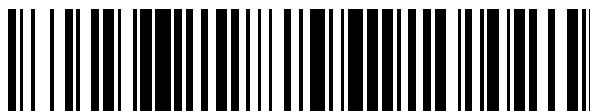


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 848**

51 Int. Cl.:

A61K 31/197	(2006.01)	A61K 31/513	(2006.01)
A61K 33/06	(2006.01)	A61K 31/519	(2006.01)
A61K 33/26	(2006.01)	A61K 31/555	(2006.01)
A61K 33/30	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61K 33/24	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)		
A61K 31/282	(2006.01)		
A61K 31/295	(2006.01)		
A61K 31/221	(2006.01)		
A61K 31/4745	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.2012 PCT/JP2012/075952**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013 WO13054756**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2012 E 12839452 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 2767277**

54 Título: **Agente de tratamiento y/o agente profiláctico para efectos secundarios de fármacos de cáncer**

30 Prioridad:

12.10.2011 JP 2011225383
12.10.2011 JP 2011225382
30.03.2012 JP 2012081594

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2019

73 Titular/es:

SBI Pharmaceuticals Co., Ltd. (50.0%)
6-1, Roppongi 1-chome Minato-ku
Tokyo 106-6020, JP y
National University Corporation Kochi University
(50.0%)

72 Inventor/es:

TANAKA, TOHRU;
TSUCHIYA, KYOKO;
ISHIZUKA, MASAHIRO;
NAKAJIMA, MOTOWO;
NAKAGAWA, HITOSHI;
SHUIN, TARO;
INOUE, KEIJI;
FUKUHARA, HIDEO;
TSUDA, MASAYUKI y
FURIHATA, MUTSUO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 704 848 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

Agente de tratamiento y/o agente profiláctico para efectos secundarios de fármacos de cáncer

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente profiláctico y/o terapéutico para efectos secundarios de agentes antineoplásicos. Más específicamente, la presente invención se refiere a un agente profiláctico y/o terapéutico para efectos secundarios de agentes antineoplásicos que comprende ALA.

10

Antecedentes de la técnica

Aunque los agentes antineoplásicos son una de las tres principales terapias de cáncer junto con cirugía y radioterapia, con frecuencia provocan efectos secundarios. En general, los agentes antineoplásicos potentes tienen efectos secundarios más fuertes. En consecuencia, los médicos y pacientes se ven obligados a tomar una dura decisión con respecto al uso de agentes antineoplásicos.

15

Partiendo de dichos antecedentes, se han propuesto varios métodos para aliviar los efectos secundarios de los agentes antineoplásicos. Por ejemplo, se utilizan un método de prescripción de una medicina herbal china tal como píldoras de té Shiquan Dabu, un método de control del momento de administración del agente antineoplásico basado en la cronobiología y un método de realización de una transfusión a gran escala durante la administración de agente antineoplásico para proteger los órganos. Sin embargo, el efecto de alivio de los efectos secundarios de agentes antineoplásicos aún es insuficiente incluso con estos métodos. Además, es necesaria hospitalización para realizar infusión nocturna o transfusión a gran escala, etc., lo que supone una gran carga en términos tanto físicos como económicos médicos.

20

25

Por otra parte, como un método para aliviar los efectos secundarios de los agentes antineoplásicos, también está en progreso el desarrollo de agentes que permiten la reducción de efectos secundarios. Como dichos agente, se ha reconocido que la edaravona, que es un producto terapéutico para isquemia cerebral, tiene una acción de alivio sobre los efectos secundarios del cisplatino en la función renal, lo que le ha hecho recibir mucha atención. Sin embargo, durante el desarrollo se descubrió que el agente tenía efectos secundarios graves incluyendo muerte provocada por insuficiencia renal, y no se sacó al mercado.

30

En primer lugar, ¿cuáles son las acciones de los agentes antineoplásicos? ¿Cuál es el mecanismo de los efectos secundarios de agentes antineoplásicos que se produce? Existen ya numerosos agentes antineoplásicos y se están investigando los mecanismos de acción de agentes antineoplásicos. Muchos agentes antineoplásicos muestran acción antineoplásica mediante la inhibición de la replicación de ADN o del ciclo celular. Dichos agentes antineoplásicos muestran un efecto de supresión del crecimiento más potente en células cancerosas con crecimiento más rápido. Por otro lado, sin embargo, debido a que muestra efecto de supresión similar en células normales, también muestra daño en las raíces pilosas y el tracto intestinal que tiene crecimiento rápido entre las células normales. Esto provoca los efectos secundarios de los agentes antineoplásicos.

35

40

Por otra parte, un tipo de agente antineoplásico suprime y destruye el cáncer mediante la producción de especies reactivas de oxígeno. Por otro lado, el oxígeno reactivo producido por el agente antineoplásico provocará daño a células normales en una medida considerable y esto provoca efectos secundarios. La administración de un antioxidante es concebible como un método para aliviar este tipo de efecto secundario de agentes antineoplásicos. Sin embargo, es evidente que un antioxidante atenuará el efecto antineoplásico esencial del agente antineoplásico. Además, incluso si el antioxidante puede aliviar este tipo de efecto secundario de agentes antineoplásicos, no será capaz de aliviar otros tipos de efectos secundarios de agentes antineoplásicos.

50

Como se ha descrito anteriormente, los agentes antineoplásicos potentes tienen efectos secundarios más fuertes. Dicho al revés, los agentes antineoplásicos con pocos efectos secundarios no tienen mucho efecto antineoplásico. Además, los agentes que suprimen los efectos secundarios de agentes antineoplásicos también suprimirán el efecto antineoplásico de agentes antineoplásicos. Los fármacos de dianas moleculares parecieron proliferar como agentes antineoplásicos ideales para escapar a este dilema. Sin embargo, incluso sin ver el caso de neumonitis intersticial con Iressa, los fármacos de dianas moleculares tampoco han escapado a los problemas de sus efectos secundarios. Por otra parte, los fármacos de dianas moleculares son extremadamente caros sin excepción.

55

Partiendo de dichos antecedentes, los médicos y pacientes han deseado el desarrollo de un agente profiláctico y/o terapéutico verdaderamente eficaz para efectos secundarios de agentes antineoplásicos. También se ha deseado el desarrollo de un agente profiláctico y/o terapéutico verdaderamente eficaz para efectos secundarios de agentes antineoplásicos como una demanda social que lleva la carga de los caros costes médicos.

60

65

Sumario de la invención**Problemas a resolver por la invención**

El objeto de la presente invención es proporcionar un agente profiláctico y/o terapéutico eficaz para efectos secundarios de agentes antineoplásicos.

Medios para resolver los problemas

5 ALA en el presente documento significa ácido 5-aminolevulínico. ALA también se denomina ácido δ- aminolevulínico, y es un tipo de aminoácido. ALA es una sustancia endógena *in vivo* que se sabe que es el precursor de hemo. Se conocen diversas bioactividades para ALA, y este se emplea ampliamente en el diagnóstico de, por ejemplo, cáncer, o en el campo terapéutico de la terapia fotocinética (PDT, terapia fotodinámica) y diagnóstico fotocinético (PDD, diagnóstico fotodinámico). Se sabe que aunque ALA es un precursor común de compuestos basados en hemo, en células cancerosas, no se produce hemo incluso cuando se administra ALA, y se acumula protoporfirina IX (PPIX) que es el precursor de compuestos basados en hemo. PPD es posible debido a que se emite fluorescencia cuando se irradia luz en la PPIX acumulada. Además, en presencia de oxígeno, PDT es posible debido a que se produce oxígeno reactivo cuando se irradia luz en la PPIX acumulada. En otras palabras, ALA está relacionado únicamente con agentes antineoplásicos como un sensibilizador de PDT, y el uso de ALA como un agente profiláctico y/o terapéutico para efectos secundarios de agentes antineoplásicos es completamente inesperado.

Aunque se sabe que ALA mejora el metabolismo de azúcares y lípidos, no hay ningún informe que indique que los efectos secundarios de agentes antineoplásicos estén relacionados con el metabolismo de azúcares y lípidos, y no puede preverse a partir de información existente que ALA sea eficaz para la prevención o terapia de los efectos secundarios de agentes antineoplásicos.

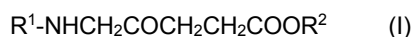
El documento WO 00/54795 desvela la combinación de un agente quimioterapéutico, por ejemplo, ácido aminolevulínico y un virus oncolítico para destruir células tumorales. La terapia de combinación consigue un efecto citotóxico más fuerte en células tumorales y reduce la dosis necesaria tanto del agente como del virus. No se desvela el uso de ácido aminolevulínico como agente profiláctico o terapéutico para efectos secundarios de un agente antineoplásico.

El documento WO 2007/13224 desvela un producto farmacéutico que comprende 5-ALA como agente terapéutico de fotosensibilidad y un agente terapéutico no fotosensibilizador, tal como un agente antineoplásico. Se descubrió que los fotosensibilizadores usados en terapia fotodinámica (PDT) tienen un efecto que hace a las células resistentes a fármacos más receptivas a tratamiento con fármacos no fotosensibilizadores. El uso de 5-ALA para aliviar efectos secundarios de agentes antineoplásicos no se ha divulgado en absoluto.

El documento WO 2010/065079 desvela un método para prevenir y tratar una enfermedad asociada a IL-6, tal como cáncer, usando un anticuerpo anti-IL-6, que puede administrarse con agentes terapéuticos adicionales, tal como un agente citotóxico o quimioterapéutico, por ejemplo ácido aminolevulínico. Sin embargo, no se desvela el uso de ALA para reducir o aliviar eficazmente efectos secundarios negativos de agentes antineoplásicos.

Los presentes inventores, después de investigaciones exhaustivas repetidas, establecieron un agente profiláctico y/o terapéutico para efectos secundarios de agentes antineoplásicos que comprenden ALA para completar la presente invención (aunque la dilucidación del mecanismo exacto por el que los ALA son eficaces para aliviar los efectos secundarios de agentes antineoplásicos es una tarea científica futura).

En otras palabras, la presente invención se refiere a un agente, caracterizado por que comprende un compuesto mostrado por la siguiente Fórmula (I):



50 (en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo y R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo) o una sal del mismo, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de efectos secundarios de un agente antineoplásico.

El agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para su uso en efectos secundarios de agentes antineoplásicos puede contener además uno o dos o más metales. Dicho metal se puede seleccionar del grupo que consiste en hierro, magnesio y zinc.

Por otra parte, dichos efectos secundarios de agentes antineoplásicos pueden ser cualquier efecto secundario de agentes antineoplásicos. Por ejemplo, dichos efectos secundarios de agentes antineoplásicos pueden ser un efecto secundario relacionado con el riñón, un efecto secundario relacionado con síntomas cutáneos, un efecto secundario relacionado con síntomas generales o un efecto secundario relacionado con el sistema gastrointestinal. Dichos efectos secundarios de agentes antineoplásicos también pueden ser todos y cada uno de los efectos secundarios de agentes antineoplásicos excluyendo los efectos secundarios relacionados con la sangre o la médula ósea.

65 El agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para su uso en efectos secundarios de agentes antineoplásicos también puede usarse en combinación con un agente antineoplásico.

La presente invención se refiere además a una medicina para su uso en efectos secundarios de agentes antineoplásicos en terapia de cáncer que consiste en una combinación de (1) un agente profiláctico y/o terapéutico para efectos secundarios de agentes antineoplásicos que comprenden un compuesto mostrado por la Fórmula (I) anterior y (2) un agente antineoplásico. Estos agentes pueden administrarse simultáneamente o en momentos diferentes.

Efectos de la invención

La presente invención proporciona un agente profiláctico y/o terapéutico para efectos secundarios de agentes antineoplásicos. La terapia en la presente invención comprende no solamente retirar completamente los efectos secundarios de agentes antineoplásicos, sino también mejorar el síntoma de los efectos secundarios. De forma similar, la prevención comprende no solamente evitar completamente que se produzcan los síntomas de los efectos secundarios, sino también permitir que se suavicen los síntomas de los efectos secundarios que se producirían sin administrar el agente profiláctico de la presente invención. Puede obtenerse efecto profiláctico y/o terapéutico para efectos secundarios de agentes antineoplásicos usando el agente de la presente invención.

Por otra parte, administrando el agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para efectos secundarios de agentes antineoplásicos, por ejemplo, la administración de una cantidad convencional de agente antineoplásico a un paciente puede hacerse posible incluso cuando el agente antineoplásico no puede administrarse en absoluto o no puede administrarse una cantidad convencional de agente antineoplásico a dicho paciente debido a efectos secundarios graves. En consecuencia, administrando el agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para efectos secundarios de agentes antineoplásicos, el efecto inherente del agente antineoplásico puede ampliarse al máximo, y puede esperarse no solamente el efecto de mejorar la CDV del paciente sino también el efecto de extender la vida del paciente.

En consecuencia, el agente de la presente invención no solamente es beneficioso para el paciente que recibe la terapia de agente antineoplásico, sino que también puede reducir la pérdida social debido a los efectos secundarios de agentes antineoplásicos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es el gráfico que muestra la transición de la tasa de supervivencia según las condiciones de administración, cuando a ratas SD de 6 semanas de edad se administran cisplatino y ALA por 5 condiciones de administración;

La Figura 2 es la imagen de tinción de HE del riñón el día 16 desde el día de inicio del experimento, cuando a ratas SD de 6 semanas de edad se administran cisplatino y ALA por 5 condiciones de administración;

La Figura 3 es el gráfico que muestra la transición del peso corporal según las condiciones de administración, cuando a ratas SD de 6 semanas de edad se administran cisplatino y ALA por 4 condiciones de administración;

La Figura 4 es el gráfico que muestra la transición de la creatinina en suero según las condiciones de administración, cuando a ratas SD de 6 semanas de edad se administran cisplatino y ALA por 4 condiciones de administración;

La Figura 5 es el gráfico que muestra la transición del nitrógeno en urea (BUN) según las condiciones de administración, cuando a ratas SD de 6 semanas de edad se administran cisplatino y ALA por 4 condiciones de administración;

La Figura 6 es el gráfico que muestra la transición del valor de proteína en orina según las condiciones de administración, cuando a ratas SD de 6 semanas de edad se administran cisplatino y ALA por 4 condiciones de administración;

La Figura 7 es la imagen que muestra el riñón el día 16 desde el día de inicio del experimento, cuando a ratas SD de 6 semanas de edad se administran cisplatino y ALA por 4 condiciones de administración;

La Figura 8 es el gráfico que muestra la influencia de administración de cisplatino y ALA a células T24 (células cancerosas de vejiga de células transicionales humanas) en la supervivencia de células T24; y

La Figura 9 es el gráfico que muestra la influencia de administración de cisplatino y ALA a células 253J-BV (células cancerosas de epitelio de tracto urinario humano) en la supervivencia de células 253J-BV.

Descripción de realizaciones

El agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para efectos secundarios de agentes antineoplásicos no está particularmente limitado siempre que sea un agente profiláctico y/o terapéutico para efectos secundarios de agentes antineoplásicos que contienen ALA. El agente de la presente invención se puede tomar antes de la terapia

de agentes antineoplásicos, simultáneamente con la terapia de agentes antineoplásicos, después de la terapia de agentes antineoplásicos o después de la aparición de los efectos secundarios de agentes antineoplásicos, según sea apropiado según la realización.

5 Empleando el agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para efectos secundarios de agentes antineoplásicos, se alivian los efectos secundarios de agentes antineoplásicos y de este modo en algunos casos se puede permitir un aumento de la dosis de administración de agente antineoplásico.

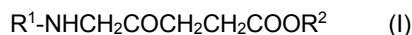
10 El agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para efectos secundarios de agentes antineoplásicos también puede usarse en combinación con un agente antineoplásico, por ejemplo como una combinación de fármacos o usados en un kit.

15 El agente antineoplásico de la presente invención no está particularmente limitado. Un ejemplo no limitante de dicho agente antineoplásico puede incluir agente antitumoral que contiene platino (tal como cisplatino).

20 Los efectos secundarios de agente antineoplásico en la presente invención se refieren a la deficiencia física debida en general a un agente antineoplásico. Los efectos secundarios de agentes antineoplásicos son diversos. Los ejemplos no limitantes de dichos efectos secundarios pueden incluir (1) efectos secundarios relacionados con la sangre o la médula ósea tales como reducción de la hemoglobina, hemólisis y anemia, (2) efectos secundarios relacionados con síntomas generales tales como debilidad, malestar y pérdida de peso, (3) efectos secundarios relacionados con síntomas cutáneos tales como pérdida de pelo y sarpullido, (4) efectos secundarios relacionados con síntomas gastrointestinales tales como náusea, arcadas, estreñimiento y diarrea, y (5) efectos secundarios relacionados con el riñón (nefrotoxicidad) tales como insuficiencia renal.

25 El compuesto empleado como el agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para efectos secundarios de agentes antineoplásicos es ALA. ALA se refiere en el presente documento a ALA o un derivado del mismo o una sal del mismo.

30 Los ejemplos de derivados de ALA pueden incluir compuestos representados por la siguiente Fórmula (I). En la Fórmula (I), R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo y R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo. En la Fórmula (I), ALA corresponde al caso en el que R¹ y R² son átomos de hidrógeno.



35 Los ALA pueden ser los que actúan *in vivo* como un principio activo como el ALA de Fórmula (I) o un estado derivado del mismo y también pueden administrarse como un profármaco (precursor) que es degradado por una enzima *in vivo*.

40 El grupo acilo en R¹ de Fórmula (I) puede incluir un grupo alcanóilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 carbonos tal como grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, octanoilo y bencilcarbonilo, y un grupo aroilo que tiene de 7 a 14 carbonos tal como grupos benzoilo, 1-naftoilo y 2-naftoilo.

45 El grupo alquilo en R² de Fórmula (I) puede incluir un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 carbonos tal como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

50 El grupo cicloalquilo en R² de Fórmula (I) puede incluir un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 carbonos con enlaces saturados o posiblemente parcialmente insaturados, tal como grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclododecilo y 1-ciclohexenilo.

El grupo arilo en R² de Fórmula (I) puede incluir un grupo arilo que tiene de 6 a 14 carbonos tal como grupos fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo.

55 El grupo aralquilo en R² de Fórmula (I) puede incluir el mismo ejemplo que los grupos arilo anteriores para el resto de arilo y el mismo ejemplo que los grupos alquilo anteriores para el resto de alquilo, específicamente, un grupo aralquilo que tiene de 7 a 15 carbonos tal como grupos bencilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, benzhidrido, tritilo, naftilmetilo y naftiletilo.

60 Los derivados de ALA preferidos incluyen compuestos en los que R¹ es por ejemplo un grupo formilo, acetilo, propionilo o butirilo. Los derivados de ALA también incluyen compuestos en los que el R² anterior es por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo. Los derivados de ALA preferidos incluyen también compuestos en los que la combinación de los R¹ y R² anteriores es cada una una combinación de (formilo y metilo), (acetilo y metilo), (propionilo y metilo), (butirilo y metilo), (formilo y etilo), (acetilo y etilo), (propionilo y etilo) o (butirilo y etilo).

65 Entre los ALA, los ejemplos de una sal de ALA o un derivado del mismo puede incluir una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, una sal metálica, una sal de amonio y una sal de adición de amina orgánica. Los

- ejemplos de una sal de adición de ácidos pueden ser, por ejemplo, cada una de sales de ácidos inorgánicos tales como sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, fosfato, nitrato y sulfato, y cada una de sales de adición de ácidos orgánicos tales como sales de formiato, acetato, propionato, toluenosulfonato, succinato, oxalato, lactato, tartrato, glicolato, metanosulfonato, butirato, valerato, citrato, fumarato, maleato y malato. Los ejemplos de una sal metálica
- 5 pueden ser cada uno de sales de metales alcalinos tales como sales de litio, sodio y potasio, cada una de sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio y calcio y cada una de sales metálicas tales como sales de aluminio y zinc. Los ejemplos de una sal de amonio pueden ser sales de alquil amonio tales como sales de amonio y tetrametilamonio. Los ejemplos de una sal de amina orgánica pueden incluir cada una de sales de trietilamina, piperidina, morfolina y toluidina. Estas sales también pueden emplearse como una solución en el momento de uso.
- 10 Entre los ALA anteriores, los más preferidos son ALA y diversos ésteres tales como éster de metilo de ALA, éster de etilo de ALA, éster de propilo de ALA, éster de butilo de ALA y éster de pentilo de ALA, así como sales de clorhidrato, fosfato y sulfato de los mismos. Entre estas, las sales de clorhidrato de ALA y fosfato de ALA pueden ejemplificarse como particularmente preferibles.
- 15 Los ALA anteriores pueden producirse mediante por ejemplo un método bien conocido tal como síntesis química, producción microorgánica y producción enzimática. Los ALA anteriores también pueden formar un hidrato o un solvato, y pueden emplearse ALA solos o en una combinación apropiada de dos o más.
- 20 El agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para efectos secundarios de agentes antineoplásicos es preferentemente los que contienen además un metal en un intervalo que no provoca síntomas debido al exceso. Un compuesto metálico puede emplearse de forma favorable como dicho metal, siempre que no afecte de forma adversa a las ventajas de la invención. El metal según la presente invención puede incluir hierro, magnesio, zinc, níquel, vanadio, cobalto, cobre, cromo y molibdeno, aunque se prefieren hierro y zinc.
- 25 Los ejemplos de un compuesto de hierro pueden incluir citrato ferroso, citrato ferroso de sodio, citrato de sodio de hierro, citrato de amonio de hierro, pirofosfato férrico, hierro de hemo, dextrano de hierro, lactato de hierro, gluconato ferroso, dietilentriaminpentaacetato de sodio de hierro, dietilentriaminpentaacetato de amonio de hierro, etilendiamintetraacetato de sodio de hierro, etilendiaminpentaacetato de amonio de hierro, trietilentetramina de hierro, dicarboximetilglutamato de sodio de hierro, dicarboximetilglutamato de amonio de hierro, lactoferrina de hierro, transferrina de hierro, cloruro férrico, sesquióxido de hierro, clorofilina de hierro de sodio, ferritina de hierro, fumarato ferroso, pirofosfato ferroso, óxido de hierro con sacarato, acetato de hierro, oxalato de hierro, succinato ferroso, succinato citrato de sodio de hierro, sulfato de hierro y sulfato de glicina de hierro. Entre estos, se prefieren citrato ferroso y citrato ferroso de sodio.
- 30 Los compuestos de zinc pueden incluir cloruro de zinc, óxido de zinc, nitrato de zinc, carbonato de zinc, sulfato de zinc, dietilentriaminpentaacetato de diamonio de zinc, etilendiamintetraacetato de disodio de zinc, protoporfirina de zinc, levadura que contiene zinc y gluconato de zinc.
- 35 Pueden emplearse uno o dos o más de cada uno de los metales anteriores y la dosis de administración del metal puede incluir una relación molar de 0,01 a 10 veces, preferentemente de 0,1 a 5 veces y más preferentemente de 0,2 a 2 veces en relación con la dosis de administración de ALA.
- 40 Los ALA y el metal contenido en el agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para efectos secundarios de agente antineoplásico pueden administrarse como una composición que comprende los ALA y el metal o como cada uno solo, pero se prefiere la administración simultánea incluso cuando cada uno se administra solo. Sin embargo, puede no ser necesario que sea estrictamente simultánea, sino que puede realizarse sin un intervalo sustancial entre los dos de modo que la administración de los ALA y el metal puede mostrar un efecto aditivo o sinérgico.
- 45 Los ejemplos de la vía de administración para el agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para efectos secundarios de agentes antineoplásicos pueden incluir administración oral incluyendo administración sublingual o administración parenteral tal como administración por inhalación, administración intravenosa incluyendo infusión, administración transdérmica mediante por ejemplo un emplasto, supositorio o administración mediante nutriente entérico forzado empleando un tubo nasogástrico, un tubo nasointestinal, un tubo de gastrostomía o un tubo de enterostomía, pero en general se usa administración oral.
- 50 El sujeto de administración es típicamente un ser humano, pero también puede incluirse un animal no humano tal como una mascota, un animal experimental y un animal de granja.
- 55 La forma de dosificación del agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para efectos secundarios de agentes antineoplásicos puede determinarse de forma apropiada dependiendo de las vías de administración anteriores y puede incluir, por ejemplo, inyecciones, infusiones, comprimidos, cápsulas, gránulos finos, polvos, soluciones, licores disueltos por ejemplo en un jarabe, emplastos y supositorios.
- 60 Para preparar el agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para efectos secundarios de agentes antineoplásicos, puede añadirse un vehículo, excipiente, diluyente, aditivo, disgregante, aglutinante, recubrimiento,
- 65

5 lubricante, agente emoliente, agente de brillo, agente aromatizante, agente edulcorante, solubilizante, disolvente, agente gelificante y nutriente, etc. farmacéuticamente aceptable según sea necesario, cuyos ejemplos específicos pueden ser agua, solución salina, grasa y aceite animal, aceite vegetal, lactosa, almidón, gelatina, celulosa cristalina, goma, talco, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, polialquilenglicol, alcohol polivinílico y glicerina. Cuando el agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para efectos secundarios de agentes antineoplásicos se prepara como una solución acuosa, debe tenerse cuidado para que la solución acuosa no sea alcalina para evitar la degradación de ALA. Si se hace alcalina, la degradación también puede prevenirse retirando oxígeno.

10 La cantidad/frecuencia/duración del agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para efectos secundarios de agentes antineoplásicos variará según la edad, el peso y los síntomas, etc. de la persona que va a utilizar el agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para efectos secundarios de agentes antineoplásicos. Los ejemplos de la dosis de administración preferida pueden incluir de 4 μmol a 13100 μmol , preferentemente de 7 μmol a 4400 μmmol , más preferentemente de 13 μmol a 3100 μmol , y preferentemente además de 20 μmol a 880 μmol por adulto. Obsérvese que los intervalos de dosis de administración preferidos son ejemplares y no son limitantes.

15 El momento de administración del agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para efectos secundarios de agentes antineoplásicos más convenientemente administración continua de agente de la presente invención desde al menos tres días o más antes de comenzar la administración del agente antineoplásico y continuar la administración del agente de la presente invención incluso durante el transcurso de la terapia por agente antineoplásico. Sin embargo, puede esperarse un determinado efecto incluso si la administración del agente de la presente invención se inicia cuando comienza la administración del agente antineoplásico y continuando la administración del agente de la presente invención durante el transcurso de la terapia por agente antineoplásico. Por otra parte, puede esperarse un determinado efecto incluso si el agente de la presente invención se administra solamente durante el periodo antes de iniciar la administración del agente antineoplásico.

20 Por otra parte, administrando el agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para efectos secundarios de agentes antineoplásicos, por ejemplo, la administración de una cantidad convencional de agente antineoplásico a un paciente puede hacerse posible incluso cuando el agente antineoplásico no puede administrarse en absoluto o no puede administrarse una cantidad convencional de agente antineoplásico a dicho paciente debido a efectos secundarios graves. En consecuencia, administrando el agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para efectos secundarios de agentes antineoplásicos, el efecto inherente del agente antineoplásico puede ampliarse al máximo, y puede esperarse no solamente el efecto de mejorar la CDV del paciente sino también el efecto de extender la vida del paciente.

30 El agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención para efectos secundarios de agentes antineoplásicos también puede usarse en combinación con otros agentes profilácticos y/o terapéuticos existentes para efectos secundarios de agentes antineoplásicos. Los ejemplos de agentes profilácticos y/o terapéuticos existentes para efectos secundarios de agentes antineoplásicos incluyen una administración a gran escala de un electrolito mediante infusión o medicinas herbales chinas tales como píldoras de té Shiquan Dabu. Ya que se cree los mecanismos de estos agentes y ALA con respecto al agente profiláctico y/o terapéutico para efectos secundarios de agentes antineoplásicos son todos fundamentalmente diferentes, pueden esperarse efecto aditivo y, en algunos casos, sinérgico.

35 Salvo que se definan de otro modo, los términos usados en el presente documento se emplean para describir una realización particular y no se pretende que limiten la invención.

40 Además, la expresión "que comprende", como se usa en el presente documento, salvo que el contenido indique claramente que debe entenderse de otro modo, se refiere a la presencia de los artículos descritos (tales como componentes, etapas, elementos y números) y no excluye la presencia de otros artículos (tales como componentes, etapas, elementos y números).

45 Salvo que se definan de otro modo, todos los términos usados en el presente documento (incluyendo términos técnicos y científicos) tienen el mismo significado que reconocen ampliamente los expertos en la materia de la tecnología a la que pertenece la presente invención. Salvo que se definan de forma explícita de otra manera, debería interpretarse que los términos usados en el presente documento tienen significados coherentes con los del presente documento y en los campos técnicos relacionados y no debe interpretarse como significados idealizados o excesivamente formales.

50 La presente invención se describirá ahora de forma más específica mediante Ejemplos, pero el alcance tecnológico de la presente invención no se limita a estos ejemplos.

Ejemplos

55 **<Ejemplo 1: Efecto de reducción de los efectos secundarios de la administración de ALA en diversos efectos secundarios que acompañan a la administración de cisplatino>**

Para verificar el efecto de reducción de los efectos secundarios mediante la administración de ALA en los efectos secundarios que surgen de la administración de agentes antineoplásicos, se administraron cisplatino y ALA a ratas, y se verificó la influencia en ratas.

- 5 Se obtuvieron cuarenta y cuatro ratas SD de 6 semanas de edad (macho) de Japan SEC, Inc. Se usaron para experimentos después de acondicionamiento durante 7 días después de la compra.

10 La duración del experimento fue un total de 16 días, y los grupos del experimento se dividieron en los siguientes 5 grupos I a V según la condición de administración de ALA. En todos los grupos del experimento excepto el grupo de control negativo (Grupo I), se administró cisplatino (CDDP) el Día 6 desde el inicio del experimento. La administración de CDDP fue 8,0 mg/kg de peso corporal y cada rata se administró por vía intraperitoneal. Se administró solución salina en lugar de cisplatino al grupo I como el grupo de control negativo. También se administró ALA a los grupos III, VI y V según el siguiente programa. Por otro lado, no se administró ALA al grupo de control positivo (grupo II). Se realizó administración de ALA a los grupos III, IV y V mediante administración oral diaria de 10 mg/kg de peso corporal de sal de clorhidrato de ALA + 15,7 mg/kg de peso corporal de citrato ferroso de sodio (disuelto en agua destilada y bicarbonato de sodio).

(Condiciones de administración de ALA de los grupos I a V)

- 20 Grupo I (grupo de control negativo): Se administró solución salina el Día 6 desde el inicio del experimento. Se mantuvieron por lo demás de la manera habitual. n=4

Grupo II (grupo de control positivo): Se administró CDDP el Día 6 desde el inicio del experimento. Se mantuvieron por lo demás de la manera habitual. n=10

- 25 Grupo III ("grupo preadministración"): Se administró ALA durante un total de 5 días desde el día de inicio del experimento al Día 5. También se administró CDDP el Día 6. Se mantuvieron por lo demás de la manera habitual. n=10

- 30 Grupo IV ("grupo postadministración"): El Día 6 desde el inicio del experimento, se administró ALA y después se administró CDDP. También se administró ALA durante 10 días desde el Día 6 al Día 15. Se mantuvieron por lo demás de la manera habitual. n=9

- 35 Grupo V ("grupo de administración completa"): Se administró ALA durante 15 días desde el día de inicio del experimento al Día 15. El Día 6, se administró ALA y después se administró CDDP. n=9

40 Se recogió sangre cada dos días durante 15 días desde el día de inicio del experimento al Día 15. También se llevó a cabo observación del brillo del pelo, el estado de las heces y la actividad de ratas. Cada rata también se diseccionó el Día 16 y se reseco el riñón. Se prepararon secciones de riñón después del resecado y se observaron bajo un microscopio después de tinción con HE.

45 La tasa de supervivencia de ratas de cada grupo experimental durante el transcurso de este experimento se muestra en la Figura 1. Como se muestra en la Figura 1, en el grupo de control positivo (Grupo II), se vio reducción de la tasa de supervivencia el Día 9 desde el día de inicio del experimento debido a los efectos secundarios de agentes antineoplásicos. Por el contrario, en grupos a los que se administró ALA (Grupos III, IV y V), el momento de inicio de la reducción de la tasa de supervivencia se retardó debido a efectos secundarios de agentes antineoplásicos. También se muestra en grupos a los que se administró ALA (Grupos III, IV y V) que podría suprimirse la reducción de la tasa de supervivencia hasta el Día 16. El "grupo de administración completa" al que se administró ALA durante el transcurso del experimento (Grupo V) tuvo la tasa de supervivencia mayor. Sin embargo, se mostró un determinado efecto de supresión en los efectos secundarios de agentes antineoplásicos incluso para el "grupo preadministración" (Grupo III) o el "grupo postadministración" (Grupo IV). En consecuencia, se mostraron efectos terapéuticos y profilácticos fiables por administración de ALA con respecto a reducción de la tasa de supervivencia debido a los efectos secundarios de agentes antineoplásicos.

55 Después de fijar el riñón resecado por disección de cada rata el Día 16 con formalina, se prepararon secciones y se verificó el estado del riñón mediante tinción con HE. Las imágenes de tinción con HE del riñón se muestran en la Figura 2. Como se muestra en la Figura 2, la administración de ALA ha aliviado el daño al riñón debido a los efectos secundarios de agentes antineoplásicos. El "grupo de administración completa" al que se administró ALA durante el transcurso del experimento (Grupo V) fue el más eficaz. Sin embargo, se mostró un determinado efecto incluso en el "grupo preadministración" (Grupo III) y el "grupo postadministración" (Grupo IV). En consecuencia, se mostraron efectos terapéuticos y profilácticos fiables con respecto al daño del riñón debido a los efectos secundarios de agentes antineoplásicos.

65 La evaluación con respecto al brillo del pelo, el estado de las heces y la actividad de cada rata en los Grupos I a V se muestra en la siguiente Tabla 1. Se observaron fuertemente efectos secundarios desde el Día 9 al Día 13 desde el día de inicio del experimento. En consecuencia, el estado en los Días 9, 11 y 13 se puntuó y evaluó. El brillo del pelo

evalúa aquí el efecto secundario relacionado con síntomas cutáneos. El estado de las heces evalúa el efecto secundario relacionado con el sistema gastrointestinal. La actividad evalúa el efecto secundario relacionado con síntomas generales, en particular evalúa el efecto secundario relacionado con malestar.

5 Cada artículo se evaluó para cada ratón mediante los siguientes criterios y es el valor numérico de la suma de los tres días (Días 9, 11 y 13) dividido por el número de ratones objetos de evaluación.

(Brillo del pelo)

5: Muy bueno, 4: estado ordinario, 3: ligeramente malo, 2: malo y 1: muerte

10

(Estado de las heces)

5: Heces ordinarias, 4: pequeña cantidad de heces, 3: ligera diarrea, 2: diarrea y 1: muerte

15 (Actividad)

5: Estado ordinario, 4: movimiento débil, 3: ligero movimiento, 2: sin movimiento y 1: muerte

(Evaluación global)

20

5: Muy bueno, 4: estado ordinario, 3: ligeramente malo, 2: malo y 1: muerte

[Tabla 1]

	Evaluación final			
	Brillo del pelo	Estado de las heces	Actividad	Evaluación global
Grupo I	13,00	15,00	15,00	12,00
Grupo II	7,80	9,30	7,30	7,10
Grupo III	8,10	8,90	8,10	7,50
Grupo IV	8,89	10,78	9,56	8,78
Grupo V	11,33	13,33	11,33	9,67

25 Como es evidente a partir de la Tabla 1, se ha mostrado que la administración de ALA tiene una acción de alivio de diversos efectos secundarios provocados por el agente antineoplásico. El "grupo de administración completa" al que se administró ALA durante el transcurso del experimento (Grupo V) mostró el resultado más preferible. Sin embargo, se mostró un determinado efecto incluso en el "grupo preadministración" (Grupo III) o el "grupo postadministración" (Grupo IV). En consecuencia, se mostraron efectos terapéuticos y profilácticos fiables por administración de ALA con respecto a los efectos secundarios de agentes antineoplásicos.

30

<Ejemplo 2: Efecto de reducción de los efectos secundarios de la administración de ALA en efectos secundarios en el riñón que acompañan a la administración de cisplatino>

35 Para verificar el efecto de reducción de los efectos secundarios mediante la administración de ALA en los efectos secundarios en el riñón (nefrotoxicidad) por la administración de agentes antineoplásicos, se administraron cisplatino y ALA a ratas, y se verificó la influencia en creatinina en suero de rata, valor de nitrógeno de urea (BUN) y proteína en orina. Se midieron la creatinina en suero y el valor de nitrógeno de urea (BUN) de muestras sanguíneas. Por otra parte, se midió la proteína en orina de muestras de orina.

40

También se observó pérdida de peso que es un efecto secundario en los síntomas generales así como un efecto secundario relacionado con el sistema gastrointestinal al mismo tiempo.

45 Se obtuvieron cuarenta y seis ratas SD de 6 semanas de edad (macho) de Japan SLC, Inc. Se acondicionaron durante 7 días después de la compra. Se realizaron medición del peso corporal, recogida de sangre y recogida de orina de cada rata al final del periodo de acondicionamiento. El experimento se inició al día siguiente con 44 ratas. Se excluyeron del experimento dos individuos que tenían malos creatinina en suero, valor de nitrógeno de urea (BUN) y valor de proteína en orina en la medición después del acondicionamiento.

50 En este experimento, los grupos del experimento se dividieron en los siguientes 4 grupos I a IV según la condición de administración de ALA. El experimento se realizó por lo demás de forma similar al Ejemplo 1.

Grupo I (grupo de control negativo): Se administró solución salina el Día 6 desde el inicio del experimento. Se mantuvieron por lo demás de la manera habitual. n=8

55

Grupo II (grupo de control positivo): Se administró CDDP el Día 6 desde el inicio del experimento. Se mantuvieron por lo demás de la manera habitual. n=14

Grupo III ("grupo postadministración"): El Día 6 desde el inicio del experimento, se administró ALA y después se administró CDDP. También se administró ALA durante 10 días desde el Día 6 al Día 15. Se mantuvieron por lo demás de la manera habitual. n=10

5 Grupo IV ("grupo de administración completa"): Se administró ALA durante 15 días desde el día de inicio del experimento al Día 15. El Día 6, se administró ALA y después se administró CDDP. n=11

10 Se midió el peso corporal de cada rata y se llevó a cabo recogida de sangre y orina el día de inicio del experimento, los Días 6, 7, 9, 11, 13 y 15. Las muestras de sangre recogidas se usaron para medir la creatinina en suero y el valor de nitrógeno de urea (BUN). Además, las muestras de orina recogidas se usaron para medir la proteína en orina. Cada rata también se diseccionó el Día 16 y se reseco y observó el riñón.

15 El cambio de peso corporal de las ratas de cada grupo experimental durante el transcurso de este experimento se muestra en la Figura 3. Como se muestra en la Figura 3, en el grupo de control positivo (Grupo II), se vio reducción del peso corporal el Día 1 y después debido a los efectos secundarios de agentes antineoplásicos. Por el contrario, en grupos a los que se administró ALA (Grupo III, Grupo IV), se suprimió la reducción del peso corporal debida a los efectos secundarios de agentes antineoplásicos. Además, en grupos a los que se administró ALA (Grupo III, Grupo IV), se observó un nuevo aumento del peso corporal el Día 5 y después. Aunque el "grupo de administración completa" al que se administró ALA durante el transcurso del experimento (Grupo IV) fue el más eficaz, se mostró un determinado efecto incluso en el "grupo postadministración" (Grupo III). En consecuencia, se mostraron efectos terapéuticos y profilácticos fiables por administración de ALA con respecto a pérdida de peso que es un efecto secundario de agentes antineoplásicos.

25 El cambio del valor de creatinina en suero de las ratas de cada grupo experimental durante el transcurso de este experimento se muestra en la Figura 4. Como se muestra en la Figura 4, en el grupo de control positivo (Grupo II), se vio un aumento rápido de la cantidad de creatinina en suero el Día 3 y después debido a los efectos secundarios de agentes antineoplásicos. Por otro lado, en grupos a los que se administró ALA (Grupo III, Grupo IV), aunque el valor de creatinina en suero debido a los efectos secundarios de agentes antineoplásicos mostró un ligero aumento el Día 5, se mantuvo un valor no muy diferente del grupo de control negativo.

35 El cambio del valor de nitrógeno de urea (BUN) de las ratas de cada grupo experimental durante el transcurso de este experimento se muestra en la Figura 5. Como se muestra en la Figura 5, en el grupo de control positivo (Grupo II), se vio un aumento rápido del valor de nitrógeno de urea (BUN) el Día 3 y después debido a los efectos secundarios de agentes antineoplásicos. Por otro lado, en grupos a los que se administró ALA (Grupo III, Grupo IV), se muestra que aunque el valor de nitrógeno de urea debido a los efectos secundarios de agentes antineoplásicos mostró un ligero aumento el Día 5, se mantuvo un valor no muy diferente del grupo de control negativo.

40 El cambio del valor de proteína en orina de las ratas de cada grupo experimental durante el transcurso de este experimento se muestra en la Figura 6. Como se muestra en la Figura 6, en el grupo de control positivo (Grupo II), se vio un aumento rápido del valor de proteína de orina el Día 1 y después debido a los efectos secundarios de agentes antineoplásicos. Por otro lado, en grupos a los que se administró ALA (Grupo III, Grupo IV), se muestra que aunque el valor de proteína en orina debido a los efectos secundarios de agentes antineoplásicos mostró un ligero aumento el Día 3 en comparación con el grupo de control negativo (Grupo I), se mantuvo un valor no muy diferente del grupo de control negativo.

Como resulta evidente a partir de las Figuras 4 a 6, ALA puede aliviar el daño al riñón debido a los efectos secundarios de agentes antineoplásicos.

50 Aunque el "grupo de administración completa" al que se administró ALA durante el transcurso del experimento (Grupo IV) fue el más eficaz, se mostró un determinado efecto incluso en el "grupo postadministración" (Grupo III). En consecuencia, se mostraron efectos terapéuticos y profilácticos fiables por administración de ALA con respecto a los efectos secundarios de agentes antineoplásicos en el riñón.

55 La figura fotográfica del riñón de cada rata reseca el Día 16 se muestra en la Figura 7. Los riñones de individuos que podría decidirse que tienen daño producido en la función renal durante el periodo experimental a partir del valor de creatinina en suero, valor de toxina de urea (BUN) y valor de proteína en orina estaban amarillos y edematizados. Los riñones que estaban amarillos y edematizados se muestran con flechas en la Figura 7.

60 <Ejemplo 3: Influencia de la administración de ALA en el efecto antineoplásico de agentes antineoplásicos>

Se validó si la administración de ALA tiene o no una influencia en la toxicidad celular (efecto antineoplásico) de agentes antineoplásicos contra células cancerosas.

65 Las siguientes células cancerosas se emplearon en este experimento: células T24 (células cancerosas de vejiga de células transicionales humanas) y células 253J-BV (células cancerosas del epitelio del tracto urinario humano). Se

empleó cisplatino como el agente antineoplásico. Se empleó sal de clorhidrato de ALA como ALA. Además, se administró citrato ferroso de sodio junto con administración de ALA.

5 Las concentraciones de ALA y citrato ferroso de sodio fueron concentraciones que son aproximadamente 3,35 veces
 10 mayores (sal de clorhidrato de ALA: 200 µM, citrato ferroso de sodio: 100 µM) que las concentraciones en las que se
 consiguió el efecto de aliviar los efectos secundarios de agentes antineoplásicos en los Ejemplos 1 y 2 (sal de
 clorhidrato de ALA: 10 mg/kg del peso corporal (aproximadamente 59,67 µM), citrato ferroso de sodio: 15,7 mg/kg de
 peso corporal (aproximadamente 29,85 µM)). Específicamente, se calcularon de modo que las cantidades de la
 concentración por 1 kg de peso corporal de ALA y citrato ferroso de sodio en el Ejemplo 3 son aproximadamente 3,35
 veces las cantidades de ALA y citrato ferroso de sodio por 1 litro de volumen en los Ejemplos 1 y 2 (aproximadamente
 1,5 veces para cisplatino posteriormente se calculó de forma similar).

15 Por otro lado, las concentraciones de cisplatino fueron una serie de diluciones dobles con el máximo a
 aproximadamente 1,5 la concentración usada en los Ejemplos 1 y 2 (8 mg/kg de peso corporal (aproximadamente
 26,66 µM)), que es 40 µM (40 µM, 20 µM, 10 µM, 5 µM, 2,5 µM, 1,25 µM, 0 µM).

La toxicidad celular a cada concentración se comparó en los siguientes Grupos I a IV.

20 Grupo I: "Grupo sin adición", es decir el grupo sin ALA administrado

Grupo II: "Grupo preadministración", es decir el grupo con ALA administrado solamente "durante el precultivo"

25 Grupo III: "Grupo de administración simultánea", es decir el grupo con ALA administrado solamente "con
 administración de cisplatino"

Grupo IV: "Grupo de administración completa", es decir el grupo con ALA administrado solamente "durante el
 precultivo" y "con administración de cisplatino"

30 Los significados de cada grupo se describirán con claridad adicionalmente a continuación.

Específicamente, este experimento se realizó de la siguiente manera.

<Precultivo>

35 (1) Se cultivaron células T24 (células cancerosas de vejiga de células transicionales humanas) o células 253J-BV
 (células cancerosas del epitelio del tracto urinario humano) con una placa de 10 cm en medio DMEM que comprendía
 FBS al 10 % hasta un estado subconfluyente. Se recogieron después mediante tratamiento con tripsina.

40 (2) Para grupos de ensayo Grupo I (grupo sin adición) y Grupo III (grupo de administración simultánea), las células
 recogidas en (1) se suspendieron hasta una densidad de 50000 células/ml en medio DMEM que comprende FBS al
 10 %. Para grupos de ensayo Grupo II (grupo preadministración) y Grupo IV (grupo de administración
 completa), las células recogidas en (1) se suspendieron hasta una densidad de 50000 células/ml en medio DMEM que
 comprende 200 µM de sal de clorhidrato de ALA, 100 µM de citrato ferroso de sodio y FBS al 10 %.

45 (3) A continuación, cada suspensión obtenida en (2) se distribuyó en una microplaca de 96 pocillos a 100 µl por pocillo,
 y se precultivó a 37 °C durante 24 horas.

<Administración de cisplatino>

50 (1) Después del precultivo, el medio se retiró de cada pocillo. Se añadió medio DMEM que comprendía diversas
 concentraciones (40, 20, 10, 5, 2,5, 1,25, 0 µM) de cisplatino y FBS al 10 % al Grupo I (grupo sin adición) y Grupo II
 (grupo preadministración), y se cultivó en un incubador de CO₂ a 37 °C. Además, se añadió medio DMEM que
 contenían diversas concentraciones (40, 20, 10, 5, 2,5, 1,25, 0 µM) de cisplatino, 200 µM de sal de clorhidrato de ALA
 y 100 µM de citrato ferroso de sodio y FBS al 10 % al Grupo III (grupo de administración simultánea) y Grupo IV (grupo
 55 de administración completa), y se cultivó en un incubador de CO₂ a 37 °C.

(2) Después de cultivar durante 48 horas en presencia de cisplatino, se añadieron 10 µl de WST-8 que es el sustrato
 para el kit de recuento celular 8 (de Dojindo) a cada pocillo y se permitió la reacción cromogénica a 37 °C durante 2
 60 horas. La tasa de supervivencia se midió después para cada pocillo midiendo la absorbancia a 450 nm.

La absorbancia de cultivo en medio sin cisplatino se ajustó a 100 % de tasa de supervivencia. Además, la absorbancia
 de desarrollo del color añadiendo WST-8 a medio sin células se ajustó a 0 % de tasa de supervivencia. Con esto, se
 calculó la "tasa de supervivencia celular (%)" para cada pocillo. También se calculó la "tasa de muerte celular (%)"
 mediante la siguiente fórmula.

65 "Tasa de muerte celular (%)" = 100 - "tasa de supervivencia celular (%)"

La tasa de muerte celular de los Grupos I a IV se muestra en las Figuras 8 y 9. Ya que la muerte celular es la inhibición de la supervivencia celular por cisplatino, la "tasa de muerte celular (%)" se describe como "tasa de inhibición (%)" en las Figuras 8 y 9.

La Figura 8 muestra la tasa de muerte (%) de células T24 (células cancerosas de vejiga de células transicionales humanas) debida a la administración de cisplatino. La concentración inhibidora al 50 % (concentración letal al 50 %) (μM) de células T24 en los Grupos I a IV fue de 5,73 μM (Grupo I), 5,21 μM (Grupo II), 4,87 μM (Grupo III) y 5,56 μM (Grupo IV), respectivamente.

La Figura 9 muestra la tasa de muerte (%) de células 253J-BV (células cancerosas del epitelio del tracto urinario humano) debida a la administración de cisplatino. La concentración inhibidora al 50 % (concentración letal al 50 %) (μM) de células 253J-BV en los Grupos I a IV fue de 3,92 μM (Grupo I), 3,92 μM (Grupo II), 2,80 μM (Grupo III) y 2,89 μM (Grupo IV), respectivamente.

Como se muestra en las Figuras 8 y 9, se ha mostrado que la administración de ALA apenas atenuó el efecto del agente antineoplásico en el efecto antineoplásico de cisplatino, independientemente de su momento de administración y duración de la administración.

<Ejemplo 4: Influencia de la administración de ALA en el efecto antineoplásico de agentes antineoplásicos>

Se realizó una cirugía de urgencia en una mujer que había desarrollado obstrucción intestinal en el cáncer de colon avanzado el 19 de agosto de 2009 (de 61 años de edad en el momento). Según la observación en el momento de la cirugía, había cáncer de colon del tamaño de un puño y, aunque el cáncer se resecó y se eliminó la obstrucción intestinal, se vieron numerosas metástasis peritoneales y se declaró que la esperanza de vida restante era de 3 meses.

Tras la cirugía, se usó simultáneamente un fármaco de diana molecular además de FOLFOX (combinación de triple fármaco de 5-FU, Isovorina y Elprat) y FOLFIRI (combinación de triple fármaco de 5-FU, Isovorina y Campto) como terapia de agentes antineoplásicos. Además, se tomaron por vía oral 50 mg de sal de fosfato de ácido aminolevulínico y 57,4 mg de citrato ferroso de sodio por día tomados simultáneamente con esta terapia de agentes antineoplásicos.

Como resultado, fue posible continuar la terapia de agentes antineoplásicos durante un año después de la cirugía. La administración de agente antineoplásico se abandonó después de un año debido a los efectos secundarios, pero se continuó el consumo oral de 50 mg de sal de fosfato de ácido aminolevulínico y 57,4 mg de citrato ferroso de sodio, y ella pudo sobrevivir hasta un año y medio, superando en gran medida la esperanza de vida de 3 meses declarada en un estado con efectos secundarios mejorados.

Ya que el paciente presentó un fuerte síntoma anémico como un efecto secundario, se seleccionó el efecto de mejora de la anemia como el sujeto de comparación como el índice de mejora de los efectos secundarios. El número de eritrocitos, valor de hemoglobina y el número de leucocitos en (i) 19 de agosto de 2009 que es justo antes de la cirugía y (ii) 28 de enero de 2011 que es aproximadamente 1 año y 5 meses después de comenzar el consumo de sal de fosfato de ácido aminolevulínico y citrato ferroso de sodio se muestran en la Tabla 2 a continuación.

[Tabla 2]

	Número de eritrocitos (x 10 ⁶ / μl)	Hemoglobina (g/dl)	Número de leucocitos (x 10 ³ / μl)
19/08/2009	2,97	9,80	13,20
28/01/2011	3,44	12,20	6,20

Como se reconoce a partir de la tabla anterior, se ha descubierto que aunque se vio reducción del número de eritrocitos y hemoglobina así como aumento de leucocitos debido a la inflamación debida a la anemia cancerosa justo antes de la cirugía, el número de eritrocitos y hemoglobina aumentan y se mejora la anemia como un efecto secundario de la administración de agentes antineoplásicos se mejora mediante la administración de sal de fosfato de ácido aminolevulínico y citrato ferroso de sodio aproximadamente 1 año y 5 meses después del inicio del consumo en (ii). Por otro lado, el número de leucocitos se estabilizó a un nivel normal. Se cree que también hubo fuertes daños en el sistema de hematopoyesis considerando el hecho de que se mostraron efectos secundarios fuertes debido al agente antineoplásico, pero el resultado de que se mejore la anemia es sorprendente y podría pasarse una vida con CDV mejorada durante hasta un año y medio teniendo metástasis peritoneal, lo que supera en gran medida la esperanza de vida declarada por el médico a los 3 meses.

Aplicabilidad industrial

El agente de la presente invención puede utilizarse provechosamente como un agente profiláctico y/o terapéutico para efectos secundarios de agentes antineoplásicos.

REIVINDICACIONES

1. Un agente que comprende un compuesto mostrado por la siguiente fórmula (I)



(en la que R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo y R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo) o una sal del mismo,

10 para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de efectos secundarios de un agente antineoplásico.

2. El agente para su uso según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho agente contiene además uno o dos metales más.

15 3. El agente para su uso según la reivindicación 2, caracterizado por que dicho metal se selecciona del grupo que consiste en hierro, magnesio y zinc.

4. El agente para su uso según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho efecto secundario es al menos un efecto secundario seleccionado del grupo que consiste en un efecto secundario relacionado con el riñón, un efecto secundario relacionado con síntomas cutáneos, un efecto secundario relacionado con síntomas generales y un efecto secundario relacionado con el sistema gastrointestinal.

5. El agente para su uso según la reivindicación 1, caracterizado por que se usa en combinación con un agente antineoplásico.

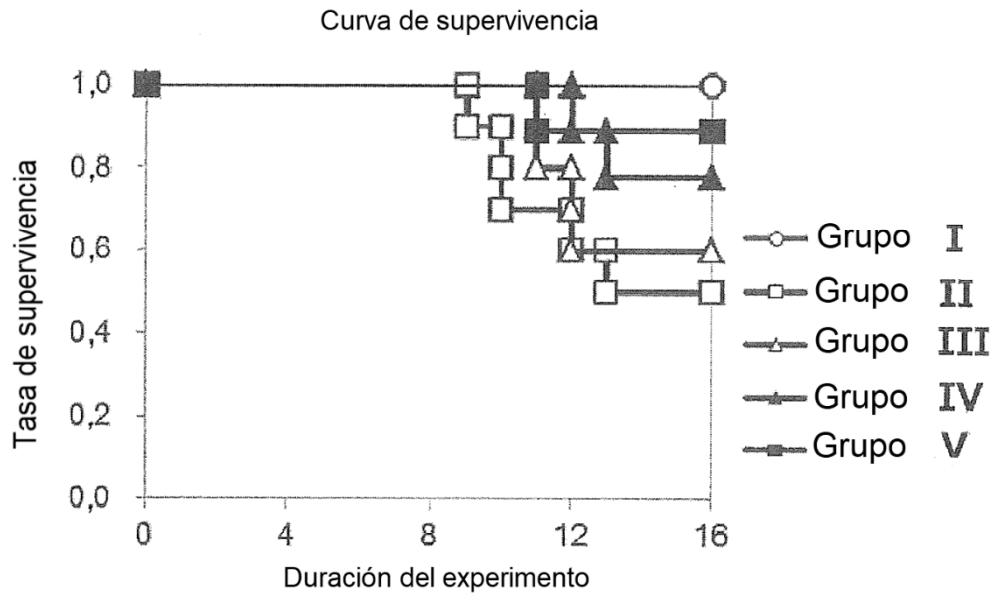
25 6. Un medicamento que consiste en una combinación de (1) un agente que comprende un compuesto mostrado por la siguiente fórmula (I)



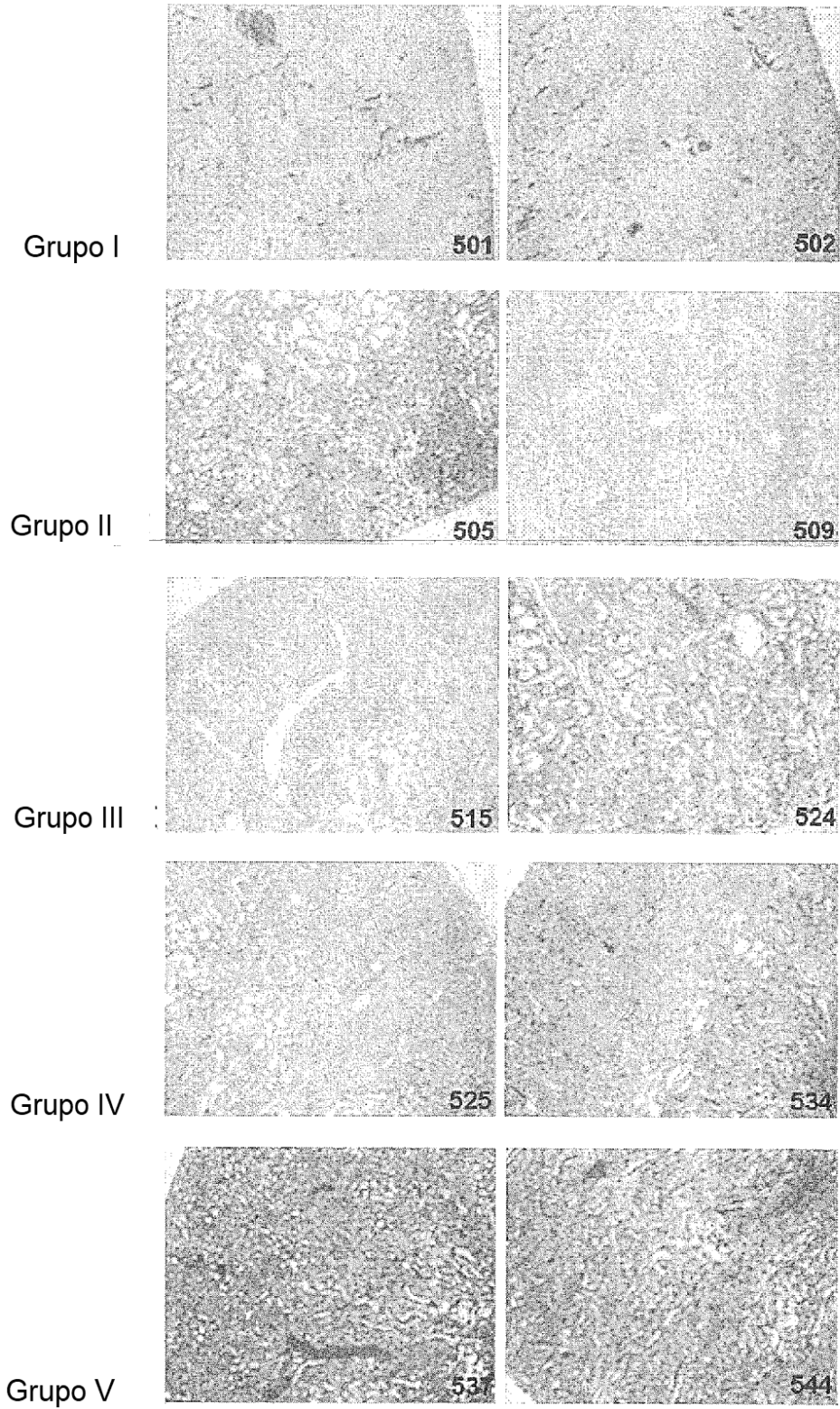
(en la que R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo y R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo) y (2) un agente antineoplásico administrados simultáneamente o en momentos diferentes para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de efectos secundarios de agente antineoplásico en terapia de cáncer.

35

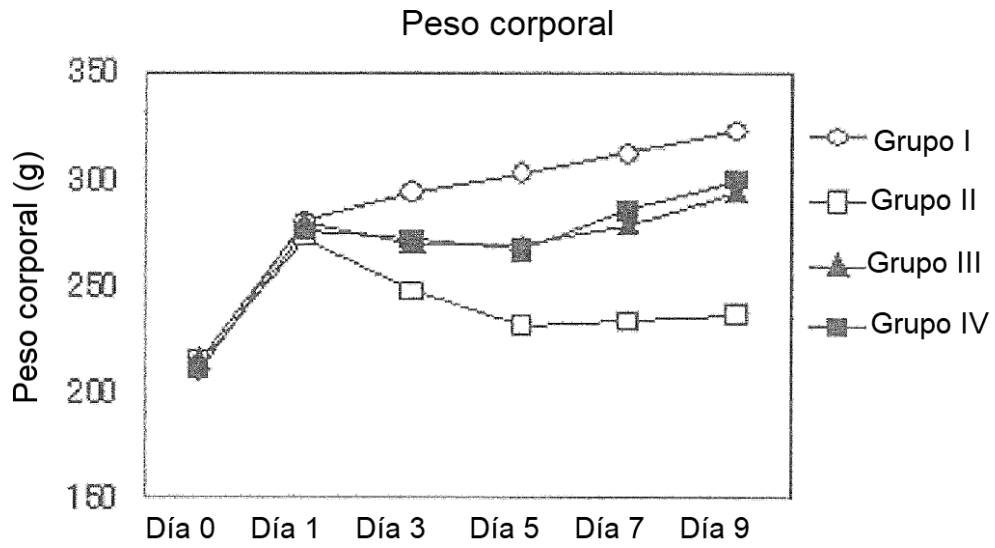
[Figura 1]



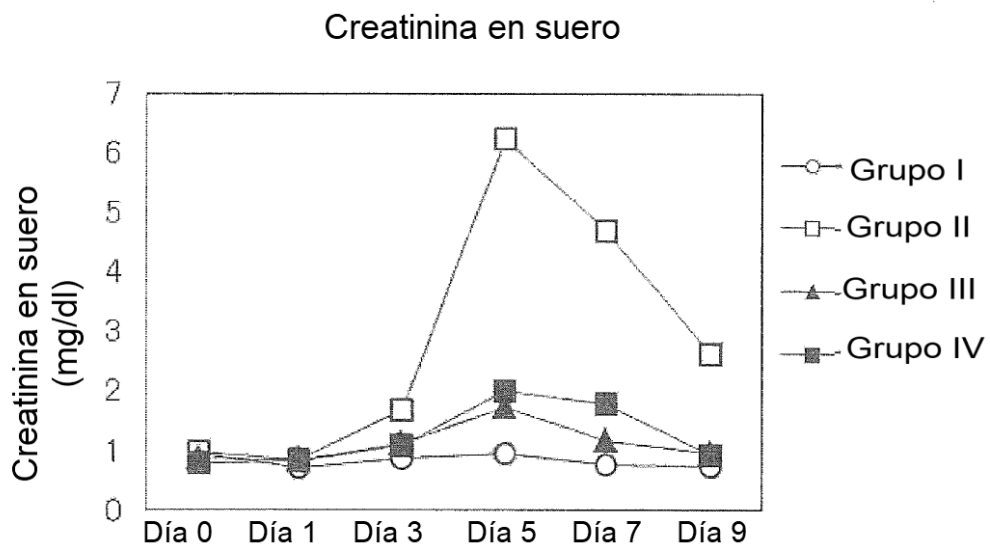
[Figura 2]



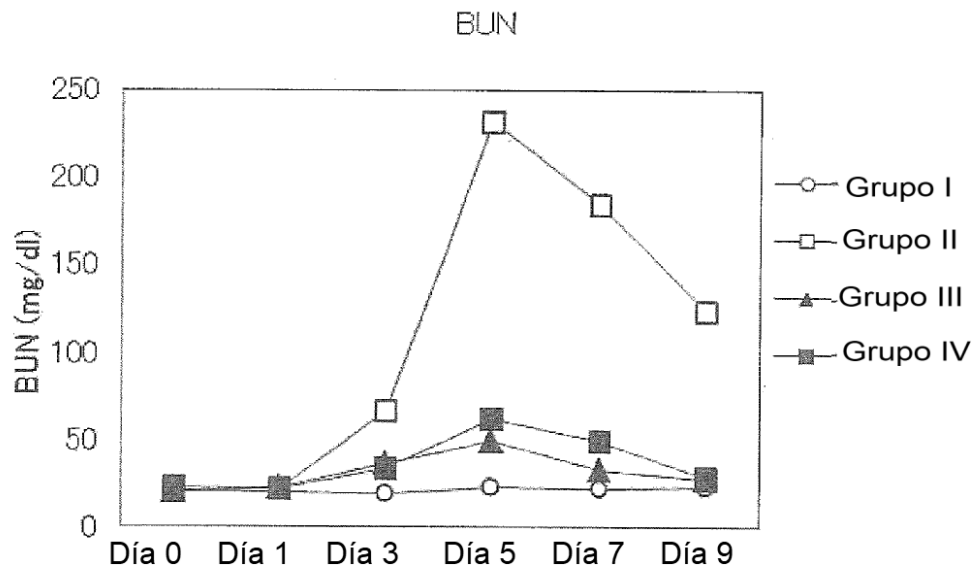
[Figura 3]



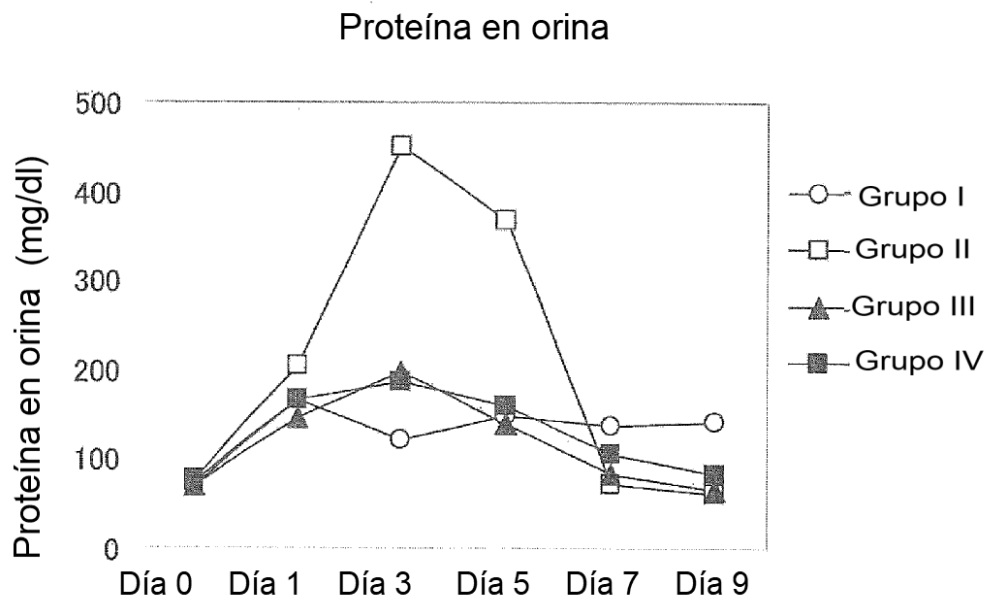
[Figura 4]



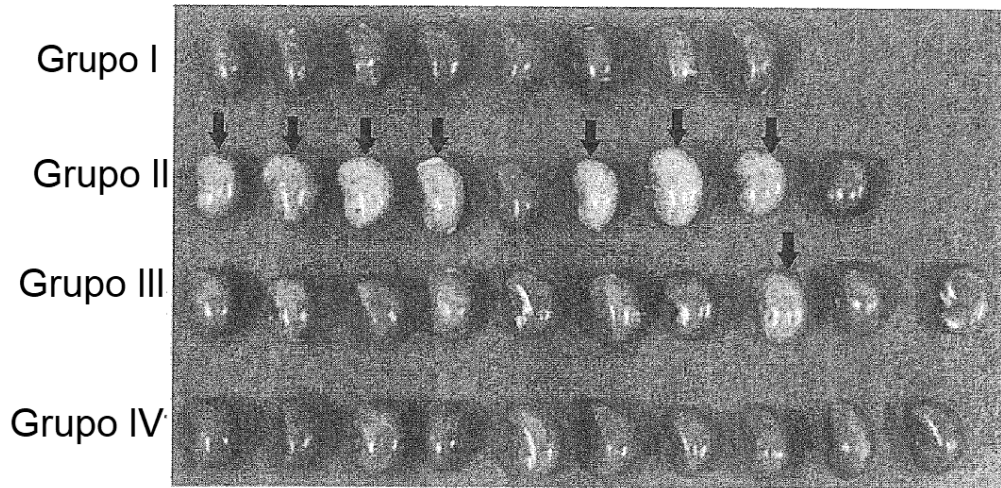
[Figura 5]



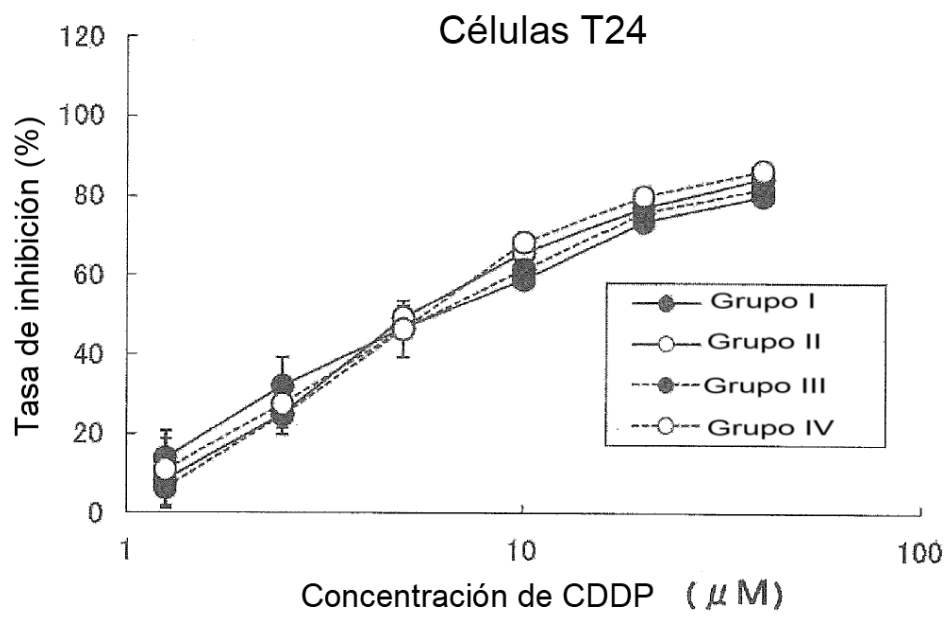
[Figura 6]



[Figura 7]



[Figura 8]



[Figura 9]

