

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 617**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 31/20 (2006.01)

A61K 31/23 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2008 E 08862479 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 2231166**

54 Título: **Ácidos grasos de cadena de longitud media, sales y triglicéridos en combinación con gemcitabina para el tratamiento del cáncer pancreático**

30 Prioridad:

19.12.2007 US 8129

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

22.07.2013

73 Titular/es:

**PROMETIC BIOSCIENCES INC. (100.0%)
8168 MONTVIEW
MONT-ROYAL, QUEBEC H4P 2L7, CA**

72 Inventor/es:

**GAGNON, LYNE;
GEERTS, LILIANNE y
PENNEY, CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 414 617 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

Ácidos grasos de cadena de longitud media, sales y triglicéridos en combinación con gemcitabina para el tratamiento del cáncer pancreático

5 La presente invención se refiere a compuestos y composiciones para el tratamiento del cáncer pancreático en un paciente humano.

Antecedentes de la invención

10 Cáncer se refiere a más de cien formas clínicamente distintas de la enfermedad. Casi todos los tejidos del cuerpo pueden dar lugar a cáncer y algunos pueden incluso dar lugar a varios tipos de cáncer. El cáncer se caracteriza por un crecimiento anormal de células que pueden invadir el tejido de origen o diseminarse a otros sitios. De hecho, la gravedad de un cáncer concreto, o el grado de malignidad, se basa en la propensión de las células cancerosas a la invasión y su capacidad para diseminarse. Es decir, varios cánceres humanos (p. ej., carcinomas) difieren considerablemente en su capacidad para diseminarse a partir de un sitio o tumor primario y producir metástasis por todo el cuerpo. De hecho, es el proceso de la metástasis tumoral lo que es perjudicial para la supervivencia del paciente con cáncer. Un cirujano puede extirpar un tumor primario, pero un cáncer que ha producido metástasis suele llegar a demasiados sitios como para permitir una curación quirúrgica. Para producir metástasis con éxito, las células cancerosas deben desprenderse de su localización original, invadir un vaso sanguíneo o linfático, viajar por la circulación hasta un sitio nuevo y establecer un tumor.

Los doce cánceres principales son de cáncer de próstata, de mama, de pulmón, colorrectal, de vejiga, linfoma no Hodgkin, de útero, melanoma, de riñón, leucemia, de ovarios y pancreático. En general se han usado cuatro tipos de tratamiento para tratar los cánceres metastáticos: cirugía, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia. Se puede usar cirugía para extirpar el tumor primario y/o mejorar la calidad de vida eliminando una metástasis, por ejemplo que está obstruyendo el tracto gastrointestinal. También se puede usar radioterapia para el tratamiento de un tumor primario en el que es difícil extirpar quirúrgicamente todo el tumor y/o para tratar metástasis cutáneas y/o en los ganglios linfáticos. Se dispone de diversos fármacos quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer y, con mayor frecuencia, el régimen terapéutico requiere una combinación de estos fármacos, principalmente para tratar con el fenómeno de la resistencia farmacológica. Es decir, el proceso bioquímico que se desarrolla en el tiempo por el cual el cáncer ya no responde, o se convierte en resistente, a un fármaco quimioterapéutico concreto antes de la erradicación del cáncer. La inmunoterapia está limitada principalmente al uso de citocinas o vacunas terapéuticas para el cáncer. Estos tratamientos también han encontrado un éxito limitado. El tratamiento con citocinas está limitado por toxicidad potencialmente mortal. El tratamiento con vacunas para el cáncer es inicialmente prometedor pero, con el tiempo, el tumor suele desarrollar tolerancia inmunitaria, a menudo por una alteración en la expresión del antígeno fenotípico al que responde la vacuna. De hecho, los cuatro tipos de tratamiento para el cáncer indicados anteriormente tienen serias limitaciones: cirugía (la incapacidad para extirpar completamente las metástasis extensas), radiación (la incapacidad para liberar la radiación de forma selectiva en las células cancerosas), quimioterapia (la incapacidad para matar selectivamente las células cancerosas en presencia de células normales en proliferación rápida) e inmunoterapia (indicado anteriormente). Por esta razón se están investigando otros abordajes terapéuticos nuevos (p. ej., inhibidores de quinasas, agentes antiangiogénesis, terapia génica), pero estos tratamientos están, en términos generales, en pañales. Por tanto, existe la necesidad de compuestos nuevos (p. ej., un fármaco quimioterapéutico no citotóxico) que sean eficaces (p. ej., reducción del tamaño del tumor o diseminación de metástasis) y que tengan una toxicidad reducida y que puedan usarse solos o en combinación con fármacos quimioterapéuticos convencionales, para el tratamiento de cánceres, incluido el cáncer pancreático.

El cáncer pancreático es un tumor maligno de la glándula pancreática. La glándula pancreática, o páncreas, es una glándula grande y alargada que se encuentra detrás del estómago. Las secreciones externas o exocrinas del páncreas contienen enzimas digestivas necesarias para el procesamiento (descomposición) de los alimentos. Las células beta del páncreas producen una secreción interna o endocrina, la insulina, mientras que las células alfa del páncreas producen otra secreción interna el glucagón. La insulina reduce la cantidad de azúcar en la sangre, mientras que el glucagón aumenta el azúcar en la sangre. Las células exocrinas y endocrinas del páncreas forman tipos de tumores completamente diferentes. Los tumores exocrinos constituyen el tipo más frecuente de cáncer pancreático. Aunque se pueden producir quistes benignos (no cancerosos) y tumores benignos (cistoadenomas), la mayoría de los tumores exocrinos pancreáticos son malignos, de los que aproximadamente el 95 % son adenocarcinomas. Los pacientes con un diagnóstico de cáncer pancreático normalmente tienen un mal pronóstico, principalmente porque el cáncer no suele producir síntomas hasta que tiene lugar la metástasis del tumor primario. La mediana de la supervivencia desde el diagnóstico del cáncer es de aproximadamente tres a seis meses, mientras que la supervivencia a cinco años es significativamente inferior al 5 %.

El tratamiento del cáncer pancreático depende del estadio o la extensión de la enfermedad. Actualmente, la pancreaticoduodenectomía radical es la única posibilidad de curación, especialmente cuando la enfermedad es mínima. Aunque la quimioterapia proporciona alguna mejora de la supervivencia de pacientes con enfermedad localmente avanzada, el efecto global es pequeño. Asimismo, la cirugía o la radioterapia del cáncer pancreático

irresecable localmente avanzado no dan lugar a una supervivencia significativamente prolongada. Los pacientes de cáncer pancreático tienen una probabilidad de supervivencia más allá de un año después de que se produzca metástasis de aproximadamente un 3 % (p. ej., primer diagnóstico de cáncer). Esta tasa de supervivencia aumenta a un 18 % tras el tratamiento con el fármaco citotóxico gemcitabina (Gemzar™) y la gemcitabina es el tratamiento de primera línea convencional para el cáncer pancreático. La gemcitabina es un análogo de desoxicitidina sustituido con bifluoruro de vicinól que funciona como fármaco quimioterapéutico antimetabolitos. Como tal, la gemcitabina sufre las dos limitaciones significativas indicadas anteriormente para los fármacos quimioterapéuticos en general, la toxicidad producida por una falta de especificidad entre células de cáncer y las células normales y el eventual desarrollo de resistencia farmacológica. Más recientemente se ha concedido la aprobación al tratamiento de cáncer pancreático metastático con la combinación de erlotinib (Tarceva™) y gemcitabina. No obstante, la supervivencia a un año para pacientes con cáncer pancreático aumenta únicamente del 18 % para el tratamiento con gemcitabina sola al 24 % con la combinación de gemcitabina y erlotinib. Erlotinib es un inhibidor sintético de bajo peso molecular del receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico y, por tanto, pertenece a la clase más nueva de fármacos, inhibidores de quinasa, indicados anteriormente. No obstante, como los fármacos citotóxicos, los inhibidores de quinasa son bastante tóxicos debido a la incapacidad para distinguir entre células cancerosas y células normales en división rápida y tienden a desarrollar resistencia con el uso prolongado.

En vista de lo anterior, existe una gran necesidad de nuevos abordajes del tratamiento para el cáncer en los que la eficacia del fármaco quimioterapéutico aumente y su toxicidad disminuya. Más particularmente, existe la necesidad de un tratamiento de cáncer pancreático metastático porque su pronóstico es malo y las únicas pocas opciones terapéuticas disponibles incluyen el uso de fármacos muy tóxicos que pierden su eficacia con el tiempo. Por tanto, existe una urgente necesidad de nuevos abordajes de los que es ejemplo un nuevo régimen terapéutico que consiste en una nueva combinación de fármacos que dan una eficacia imprevista (p. ej., reducción del tamaño tumoral o diseminación de la metástasis), al tiempo que da lugar a una toxicidad limitada con el fin de proporcionar una mejora significativa en el desenlace, por otro lado abismal, para pacientes de cáncer pancreático.

El solicitante conoce las referencias siguientes que pueden sugerir un vínculo entre ácidos grasos de cadena media y la actividad antitumoral. Tolnai y col., Can. J. Biochem. Physiol. 39:713-719, 1961; Tolnai y col., Can. J. Biochem. Physiol. 40:1367-1373, 1962; Tolnai y col. Can. J. Biochem. 44:979-981, 1966; Nishikawa y col. Chem. Pharm. Bull. Tokyo 24:387-393, 1976; Burton y col. Am. J. Clin. Nutr. 53:10825-10865, 1991; patente de EE.UU. N° 5.081.105; Colquhoun y col., Gen. Pharmac. 30:191-194, 1998; and Falconer y col., Br. J. Cancer 69:826-832, 1994. No obstante, antes de la presente invención se desconocía que los ácidos grasos de cadena media, sales metálicas o triglicéridos de los mismos pueden ser eficaces para el tratamiento del cáncer pancreático.

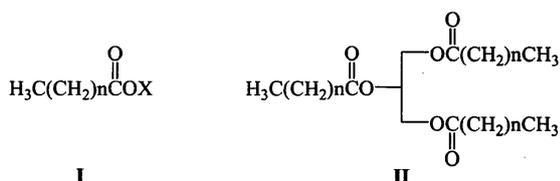
La presente invención aborda las dos limitaciones indicadas en lo que antecede en el presente documento que surgen con agentes quimioterapéuticos comerciales usados habitualmente, es decir toxicidad farmacológica y resistencia farmacológica, proporcionando nuevos métodos, compuestos y composiciones para el tratamiento del cáncer pancreático en un paciente humano.

Características adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente revisión de la divulgación, figuras y descripción de la invención siguientes.

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones para el tratamiento del cáncer pancreático en un paciente humano. Aspectos concretos de la invención se refieren al uso de ácidos grasos de cadena media, sus sales, sus triglicéridos o mezclas de los mismos en el tratamiento del cáncer pancreático.

Un aspecto concreto de la invención se refiere al uso de un compuesto representado por la fórmula I o la fórmula II:



en la que n es 6-10 y X es hidrógeno, un contraion monocatiónico metálico o un contraion dicatiónico; en combinación con (i) gemcitabina o (ii) gemcitabina y erlotinib, para el tratamiento del cáncer pancreático en un paciente humano.

Otro aspecto relacionado de la invención se refiere al uso de un compuesto representado por la fórmula I o la fórmula II como se ha definido en lo que antecede en el presente documento para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer pancreático en un paciente humano en combinación con (i) gemcitabina o (ii) gemcitabina y erlotinib.

La invención también se refiere a composiciones quimioterapéuticas que comprenden un compuesto representado por la fórmula I o la fórmula II como se ha definido en lo que antecede en el presente documento y a un transportador farmacéuticamente aceptable, en el que la composición es para uso en el tratamiento del cáncer pancreático en un paciente humano en combinación con (i) gemcitabina o (ii) gemcitabina y erlotinib.

En algunas realizaciones, n en la fórmula I o la fórmula II es 10, 8 o 6. El contraion monocatiónico metálico o contraion dicatiónico se pueden seleccionar del grupo que consiste en sodio, potasio, calcio y magnesio. Preferentemente, el compuesto es un compuesto de fórmula I en el que X es sodio o potasio. Ejemplos específicos de compuestos representados por la fórmula I o la fórmula II incluyen, entre otros, ácido cáprico, ácido láurico, caprato sódico, laurato sódico, triglicérido de ácido cáprico (tricaprina) y triglicérido de ácido láurico (trilaurina).

En realizaciones preferidas, los ácidos grasos de cadena media tales como ácido cáprico y/o ácido láurico se usan en combinación con agentes quimioterapéuticos tales como gemcitabina, erlotinib, o ambos para el tratamiento del cáncer pancreático. De acuerdo con dichos aspectos, el uso de ácidos grasos de cadena media, sales o triglicéridos de los mismos junto con el fármaco de tratamiento de primera línea gemcitabina, ofrece un tratamiento significativamente más eficaz del cáncer pancreático. De acuerdo con aspectos concretos de la invención, los ácidos grasos de cadena media, sales o triglicéridos de los mismos muestran una actividad antitumoral significativa contra el cáncer pancreático que sinergiza con la actividad antitumoral gemcitabina para proporcionar un pronóstico mejorado.

Aspectos adicionales de la invención serán evidentes para el experto en la técnica a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones en la misma.

25 Breve descripción de las figuras

Con el fin de que se pueda entender fácilmente la invención, realizaciones de la invención se ilustran a modo de ejemplos en las figuras adjuntas.

30 La figura 1 es un gráfico lineal que muestra los efectos de la administración oral de decanoato sódico y gemcitabina sobre el crecimiento del tumor de páncreas Panc02 singeneico en ratones.

La figura 2 es un gráfico lineal que muestra los efectos de la administración oral de decanoato sódico y una combinación de decanoato sódico con gemcitabina sobre el crecimiento del tumor de páncreas Panc02 singeneico en ratones.

La figura 3 es un gráfico lineal que muestra los efectos de la administración oral de decanoato sódico con dosis subterapéuticas de gemcitabina (i.p., 25 mg/kg) sobre el volumen del tumor Panc02 singeneico en ratones.

40 La figura 4 es un gráfico lineal que muestra los efectos de la administración oral de decanoato sódico con dosis subterapéuticas de gemcitabina (i.p., 50 mg/kg) sobre el volumen del tumor Panc02 singeneico en ratones.

La figura 5 es un gráfico lineal que muestra los efectos de la administración oral de decanoato sódico en combinación con gemcitabina sobre la supervivencia de ratones con el tumor de páncreas Panc02 singeneico ortotópico.

La figura 6 es un gráfico lineal que muestra los efectos de la administración oral de dodecanoato sódico y gemcitabina sobre el crecimiento del tumor de páncreas Panc02 singeneico en ratones.

50 La figura 7 es un gráfico lineal que muestra los efectos de la administración oral de tricaprina en combinación con gemcitabina sobre la supervivencia de ratones con el tumor de páncreas Panc02 singeneico ortotópico.

Descripción de realizaciones específicas

55 Un nuevo abordaje al tratamiento del cáncer pancreático reside en el descubrimiento de compuestos que se sabe que son relativamente no tóxicos pero que poseen actividad previamente desconocida contra el cáncer pancreático o la combinación de dichos compuestos con gemcitabina que, cuando se administran juntos, son muy eficaces en el tratamiento del tamaño tumoral y/o la diseminación de la metástasis. Los ácidos grasos de cadena media, sales o triglicéridos de los mismos junto con gemcitabina pueden satisfacer este requisito de una combinación sinérgica de compuestos útiles para el tratamiento del cáncer pancreático. Es decir, una combinación de compuestos de cadena media con gemcitabina que muestra una actividad anticancerosa sinérgica ofrece un potencial enfoque doble para el tratamiento de un cáncer difícil e invasivo para tratar el cáncer pancreático. Este enfoque doble surge del hecho de que el uso está formado por dos compuestos con dos mecanismos de acción distintos; ácidos grasos de cadena media no citotóxicos, sales o triglicéridos de los mismos combinados con un fármaco citotóxico, gemcitabina.

65 Por tanto, la presente invención aborda dos importantes limitaciones que surgen con los agentes quimioterapéuticos

de uso comercial habitual, es decir toxicidad farmacológica y resistencia farmacológica. Dado que los ácidos grasos de cadena media, sales o triglicéridos de los mismos son significativamente menos tóxicos que los fármacos quimioterapéuticos convencionales, incluida la gemcitabina, los procedimientos, compuestos y composiciones deberían disminuir la resistencia a los fármacos quimioterapéuticos, especialmente para el tratamiento del cáncer pancreático en pacientes humanos.

Ácidos grasos de cadena media se refieren a ácidos grasos que contienen de ocho a doce átomos de carbono. Por tanto, los ácidos grasos de cadena media que contienen un número par de átomos de carbono son ácidos grasos C8 (ácido octanoico o ácido caprílico), C10 (ácido decanoico o ácido cáprico) y C12 (ácido dodecanoico o ácido láurico). Se sabe que estos ácidos grasos son compuestos muy poco tóxicos, especialmente cuando se comparan con fármacos quimioterapéuticos tales como gemcitabina o inhibidores de quinasa tal como erlotinib. Por ejemplo, en el Índice de Merck, 11 Edición, página 266 (1989), se indica que el ácido caprílico tiene una DL_{50} (oral, ratas) = 10,08 g/kg que es, esencialmente, un compuesto no tóxico. De hecho, de acuerdo con la parte 184 del Código de Reglamentos Federales (CFR), la US Food and Drug Administration ha concedido al ácido caprílico una declaración de GRAS (Generalmente Reconocido como Seguro). De un modo similar, de acuerdo con la parte 172 (CFR), los ácidos grasos libres (p. ej., caprílico, caprílico, láurico) y sus sales metálicas se reconocen como aditivos seguros para uso en alimentos. Como indican Dimitrijevic y col., (J. Pharm. Pharmacol. 53:149-154, 2001), el decanoato sódico está aprobado para uso humano en Japón y Suecia como un potenciador de la absorción para productos farmacológicos rectales. Adicionalmente, se ha establecido que los triglicéridos de ácidos grasos de cadena media (p. ej., tres moléculas de ácido graso de cadena media esterificado con una molécula de glicerol) son compuestos relativamente no tóxicos seguros para uso humano.

Como se ha indicado en lo que antecede el presente documento, hay algunas referencias que pueden sugerir un vínculo entre los ácidos grasos de cadena media y la actividad antitumoral. No obstante, estas referencias no enseñan que los compuestos de fórmula I o fórmula II pueden mostrar una actividad antitumoral sinérgica cuando se usan en combinación con gemcitabina o gemcitabina y erlotinib, especialmente contra un cáncer agresivo tal como el cáncer pancreático. De hecho, antes de la presente invención se desconocía que los ácidos grasos de cadena media como el ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, sales metálicas o triglicéridos de los mismos pueden ser eficaces para el tratamiento del cáncer pancreático. El descubrimiento fue completamente inesperado, ya que no hay precedentes por los cuales un compuesto relativamente no tóxico, cuando se usa solo (p. ej., ácido cáprico, ácido láurico), puede mostrar una actividad antitumoral significativa en mamíferos contra el cáncer pancreático y, después, puede mostrar una actividad sinérgica (p. ej., ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico) cuando se usa junto con gemcitabina. La falta de actividad anticancerosa significativa asociada con los compuestos de ácido graso de cadena media está respaldada por el hecho de que no se ha notificado la realización con éxito ningún ensayo clínico sobre cáncer con estos compuestos.

Aunque la presente invención abarca ácidos grasos de cadena media que tienen de ocho a doce átomos de carbono, sus sales metálicas (p. ej., sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y otros metales térreos biocompatibles), sus ésteres de triglicéridos y triésteres de ácidos grasos de cadena media con glicerol, cualquiera experto en la técnica apreciará que ciertas modificaciones estructurales pueden entrar dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, un análogo de los triglicéridos de ácidos grasos de cadena media en el que el glicerol se ha sustituido por serinol y, así, dos moléculas de ácidos grasos de cadena media se esterifican con los dos hidroxilos de serinol y una tercera molécula de ácido graso de cadena media con la función serinol amino mediante un enlace amida, constituye un ejemplo obvio. De un modo similar, los mono y diglicéridos de ácido graso de cadena media en los que dos moléculas y una molécula, respectivamente, de ácido(s) graso(s) de cadena media se esterifican con glicerol proporcionan otros ejemplos obvios. Por último, los expertos en la técnica apreciarán que las mezclas disponibles comercialmente de triglicéridos de cadena media (p. ej., mezcla de ésteres de glicerol de ácidos grasos C8 y C10 en proporciones variables) también constituyen ejemplos obvios. Un ejemplo de dicha mezcla comercial de triglicéridos de cadena media es el producto "Premium MCT Gold™", fabricado por Ultimate Nutrition Inc., Farmington, CT. Este producto contiene 67 % de tricaprilina y 33 % de tricaprina.

Aunque es posible que para usar en quimioterapia los ácidos grasos de cadena media, las sales metálicas o triglicéridos de los mismos se puedan administrar como producto químico bruto solo o con gemcitabina o con gemcitabina más erlotinib, es igualmente posible presentar cualquiera de dichos ingredientes farmacéuticos activos como formulación o composición farmacéutica. Estas composiciones incluyen sólidos, líquidos, aceites, emulsiones, geles, aerosoles, inhaladores, cápsulas, píldoras, parches y supositorios.

Una composición no tóxica se forma mediante la incorporación de cualquiera de los excipientes de uso habitual tales como manitol, lactosa, trehalosa, almidón, estearato de magnesio, talco, celulosa, carboximetilcelulosa, glucosa, sacarosa, gelatina, glicerol, carbonato de magnesio, citrato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, fosfato sódico y glicina. Todos los procedimientos incluyen la etapa de llevar el(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) en asociación con el transportador, que constituye uno o más ingredientes auxiliares.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a fármacos, medicamentos, ingredientes inertes etc., que la expresión describe, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y de otros mamíferos sin excesiva toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta

alérgica y similares, proporcional a una razonable proporción de beneficios/riesgos. Preferentemente, se refiere a un compuesto o composición que está aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales y, más particularmente, en seres humanos. La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia (p. ej., un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo) con la que se administra un compuesto, de modo que dicha sustancia no interfiere en los efectos fisiológicos con los compuestos de la invención, incluidos, entre otros, ácidos grasos de cadena media tales como ácido cáprico ácido láurico, sales metálicas o triglicéridos de los mismos. La expresión "composición farmacéutica" se refiere a al menos un compuesto y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable con el que se administra el compuesto a un paciente.

"Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en algunas realizaciones, a aliviar al menos una enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En ciertas realizaciones, "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar al menos un parámetro físico que puede ser o no discernible por el paciente. En ciertas realizaciones, "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad o trastorno, bien físicamente (p. ej., estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (p. ej., estabilización de un parámetro físico) o ambos. En ciertas realizaciones, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, la expresión "tratar" o "tratamiento" se refiere más particularmente a cánceres, incluido el cáncer pancreático, y abarca todos los indicios de éxito en el tratamiento o mejora de la patología o afecciones relacionadas con el cáncer, incluyendo ralentización del crecimiento tumoral, reducción del tamaño de un tumor, reducción de la proliferación de las células cancerosas, prevención o reducción de metástasis, incremento de la esperanza de vida o supervivencia de los pacientes con cáncer y reducción de la toxicidad de fármacos quimioterapéuticos administrados a un paciente. La expresión "tratar" o "tratamiento" incluye cualquier tratamiento del cáncer pancreático existente, bien en el lugar del tumor primario (el páncreas) o en la metástasis en otro órgano, y la profilaxis del cáncer (p. ej., metástasis del páncreas a otros órganos) en un mamífero. En el presente documento, la referencia al tratamiento se extiende a la profilaxis de los cánceres y, más particularmente, un cáncer pancreático establecido. Por tanto, por ejemplo, los compuestos y composiciones de la presente invención se podrían usar tras la extirpación quirúrgica de un tumor primario, antes de la cirugía o antes de la quimioterapia intensiva o incluso cuando el paciente está en remisión.

El ácido cáprico o láurico, sales o triglicéridos de los mismos de la presente invención se pueden formular usando ácido cáprico o láurico, sales o triglicéridos de los mismos y vehículos farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica (Índice Merck, Merck & Co., Rahway, NJ).

En una realización preferida, la composición farmacéutica está en forma de cualquier composición adecuada para administración oral, sublingual, rectal, tópica o administración en inhalación (aerosol nasal), intramuscular, intradérmica, subcutánea o intravenosa para uso en el tratamiento del cáncer pancreático.

La invención proporciona compuestos y composiciones para uso en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una composición que comprende los mismos, a un sujeto humano que lo necesite. Se apreciará que la cantidad de una composición de la invención requerida para usar en el tratamiento variará con la vía de administración, la extensión o el estadio del cáncer pancreático que se esté tratando, la edad y el estado del paciente, y, en última instancia, dependerá del criterio del médico que atiende al paciente. Como se usa en el presente documento, "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacológicamente eficaz" significa la cantidad de compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en función del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso etc. del paciente que tiene la enfermedad que se va a tratar o prevenir. La falta relativa de toxicidad de los compuestos observados en los estudios *in vivo* con ratones (p. ej., como se observa en los ejemplos adjuntos) cuando se compara con los tratamientos para el cáncer convencionales permite un uso profiláctico más liberal de lo que sería aconsejable con los tratamientos convencionales. La dosis de compuesto en el tratamiento de combinación que se va a administrar dependerá, en última instancia, del criterio del oncólogo. En general, no obstante, la dosis de triglicéridos de cadena media, sales metálicas o triglicéridos de los mismos en el régimen de combinación estará en el intervalo de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 90 mg/kg al día. Más preferentemente, el intervalo será de entre 30 mg/kg a 60 mg/kg al día. La dosis deseada puede presentarse de forma conveniente en una dosis única o en dosis divididas tomadas a intervalos adecuados, por ejemplo dos, tres o más dosis al día, según sea necesario, para efectuar o llevar a cabo el tratamiento del cáncer pancreático del paciente.

En otra realización, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para administración enteral, mucosa (incluyendo las vías sublingual, pulmonar y rectal) o parenteral (incluidas intramuscular, intradérmica, subcutánea e intravenosa). Las formulaciones pueden, cuando sea adecuado, presentarse cómodamente en monodosis pequeñas y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner en contacto el ingrediente farmacéutico activo con transportadores líquidos o transportadores sólidos finamente divididos o con ambos y, después, en caso necesario, dando forma al producto en la forma deseada. Cuando se desee, se pueden usar las formulaciones descritas anteriormente adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del ingrediente farmacéutico activo. Las formulaciones de

liberación sostenida bien conocidas en la técnica incluyen polímeros biocompatibles (p. ej., recubrimiento entérico del ingrediente farmacéutico activo para evitar las molestias de estómago), liposomas, inyección en bolo o infusión continua.

- 5 En ciertas realizaciones, los compuestos y composiciones de acuerdo con la invención se pueden usar en tratamiento de combinación con al menos otro agente o quimioterapéutico. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar de forma concurrente con la administración de otro fármaco quimioterapéutico. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar antes o después de la administración de otro fármaco quimioterapéutico. El al menos otro fármaco quimioterapéutico eficaz para
- 10 tratar la misma enfermedad, trastorno o afección igual o diferente (p. ej., cáncer pancreático). El tratamiento puede incluir la administración de uno o más compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención y uno o más fármacos quimioterapéuticos siempre que la administración combinada no inhiba la eficacia terapéutica del uno o más compuestos de la presente invención y/o no produce efectos adversos de la combinación.
- 15 En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención se pueden administrar de forma concurrente con la administración de otro fármaco quimioterapéutico, que puede ser parte de la misma composición farmacéutica como, o en una composición diferente, la que contiene los compuestos de la presente invención. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden administrar antes o después de la administración de otro fármaco quimioterapéutico. En ciertas realizaciones del tratamiento de combinación, el tratamiento de
- 20 combinación comprende alternar entre administrar una composición de la presente invención y una composición que comprende otro fármaco quimioterapéutico para, por ejemplo, minimizar los efectos secundarios adversos asociados con un fármaco concreto. Cuando un compuesto de la presente invención se administra de forma concurrente con otro fármaco quimioterapéutico que potencialmente puede producir efectos secundarios adversos incluidos, entre otros, la toxicidad, el fármaco quimioterapéutico puede administrarse de forma ventajosa a una dosis que entra
- 25 debajo del umbral al que se provoca el efecto secundario adverso.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica puede comprender además sustancias para potenciar, modular y/o controlar la liberación, biodisponibilidad, eficacia terapéutica, potencia terapéutica y estabilidad. Por ejemplo, para potenciar la eficacia terapéutica de un compuesto de la presente invención, el compuesto se puede

30 coadministrar con uno o más agentes activos para aumentar la absorción o la difusión de compuesto desde el tracto gastrointestinal o para inhibir la degradación del fármaco en la circulación sistémica. En ciertas realizaciones, al menos un compuesto de la presente invención se puede coadministrar con agentes activos que tienen un efecto farmacológico que potencia la eficacia terapéutica de un compuesto de fórmula I o fórmula II (p. ej., ácido cáprico, ácido láurico, caprato sódico, laurato sódico, triglicérido de ácido cáprico (tricaprina) y triglicérido de ácido láurico (trilaurina)).

35

Por ejemplo, el ácido cáprico o ácido láurico, sales o triglicéridos de los mismos se pueden administrar antes, durante o después de la quimioterapia (p. ej., antes, durante y/o después de la administración de gemcitabina y/o

40 erlotinib o cualquier otro agente citotóxico puede ser adecuado para el tratamiento del cáncer pancreático).

Ejemplos

Los ejemplos expuestos en el presente documento más adelante proporcionan ejemplos de usos de ciertos compuestos representativos de la invención. También se proporcionan ejemplos de procedimientos para analizar la

45 citotoxicidad *in vitro* y la eficacia *in vivo* de los compuestos de la invención.

Ejemplo 1: Citotoxicidad *in vitro* de los compuestos analizados sobre células de cáncer pancreático

Este ensayo se realizó para determinar el efecto de los compuestos de la presente invención sobre la citotoxicidad

50 celular. Células Panc02 se incubaron en presencia o ausencia de compuestos en medio acondicionado RPMI-1600. Tras 24 horas de incubación se añadieron 50 μ l de bromuro de 3-(4,5-dimetil-2-tiazil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT; 2 mg/ml) y se incubaron durante 4 horas más. El sobrenadante se eliminó y se añadieron 100 μ l de dimetilsulfóxido (DMSO). La absorbancia se leyó a 570 nm con un lector de placas ELISA Tecan Sunrise™. El grupo control estaba

55 compuesto por células sin compuestos y a él se hace referencia como 100 % de células viables. La CI_{50} se determinó usando el software Prism. La tabla 1 representa el efecto (CI_{50} de los compuestos sobre células de cáncer pancreático (Panc02) en un cultivo celular de 24 horas.

Tabla 1: Efecto de compuestos seleccionados sobre la citotoxicidad de las células de cáncer pancreático (Panc02) en cultivos celulares de 24 horas.

Compuestos	CI_{50} mM
Ácido decanoico	0,63
Decanoato sódico	0,52
Dodecanoato sódico	0,15

Como se puede apreciar, los tres compuestos analizados tienen actividad antitumoral contra las células Panc02.

Ejemplo 2: Validación de la eficacia antitumoral del decanoato sódico en combinación con gemcitabina en el modelo de cáncer pancreático de ratón Panc02

La Panc02 singeneica es una línea de células tumorales de adenocarcinoma pancreático obtenida del NCI (0507232). Las células Panc02 son positivas para Ki-Ras, p53, HerNEU y CDK. Panc02 se cultivó en medio RPMI-1640 que contenía 10 % de suero bovino fetal. El día 0, se inyectaron por vía intradérmica 0,50 μ l de $7,5 \times 10^5$ células Panc02 para producir tumores localizados en ratones C57BL/6 de 6 - 8 semanas de edad. Después se realizó un seguimiento en serie de los animales mediante palpación manual para encontrar indicios del tumor. A continuación se trató a los ratones todos los días con administración oral de vehículo (control negativo o decanoato sódico o con inyección intraperitoneal de gemcitabina (50 mg/kg) los días 21, 28, 35 y 42. Se sacrificó a los ratones entre los días 36 y 50. El volumen tumoral en serie se obtuvo mediante determinaciones del diámetro bidimensional con compás usando la fórmula $0,4 (a \times b^2)$, en la que "a" era el diámetro mayor del tumor y "b" era el diámetro perpendicular menor. En general, los tumores eran palpables 3 - 5 días después de la inoculación. El porcentaje del crecimiento tumoral se notifica como el porcentaje de crecimiento del tumor pancreático un día dado respecto al crecimiento que se observa el primer día de tratamiento con ácido graso de cadena media o la sal de sodio o el triglicérido o el vehículo (control). T/C se define como: Crecimiento del tumor tratado (%) / Crecimiento del tumor control (%).

La figura 1 representa la eficacia antitumoral de la administración oral de decanoato sódico (100 mg/kg) y gemcitabina (i.v., 50 mg/kg) en cáncer pancreático Panc02. La gemcitabina induce una inhibición significativa ($p < 0,05$) del crecimiento tumoral desde el día 27 al 34 con un T/C de 55 a 78 %. El decanoato sódico induce una inhibición significativa ($p < 0,05$) del crecimiento tumoral desde el día 23 al 44 con un T/C de 28 a 55%. Esta inhibición es comparable a la que se observa con gemcitabina.

La figura 2 muestra la eficacia antitumoral de la administración oral de decanoato sódico (100, 200 y 400 mg/kg) y la combinación de gemcitabina (i.v.) con decanoato sódico (oral) en cáncer pancreático Panc02. La gemcitabina induce una inhibición significativa ($p < 0,05$) del crecimiento tumoral del día 23 al 37. Se observó un T/C < 40 % los días 23, 25 y 37. El decanoato sódico induce una inhibición significativa ($p < 0,05$) del crecimiento tumoral de un modo dependiente de la dosis. Desde el día 23 a 37 se observó un valor p significativo ($p < 0,05$) comparado con el control en la inhibición del crecimiento tumoral, cuando se usó una concentración de 400 mg/kg de decanoato sódico. Se observó un T/C < 40 % los días 23 y 25. El régimen de combinación (gemcitabina + decanoato sódico, 400 mg/kg) induce un valor p significativo ($p < 0,05$) del crecimiento del tumor y un T/C < 40 % desde el día 23 a 37. La inhibición del crecimiento tumoral inducida por el tratamiento de combinación fue significativa ($p < 0,05$) frente a la gemcitabina sola los días 23, 25 y 30 y 39. Se sacrificó a los ratones el día 37.

La figura 2 muestra que se observa un efecto antitumoral significativo con la combinación de gemcitabina, el fármaco convencional y decanoato sódico respecto a la gemcitabina sola. Además, este significativo efecto anticáncer es el resultado de un efecto imprevisto o sinérgico entre gemcitabina y decanoato sódico porque sin una actividad sinérgica no se habría observado significación estadística. Adicionalmente, el uso de una mayor concentración de gemcitabina no duplica esta actividad, ya que se observa mortalidad.

La figura 3 representa el efecto antitumoral del decanoato sódico en combinación con una dosis subterapéutica de gemcitabina (25 mg/kg) en cáncer pancreático Panc02 desde el día 21 al 32. La gemcitabina a 25 mg/kg induce una inhibición significativa ($p < 0,05$) del crecimiento tumoral el día 39 sin actividad terapéutica (T/C > 40). La combinación de decanoato sódico con gemcitabina a 25 mg/kg induce una inhibición significativa ($p < 0,05$) del crecimiento tumoral desde el día 25 al 44 con un T/C < 40 los días 25 y 28. Además, la inhibición del crecimiento tumoral inducida por el tratamiento de combinación (decanoato sódico + gemcitabina 25 mg/kg) fue significativa ($p < 0,05$) en comparación con gemcitabina sola los días 25 a 32. Estos datos indican claramente la actividad sinérgica entre gemcitabina y decanoato sódico desde el día 25 al 32.

Al contrario que el ejemplo descrito en las figuras 1 y 2, los animales tratados con PBI-1402 o gemcitabina sola no mostraron actividades anticancerosas en la fase temprana del tratamiento. La falta de actividad en este experimento (Figura 3) probablemente refleje un crecimiento menos agresivo del tumor hasta el día 36, seguido de un crecimiento exponencial desde el día 36 al 45, en el que la gemcitabina muestra actividad anticancerosa.

La figura 4 representa el efecto antitumoral del decanoato sódico en combinación con una dosis subterapéutica de gemcitabina (10 mg/kg) en cáncer pancreático Panc02 desde el día 21 al 36. La gemcitabina a 10 mg/kg induce una inhibición significativa ($p < 0,05$) del crecimiento tumoral el día 41 sin T/C < 40 . La combinación de decanoato sódico y gemcitabina a 10 mg/kg induce una inhibición significativa ($p < 0,05$) del crecimiento tumoral los días 25, 32 y 39 a 44 con un T/C < 40 el día 25. Además, la inhibición del crecimiento tumoral inducida por el tratamiento de combinación (decanoato sódico más gemcitabina a 10 mg/kg) fue significativa ($p < 0,05$) en comparación con la gemcitabina sola los días 25 y 36. Este dato indica claramente la actividad sinérgica entre gemcitabina y decanoato sódico desde el día 25 al 36.

Al contrario que el ejemplo descrito en las figuras 1 y 2, los animales tratados con PBI-1402 o gemcitabina sola no mostraron actividades anticancerosas en la fase temprana del tratamiento. La falta de actividad en este experimento (Figura 4) probablemente refleje un crecimiento menos agresivo del tumor hasta el día 36, seguido de un crecimiento exponencial desde el día 36 al 45, en el que la gemcitabina muestra actividad anticancerosa.

Ejemplo 3: Validación de la eficacia antitumoral del decanoato sódico en combinación con gemcitabina en el modelo de cáncer pancreático ortotópico de ratón Panc02

El día 0, se inyectaron por vía intradérmica en el páncreas 0,50 µl de 1×10^6 células Panc02 viables para producir tumores ortotópicos en ratones C57BL/6 de 6 - 8 semanas de edad. Después se trató a los ratones todos los días con administración oral de vehículo (control negativo) o decanoato sódico y con inyección intraperitoneal de gemcitabina (50 mg/kg) una vez a la semana (días 1, 8, 15 etc.). El criterio de valoración experimental (muerte) se definió como el punto de tiempo en el cual los ratones desarrollaron distensión abdominal por ascitis y exhibieron un comportamiento de moribundo, momento en el cual se sacrificó a los animales y se les examinó.

Tras la inyección de las células Panc02 ortotópicas en el páncreas, todos los animales desarrollaron tumores palpables. Los ratones desarrollaron ascitis con metástasis abdominales. Las metástasis se observaron principalmente en el hígado, el conducto biliar, el bazo, el diafragma y los mesenterios. La figura 5 representa la eficacia antitumoral de la administración oral de decanoato sódico (200 mg/kg) en combinación con gemcitabina (i.v.) en comparación con gemcitabina sola en el modelo de cáncer pancreático Panc02 ortotópico. Los ratones tratados con gemcitabina y una combinación de gemcitabina y decanoato sódico mostraron una supervivencia prolongada en comparación con los ratones que habían recibido vehículo (control). La mediana de la supervivencia era de 71 días para los ratones tratados con gemcitabina frente a los 48 días en los ratones control. Los ratones tratados con gemcitabina que habían recibido decanoato sódico sobrevivieron una mediana de 88 días.

La tabla 2 representa el porcentaje de supervivencia de los ratones en los grupos control frente a tratados. El día 58 no se observó supervivencia en el grupo control en comparación con la supervivencia del 86 % y 75 % en el grupo de tratamiento con gemcitabina y gemcitabina + decanoato sódico, respectivamente. Desde el día 72 al día 87, el tratamiento con la combinación (gemcitabina + decanoato sódico) induce casi dos veces la supervivencia de los ratones en comparación con gemcitabina sola. El día 92 todos los ratones estaban muertos en el grupo tratado con gemcitabina en comparación con el 25 % de supervivencia observado en el grupo de tratamiento con gemcitabina + decanoato sódico. El resto de los ratones del grupo de tratamiento de combinación seguían vivos tras 100 días de tratamiento.

Tabla 2: Efecto de la administración oral del decanoato sódico en combinación con gemcitabina sobre la supervivencia de ratones.

Días	Grupos	% de supervivencia
58	Control	0
	Gemcitabina	86
	Gemcitabina + decanoato sódico	75
72	Control	0
	Gemcitabina	42
	Gemcitabina + decanoato sódico	75
83	Control	0
	Gemcitabina	28
	Gemcitabina + decanoato sódico	50
87	Control	0
	Gemcitabina	14
	Gemcitabina + decanoato sódico	25
92	Control	0
	Gemcitabina	0
	Gemcitabina + decanoato sódico	25

Ejemplo 4: Validación de la eficacia antitumoral del dodecanoato sódico en combinación con gemcitabina en el modelo de cáncer pancreático de ratón Panc02

5 El efecto del dodecanoato sódico y gemcitabina en cáncer pancreático Panc02 se determinó como se describe en el ejemplo 2.

10 La figura 6 representa la eficacia antitumoral de la administración oral de dodecanoato sódico (200 mg/kg) y gemcitabina (i.v., 50 mg/kg) en cáncer pancreático Panc02. La gemcitabina induce una inhibición significativa ($p < 0,05$) del crecimiento tumoral desde el día 44 al 34 con un T/C de 64 % a 77 %. El dodecanoato sódico induce una inhibición significativa ($p < 0,05$) del crecimiento tumoral desde el día 44 al 34 con un T/C de 64 % a 74%. El régimen de combinación (gemcitabina + dodecanoato sódico, 200 mg/kg) induce una inhibición significativa ($p < 0,05$) del crecimiento tumoral y un T/C de 40% desde el día 16 a 44.

15 La figura 6 muestra que se observa un efecto antitumoral significativo con la combinación de gemcitabina, el fármaco convencional y dodecanoato sódico respecto a la gemcitabina sola.

20 Además, este significativo efecto anticáncer es el resultado de un efecto imprevisto o sinérgico entre gemcitabina y dodecanoato sódico porque sin una actividad sinérgica no se habría observado significación estadística. Adicionalmente, el uso de una mayor concentración de gemcitabina no duplica esta actividad, ya que se observa mortalidad.

Ejemplo 5: Validación de la eficacia antitumoral de tricaprina en combinación con gemcitabina en el modelo de cáncer pancreático ortotópico de ratón Panc02

25 El efecto de la gemcitabina y tricaprina en combinación con gemcitabina en cáncer pancreático Panc02 ortotópico se determinó como se describe en el ejemplo 3.

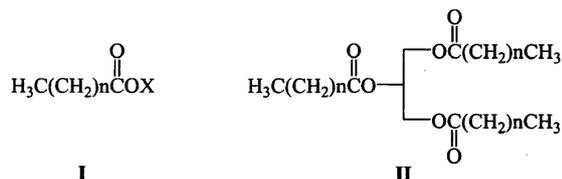
30 La figura 7 representa la eficacia antitumoral de la administración oral de tricaprina (600 mg/kg) en combinación con gemcitabina (i.v., 50 mg/kg) en comparación con gemcitabina sola en el modelo de cáncer pancreático Panc02 ortotópico. Los ratones tratados con gemcitabina y una combinación de gemcitabina y tricaprina mostraron una supervivencia prolongada en comparación con los ratones que habían recibido vehículo (control). La mediana de la supervivencia era de 53,5 días para los ratones tratados con gemcitabina frente a los 52 días en los ratones control. Los ratones tratados con gemcitabina que habían recibido tricaprina sobrevivieron una mediana de 64 días.

35 Todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que un experto en la técnica a la que la invención pertenece entiende habitualmente. Por comodidad, se proporcionan el significado de determinados términos y expresiones.

40 Cabe destacar que las formas del singular “un”, “uno” y “el/la” incluyen las referencias al plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a una composición que contiene “un compuesto” incluye una mezcla de dos o más compuestos. Cabe destacar que el término “o” generalmente se usa en su sentido, incluido “y/o” a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula I o la fórmula II:



en las que n es 6-10 y X es hidrógeno, un contraion monocatiónico metálico o un contraion dicatiónico; para su uso en el tratamiento del cáncer pancreático en un paciente humano, en combinación con gemcitabina.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en combinación con gemcitabina y erlotinib.

15 3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el contraion monocatiónico metálico o el contraion dicatiónico metálico se selecciona de sodio, potasio, calcio y magnesio.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido cáprico o ácido láurico.

20 5. El compuesto de la reivindicación 3 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es caprato sódico o laurato sódico.

25 6. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es triglicérido de ácido cáprico (tricaprina) o triglicérido de ácido láurico (trilaurina).

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso de acuerdo con un régimen de dosificación que proporciona una actividad antitumoral sinérgica en el tratamiento del cáncer pancreático.

30 8. Un producto que contiene un compuesto como se define en la reivindicación 1 y gemcitabina, como preparación combinada para uso simultáneo, secuencial o por separado, en el tratamiento del cáncer pancreático en un paciente humano.

35 9. El producto de la reivindicación 8, que además contiene erlotinib.

10. El producto de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en el que el contraion monocatiónico metálico o el contraion dicatiónico metálico del compuesto se selecciona de sodio, potasio, calcio y magnesio.

40 11. El producto de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en el que el compuesto es ácido cáprico o ácido láurico.

12. El producto de la reivindicación 10, en el que el compuesto es caprato sódico o laurato sódico.

45 13. El producto de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en el que el compuesto es triglicérido de ácido cáprico (tricaprina) o triglicérido de ácido láurico (trilaurina).

14. El producto de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en el que el compuesto y gemcitabina o gemcitabina y erlotinib están formulados en un régimen de dosificación combinado que proporciona una actividad antitumoral sinérgica para el tratamiento del cáncer pancreático.

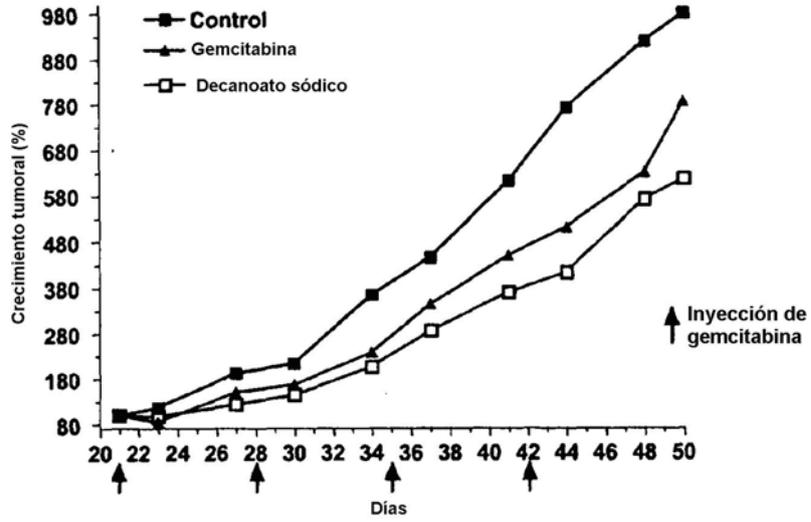


Figura 1

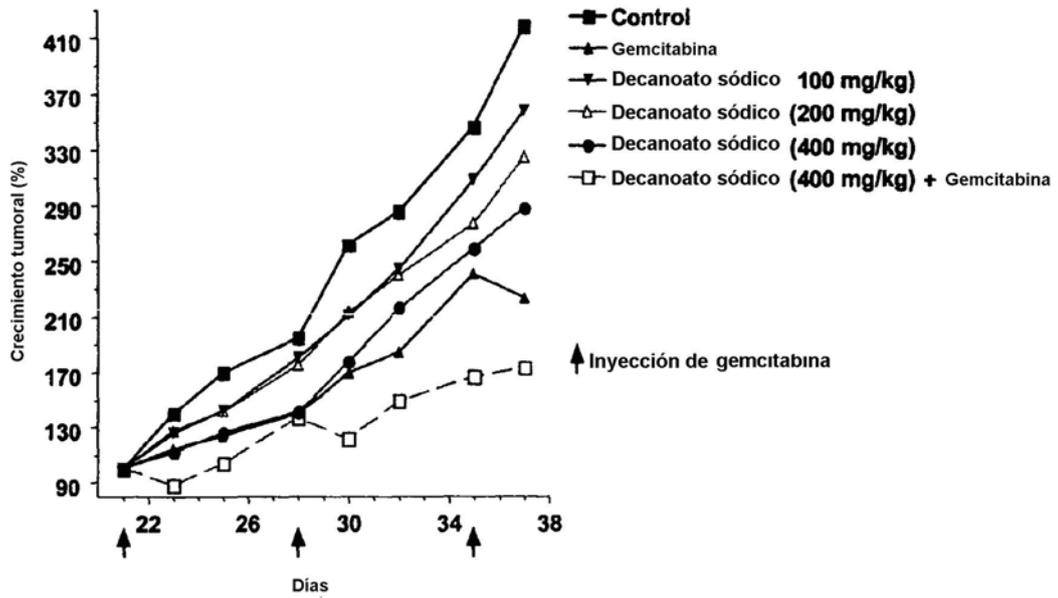


Figura 2

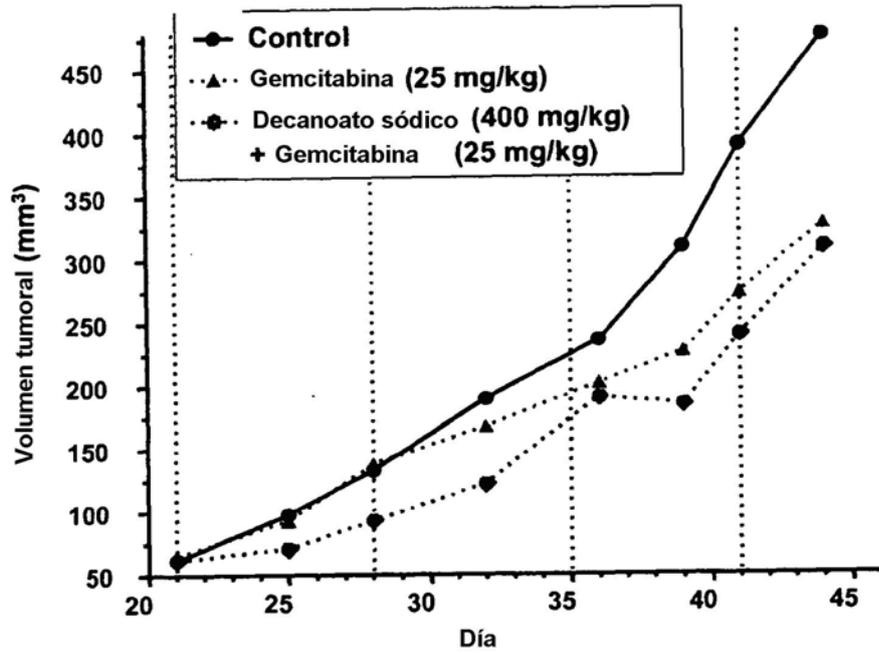


Figura 3

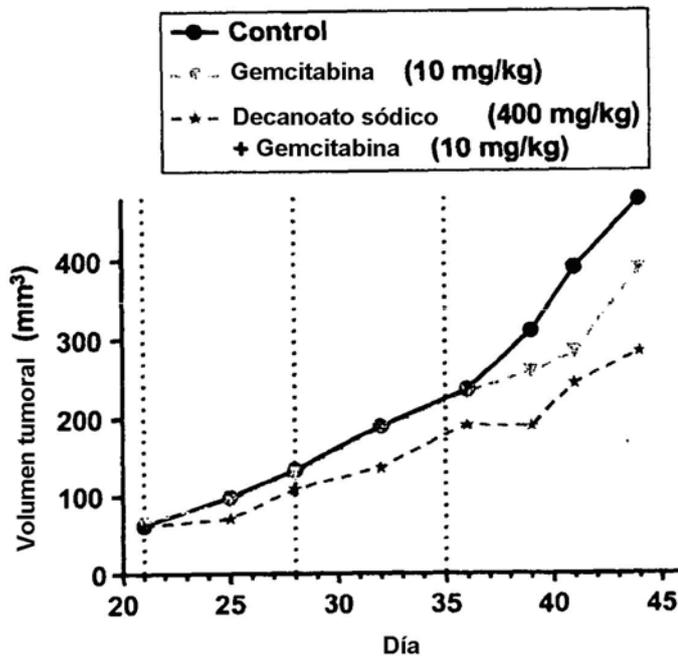


Figura 4

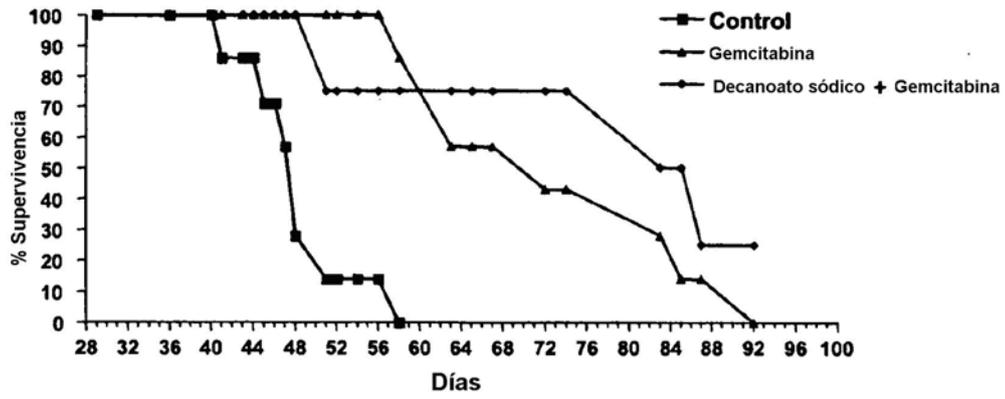


Figura 5

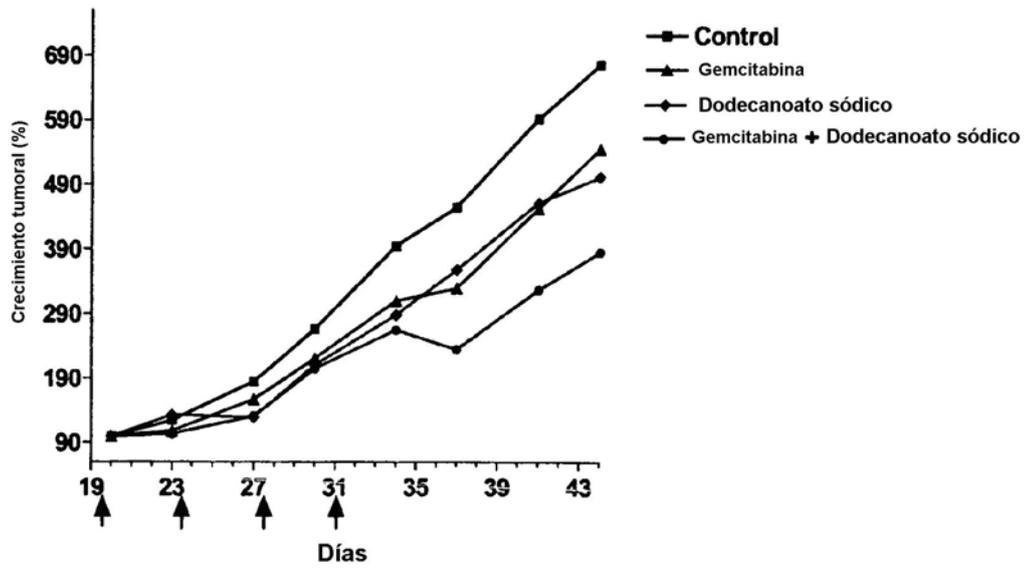


Figura 6

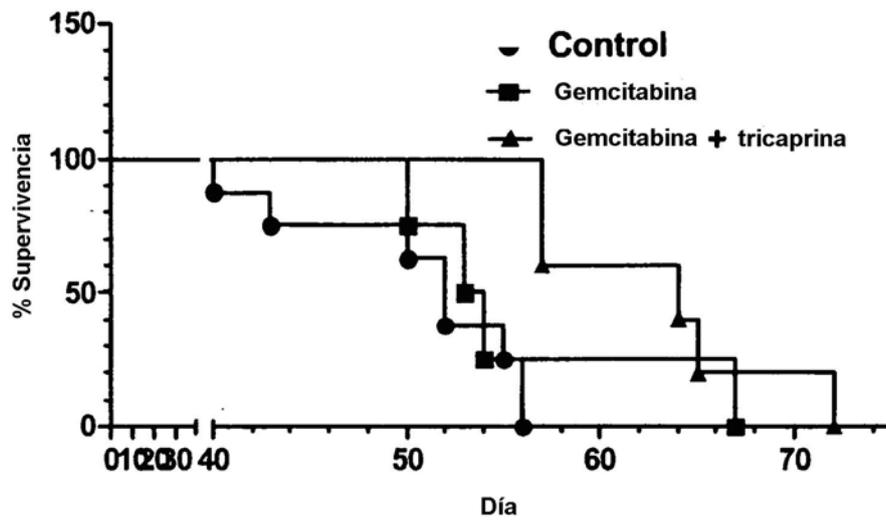


Figura 7