



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 316 565**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/18** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02731370 .9**  
96 Fecha de presentación : **16.04.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1389101**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.02.2004**

54 Título: **Composición antitumoral que contiene tolueno sulfonamida y su procedimiento de uso.**

30 Prioridad: **16.04.2001 US 835908**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2009**

73 Titular/es: **PTS International, Inc.**  
**2211 Newoak Park**  
**San Antonio, Texas 78230-5903, US**  
**Rocky C.S. Shih y**  
**Lester Wu**

72 Inventor/es: **Wu, John;**  
**Shih, Rocky, C., S. y**  
**Wu, Lester**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 316 565 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

Composición antitumoral que contiene tolueno sulfonamida y su procedimiento de uso.

## 5 Antecedentes de la invención

Se sabe que la tolueno sulfonamida es un agente antifúngico muy eficaz y que es útil para el tratamiento de tejidos vegetales y animales (por ejemplo, humanos) infectados con un hongo. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. N° 3.340.148 para Pugh describe que la para-tolueno sulfonamida es muy eficaz como agente tópico para el tratamiento de las enfermedades fúngicas de la piel.

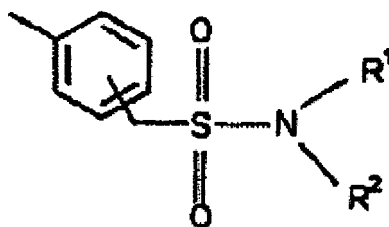
La Patente de EE.UU. N° 5.981.454 para Wu I describe una composición que contiene tolueno sulfonamida que presenta actividad anticancerosa y necrotizante de tumores. Esa patente describe que la concentración eficaz mínima de tolueno sulfonamida en tal composición es del 10% en peso. La presente invención se refiere a composiciones anticancerosas eficaces que no han sido previamente descritas por otros.

## Breve resumen de la invención

La invención se refiere a una composición farmacéutica que presenta actividad antitumoral. La composición contiene menos de un 10% en peso (o menos del 9%, el 7%, el 3% o el 1%) de una tolueno sulfonamida y un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de un vehículo inyectable, un vehículo administrable por vía oral y un vehículo administrable por vía oral de buen sabor. La identidad precisa de la tolueno sulfonamida no es crítica. El resto sulfonamida puede estar en posición meta, orto o para, y el átomo de nitrógeno puede estar sustituido con dos radicales hidruro. Uno o ambos radicales hidruro pueden ser sustituidos por un radical orgánico C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> lineal, ramificado o cíclico. Ejemplos de tolueno sulfonamidas adecuadas incluyen para-tolueno sulfonamida, orto-tolueno sulfonamida, meta-tolueno sulfonamida, N-etil orto-tolueno sulfonamida, N-etil para-tolueno sulfonamida y N-ciclohexil para-tolueno sulfonamida. La composición puede contener dos o más tolueno sulfonamidas.

El vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más ingredientes adicionales. Los ingredientes adecuados incluyen polietilén glicol 0-90% (p/p), 2-etil-1,3-hexanodiol 0-90% (p/p), propanodiol 0-90% (p/p), ácido decanodioico 0-50% (p/p), dimetil sulfóxido 0-25% (p/p), etanol 0-50% (p/p), miel, un surfactante y un emulsionante.

La invención incluye también un método para producir una composición farmacéutica que presenta actividad antitumoral, comprendiendo el método la combinación de una tolueno sulfonamida de fórmula



en la que cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es -H o un resto alquilo lineal o ramificado o cicloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> y en la que el resto sulfonamida puede estar presente en la posición meta, orto o para del resto tolueno,

y un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable para formar la composición, donde el vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable es seleccionado del grupo que consta de un vehículo inyectable, un vehículo para infusión y un vehículo administrable oralmente de buen sabor, y donde la composición contiene menos de un 10% en peso de la tolueno sulfonamida.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para inhibir el crecimiento de un tumor en un paciente humano. Este método comprende la administración al paciente de la composición farmacéutica descrita en la presente, esto es, de una composición que contiene menos de un 10% en peso de una tolueno sulfonamida. La administración de la composición al paciente inhibe el crecimiento del tumor. La composición puede ser administrada oralmente al paciente, infundida en un vaso sanguíneo del paciente, inyectada en un sitio tumoral del paciente o aplicada tópicamente en un sitio tumoral.

La composición farmacéutica descrita en la presente puede ser también utilizada para reducir un tumor en un paciente humano que tenga un tumor, o para prevenir la tumorigénesis en un paciente humano que no tenga, o que no se haya reconocido que tenga, un tumor.

**Breve descripción de las varias vistas de las figuras**

El resumen anterior, así como la descripción detallada siguiente de las realizaciones preferidas de la invención, se comprenderán mejor cuando sean leídos junto con las figuras adjuntas. La invención no está limitada a las disposiciones e instrumentaciones concretas mostradas en las figuras.

La Figura 1, que consta de las Figuras 1A y 1B, es una par de imágenes radiográficas del lumen esofágico disminuido del paciente referido en la presente como Paciente 1. Las imágenes fueron realizadas durante el consumo de una papilla que contenía bario por parte del Paciente 1, e indican que la porción superior del esófago del paciente se había estrechado a lo largo de 8 a 9 centímetros de su longitud por la masa similar a una coliflor observada en la misma. Las imágenes mostradas en las Figuras 1A y 1B se realizaron antes de comenzar la administración de la composición de tolueno sulfonamida descrita en la presente.

La Figura 2 es una imagen radiográfica de la porción superior del esófago del Paciente 1 alrededor de 43 meses después de comenzar la administración de la composición que contenía para-tolueno sulfonamida descrita en la presente. La imagen fue realizada durante la ingestión de una papilla que contenía bario e indica el estado normal, uniforme, del esófago del paciente que estaba previamente obstruido.

La Figura 3, que consta de las Figuras 3A, 3B y 3C, es un trío de imágenes radiográficas de la porción superior del esófago del paciente referido en la presente como Paciente 2. Las imágenes fueron realizadas durante la ingestión de una papilla que contenía bario e indican que el esófago del paciente se había estrechado a lo largo de 10 centímetros aproximadamente de su longitud. Estas imágenes fueron realizadas antes de comenzar la administración de la composición que contenía tolueno sulfonamida descrita en la presente.

La Figura 4 es una imagen radiográfica de la porción superior del esófago del Paciente 2 aproximadamente una semana después de la colocación de una endoprótesis ("stent") transesofágica intraluminal en el esófago del paciente. La administración de la composición que contenía tolueno sulfonamida descrita en la presente comenzó inmediatamente después de colocar el stent transesofágico intraluminal. La imagen fue realizada durante ingestión de una papilla que contenía bario e indica que el contenido esofágico podía pasar libremente a través del esófago después de que el stent hubiera sido colocado, indicando que el alimento y la composición descrita en la presente podían ser administrados al esófago, incluyendo la porción constreñida por el cáncer.

La Figura 5, que consta de las Figuras 5A y 5B, es un par de imágenes radiográficas de la porción superior del esófago del Paciente 2 alrededor de 14 meses después de comenzar la administración de la composición que contenía para-tolueno sulfonamida descrita en la presente. Las imágenes fueron producidas durante la ingestión de una papilla que contenía bario e indicaban el paso normal, uniforme, de la papilla que contenía bario a través del esófago del paciente al que se había colocado un stent. La imagen ilustra que el paso a través del esófago estaba en buenas condiciones y que el crecimiento canceroso esofágico había sido suprimido y ya no obstruía el esófago. Normalmente, sin el tratamiento descrito en la presente (esto es, la administración de una composición que contenía para-tolueno sulfonamida), el stent colocado habría sido comprimido y estrechado por el crecimiento del tumor esofágico y el paso a través del stent habría sido obstruido gravemente. Los resultados mostrados en esta Figura indican que la composición que contiene para-tolueno sulfonamida inhibía el crecimiento del cáncer en el paciente.

**Descripción detallada de la invención**

Uno de los inventores había descrito previamente (esto es, en la Patente de EE.UU. Nº 5.891.454) que las tolueno sulfonamidas eran agentes antitumorales eficaces, al menos en composiciones especializadas. Sin embargo, se creía que el 10% en peso era el contenido mínimo de tolueno sulfonamida que podía ser utilizado para producir una composición farmacéutica eficaz. En la presente invención, los inventores han descubierto que composiciones antitumorales eficaces pueden contener menos de un 10% en peso de una tolueno sulfonamida.

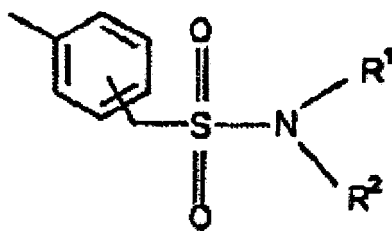
*Composiciones Farmacéuticas Anti-Tumorales*

La invención incluye una composición farmacéutica que presenta actividad antitumoral, incluyendo actividad inhibidora del crecimiento del tumor, actividad reductora (necrotizante) del tumor y actividad preventiva tumoral. La composición contiene una tolueno sulfonamida a una concentración menor del 10% en peso de la composición. La composición contiene también un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el vehículo es preferiblemente un vehículo inyectable (o para infusión) o un vehículo administrable por vía oral (esto es, tragable, masticable o comestible). La composición farmacéutica puede contener también otros ingredientes, tales como los conocidos en la técnica o descritos en otra parte de esta descripción.

Una ventaja de las tolueno sulfonamidas es que en general son relativamente inocuas para las células y tejidos no cancerosos, incluso cuando se administran en grandes cantidades o a una concentración relativamente elevada. Por ejemplo, las células normales (esto es, no neoplásicas) casi no muestran cambios histopatológicos cuando son expuestas a para-tolueno sulfonamida. Sin embargo, las tolueno sulfonamidas son muy tóxicas para las células neoplásicas, y la eficacia de estos compuestos para fines anticancerosos está relacionada con esta toxicidad.

## ES 2 316 565 T3

La tolueno sulfonamida tiene la fórmula general siguiente, en la que el enlace flotante entre el átomo de azufre y el resto tolueno indica que el resto sulfonamida puede estar presente en cualquiera de las posiciones meta, orto y para.



En la cual, cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es -H o un resto  $C_1$  a  $C_6$  lineal, ramificado o cíclico.

La tolueno sulfonamida es una molécula de tolueno sustituida en posición orto o para con un resto sulfonamida. El átomo de nitrógeno del resto sulfonamida puede tener unido al mismo un resto alquilo o cicloalquilo inferior (esto es, un resto  $C_1$  a  $C_6$  lineal, ramificado o cíclico). Ejemplos de tolueno sulfonamidas incluyen para-tolueno sulfonamida (esto es, el resto sulfonamida está en posición para y cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es -H), orto-tolueno sulfonamida, N-etil orto-tolueno sulfonamida (esto es,  $R^1$  es un radical etilo y  $R^2$  es -H), N-etil para-tolueno sulfonamida y N-ciclohexil para-tolueno sulfonamida (esto es,  $R^1$  es un radical ciclohexilo  $\{-C_6H_{11}\}$  y  $R^2$  es -H). Otras tolueno sulfonamidas útiles pueden ser identificadas simplemente mediante confirmación de su eficacia utilizando los ensayos descritos en esta descripción.

La composición farmacéutica puede contener más de una tolueno sulfonamida. Cuando la composición incluye más de una tolueno sulfonamida, la suma de las concentraciones de las tolueno sulfonamidas individuales es preferiblemente menor del 10% en peso de la composición.

La cantidad exacta de la(s) tolueno sulfonamida(s) presente en la composición farmacéutica no es crítica, únicamente el contenido total de tolueno sulfonamidas debe ser menor del 10% en peso de la composición. En ciertas realizaciones, el contenido total es menor del 10%, el 9%, el 8%, el 7%, el 5%, el 3%, el 1%, el 0,5% o el 0,1% en peso, de la composición. El contenido de tolueno sulfonamida de la composición puede ser tan bajo como sea necesario con el fin de conservar la palatabilidad de una composición farmacéutica administrada oralmente. No obstante, la concentración de tolueno sulfonamida en una composición farmacéutica administrada oralmente debe ser mantenida al nivel más elevado (menos del 10%) que conserve la palatabilidad de la composición, de tal manera que la eficacia de la composición pueda ser maximizada. Si se prevé que la composición va a ser fácilmente consumible en grandes cantidades (multigramos o multidecagramos), entonces, por supuesto, la concentración absoluta de la tolueno sulfonamida en la composición es menos crítica, debido a la cantidad de la composición que puede ser administrada a un paciente.

Otros ingredientes contemplados de la composición farmacéutica incluyen, por ejemplo, polietilén glicol, 2-etil-1,3-hexanodiol, propanodiol, ácido decanodioico, dimetil sulfóxido, etanol, miel, un surfactante (esto es, distinto de, o además de, la miel) y un emulsionante. Ejemplos de surfactantes adecuados incluyen miel, hexadecanol, alginato de propanodiol, monoestearato de glicerol y monoestearato de xilitán. Ejemplos de emulsionantes adecuados incluyen hexadecanol, surfactantes TWEEN<sup>TM</sup> (por ejemplo, TWEEN20<sup>TM</sup>), lecitina y otros agentes emulsionantes conocidos.

La invención incluye la preparación y la utilización de medicamentos y composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo menos de un 10% en peso de una tolueno sulfonamida. Tal composición farmacéutica puede constar del ingrediente activo solo, en una forma adecuada para la administración a un sujeto, o la composición farmacéutica puede contener el ingrediente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, uno o más ingredientes adicionales o alguna combinación de éstos. La administración de una de estas composiciones farmacéuticas a un sujeto es útil para inhibir el crecimiento tumoral, para reducir tumores y para prevenir la tumorigénesis en sujetos humanos, según se describe en otra parte de la presente descripción. El ingrediente activo puede estar presente en la composición farmacéutica en forma de un éster o una sal fisiológicamente aceptable, tal como en combinación con un catión o anión fisiológicamente aceptable, como es bien conocido en la técnica.

Según se utiliza en la presente, el término “vehículo farmacéuticamente aceptable” significa una composición química con la cual el ingrediente activo puede ser combinado y que, después de la combinación, puede ser utilizada para administrar el ingrediente activo a un sujeto.

Según se utiliza en la presente, el término éster o sal “fisiológicamente aceptable” significa una forma éster o sal del ingrediente activo que es compatible con cualquiera de los demás ingredientes de la composición farmacéutica y que no es nociva para el sujeto al cual se va a administrar la composición.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden ser preparadas mediante cualquier método conocido o desarrollado de aquí en adelante en la técnica de la farmacología. En general, tales métodos de preparación incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con un vehículo o con uno o más de otros

ingredientes accesorios y, posteriormente, si es necesario o deseable, moldear o envasar el producto en una unidad de una sola dosis o de múltiples dosis deseada.

Aunque las descripciones de composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente están dirigidas principalmente a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para una administración ética a humanos, el técnico experto comprenderá que tales composiciones son en general adecuadas para su administración a animales de todo tipo. La modificación de las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración a humanos con el fin de hacer que las composiciones sean adecuadas para la administración a diferentes animales es bien conocida, y el farmacólogo veterinario con experiencia habitual puede diseñar y realizar tal modificación con una experimentación meramente común, si es que hace falta alguna.

Las composiciones farmacéuticas que son útiles en los métodos de la invención pueden ser preparadas, envasadas o comercializadas en formulaciones adecuadas para administración oral, nasal, rectal, vaginal, parenteral, tópica, pulmonar, intranasal, bucal, oftálmica o mediante cualquier otra vía. Otras formulaciones contempladas incluyen nanopartículas proyectadas, preparaciones liposomales, eritrocitos resellados conteniendo el ingrediente activo y formulaciones de base inmunológica.

Una composición farmacéutica de la invención puede ser preparada, envasada o comercializada a granel, como una dosis unidad individual o como una pluralidad de dosis unidad individuales. Según se utiliza en la presente, una "dosis unidad" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es generalmente igual a la dosis del ingrediente activo que va a ser administrada a un sujeto o una fracción conveniente de tal dosis, tal como, por ejemplo, la mitad o la tercera parte de tal dosis.

Las cantidades relativas del ingrediente activo, del vehículo farmacéuticamente aceptable y de cualquier ingrediente adicional de la composición farmacéutica de la invención variarán dependiendo de la identidad, el tamaño y la condición del sujeto tratado y dependiendo además de la vía mediante la cual se va a administrar la composición. A manera de ejemplo, la composición puede contener entre un 0,1% y un 100% (p/p) de ingrediente activo. Una dosis unidad de una composición farmacéutica de la invención contendrá generalmente de 100 miligramos aproximadamente a 10 gramos aproximadamente del ingrediente activo.

Pueden producirse formulaciones de liberación controlada o mantenida de una composición farmacéutica de la invención utilizando la tecnología convencional.

Una formulación de la composición farmacéutica de la invención adecuada para administración oral puede ser preparada, envasada o comercializada en forma de una unidad de dosis sólida discreta incluyendo, pero sin limitarse a, una tableta, una cápsula dura o blanda, un sello, una pastilla o una gragea, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Otras formulaciones adecuadas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, una formulación en polvo o granulada, una suspensión acuosa u oleosa, una solución acuosa u oleosa o una emulsión.

Según se utiliza en la presente, un líquido "oleoso" es uno que comprende una molécula líquida que contiene carbono y que presenta una carácter menos polar que el agua.

Una tableta conteniendo el ingrediente activo puede ser producida, por ejemplo, comprimiendo o moldeando el ingrediente activo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas comprimiendo, en un dispositivo adecuado, el ingrediente activo en forma fluida tal como una preparación en polvo o granulada, mezclado opcionalmente con uno o más de los siguientes: un aglutinante, un lubricante, un excipiente, un surfactante y un agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden ser producidas moldeando, en un dispositivo adecuado, una mezcla del ingrediente activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un líquido suficiente para humedecer la mezcla. Los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en la fabricación de tabletas incluyen, pero no se limitan a, diluyentes inertes, agentes de granulación y desintegrantes, agentes aglutinantes y lubricantes. Agentes dispersantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, almidón de patata y glicolato de sodio de almidón. Agentes surfactantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, lauril sulfato de sodio. Diluyentes conocidos incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, hidrógeno fosfato de calcio y fosfato de sodio. Agentes de granulación y desintegrantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz y ácido alginico. Agentes aglutinantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, gelatina, acacia, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona e hidroxipropil metilcelulosa. Agentes lubricantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico, sílice y talco.

Las tabletas pueden ser no revestidas o pueden ser revestidas utilizando métodos conocidos para conseguir una desintegración retardada en el tracto gastrointestinal de un sujeto, proporcionando de este modo una liberación y una absorción mantenidas del ingrediente activo. A manera de ejemplo, un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo puede ser utilizado para revestir tabletas. Además, a manera de ejemplo, las tabletas pueden ser revestidas utilizando los métodos descritos en las Patentes de EE.UU. números 4.256.108; 4.160.452 y 4.265.874 para formar tabletas de liberación controlada osmóticamente. Las tabletas pueden contener además un agente edulcorante, un agente aromatizante, un agente colorante, un conservante o alguna combinación de éstos con el fin de proporcionar una preparación farmacéuticamente elegante y con buen sabor.

## ES 2 316 565 T3

Pueden producirse cápsulas duras que contengan el ingrediente activo utilizando una composición degradable fisiológicamente, tal como gelatina. Tales cápsulas duras contienen el ingrediente activo y pueden contener además ingredientes adicionales incluyendo, por ejemplo, un diluyente sólido inerte tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín.

Cápsulas de gelatina blanda conteniendo el ingrediente activo pueden ser producidas utilizando una composición degradable fisiológicamente tal como gelatina. Tales cápsulas blandas contienen el ingrediente activo, que puede estar mezclado con agua o con un medio oleoso tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Pueden producirse composiciones orales, utilizando la tecnología conocida, que liberen específicamente los agentes administrados oralmente en el intestino delgado o grueso, en el esófago o en el estómago de un paciente humano. Por ejemplo, las formulaciones para administración al sistema gastrointestinal, incluyendo el colon, incluyen sistemas de revestimiento entérico basados en, por ejemplo, copolímeros de metacrilato tal como poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo), que son solamente solubles a pH 6 y superior, de tal manera que el polímero comienza a disolverse únicamente al entrar en el intestino delgado. El lugar en el que tales formulaciones poliméricas se desintegran depende de la velocidad del tránsito intestinal y de la cantidad de polímero presente. Por ejemplo, se utiliza un revestimiento polimérico relativamente grueso para la administración al colon proximal (Hardy y col., 1987, Aliment. Pharmacol. Therap. 1:273-280). Pueden utilizarse también polímeros capaces de proporcionar una administración colónica específica de sitio, en los que el polímero se basa en la flora bacteriana del intestino grueso para proporcionar la degradación enzimática del revestimiento polimérico y por tanto la liberación del fármaco. Por ejemplo, pueden utilizarse en tales formulaciones azopolímeros (Patente de EE.UU. N° 4.663.308), glucósidos (Friend y col., 1984, J. Med. Chem. 27:261-268) y una variedad de polisacáridos disponibles en la naturaleza y modificados (PCT GB 89/00581).

Puede utilizarse también la tecnología de liberación por impulsos tal como la descrita en la Patente de EE.UU. N° 4.777.049 para administrar el agente activo a un lugar específico dentro del tracto gastrointestinal. Tales sistemas permiten la administración del fármaco a un tiempo predeterminado y pueden ser utilizados para administrar el agente activo, opcionalmente junto con otros aditivos que pueden alterar el microentorno local para estimular la estabilidad y la captación del agente, directamente al colon sin basarse en condiciones externas distintas de la presencia de agua para proporcionar la liberación *in vivo*.

Formulaciones líquidas de una composición farmacéutica de la invención que sean adecuadas para administración oral pueden ser preparadas, envasadas y comercializadas en forma líquida o bien en forma de un producto seco destinado a ser reconstituido con agua o con otro vehículo adecuado antes de su utilización.

Pueden prepararse suspensiones líquidas utilizando métodos convencionales para conseguir la suspensión del ingrediente activo en un vehículo acuoso, viscoso u oleoso. Los vehículos acuosos incluyen, por ejemplo, agua y solución salina isotónica. Los vehículos oleosos incluyen, por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico, aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, oliva, sésamo o coco, aceites vegetales fraccionados y aceites minerales tales como parafina líquida. Las suspensiones líquidas pueden contener además uno o más ingredientes adicionales incluyendo, pero sin limitarse a, agentes de suspensión, agentes dispersantes o humectantes, agentes emulsionantes, emolientes, conservantes, tampones, sales, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes edulcorantes. Las suspensiones oleosas pueden contener además un agente espesante. Agentes de suspensión conocidos incluyen, pero no se limitan a, jarabe de sorbitol, grasas comestibles hidrogenadas, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto, goma acacia y derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa. Agentes dispersantes o humectantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, fosfátidos existentes en la naturaleza tales como lecitina, productos de condensación de un óxido de alquileño con un ácido graso, con un alcohol alifático de cadena larga, con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, o con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, estearato de polioxietileno, heptadecaetilénnoxietanol, monooleato de polioxietilén sorbitol y monooleato de polioxietilén sorbitán, respectivamente). Agentes emulsionantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, lecitina y acacia. Conservantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, para-hidroxibenzoatos de metilo, etilo o n-propilo, ácido ascórbico y ácido sórbico. Agentes edulcorantes conocidos incluyen, por ejemplo, glicerol, propilén glicol, sorbitol, sacarosa y sacarina. Agentes espesantes conocidos para suspensiones oleosas incluyen, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura y alcohol cetílico.

Soluciones líquidas del ingrediente activo en solventes acuosos u oleosos pueden ser preparadas sustancialmente de la misma manera que las suspensiones líquidas, siendo la diferencia principal el que el ingrediente activo está disuelto en lugar de suspendido en el solvente. Las soluciones líquidas de la composición farmacéutica de la invención pueden contener cada uno de los componentes descritos en relación a las suspensiones líquidas, comprendiéndose que los agentes de suspensión no favorecerán necesariamente la disolución del ingrediente activo en el solvente. Los solventes acuosos incluyen, por ejemplo, agua y solución salina isotónica. Los solventes oleosos incluyen, por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico, aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, oliva, sésamo o coco, aceites vegetales fraccionados y aceites minerales tales como parafina líquida.

Pueden prepararse formulaciones en polvo y granuladas de una preparación farmacéutica de la invención utilizando métodos conocidos. Tales formulaciones pueden ser administradas directamente a un sujeto, utilizadas para, por ejemplo, formar tabletas, rellenar cápsulas o preparar una suspensión o solución acuosa u oleosa mediante la adición a las mismas de un vehículo acuoso u oleoso. Cada una de estas formulaciones puede contener además uno o más de: un

## ES 2 316 565 T3

agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y un conservante. En estas formulaciones pueden incluirse también excipientes adicionales tales como agentes de carga y agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Una composición farmacéutica de la invención puede ser también preparada, envasada o comercializada en forma de una emulsión aceite-en-agua o de una emulsión agua-en-aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como aceite de oliva o de cacahuete, un aceite mineral tal como parafina líquida o una combinación de los mismos. Tales composiciones pueden contener además uno o más agentes emulsionantes tales como las gomas existentes en la naturaleza como por ejemplo la goma acacia o la goma tragacanto, fosfátidos existentes en la naturaleza tales como fosfátido de soja o de lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de combinaciones de ácidos grasos y anhídridos de hexitol tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de tales ésteres parciales con óxido de etileno tal como monooleato de polioxietilén sorbitán. Estas emulsiones pueden contener también ingredientes adicionales incluyendo, por ejemplo, agentes edulcorantes o aromatizantes.

Una composición farmacéutica de la invención puede ser preparada, envasada o comercializada en una formulación adecuada para administración rectal. Tal composición puede estar en forma de, por ejemplo, un supositorio, una preparación para enema de retención y una solución para irrigación rectal o colónica.

Las formulaciones para supositorios pueden ser producidas combinando el ingrediente activo con un excipiente no irritante farmacéuticamente aceptable que sea sólido a la temperatura ambiente habitual (esto es, 20°C aproximadamente) y que sea líquido a la temperatura rectal del sujeto (esto es, 37°C aproximadamente en un humano sano). Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, polietilén glicoles y varios glicéridos. Las formulaciones para supositorio pueden contener además diferentes ingredientes adicionales incluyendo, pero sin limitarse a, antioxidantes y conservantes.

Las preparaciones para enema de retención o las soluciones para irrigación rectal o colónica pueden ser producidas combinando el ingrediente activo con un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable. Como es bien conocido en la técnica, las preparaciones para enema pueden ser administradas utilizando, y pueden ser envasadas en, un dispositivo de administración adaptado a la anatomía rectal del sujeto. Las preparaciones para enema pueden contener además diferentes ingredientes adicionales incluyendo, pero sin limitarse a, antioxidantes y conservantes.

Una composición farmacéutica de la invención puede ser preparada, envasada o comercializada en una formulación para administración vaginal. Tal composición puede ser en forma de, por ejemplo, un supositorio, un material insertable vaginalmente impregnado o revestido tal como un tampón, una preparación para ducha o una solución para irrigación vaginal.

Los métodos para impregnar o revestir un material con una composición química son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, métodos para depositar o unir una composición química sobre una superficie, métodos para incorporar una composición química en la estructura de un material durante la síntesis del material (esto es, tal como con un material fisiológicamente degradable) y métodos para absorber una solución o suspensión acuosa u oleosa en un material absorbente, con o sin secado posterior.

Las preparaciones o soluciones de ducha para irrigación vaginal pueden ser producidas combinando el ingrediente activo con un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable. Como es bien conocido en la técnica, las preparaciones para ducha pueden ser administradas utilizando, y pueden ser envasadas en, un dispositivo de administración adaptado a la anatomía vaginal del sujeto. Las preparaciones para ducha pueden contener además diferentes ingredientes adicionales incluyendo, pero sin limitarse a, antioxidantes, antibióticos, agentes antifúngicos y conservantes.

Según se utiliza en la presente, “administración parenteral” de una composición farmacéutica incluye cualquier vía de administración caracterizada por la ruptura física de un tejido de un sujeto y la administración de la composición farmacéutica a través de la rotura del tejido. La administración parenteral incluye por tanto, pero no se limita a, la administración de una composición farmacéutica mediante inyección de la composición, mediante aplicación de la composición a través de una incisión quirúrgica, mediante aplicación de la composición a través de una herida no quirúrgica que penetra en el tejido, etcétera. En particular, se contempla que la administración parenteral incluye, pero sin limitarse a, inyección subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intramuscular o intraesternal, y técnicas de infusión intravenosa, intraarterial o de diálisis renal.

Las formulaciones de una composición farmacéutica adecuadas para administración parenteral contienen el ingrediente activo combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como agua estéril o solución salina isotónica estéril. Tales formulaciones pueden ser preparadas, envasadas o comercializadas en una forma adecuada para la administración en bolus o para la administración continua. Las formulaciones inyectables pueden ser preparadas, envasadas o comercializadas en forma de dosificación unidad tal como en ampollas, en recipientes multidosis que contienen un conservante o en dispositivos de un solo uso para autoinyección o inyección por un médico. Las formulaciones para administración parenteral incluyen, pero no se limitan a, suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, pastas y formulaciones implantables de liberación mantenida o biodegradables. Tales formulaciones pueden contener además uno o más ingredientes adicionales incluyendo, pero sin limitarse a, agentes de suspensión, estabilizantes o dispersantes. En una realización de una formulación para administración parenteral, el ingrediente activo es proporcionado en forma seca (esto es, en polvo o granulada) para su reconstitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos) antes de la administración parenteral de la composición reconstituida.

## ES 2 316 565 T3

Las composiciones farmacéuticas pueden ser preparadas, envasadas o comercializadas en forma de una suspensión o solución acuosa u oleosa estéril inyectable. Esta suspensión o solución puede ser formulada según la técnica conocida, y puede contener, además del ingrediente activo, ingredientes adicionales tales como los agentes dispersantes, los agentes humectantes o los agentes de suspensión descritos en la presente. Tales formulaciones inyectables estériles pueden ser preparadas utilizando un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable tal como, por ejemplo, agua o 1,3-butanodiol. Otros diluyentes y solventes aceptables incluyen, pero no se limitan a, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio y aceites fijos tales como monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Otras formulaciones administrables parenteralmente que son útiles incluyen aquéllas que contienen el ingrediente activo en forma microcristalina, en una preparación de liposomas o como un componente de sistemas poliméricos biodegradables. Las composiciones para liberación mantenida o implantación pueden contener materiales poliméricos o hidrofóbicos farmacéuticamente aceptables tales como una emulsión, una resina de intercambio iónico, un polímero poco soluble o una sal poco soluble.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen, pero no se limitan a, preparaciones líquidas o semilíquidas tales como linimentos, lociones, emulsiones aceite-en-agua o agua-en-aceite tales como cremas, ungüentos o pastas y soluciones o suspensiones pulverizables. Las formulaciones administrables tópicamente pueden contener, por ejemplo, de un 1% aproximadamente a un 10% aproximadamente (p/p) de ingrediente activo, aunque la concentración del ingrediente activo puede ser tan elevada como el límite de solubilidad del ingrediente activo en el solvente. Las formulaciones para administración tópica pueden contener además uno o más de los ingredientes adicionales descritos en la presente.

Una composición farmacéutica de la invención puede ser preparada, envasada o comercializada en una formulación adecuada para administración pulmonar a través de la cavidad bucal. Tal formulación puede contener partículas secas que contengan el ingrediente activo y que tengan un diámetro en el rango de 0,5 aproximadamente a 7 nanómetros aproximadamente, y preferiblemente de 1 aproximadamente a 6 nanómetros aproximadamente. Tales composiciones están convenientemente en forma de polvos secos para ser administrados utilizando un dispositivo que comprende un reservorio de polvo seco al cual puede dirigirse una corriente de propulsor para dispersar el polvo o utilizando un recipiente con un solvente de autopro pulsión/dispersante del polvo tal como un dispositivo conteniendo el ingrediente activo disuelto o suspendido en un propulsor de bajo punto de ebullición en un recipiente cerrado herméticamente. Preferiblemente, tales polvos contienen partículas de tal manera que al menos un 98% en peso de las partículas tiene un diámetro mayor de 0,5 nanómetros y al menos un 95% en número de las partículas tiene un diámetro menor de 7 nanómetros. Más preferiblemente, al menos un 95% en peso de las partículas tiene un diámetro mayor de 1 nanómetro y al menos un 90% de las partículas, en número, tiene un diámetro menor de 6 nanómetros. Las composiciones de polvo seco incluyen preferiblemente un diluyente sólido en polvo fino tal como azúcar y se suministran convenientemente en forma de dosis unidad.

Los propulsores de bajo punto de ebullición incluyen generalmente propulsores líquidos con un punto de ebullición inferior a 65°F a la presión atmosférica. Generalmente, el propulsor puede constituir del 50 al 99,9% (p/p) de la composición, y el ingrediente activo puede constituir del 0,1 al 10% (p/p) de la composición. El propulsor puede contener además ingredientes adicionales tales como un surfactante no iónico líquido o aniónico sólido o un diluyente sólido (preferiblemente con un tamaño de partícula del mismo orden que el de las partículas que contienen el ingrediente activo).

Las composiciones farmacéuticas de la invención formuladas para administración pulmonar pueden proporcionar también el ingrediente activo en forma de gotitas (por ejemplo, una nebulización inhalable) de una solución o suspensión. Tales formulaciones pueden ser preparadas, envasadas o comercializadas como soluciones o suspensiones acuosas o alcohólicas diluidas, opcionalmente estériles, que contienen el ingrediente activo, y que pueden ser administradas convenientemente utilizando cualquier dispositivo de nebulización o atomización. Tales formulaciones pueden contener además uno o más ingredientes adicionales incluyendo, pero sin limitarse a, un agente aromatizante tal como sacarina sódica, un aceite volátil, un agente tamponante, un surfactante o un conservante tal como hidroxibenzoato de metilo. Las gotitas proporcionadas por esta vía de administración tienen preferiblemente un diámetro medio en el rango de 0,1 aproximadamente a 200 nanómetros aproximadamente.

Las formulaciones descritas en la presente como útiles para administración pulmonar son también útiles para la administración intranasal de una composición farmacéutica de la invención.

Otra formulación adecuada para administración intranasal es un polvo grueso que contiene el ingrediente activo y que tiene un tamaño medio de partícula de 0,2 a 500 micrómetros aproximadamente. Tal formulación se administra de la misma manera en la que se esnifa el rapé, esto es mediante inhalación rápida a través de la vía nasal desde un recipiente que contiene el polvo mantenido próximo a las narinas.

Las formulaciones adecuadas para administración nasal pueden contener, por ejemplo, desde tan solo un 0,1% aproximadamente (p/p) hasta tanto como un 100% (p/p) del ingrediente activo, y pueden contener además uno o más de los ingredientes adicionales descritos en la presente.

Una composición farmacéutica de la invención puede ser preparada, envasada o comercializada en una formulación adecuada para administración bucal. Tales formulaciones pueden estar, por ejemplo, en forma de tabletas o grageas producidas utilizando métodos convencionales y pueden contener, por ejemplo, del 0,1 al 10% (p/p) de in-



grediente activo, comprendiendo el equilibrio una composición susceptible de ser disuelta o degradada oralmente y, opcionalmente, uno o más de los ingredientes adicionales descritos en la presente. Alternativamente, las formulaciones adecuadas para administración bucal pueden contener un polvo o una solución o suspensión aerosolizada o atomizada que contenga el ingrediente activo. Tales formulaciones en polvo, aerosolizadas o atomizadas, cuando son dispersadas, tienen preferiblemente un tamaño medio de partícula o de gota en el rango de 0,1 aproximadamente a 200 nanómetros aproximadamente, y pueden contener además uno o más de los ingredientes adicionales descritos en la presente.

Una composición farmacéutica de la invención puede ser preparada, envasada o comercializada en una formulación adecuada para administración oftálmica. Tales formulaciones pueden estar, por ejemplo, en forma de colirios oculares incluyendo, por ejemplo, una solución o suspensión del 0,1 al 1,0% (p/p) del ingrediente activo en un vehículo líquido acuoso u oleoso. Tales colirios pueden contener además agentes tamponantes, sales o uno o más de los demás ingredientes adicionales descritos en la presente. Otras formulaciones administrables por vía oftálmica que son útiles incluyen aquéllas que contienen el ingrediente activo en forma microcristalina o en una preparación liposómica.

Según son utilizados en la presente, los “ingredientes adicionales” incluyen, pero sin limitarse a, uno o más de los siguientes: excipientes; agentes surfactantes; agentes dispersantes; diluyentes inertes; agentes de granulación y desintegración; agentes aglutinantes; agentes lubricantes; agentes edulcorantes; agentes aromatizantes; agentes colorantes; conservantes; composiciones degradables fisiológicamente tales como gelatina; vehículos y solventes acuosos; vehículos y solventes oleosos; agentes de suspensión; agentes dispersantes o humectantes; agentes emulsionantes; emolientes; tampones; sales; agentes espesantes; agentes de carga; agentes emulsionantes; antioxidantes; antibióticos; agentes antifúngicos; agentes estabilizantes y materiales poliméricos o hidrofóbicos farmacéuticos aceptables. Otros “ingredientes adicionales” que pueden ser incluidos en las composiciones farmacéuticas de la invención son conocidos en la técnica y están descritos en, por ejemplo, Genaro, ed., 1985, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA.

Se comprende que el médico o el oncólogo con experiencia habitual determinará y recetará fácilmente una cantidad eficaz del compuesto para inhibir el crecimiento tumoral, para inducir la reducción del tumor o para inhibir o prevenir la tumorigénesis en el sujeto. Procediendo de esta forma, el médico o el oncólogo pueden recetar, por ejemplo, una dosis relativamente baja al principio, incrementando posteriormente la dosis hasta que se obtenga una respuesta apropiada. Se comprende además, sin embargo, que el nivel de dosis específico para un sujeto particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el género y la dieta del sujeto, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, cualquier combinación farmacológica y la etapa o la gravedad de cualquier tumor existente.

Otro aspecto de la invención se refiere a un kit que contiene una composición farmacéutica de la invención y un material instructivo. Según se utiliza en la presente, el “material instructivo” incluye una publicación, un registro, un diagrama o cualquier otro medio de expresión que se utilice para comunicar la utilidad de la composición farmacéutica que contiene menos de un 10% en peso de una tolueno sulfonamida para inhibir el crecimiento tumoral, inducir la reducción de un tumor o inhibir o prevenir la tumorigénesis en un sujeto humano. El material instructivo puede describir también, por ejemplo, la dosis apropiada de la composición farmacéutica de la invención. El material instructivo del kit de la invención puede estar, por ejemplo, adherido a un recipiente que contenga la composición farmacéutica de la invención o puede ser expedido junto con un recipiente que contenga la composición farmacéutica. Alternativamente, el material instructivo puede ser expedido separadamente del recipiente con la intención de que el material instructivo y la composición farmacéutica sean utilizados conjuntamente por el receptor.

La invención incluye también un kit que contiene una composición farmacéutica de la invención y un dispositivo de administración para administrar la composición a un sujeto. A manera de ejemplo, el dispositivo de administración puede ser un frasco nebulizador exprimible, un frasco nebulizador de dosis medida, un dispositivo nebulizador de un aerosol, un atomizador, un dispositivo de administración de polvo seco, un dispositivo de dispensación de un polvo con un solvente autopropulsor, una jeringa, una aguja, un tampón o un recipiente medidor de la dosificación. El kit puede contener además un material instructivo según se describe en la presente.

## ES 2 316 565 T3

En una realización, la composición farmacéutica tiene la composición mostrada en la Tabla 1.

TABLA 1

Ingrediente	Concentración (% , en peso, de la composición)
Para-tolueno sulfonamida	6,00
Polietilén glicol	6,70
2-Etil-1,3-hexanodiol	3,28
Propanodiol	1,64
Ácido decanodioico	0,74
Dimetil sulfóxido	1,34
Etanol	0,30
Miel	80,00

En otra realización, la composición farmacéutica es formulada para que sea un alimento o un producto bebible ingerible que contenga una cantidad relativamente baja (por ejemplo, un 9,9%, un 6%, un 3%, un 1%, un 0,5% o un 0,1% o menos, en peso, del producto) de una tolueno sulfonamida. Tales composiciones son útiles para prevenir la formación de tumores en humanos con riesgo de tumorigénesis. Estos productos pueden ser utilizados por humanos que nunca hayan padecido un tumor y por humanos que hayan padecido previamente un tumor (esto es, con el fin de prevenir la recurrencia del mismo tumor o la formación de otro tumor). En una realización, el producto es un alimento normal (por ejemplo, un té o una galleta) que ha sido suplementado con una tolueno sulfonamida. En otra realización, el producto es un líquido, sólido o semisólido que no es un alimento normal, pero que ha sido formulado para ser utilizado como agente preventivo de tumores. Se prefieren las formulaciones semisólidas o líquidas para humanos que tengan dificultad para tragar o para retener alimentos sólidos.

### Métodos Antitumorales

La invención incluye métodos para inhibir el crecimiento tumoral, para reducir tumores y para prevenir la formación de tumores (esto es, la tumorigénesis) en un humano. Cada uno de estos métodos implica la administración de una composición farmacéutica conteniendo una tolueno sulfonamida descrita en la presente a un humano que ya esté padeciendo un tumor o que tenga riesgo de desarrollar un tumor. El método de administración de la composición no es crítico. Por ejemplo, las composiciones pueden ser administradas oralmente, rectalmente, tópicamente, parenteralmente, mediante infusión o por vía pulmonar. Para ciertos tipos de tumores, pueden preferirse vías de administración particulares. Por ejemplo, en humanos aquejados de un tumor en un tejido que tapice una cavidad corporal (por ejemplo, tumores pulmonares, esofágicos y gástricos de origen epitelial), se prefiere la administración de una composición viscosa o adhesiva a la cavidad corporal, y preferiblemente al recubrimiento de la cavidad. La composición viscosa es más viscosa que el agua a temperatura corporal, y es preferiblemente más viscosa que los fluidos corporales que están normalmente presentes en el tejido que tapiza la cavidad. La composición adhesiva contiene un agente que no es eliminado fácilmente del tejido que tapiza la cavidad por los fluidos corporales normales. El efecto neto de la administración de la composición viscosa o adhesiva es que la tolueno sulfonamida se localiza en o cerca del lugar de un tumor o de la tumorigénesis potencial. En otra realización, una forma inyectable de una composición farmacéutica descrita en la presente es inyectada en, o cerca de, un sitio tumoral o en, o cerca de, un lugar del cuerpo en el que se sospeche tumorigénesis.

### Ejemplos

Las actividades antitumorales de las composiciones farmacéuticas han sido demostradas en experimentos *in vivo* y en estudios clínicos limitados. Los resultados obtenidos de esos experimentos y ensayos clínicos demuestran que las composiciones farmacéuticas que contienen menos de un 10% en peso de una tolueno sulfonamida presentan notables actividades antitumorales. Estos experimentos y estudios se describen con referencia a los ejemplos siguientes. Estos ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y la invención no está limitada a estos ejemplos, sino que más bien incluye todas las variaciones que son evidentes como resultado de la descripción proporcionada en la presente.

## ES 2 316 565 T3

### Ejemplo 1

#### *Preparación de una Composición Farmacéutica que Contiene Tolueno Sulfonamida*

5 Todos los ingredientes químicos empleados para producir la composición descrita en este ejemplo están disponibles comercialmente. La preparación de la composición farmacéutica comprendía esencialmente la producción de la composición descrita en el Ejemplo I de la Patente de EE.UU. N° 5.891.454 y la dilución posterior de esa composición cinco veces con miel. La composición diluida fue mezclada bien, embotellada y esterilizada.

10

### Ejemplo 2

#### *Actividad Antitumoral In Vivo de Composiciones Farmacéuticas que Contienen Para-Tolueno Sulfonamida*

15 En este ejemplo, se describen experimentos en los cuales se documenta la capacidad de las composiciones farmacéuticas para inhibir el crecimiento de células tumorales *in vivo*. Las composiciones farmacéuticas contenían para-tolueno sulfonamida en diferentes concentraciones.

20 Se utilizaron ratones portadores de células tumorales trasplantadas como modelo *in vivo* del crecimiento tumoral. Se implantaron células de hepatocarcinoma en un primer grupo de ratones seleccionados. Se implantaron células de sarcoma S-180 en un segundo grupo de ratones seleccionados. El peso medio de los ratones utilizados era de 20 gramos.

25 Se preparó una composición farmacéutica según se describió en el Ejemplo 1 y se diluyó en una solución que contenía solución salina fisiológica y un 5% (v/v) de TWEEN20<sup>TM</sup> con el fin de producir composiciones farmacéuticas individuales que contenían para-tolueno sulfonamida (PTS) a concentraciones del 10,8%, 5,8% y 4,1% en peso. Ratones individuales recibieron 0,2 mililitros de una de estas composiciones farmacéuticas cada día durante diez días consecutivos mediante sondaje oral. Como control ("Control 1" en las tablas siguientes), ratones seleccionados recibieron la solución de TWEEN20<sup>TM</sup>/solución salina que no contenía PTS durante 10 días consecutivos mediante sondaje oral. Como control adicional ("Control 2" en las tablas siguientes), a ratones seleccionados no se les administró PTS ni la solución de TWEEN20<sup>TM</sup>/solución salina por sondaje oral. El régimen de tratamiento de 10 días fue posteriormente repetido, para dar un total de 20 días de tratamiento.

35 Veinte días después del comienzo de la administración de la composición seleccionada, los ratones fueron sacrificados humanitariamente y se determinó el peso de la masa tumoral y se comparó con el peso de las células tumorales que fueron implantadas inicialmente. La inhibición del crecimiento tumoral fue determinada comparando el crecimiento tumoral en los ratones con el de los ratones Control 2. Los resultados obtenidos en estos experimentos están mostrados en la Tabla 2 (correspondiente a los experimentos utilizando células de hepatocarcinoma trasplantadas) y en la Tabla 3 (correspondientes a los experimentos utilizando células de sarcoma S-180 trasplantadas). Los valores de P fueron calculados utilizando métodos estadísticos estándar.

40

TABLA 2

45

50

55

60

Composición	[PTS] (% en peso)	Porcentaje de Inhibición de la Tasa de Crecimiento Tumoral (en 3 experimentos separados)			Valor de P
1	4,1	45,9	41,3	30,0	<0,01
2	5,8	41,9	44,6	41,2	<0,01
3	10,8	50,7	49,3	47,9	<0,01
Control 1	0	-2,5	1,9	-2,7	<0,05
Control 2	0	-	-	-	-

65

TABLA 3

Composición	[PTS] (% en peso)	Porcentaje de Inhibición de la Tasa de Crecimiento Tumoral (en 3 experimentos separados)			Valor de P
1	4,1	36,3	31,3	33,8	<0,01
2	5,8	47,9	43,5	46,1	<0,01
3	10,8	53,7	49,3	51,3	<0,01
Control 1	0	-	-	-	-
Control 2	0	-	-	-	-

Los resultados de estos experimentos demuestran que la composición farmacéutica que contiene menos de un 10% en peso de una tolueno sulfonamida presenta actividad inhibidora del crecimiento tumoral, y puede esperarse que presente las demás actividades de reducción del tumor y de prevención del tumor.

### Ejemplo 3

#### *Ensayos Clínicos Humanos Limitados de una Composición Farmacéutica Conteniendo un 6% de Para-Tolueno Sulfonamida*

Los datos clínicos humanos presentados en este ejemplo demuestran que la administración oral de una composición farmacéutica que contenía un 6% en peso de para-tolueno sulfonamida (PTS), inhibía eficazmente el cáncer esofágico en humanos.

La composición farmacéutica fue preparada según se describió en el Ejemplo 1, excepto en que la concentración de PTS en la composición era del 30% antes de la dilución y, por tanto, se administró a los pacientes un 6,0% (esto es, después de una dilución de cinco veces con miel) en el jarabe. Se aconsejó a los pacientes que tragarán el jarabe lentamente y que no bebieran ningún otro líquido durante media hora. Debido al amargor del jarabe, la composición fue proporcionada en una jeringa de 10 ó 20 mililitros (sin aguja) que permitía la administración de la composición en la garganta del paciente y minimizaba el contacto del jarabe con la lengua del paciente. La composición fue administrada dos veces al día, durante un periodo de al menos dos o tres semanas, y en algunos casos la administración diaria continuo durante años.

El tratamiento ha sido ensayado en el tratamiento de más de una docena de pacientes aquejados de cáncer de esófago en etapa tardía, y el efecto terapéutico ha sido demostrado en alrededor del 75% de los pacientes tratados. Los pacientes con cáncer de esófago tienen frecuentemente dificultad para tragar. Para muchos pacientes tratados con la composición, las dificultades para tragar fueron aliviadas en dos o tres semanas después del inicio del tratamiento. El tratamiento puede ser administrado después o durante la quimioterapia, la radioterapia o de ambas, e incrementa la eficacia terapéutica de esas intervenciones. El tratamiento con tolueno sulfonamida prolonga también la utilidad de la endoprótesis metálica ("stent") transesofágica autoexpandible que ha sido descrita por otros. Como ejemplos de la eficacia terapéutica que puede ser conseguida mediante la administración de una composición conteniendo menos de un 10% en peso de tolueno sulfonamida, se proporcionan los dos estudios de casos reales siguientes.

#### Estudio de Caso Real 1

El Paciente 1 era una mujer de 62 años de edad aquejada de cáncer de esófago de etapa tardía, que se había quejado de disfagia durante un año aproximadamente antes del tratamiento. En el momento en que comenzó la administración de PTS, el Paciente 1 experimentaba dificultad para tragar, estaba con dieta semilíquida y había sido diagnosticado de carcinoma de células escamosas del esófago cervical superior. Las imágenes radiográficas del paciente durante la ingestión de una papilla que contenía bario demostraron que la luz esofágica del paciente era estrecha e irregular a lo largo de 9 centímetros de su longitud aproximadamente (Ver la Figura 1).

El Paciente 1 fue tratado primeramente mediante radiación de extensión directa, mediante la cual se administraron en el lugar del tumor un total de 6.000 rads aproximadamente. Tuvo lugar una irritación local grave y el Paciente 1 declinó seguir con el tratamiento. Como alternativa, se administró al paciente la composición farmacéutica preparada según se describió en el Ejemplo 1 y que contenía PTS a una concentración del 6,0% en peso de la composición. Se administraron al paciente 10 mililitros de esta composición dos veces al día (esto es, una dosis diaria de 1 gramo de

## ES 2 316 565 T3

PTS aproximadamente). Después de 2 semanas, los síntomas locales disminuyeron y el paciente era capaz de tragar algunos alimentos blandos. Después de un año y medio aproximadamente con este tratamiento, la dosis fue reducida a 5 mililitros dos veces al día (esto es, 500 miligramos de PTS al día aproximadamente). En este momento, el paciente podía tragar dietas semiblandas, informó que se sentía bastante saludable y comenzó a reanudar el trabajo doméstico normal. Alrededor de dos años después, el paciente era capaz de tragar normalmente y el esófago del paciente aparecía uniforme y normal en las imágenes radiográficas durante la ingestión de una papilla que contenía bario (Ver la Figura 2). En ese momento, cesó la administración de la composición líquida oral en favor de la administración de una forma de la composición que contenía PTS en gel blando (a una dosis de 500 miligramos de PTS al día aproximadamente). Alrededor de un año después, se consideró que la terapia ya no era necesaria y se interrumpió. Hasta ahora, el paciente ha sobrevivido más de cinco años y no se ha detectado la recurrencia del tumor.

La eficacia de este régimen terapéutico es particularmente sorprendente, en vista de las malas perspectivas de los pacientes con cáncer de esófago en etapa tardía. Para los pacientes de cáncer de esófago en etapa tardía tratados con quimioterapia y radioterapia convencionales, la tasa de supervivencia de 5 años es solamente del 20% aproximadamente (utilizando la información suministrada por la American Cancer Society). El Paciente 1 no respondió bien a la radioterapia tradicional, pero parece haber manifestado una remisión casi completa, sin recurrencia, después de la administración de la composición farmacéutica descrita en la presente.

### Estudio de Caso Real 2

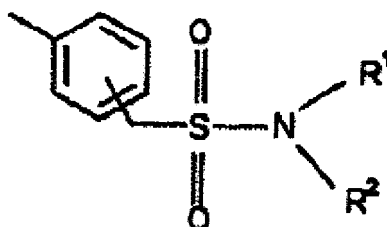
El Paciente 2 era un varón de 72 años de edad que se quejaba de disfagia desde hacía más de 2 años y era capaz de consumir una dieta líquida sólo con dificultad. El paciente había sido diagnosticado de padecer carcinoma del esófago torácico, estando localizado el tumor en la porción media del esófago, siendo la porción del esófago afectada de 10 centímetros de longitud aproximadamente (Ver la Figura 3).

Debido a la debilidad del paciente, no se llevó a cabo ninguna operación quirúrgica. Como el paciente no podía tragar nada, se instaló una endoprótesis metálica ("stent") transesofágica autoexpandible mediante la ayuda de rayos X con el fin de crear una vía para tragar. La colocación de la endoprótesis permitió al paciente tragar alimentos blandos (Ver la Figura 4).

La administración de una composición farmacéutica que contenía PTS, preparada según se describió en el Ejemplo 1 (conteniendo un 6,0% de PTS en peso), 3 veces al día en alícuotas de 6 mililitros (esto es, una dosis diaria total de 1,2 gramos aproximadamente) comenzó inmediatamente después de la colocación de la endoprótesis ("stent") y ha continuado durante más de catorce meses. Durante ese tiempo, el paciente ha vivido cómodamente en casa y ha presentado una mejora continua (Ver la Figura 5). La médula ósea, el hígado y las funciones renales del paciente parecen no haber sido afectados de manera adversa por el tratamiento.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que presenta actividad antitumoral, comprendiendo la composición una tolueno sulfonamida de fórmula



en la que cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es -H o un resto alquilo lineal o ramificado o cicloalquilo  $C_1$  a  $C_6$  y en la que el resto sulfonamida puede estar presente en la posición meta, orto o para del resto tolueno,

y un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consta de un vehículo inyectable, un vehículo para infusión y un vehículo de buen sabor administrable oralmente, donde la composición contiene menos de un 10% en peso de la tolueno sulfonamida.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la tolueno sulfonamida es seleccionada del grupo que consta de para-tolueno sulfonamida, orto-tolueno sulfonamida, meta-tolueno sulfonamida, N-etil orto-tolueno sulfonamida, N-etil para-tolueno sulfonamida y N-ciclohexil para-tolueno sulfonamida.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que la tolueno sulfonamida es orto-tolueno sulfonamida.

4. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 y 2, que contiene al menos dos tolueno sulfonamidas.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que cada tolueno sulfonamida es seleccionada independientemente del grupo que consta de para-tolueno sulfonamida, orto-tolueno sulfonamida, meta-tolueno sulfonamida, N-etil orto-tolueno sulfonamida, N-etil para-tolueno sulfonamida y N-ciclohexil para-tolueno sulfonamida.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que contiene además un ingrediente adicional seleccionado del grupo que consta de polietilén glicol, 2-etil-1,3-hexanodiol, propanodiol, ácido decanodioico, dimetil sulfóxido, etanol, miel, un surfactante y un emulsionante.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición contiene hasta un 90% en peso de polietilén glicol.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición contiene hasta un 90% en peso de 2-etil-1,3-hexanodiol.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición contiene hasta un 90% en peso de propanodiol.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición contiene hasta un 50% en peso de ácido decanodioico.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición contiene hasta un 25% en peso de dimetil sulfóxido.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición contiene hasta un 50% en peso de etanol.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición contiene para-tolueno sulfonamida.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que la composición contiene además polietilén glicol.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que la composición contiene además 2-etil-1,3-hexanodiol.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que contiene para-tolueno sulfonamida, polietilén glicol, 2-etil-1,3-hexanodiol, propanodiol, dimetil sulfóxido y etanol.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en la que la composición tiene buen sabor y contiene además miel.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que contiene menos de un 7% en peso aproximadamente de la tolueno sulfonamida.

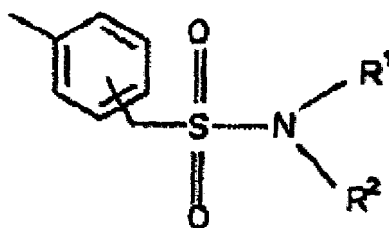
19. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que contiene menos de un 3% en peso aproximadamente de la tolueno sulfonamida.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que contiene menos de un 1% en peso aproximadamente de la tolueno sulfonamida.

21. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición tiene buen sabor y está formulada para administración oral a un paciente.

22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en la que la composición está en forma de líquido.

23. Un método para producir una composición farmacéutica que presenta actividad antitumoral, comprendiendo el método la combinación de una tolueno sulfonamida de fórmula



en la que cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es -H o un resto alquilo lineal o ramificado o cicloalquilo  $C_1$  a  $C_6$  y en la que el resto sulfonamida puede estar presente en la posición meta, orto o para del resto tolueno,

y un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable para formar la composición, en la que el vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable es seleccionado del grupo que consta de un vehículo inyectable, un vehículo para infusión y un vehículo administrable oralmente con buen sabor, y donde la composición contiene menos de un 10% en peso de la tolueno sulfonamida.

24. El método de la reivindicación 23, en el que la tolueno sulfonamida es seleccionada del grupo que consta de para-tolueno sulfonamida, orto-tolueno sulfonamida, N-etil orto-tolueno sulfonamida, meta-tolueno sulfonamida, N-etil para-tolueno sulfonamida y N-ciclohexil para-tolueno sulfonamida.

25. Utilización de una tolueno sulfonamida para la producción de un medicamento acuoso para inhibir el crecimiento de un tumor en un paciente humano, donde el medicamento acuoso contiene menos de un 10% en peso de la tolueno sulfonamida.

26. Utilización de acuerdo con la reivindicación 25, en la que el medicamento tiene buen sabor y es formulado para administración oral al paciente.

27. Utilización de acuerdo con la reivindicación 25, en la que el medicamento es formulado para infusión en un vaso sanguíneo del paciente.

28. Utilización de acuerdo con la reivindicación 25, en la que el medicamento es formulado para inyección en un sitio tumoral del paciente.

29. Utilización de acuerdo con la reivindicación 25, en la que el medicamento es formulado para aplicación tópica en un sitio tumoral.

30. Utilización de acuerdo con la reivindicación 25, en la que la tolueno sulfonamida es seleccionada del grupo que consta de para-tolueno sulfonamida, orto-tolueno sulfonamida, meta-tolueno sulfonamida, N-etil orto-tolueno sulfonamida, N-etil para-tolueno sulfonamida y N-ciclohexil para-tolueno sulfonamida.

31. Utilización de acuerdo con la reivindicación 25, en la que el medicamento es formulado para administración mediante inhalación.

## ES 2 316 565 T3

32. Utilización de una tolueno sulfonamida para la producción de un medicamento acuoso para reducir un tumor en un paciente humano, donde el medicamento acuoso contiene menos de un 10% en peso de la tolueno sulfonamida.

5 33. Utilización de acuerdo con la reivindicación 32, en la que el medicamento tiene buen sabor y es formulado para su administración oral al paciente.

34. Utilización de acuerdo con la reivindicación 32, en la que el medicamento es formulado para infusión en un vaso sanguíneo del paciente.

10 35. Utilización de acuerdo con la reivindicación 32, en la que el medicamento es formulado para inyección en un sitio tumoral del paciente.

15 36. Utilización de acuerdo con la reivindicación 32, en la que el medicamento es formulado para aplicación tópica en un sitio tumoral.

37. Utilización de acuerdo con la reivindicación 32, en la que la tolueno sulfonamida es seleccionada del grupo que consta de para-tolueno sulfonamida, orto-tolueno sulfonamida, N-etil orto-tolueno sulfonamida, meta-tolueno sulfonamida, N-etil para-tolueno sulfonamida y N-ciclohexil para-tolueno sulfonamida.

20 38. Utilización de una tolueno sulfonamida para la producción de un medicamento acuoso para prevenir un tumor en un paciente humano con riesgo de desarrollar un tumor, donde el medicamento acuoso contiene menos de un 10% en peso de la tolueno sulfonamida.

25 39. Utilización de acuerdo con la reivindicación 38, en la que el medicamento contiene menos de un 7% en peso de la tolueno sulfonamida.

40. Utilización de acuerdo con la reivindicación 38, en la que el medicamento tiene buen sabor y es formulado para su administración oral al paciente.

30 41. Utilización de acuerdo con la reivindicación 38, en la que la tolueno sulfonamida es seleccionada del grupo que consta de para-tolueno sulfonamida, orto-tolueno sulfonamida, meta-tolueno sulfonamida, N-etil orto-tolueno sulfonamida, N-etil para-tolueno sulfonamida y N-ciclohexil para-tolueno sulfonamida.

35

40

45

50

55

60

65





**Fig. 1A**

**Fig. 1B**



**Fig. 2**



**Fig. 3A**

**Fig. 3B**

**Fig. 3C**



**Fig. 4**



**Fig. 5A**

**Fig. 5B**