82 kg, con lo que se obtiene la siguiente BSA del paciente:

$BSA (m^2) = \sqrt{([183 \text{ cm} \times 82 \text{ kg}] + 3600)}$

- 30 $BSA (m^2) = 2,0$ (redondeado hasta el 10º más cercano)

Véase, Mosteller R. D., Simplified calculation of body surface area, N. Engl. J. Med., 317(17):1098 (1987).

- 35 En el día del tratamiento, se comenzó con una infusión IV de D5W a una velocidad para mantener la vena abierta (KVO) hasta el comienzo de la dosis de choque IV, en cuyo momento la velocidad de infusión de D5W aumenta hasta 100 ml/hora. Usando una técnica aséptica, se introduce una inyección de SNS-595 en una jeringa y se inyecta lentamente en la entrada IV más cercana al catéter. No se administra otra medicación en la misma línea de IV (puerto o catéter) mientras se está administrando la inyección de SNS-595.

Administración de citarabina (Ara-C)

- 40 La citarabina se reconstituye en D5W y se administra según el inserto incluido en el paquete comercial. El tratamiento con citarabina no se realiza en la misma línea IV (puerto o catéter) mientras se está administrando la inyección de SNS-595.

Programa de tratamiento

Los pacientes reciben una inyección de SNS-595 en los días 1 y 4 en combinación con una infusión IV continua de 5 días de citarabina con los regímenes de infusión resumidos a continuación.

Tratamiento de inducción

- 5 La dosis de la inyección de SNS-595 se administra como una dosis de choque IV de 10 minutos. La citarabina se administra en los días 1 a 5 a 400 mg/m²/día como una infusión IV continua. La administración de citarabina se inicia inmediatamente después del tratamiento con la inyección de SNS-595 en el día 1, en una línea distinta de la utilizada para administrar la inyección de SNS-595.

Tratamiento de reinducción

- 10 Se considera que un paciente puede someterse al tratamiento de reinducción basándose en un aspirado o biopsia de la médula ósea (ME) realizado en el día 15 (con una ventana de días 13-17). La reinducción se inicia no más tarde que 2 semanas después del aspirado o biopsia de la ME del día 15. Para el tratamiento de reinducción, la inyección de SNS-595 se administra a la misma dosificación que se empleó en el tratamiento de inducción. De modo similar, la citarabina se administra a la misma dosificación que se empleó en el tratamiento de inducción.

Tratamiento de consolidación

- Se considera que un paciente puede someterse al tratamiento de consolidación si presenta una CR, CR_p o CF_i después de la inducción o la reinducción. Para el tratamiento de consolidación, la inyección de SNS-595 se administra a la misma dosificación que se empleó en el tratamiento de inducción. De modo similar, la citarabina se administra a la misma dosificación que se empleó en el tratamiento de inducción. La consolidación 1 se inicia no antes de 28 días (día 28 del estudio) después del primer tratamiento de inducción (o reinducción), y no más tarde que 84 días después de la primera administración de SNS-595 y/o Ara-C. Se considera que un paciente puede someterse al tratamiento de consolidación 2 si se mantienen las pruebas en la sangre periférica de una CR, CR_p o CF_i después de la consolidación 1. No es necesaria una evaluación de la recuperación de la médula ósea para el tratamiento de consolidación 2. La consolidación 2 se inicia no antes de 28 días después del primer tratamiento de consolidación 1.

Evaluaciones de la actividad antileucémica

- La evaluación de la actividad antileucémica se basa en los criterios de respuesta de IWG (véase la tabla 11). Se realizan aspirados o biopsias de la ME para la determinación de la respuesta en la evaluación en el día 15 (ventana de días 13-20) de la inducción y la reinducción, y en el momento de la recuperación hematológica después de la inducción/reinducción.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una combinación de ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico y Ara-C para su uso en un método para tratar la leucemia mielogenosa aguda en un mamífero, en la que la combinación se prepara para la administración del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico a una dosis de aproximadamente 10-120 mg/m², y la administración de Ara-C a una dosis de aproximadamente 5-1500 mg/m², en la que la dosis de Ara-C se administra a diario durante al menos un día.
- 2.- La combinación para el uso de la reivindicación 1, en la que la leucemia mielogenosa aguda es una leucemia mieloblástica.
- 3.- La combinación para el uso de la reivindicación 1, en la que la leucemia es una leucemia en recaída, refractaria o resiste a la terapia convencional, opcionalmente en la que la leucemia en recaída o refractaria es una leucemia mieloide aguda de novo o una leucemia mieloide aguda secundaria, y opcionalmente en la que la leucemia mieloide aguda secundaria es una leucemia mieloide aguda relacionada con una terapia.
- 4.- La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la combinación se prepara para ser administrada con otro segundo agente activo o una terapia de cuidados de apoyo.
- 5.- La combinación para el uso de la reivindicación 4, en la que el otro segundo agente activo es un anticuerpo terapéutico que se une específicamente a un antígeno del cáncer, un factor del crecimiento hematopoyético, una citoquina, un agente anticáncer, un antibiótico, un inhibidor de Cox-2, un agente inmunomodulador, un agente inmunosupresor, un corticoesteroide o sus mutantes o derivados farmacológicamente activos; o en la que el segundo agente activo es un agente alquilante, un antibiótico antineoplásico, un antimetabolito, un complejo de coordinación de platino, un inhibidor de la topoisomerasa II, o radiación; o en la que el segundo agente activo es etopósido, daunomicina, actinomicina D, mitomicina C, cisplatino, carboplatino, premetrexed, metotrexato, 5-Fu, wortmanina, geldanamicina, gemcitabina o sus combinaciones.
- 6.- La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la combinación se prepara para la administración del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico como una inyección IV.
- 7.- La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la combinación se prepara para la administración del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico por vía intravenosa dos veces semanales, y Ara-C por vía intravenosa de modo continuo a lo largo de un ciclo de tratamiento de 5 días a una cantidad de aproximadamente 200-400 mg/m²/día.
- 8.- La combinación para el uso de la reivindicación 7, en la que ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico se administra en el día 1 y en el día 4 de dicho ciclo de tratamiento de 5 días.
- 9.- La combinación para el uso de la reivindicación 7, en la que el ciclo de tratamiento se repite al menos una vez, al menos dos veces o al menos tres veces.
- 10.- La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la combinación se prepara para la administración del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico de 8 a 16 horas después del inicio, o en las 24 horas anteriores o posteriores del inicio de al menos una administración de Ara-C.
- 11.- La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la combinación se prepara para la administración de Ara-C inmediatamente después de la administración del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico.
- 12.- La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el mamífero es un ser humano.
- 13.- Un compuesto para el uso en un método para tratar la leucemia mielogenosa aguda en un mamífero, en el que el compuesto es el ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico, y el método comprende administrar el compuesto a una dosis de aproximadamente 10-120 mg/m² en combinación con Ara-C a una dosis de aproximadamente 5-1500 mg/m², en el que la dosis de Ara-C se administra a diario durante al menos un día.

- 14.- El compuesto para el uso de la reivindicación 13, en el que la leucemia mielogenosa es una leucemia mieloblástica.
- 15.- El compuesto para el uso de la reivindicación 13, en el que la leucemia es una leucemia en recaída, refractaria o resiste a la terapia convencional, opcionalmente en el que la leucemia en recaída o refractaria es una leucemia mieloide aguda de novo o una leucemia mieloide aguda secundaria, y opcionalmente en el que la leucemia mieloide aguda secundaria es una leucemia mieloide aguda relacionada con una terapia.
- 16.- El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 13-15, en el que el compuesto se administra con otro segundo agente activo o una terapia de cuidados de apoyo.
- 17.- El compuesto para el uso de la reivindicación 16, en el que el otro segundo agente activo es un anticuerpo terapéutico que se une específicamente a un antígeno del cáncer, un factor del crecimiento hematopoyético, un citoquina, un agente anticáncer, un antibiótico, un inhibidor de Cox-2, un agente inmunomodulador, un agente inmunosupresor, un corticoesteroide o sus mutantes o derivados farmacológicamente activos; o en el que el segundo agente activo es un agente alquilante, un antibiótico antineoplásico, un antimetabolito, un complejo de coordinación de platino, un inhibidor de la topoisomerasa II, o radiación; o en el que el segundo agente activo es etopósido, daunomicina, actinomicina D, mitomicina C, cisplatino, carboplatino, premetrexed, metotrexato, 5-Fu, wortmanina, geldanamicina, gemcitabina o sus combinaciones.
- 18.- El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en el que el compuesto se administra como una inyección IV.
- 19.- El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en el que el compuesto se administra por vía intravenosa dos veces semanales, y la Ara-C se administra por vía intravenosa de modo continuo a lo largo de un ciclo de tratamiento de 5 días a una cantidad de aproximadamente 200-400 mg/m²/día.
- 20.- El compuesto para el uso de la reivindicación 19, en el que el compuesto se administra en el día 1 y en el día 4 de dicho ciclo de tratamiento de 5 días.
- 21.- El compuesto para el uso de la reivindicación 19, en el que el ciclo de tratamiento se repite al menos una vez, al menos dos veces o al menos tres veces.
- 22.- El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en el que el compuesto se administra de 8 a 16 horas después del inicio, o en las 24 horas anteriores o posteriores del inicio de al menos una administración de Ara-C.
- 23.- El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en el que la dosis de Ara-C se administra inmediatamente después de la dosis del compuesto.
- 24.- El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 23, en el que el mamífero es un ser humano.

FIG. 1

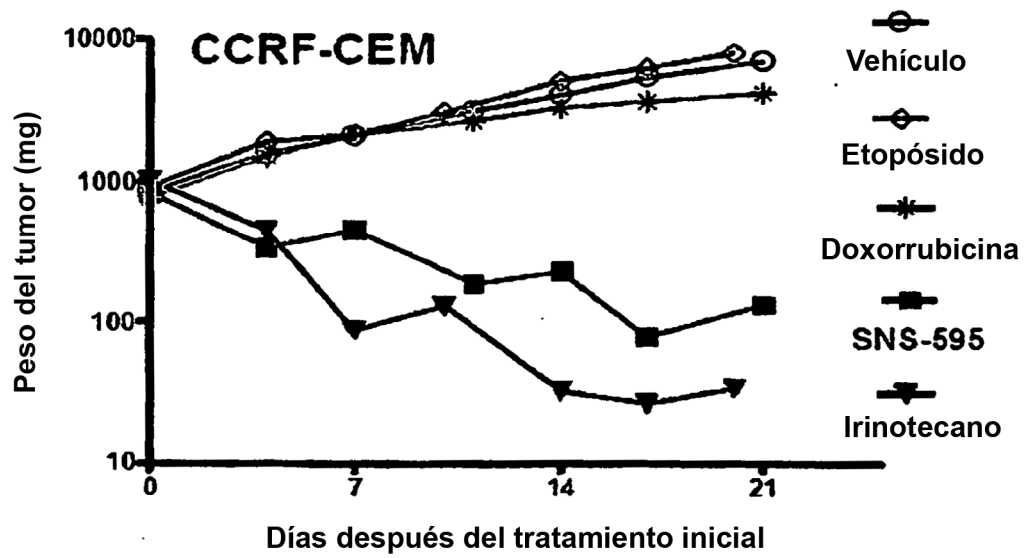


FIG. 2

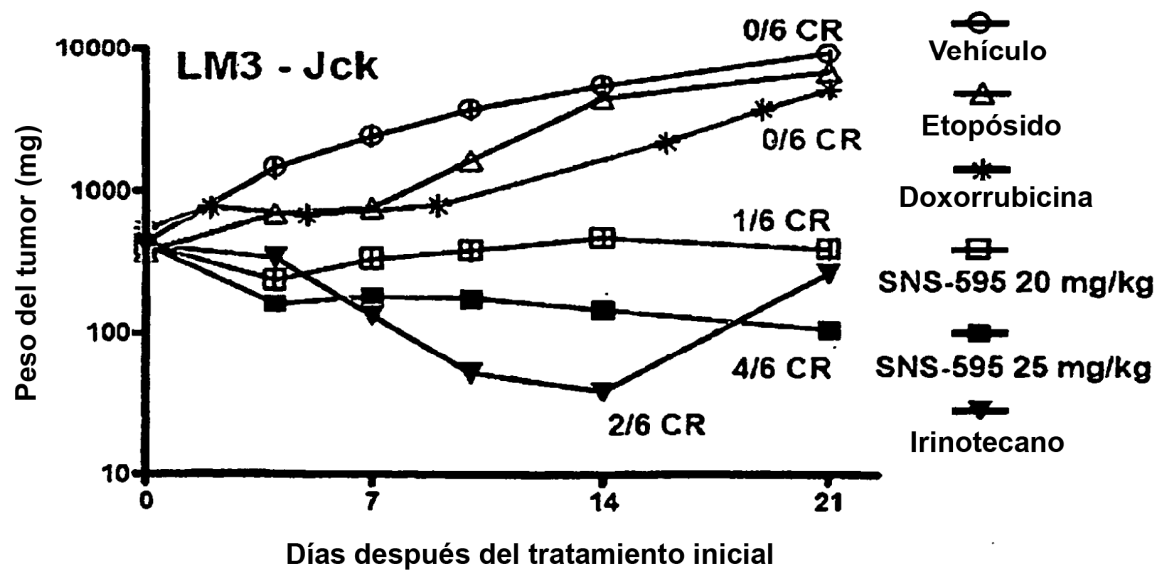


FIG. 3

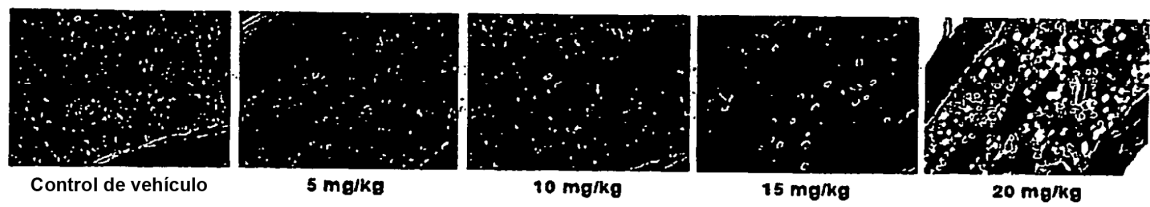


FIG. 4

**Respuesta de neutrófilos
a una dosis de SNS-595**

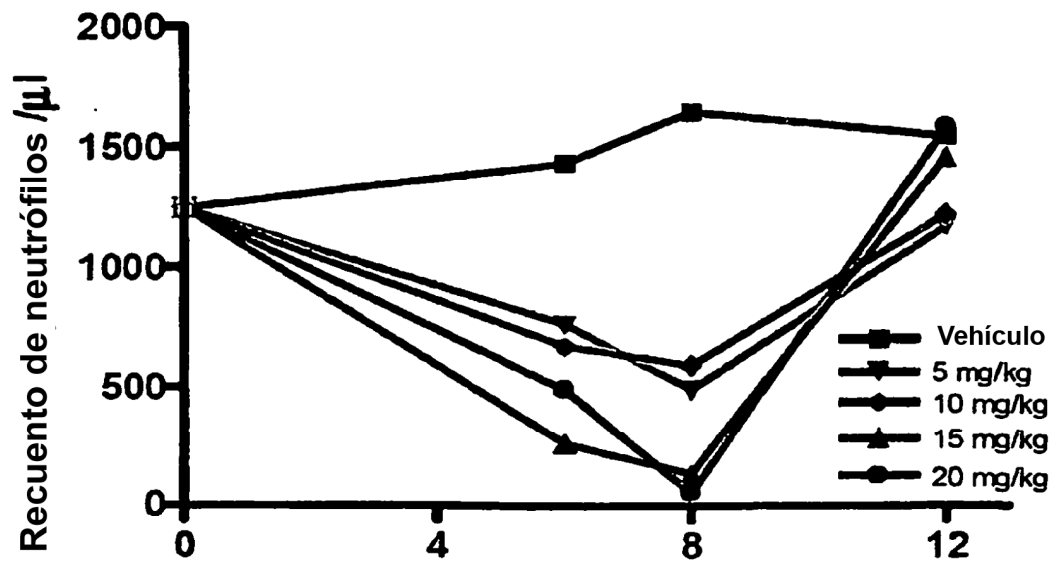


FIG. 5

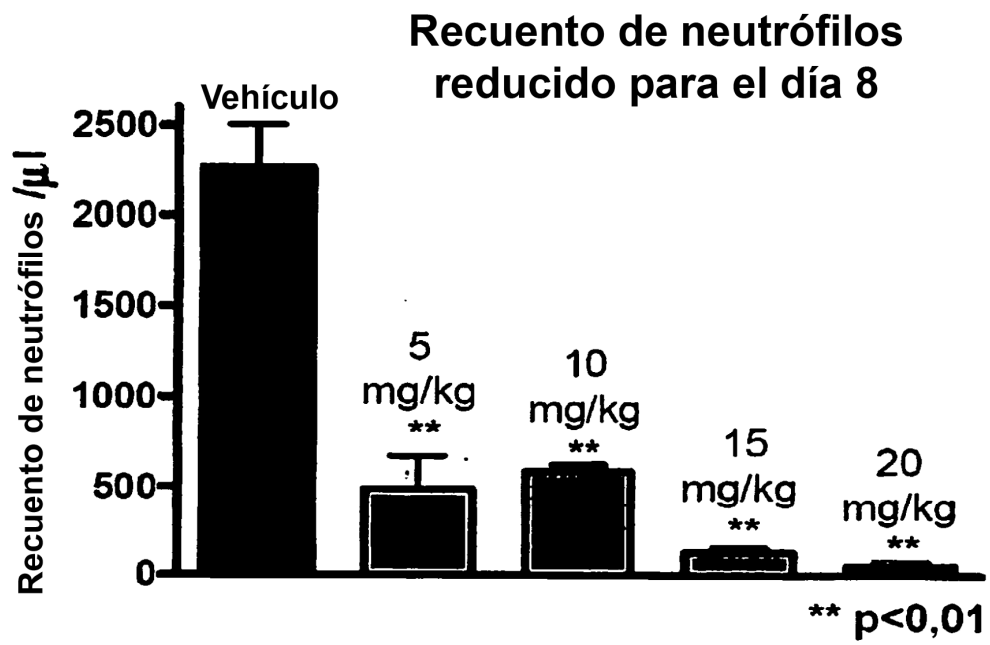


FIG. 6

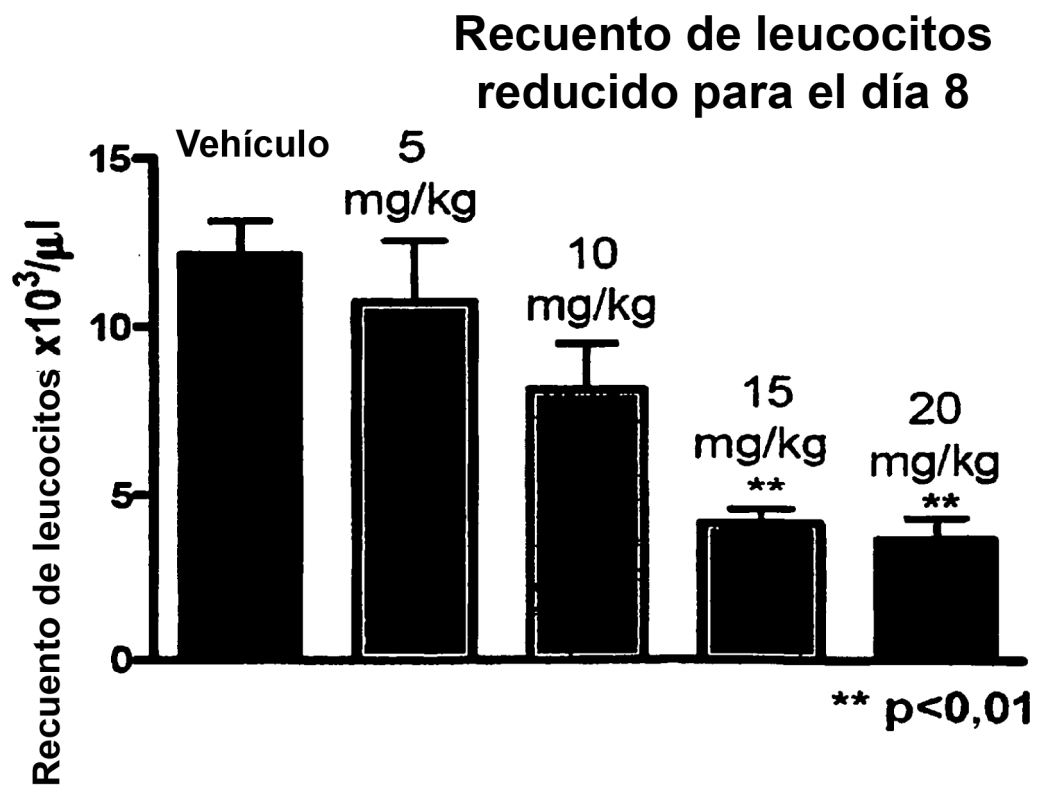


FIG. 7

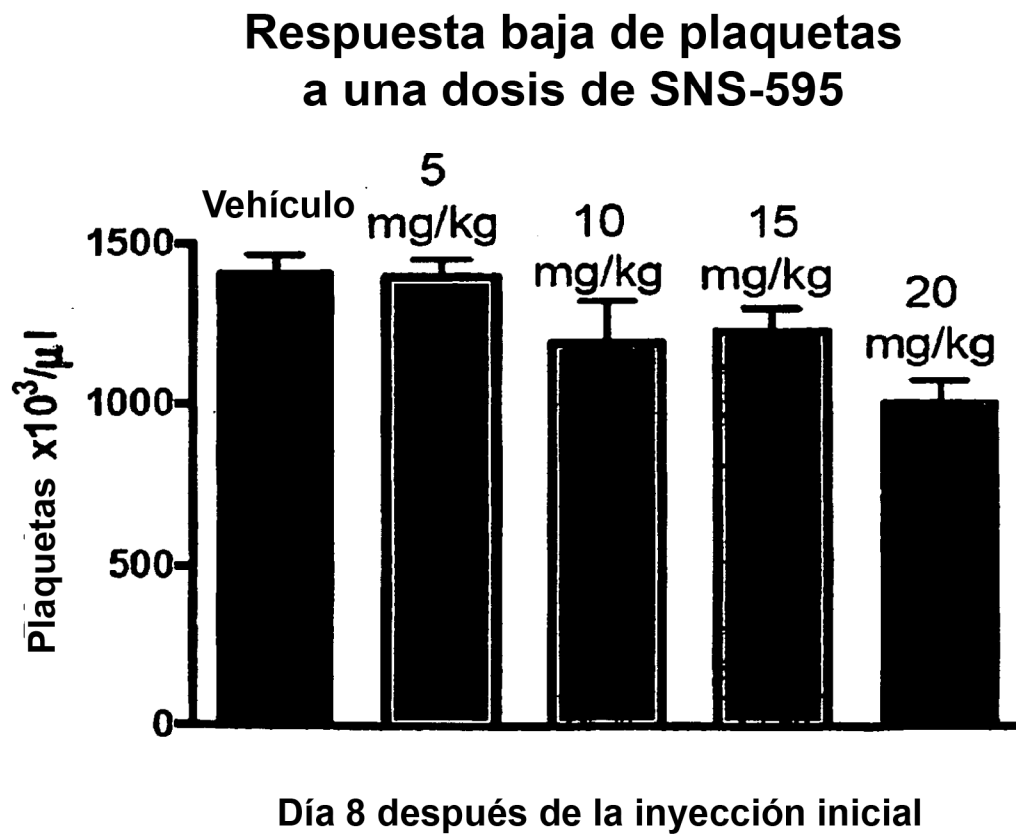


FIG. 8

**Pérdida de peso corporal tolerable
después de una inyección de SNS-595**

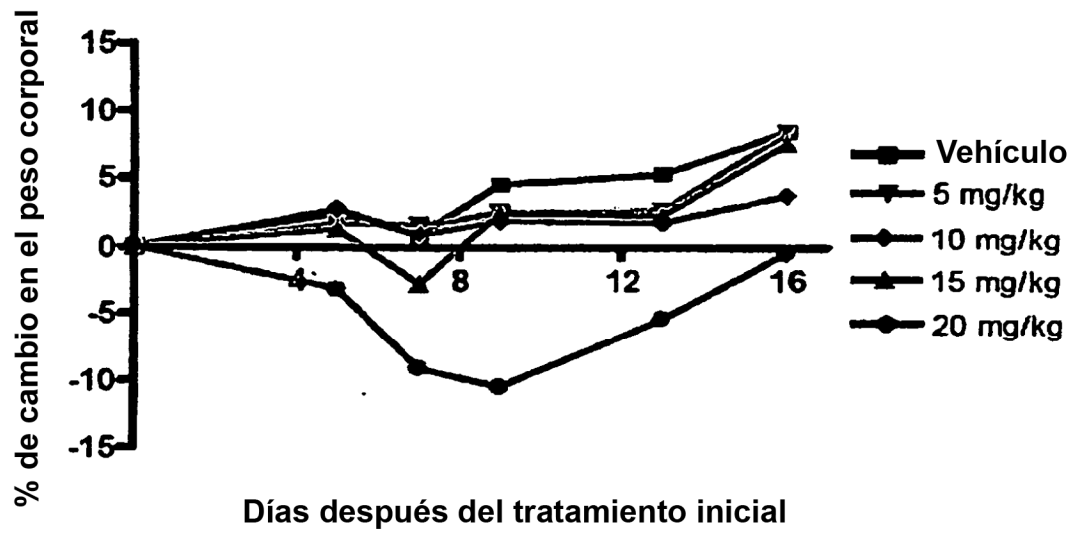
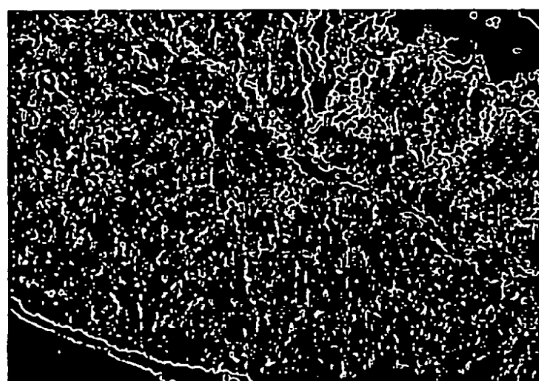


FIG. 9

Rebotes de la médula ósea



20 mg/kg SNS-595

Día 12

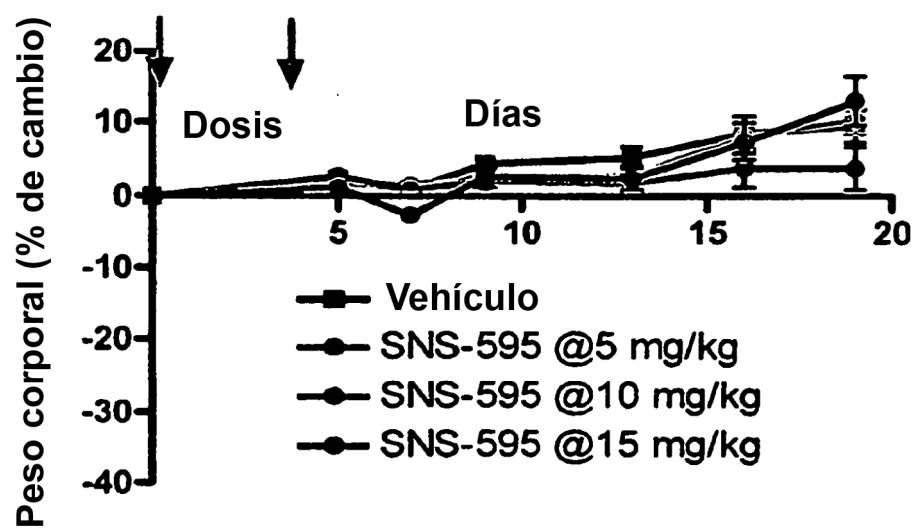
FIG. 10

FIG. 11

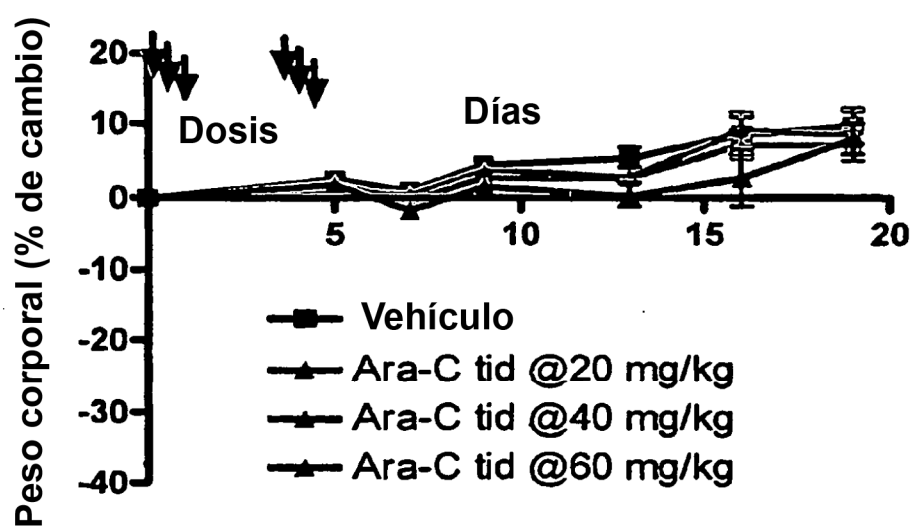


FIG. 12

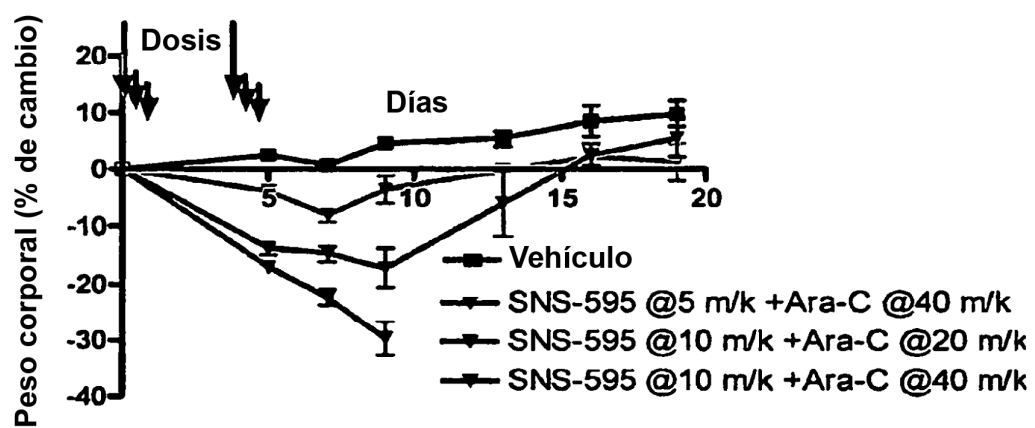


FIG. 13

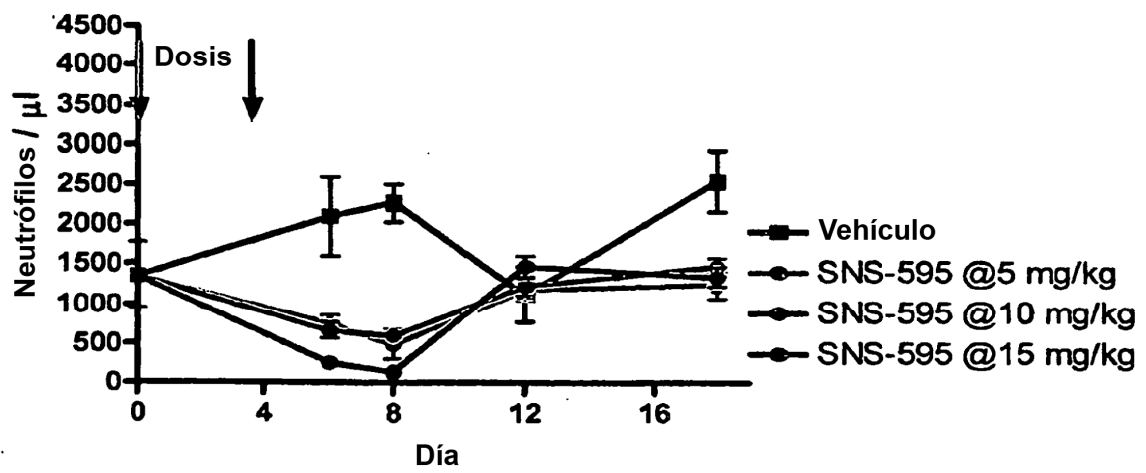


FIG. 14

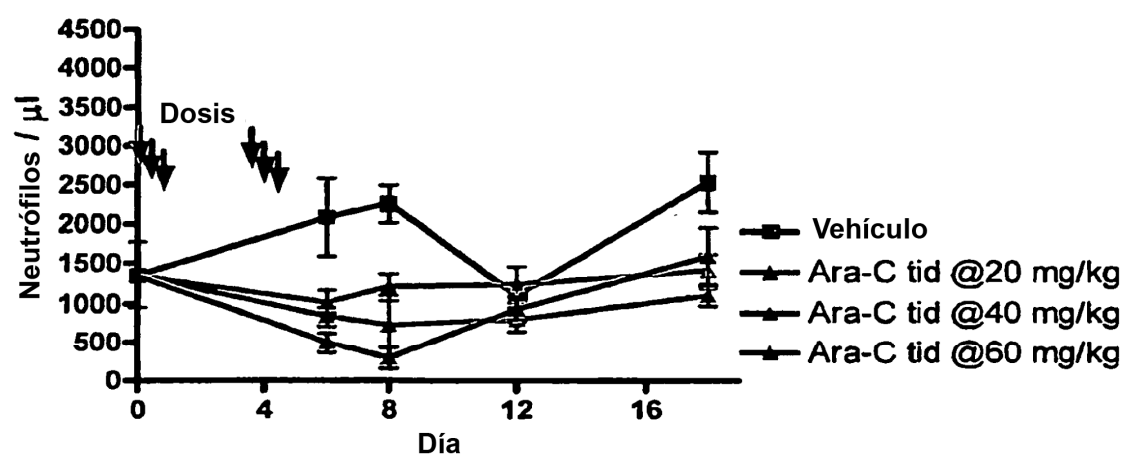


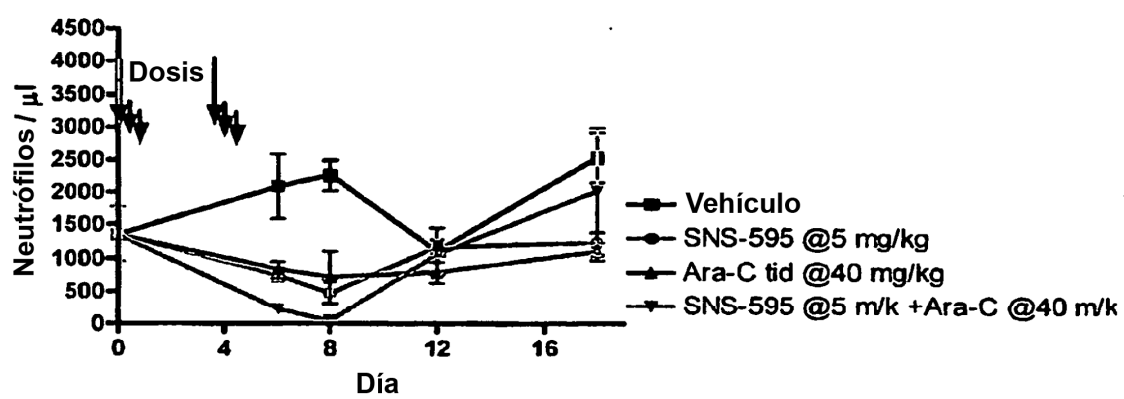
FIG. 15

FIG. 16

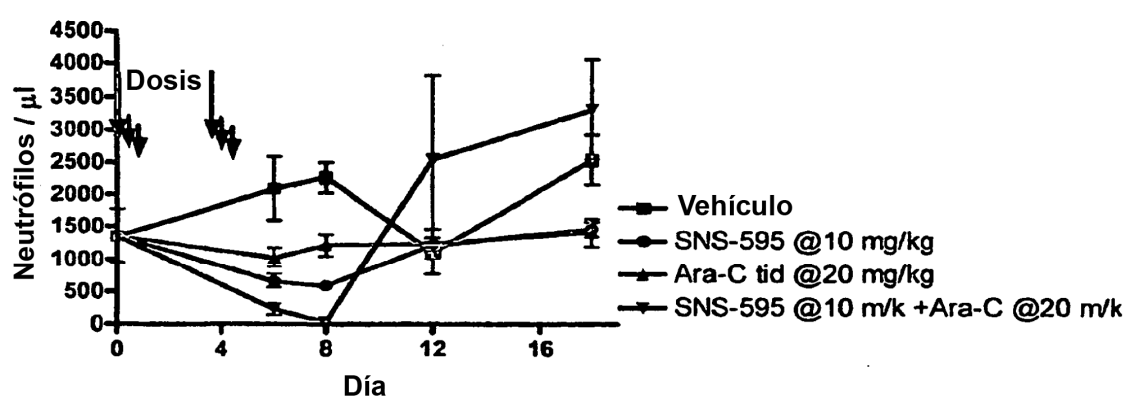


FIG. 17

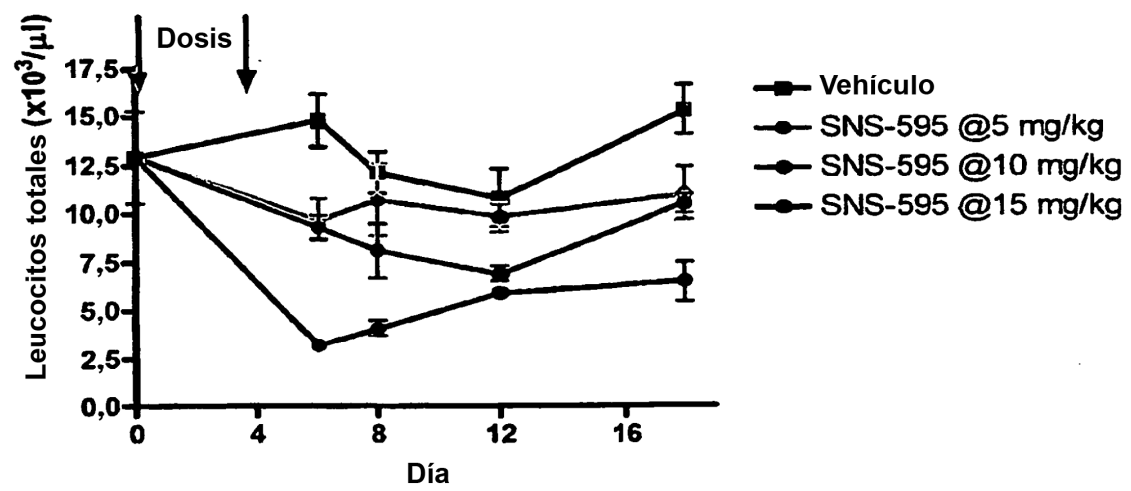


FIG. 18

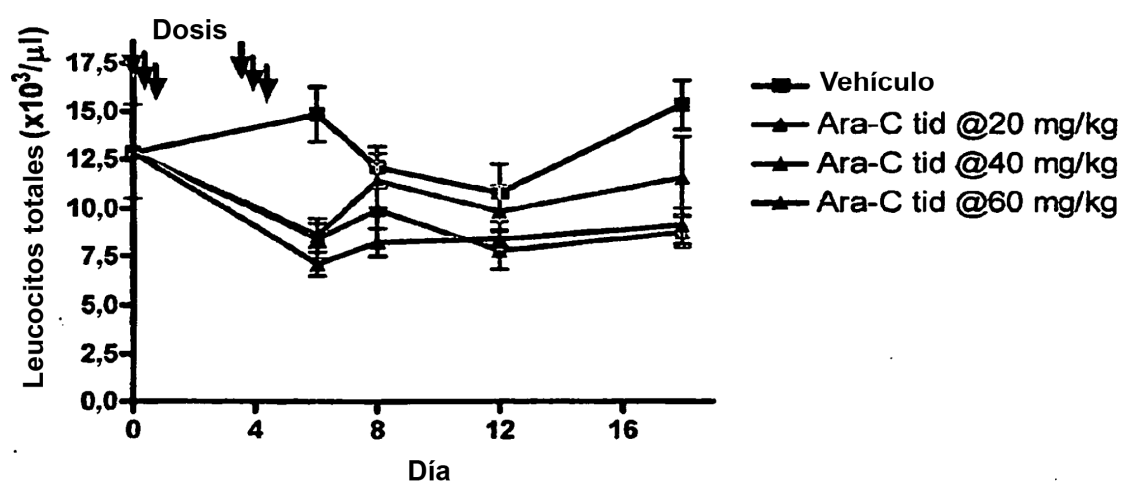


FIG. 19

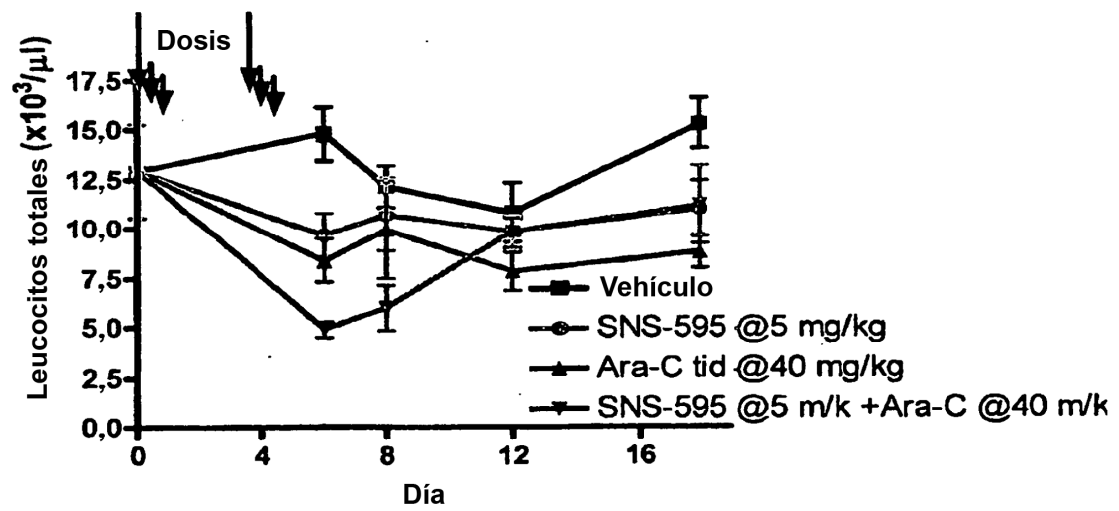


FIG. 20

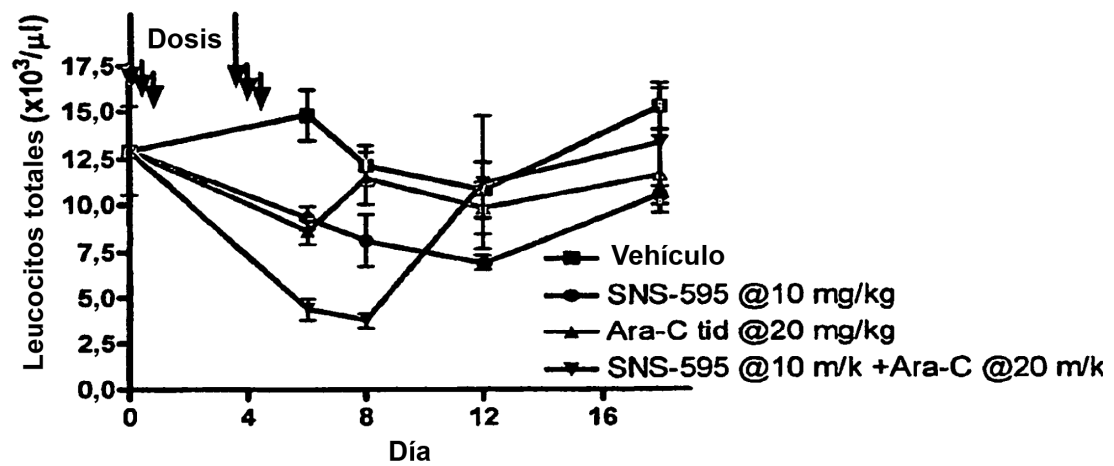


FIG. 21

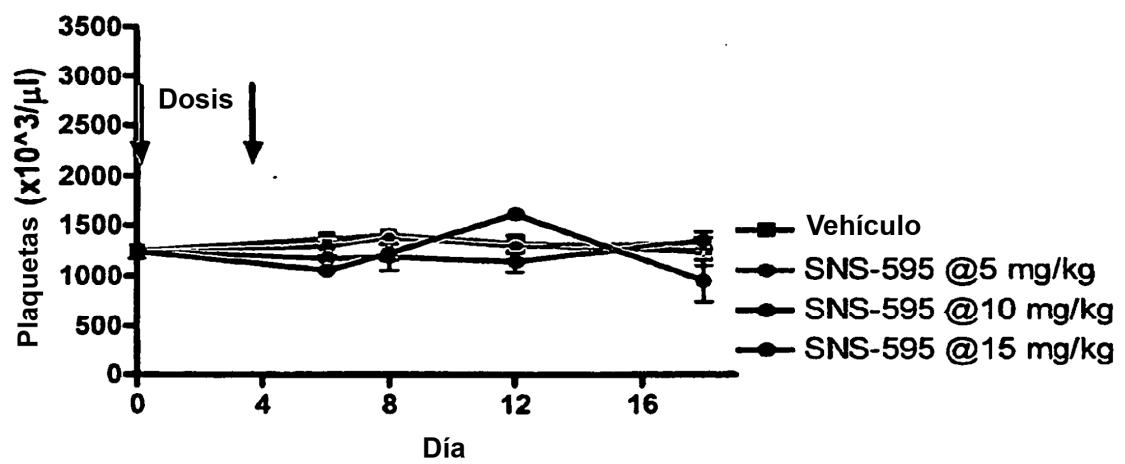


FIG. 22

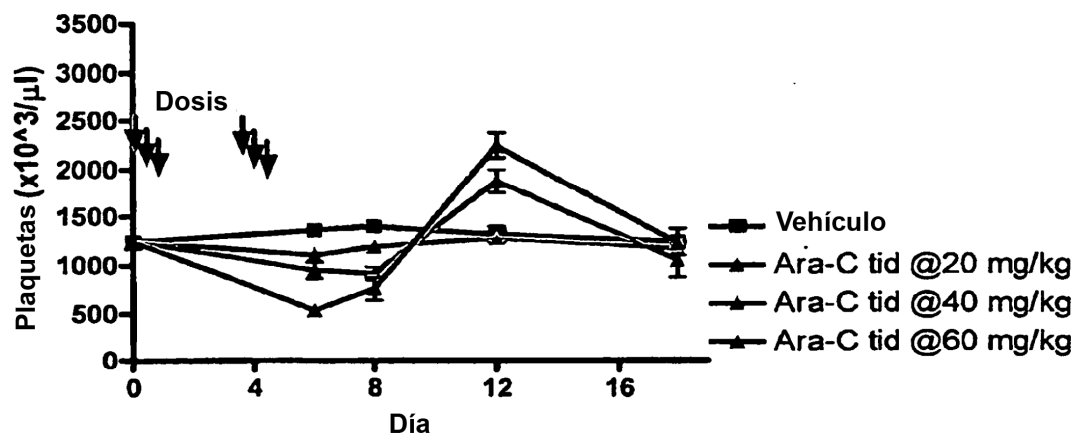


FIG. 23

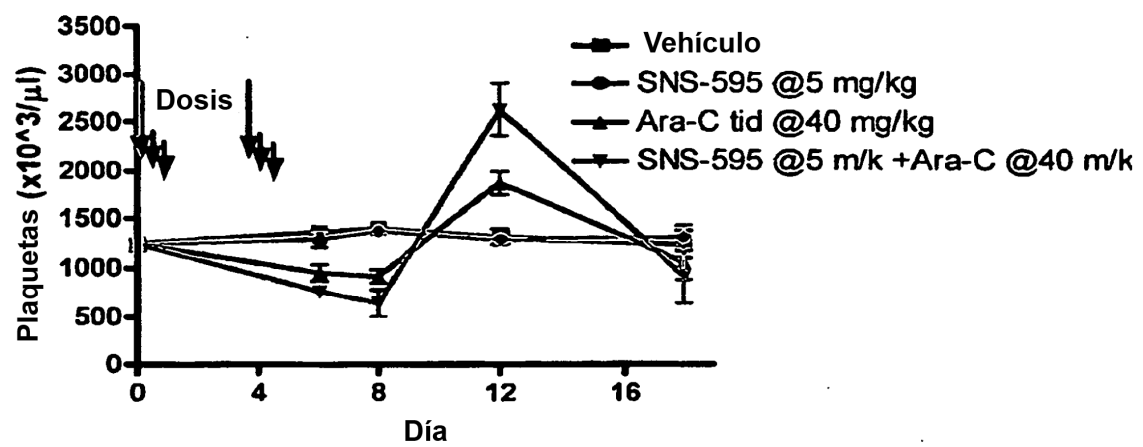


FIG. 24

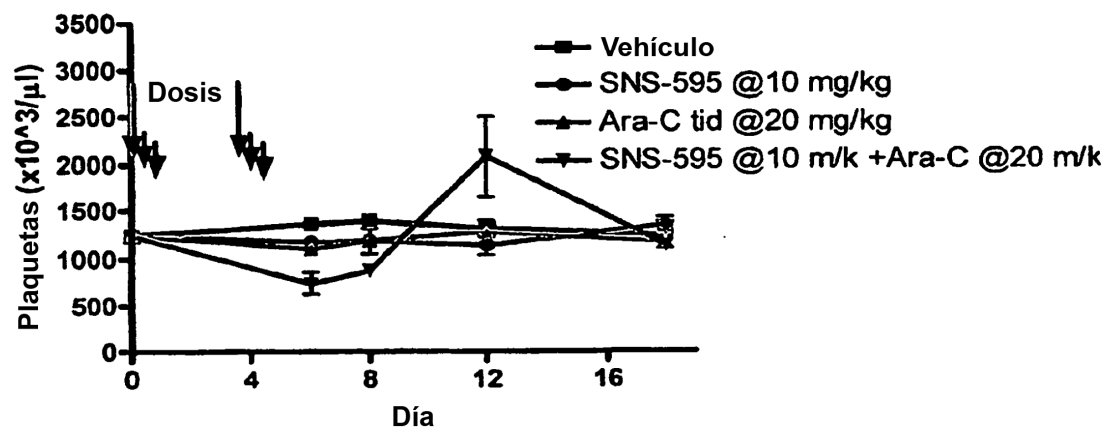


FIG. 25

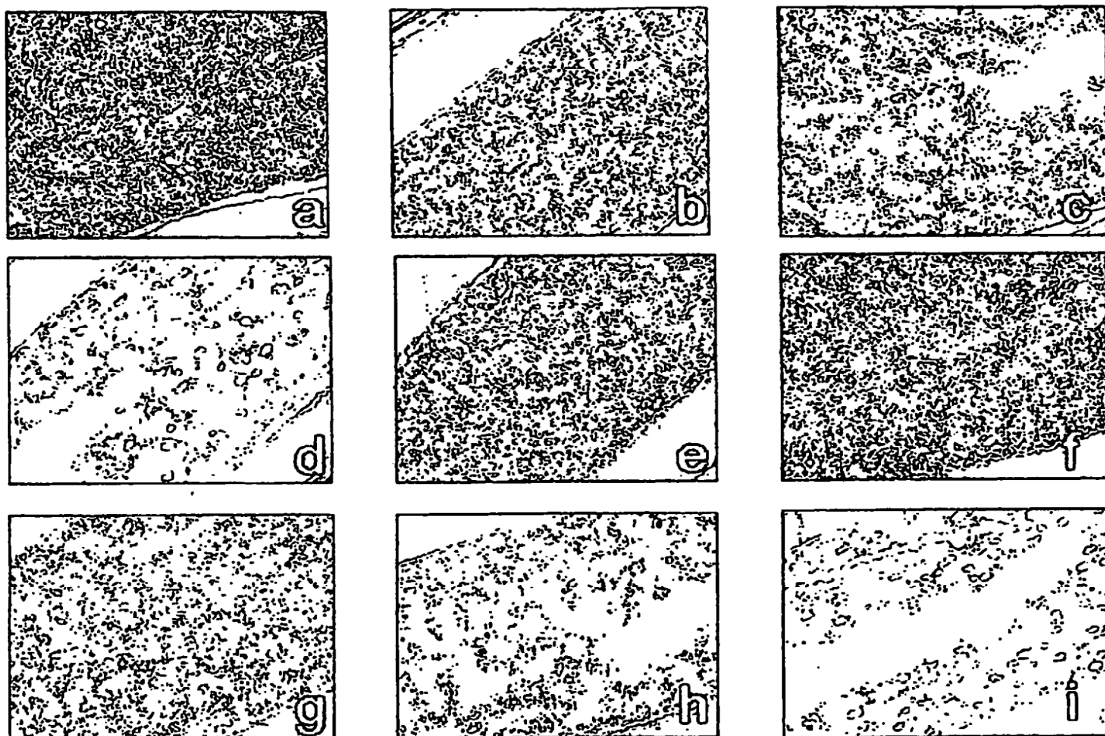


FIG. 26

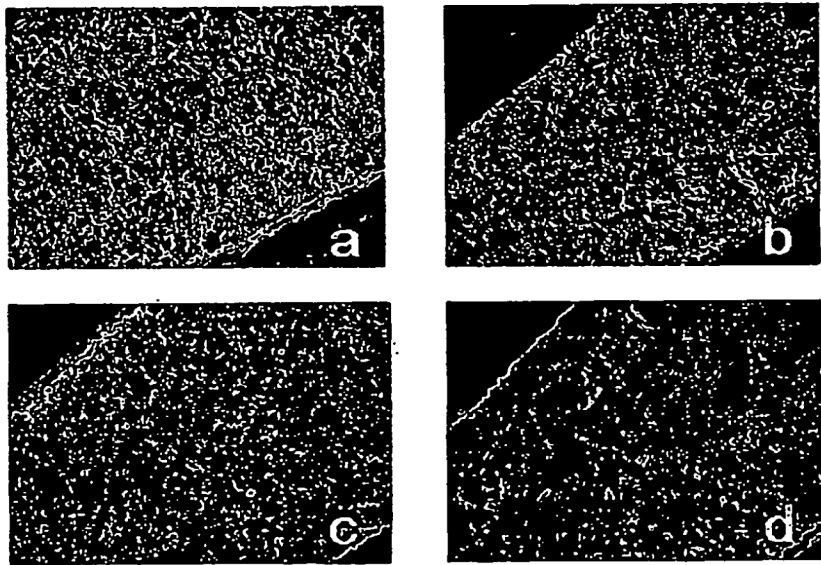
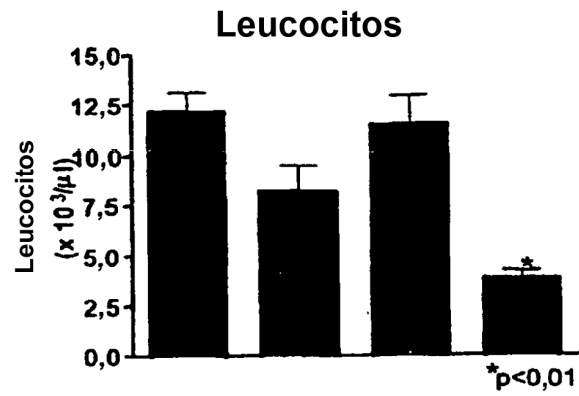
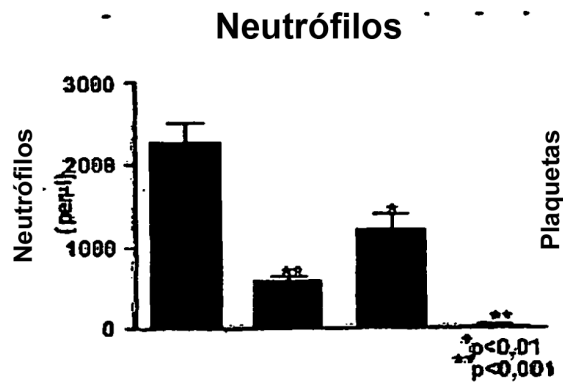


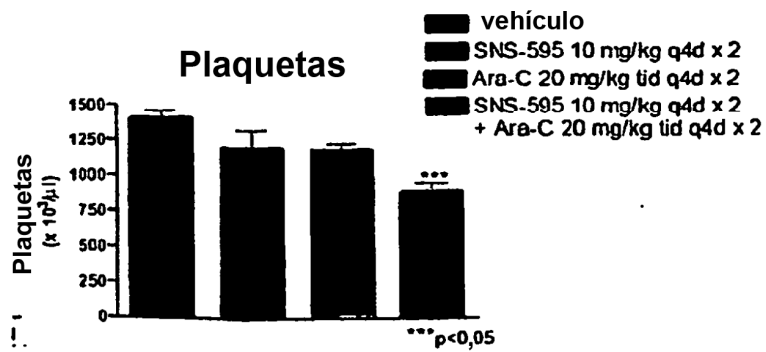
FIG. 27



Panel A



Panel B



Panel C

FIG. 28

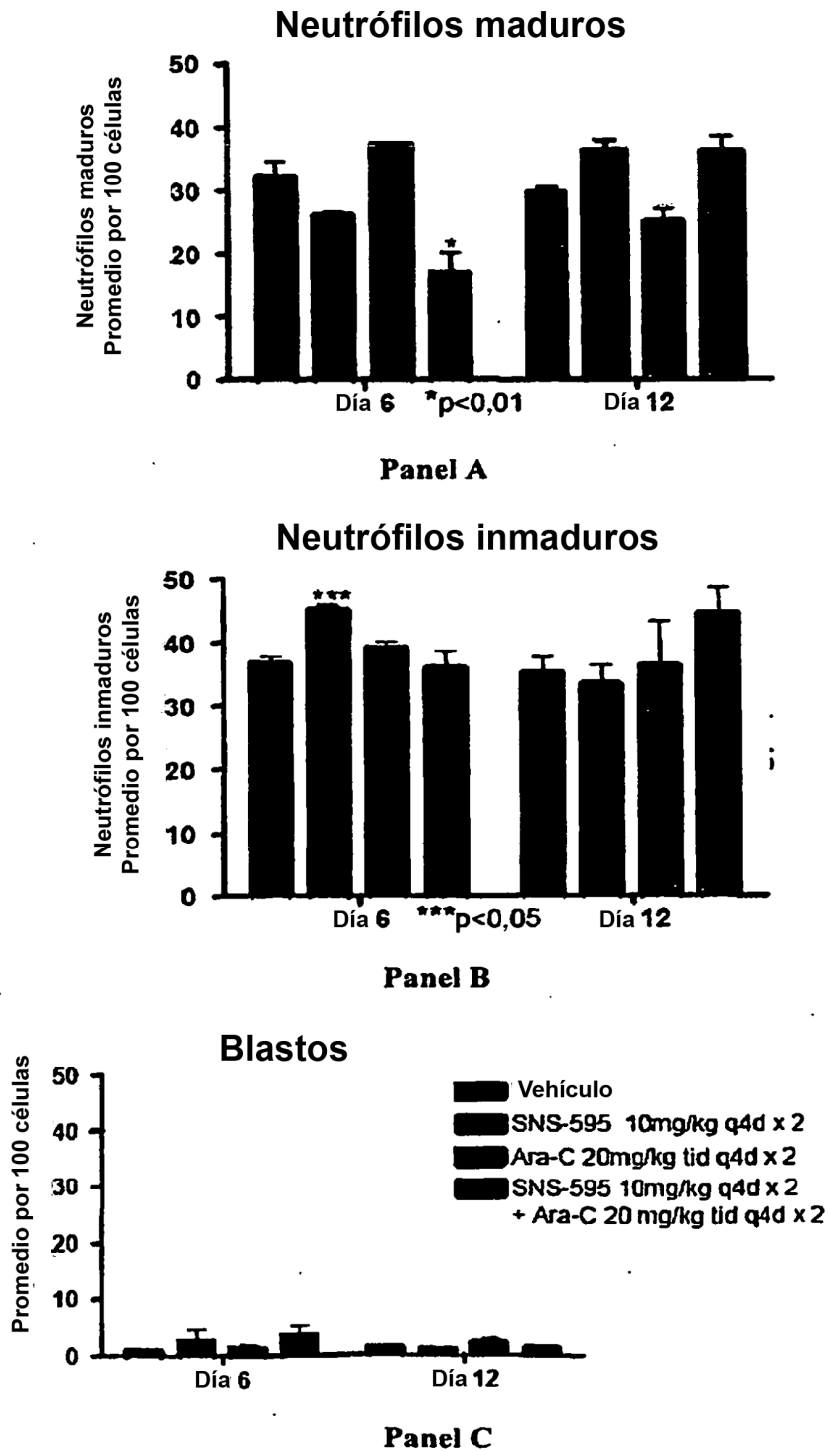


FIG. 29

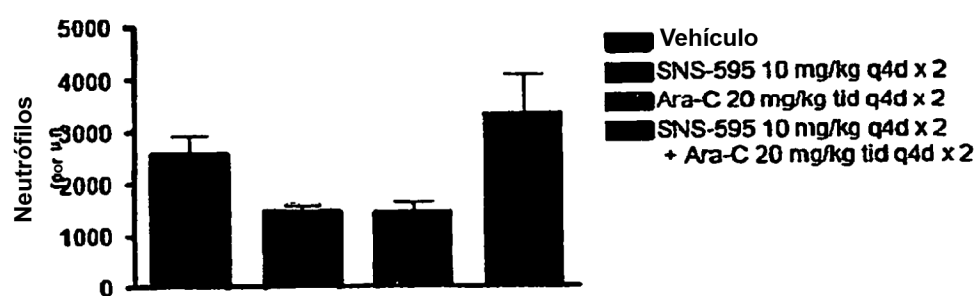


FIG. 30

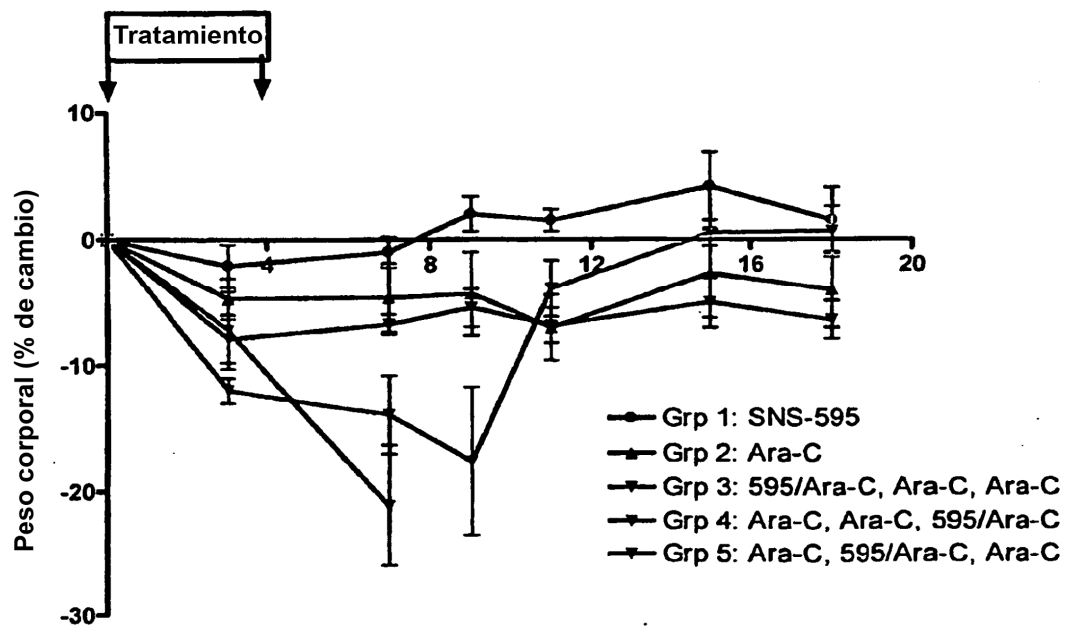


FIG. 31

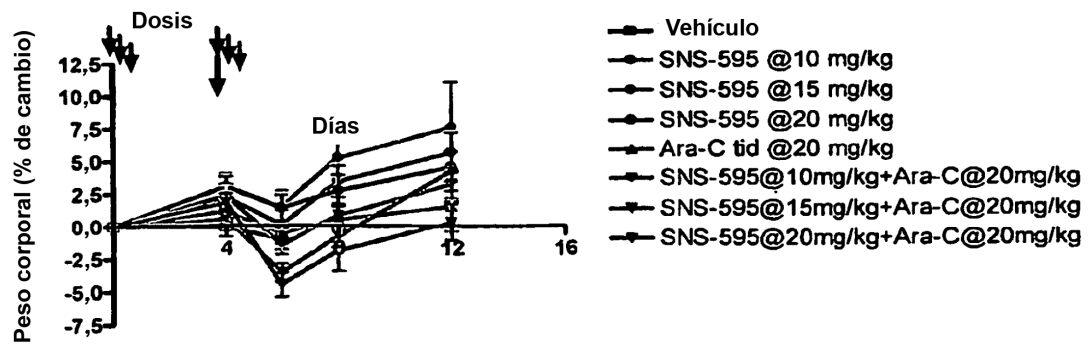
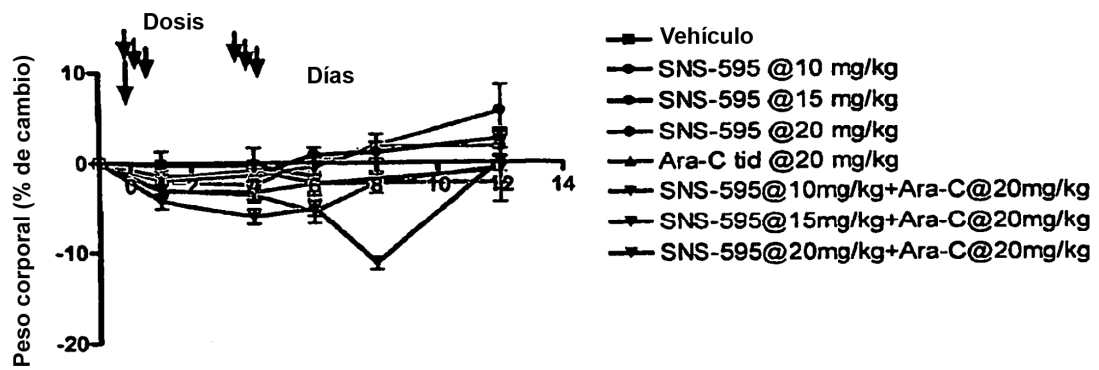


FIG. 32

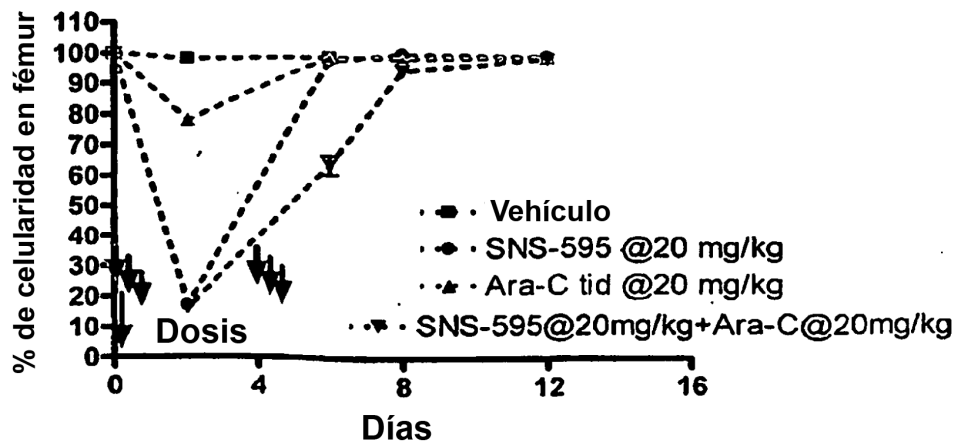
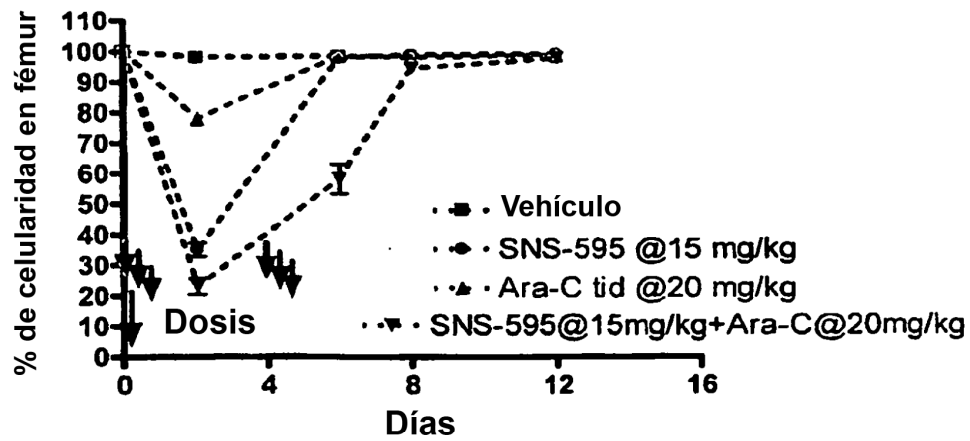
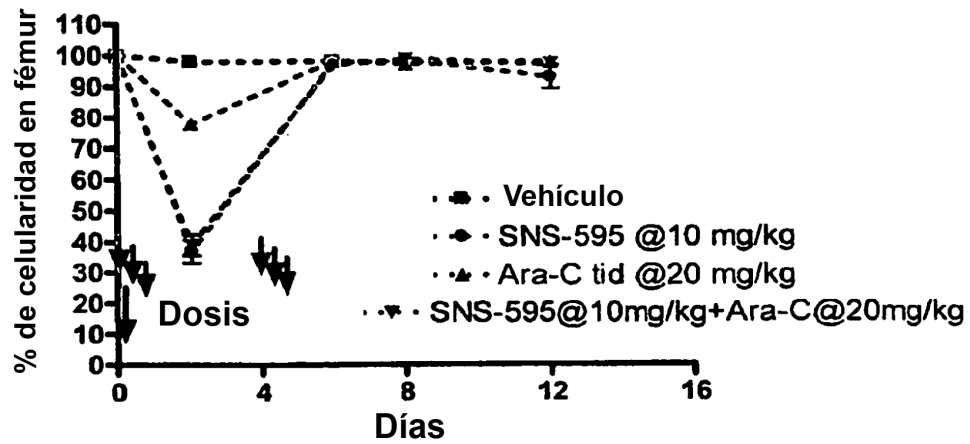


FIG. 33

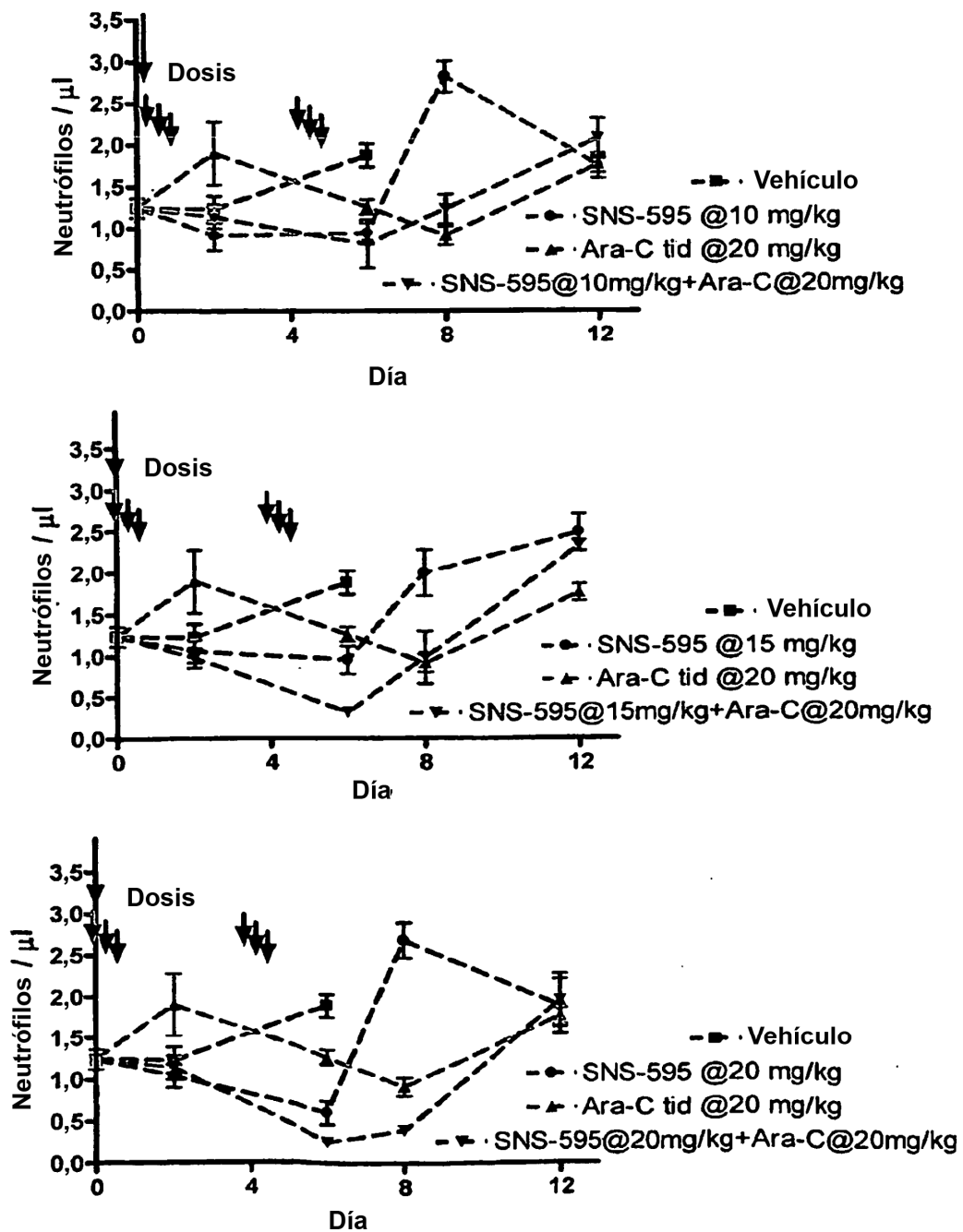


FIG. 34

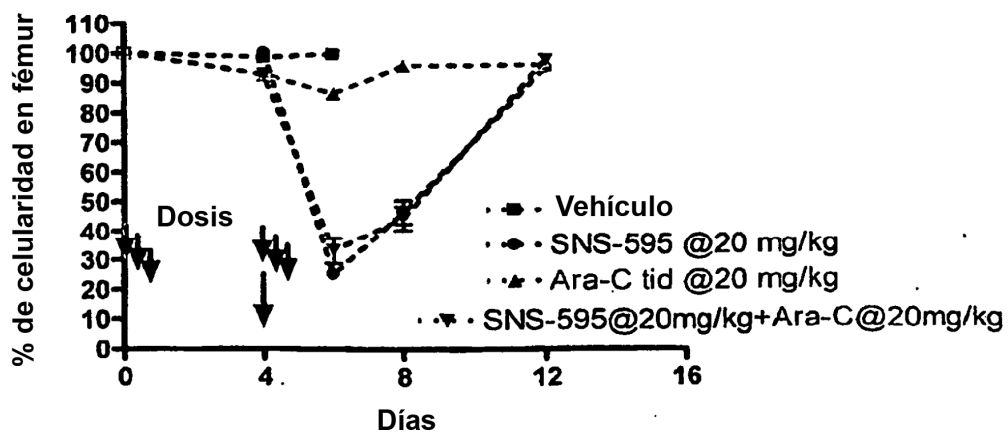
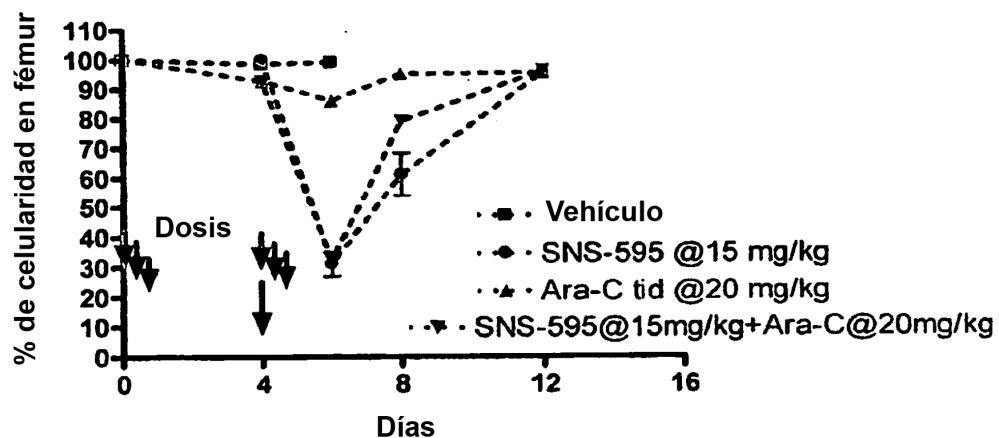
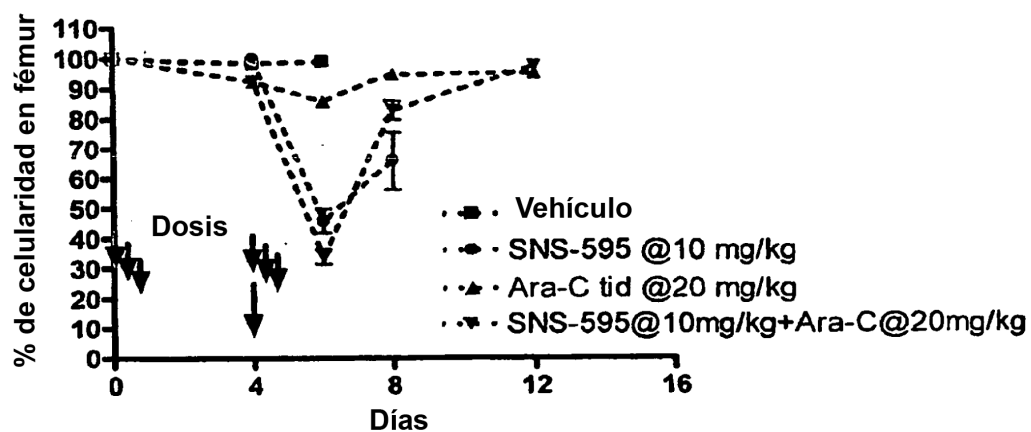


FIG. 35

