

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 708**

51 Int. Cl.:

A61K 31/675 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/203 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2007 E 07766866 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 2043659**

54 Título: **Tratamiento anticanceroso que comprende un bloqueante de H2, al menos un agente antiinflamatorio y un agente citotóxico**

30 Prioridad:

07.07.2006 US 819164 P
12.01.2007 US 880107 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.07.2013

73 Titular/es:

TILTAN PHARMA LTD (100.0%)
1-1 HI-TECH VILLAGE EDMOND SAFRA CAMPUS
GIVAT RAM P.O.B. 39026
91390 JERUSALEM, IL

72 Inventor/es:

BEN-SASSON, SHMUEL A.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 414 708 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento anticanceroso que comprende un bloqueante de H2, al menos un agente antiinflamatorio y un agente citotóxico

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se refiere al campo de la terapia y/o prevención anti cáncer.

Antecedentes de la invención

10 En general, cáncer se refiere a una de un grupo de más de 100 enfermedades causadas por el crecimiento incontrolado, anormal, de células que se pueden diseminar a los tejidos adyacentes o a otras partes del cuerpo. Las células cancerosas pueden formar un tumor sólido, en el que las células cancerosas se juntan en una masa, o existen como células dispersas, como en la leucemia. Las células normales se dividen hasta que alcanzan la maduración y, después, solo cuando es necesario para sustituir a las células dañadas o muertas. Las células cancerosas a menudo se denominan "*malignas*" porque se dividen continuamente y, eventualmente, se desplazan a los tejidos cercanos y se diseminan a otras partes del cuerpo. La tendencia de las células cancerosas a invadir y diseminarse de un órgano a otro o de una parte del cuerpo a otra las distingue de las células tumorales benignas, que hiperproliferan pero no se diseminan a otros órganos o partes del cuerpo. En última instancia, las células cancerosas malignas producen metástasis y se diseminan a otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo o del sistema linfático, donde se pueden multiplicar y formar nuevos tumores. Este tipo de progresión tumoral hace del cáncer una enfermedad mortal.

20 Aunque se han conseguido muchas mejoras en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, muchas personas mueren por cáncer anualmente y sus muertes suelen deberse a metástasis y cánceres que son resistentes a las terapias convencionales.

25 La mayoría de las terapias contra el cáncer con fármacos dependen de venenos, denominados agentes citotóxicos, selectivos de las células en división. Estos fármacos son eficaces porque las células cancerosas generalmente se dividen con más frecuencia que las células normales. No obstante, casi inevitablemente, dichos fármacos no matan todas las células cancerosas del paciente. Un motivo es que las células cancerosas pueden adquirir mutaciones que confieren resistencia a fármacos. Otro es que no todas las células cancerosas se dividen con más frecuencia que las células normales, y las células cancerosas que se dividen lentamente pueden ser tan insensibles, o incluso más, a estos agentes citotóxicos como las células normales. Algunas células cancerosas se dividen lentamente porque residen en un tumor sólido poco vascularizado y no pueden satisfacer las necesidades requeridas para la división celular. Por ejemplo, para tratar el cáncer se han usado agentes citotóxicos tales como la ciclofosfamida.

30 Aunque la quimioterapia contra el cáncer ha avanzado espectacularmente en los últimos años, el tratamiento de los cánceres con un único agente ha tenido un éxito limitado. En primer lugar, cualquier agente único solo puede estar dirigido a una subconjunto de la población total de células malignas presentes, dejando que una subpoblación de células cancerosas siga creciendo. En segundo lugar, las células desarrollan resistencia tras la exposición prolongada a un fármaco. Se han usado terapias de combinación, que usan dos o más agentes con diferentes mecanismos de acción y toxicidades diferentes, para eludir la resistencia a fármacos e incrementar la población de células diana, pero no se ha demostrado que sean eficaces en el tratamiento de todos los cánceres. Además, determinadas combinaciones de agentes pueden ser sinérgicas: su efecto combinado es mayor que el previsto según la actividad de cada uno por separado. Por tanto, combinar diferentes agentes puede ser una potente estrategia para tratar el cáncer.

45 La diferencia más notable entre las células malignas y las sanas es la capacidad de las células cancerosas para proliferar sin restricciones. Esta diferencia es explotada por muchos agentes citotóxicos, que normalmente alteran la proliferación celular interfiriendo en la síntesis o la integridad del ADN. Ejemplos de clases de agentes citotóxicos que funcionan de este modo incluyen agentes alquilantes, como la ciclofosfamida, antimetabolitos (p. ej., análogos de purina y pirimidina) y complejos de coordinación con platino.

Un problema con los agentes citotóxicos que funcionan alterando la división celular es que no discriminan entre células normales y malignas: cualquier célula en división es una potencial diana para su acción. Por tanto, están afectadas las poblaciones celulares que normalmente exhiben niveles elevados de proliferación (tal como la médula ósea), lo que conduce a los efectos secundarios tóxicos asociados habitualmente con tratamientos para el cáncer.

50 A medida que el tumor crece, requiere irrigación sanguínea y, en consecuencia, crecimiento de una nueva vasculatura. La angiogénesis es un proceso de vascularización tisular que implica el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en desarrollo en un tejido y también se denomina neovascularización. Los vasos sanguíneos son el medio por el cual se suministra oxígeno y nutrientes a las células vivas. Los inhibidores de los factores de crecimiento proangiogénicos son agentes usados para inhibir la señalización de factores proangiogénicos conocidos como VEGF o FGF. En la actualidad, estos agentes han fracasado por sí mismos en la demostración de una eficacia suficiente en el tratamiento del cáncer.

Con solo unas pocas excepciones, ningún fármaco por si solo o combinación de fármacos es curativo para la mayoría de los cánceres. Por tanto, se necesitan fármacos nuevos o combinaciones nuevas que puedan retrasar el crecimiento de tumores potencialmente mortales y/o mejorar la calidad de vida reduciendo adicionalmente la carga tumoral.

5 Natori y col., (Biomedicine & Pharmacotherapy, 59: 56-60 (2005)) mostraron que la cimetidina, un bloqueante de H₂, tiene propiedades antiangiogénicas y, por tanto, propiedades anticancerosas. Por otro lado, la solicitud de patente de EE.UU. 20030158118 (de Weidner, Morten y Sloth) demostró que la cimetidina, por si sola, no inhibía el crecimiento tumoral en un grado elevado (Ejemplo 4 de dicho documento). Además, Saarloos MN y col., (Clin. Exp. Metastasis 11: 275-83 (1993)) realizaron pruebas de inmunoterapia en metástasis mediante administración de
10 indometacina más interleucina-2 (IL-2) y mostraron que la adición de un bloqueante de H₂ no mejoraba la eficacia terapéutica. Por otro lado, en la patente de EE.UU. 20030158118 se ha sugerido un tratamiento contra el cáncer constituido por cimetidina y un derivado de cisteína.

El levamisol es un fenilimidotiazol sintético que en la técnica se conoce como agente antihelmíntico. Aunque en varios estudios no se ha podido demostrar algún efecto beneficioso del levamisol, por sí solo o en combinación con
15 5-FU, en otros se ha encontrado algún beneficio para levamisol cuando se combina con 5-FU (De Vita y col., Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5th Edition, pp 1171-5).

Las quinonas se conocen por su capacidad para inducir tensión oxidativa mediante ciclado redox, en el presente documento denominadas "*quinonas redox*" (Powis G., Free Radic. Biol. Med. 6:63-101 (1989)). Las quinonas redox farmacéuticamente aceptables como la vitamina K₃ tienen un valor terapéutico especial, ya que son necesarias para
20 la bioactivación de las proteínas implicadas en la hemostasia. La vitamina K₃ es una quinona redox, conocida como agente protrombogénico, usada principalmente como suplemento de dietas veterinarias. En estudios se ha demostrado que la vitamina K₃ no tiene propiedades anticancerosas beneficiosas (Tetef M. y col., J. Cancer Res. Clin. Oncol. 121:103-6 (1995)).

Los retinoides son una clase de compuestos químicos que están relacionados químicamente con la vitamina A. los retinoides se usan en medicina, principalmente debido al modo en que regulan el crecimiento de las células
25 epiteliales. Un retinoide natural, el ácido todo-trans retinoico (ATRA), regula varias funciones celulares importantes a través del receptor de ácido retinoico (RAR). El ATRA se ha usado terapéuticamente contra varias neoplasias malignas, incluida la leucemia promielocítica aguda. Los efectos anti-tumorales de los retinoides se atribuyen a su influencia sobre la proliferación celular, la diferenciación, la apoptosis y la angiogénesis. No obstante, todavía sigue habiendo alguna incertidumbre con respecto al papel del ATRA en la angiogénesis. Por ejemplo, Saito A. y col. (Endocrinology 148:1412-23 (2007)) han reivindicado que el ATRA tiene un efecto proangiogénico.
30

La solicitud de patente de EE.UU. n° US2005/148521 se refiere a procedimientos y composiciones para tratar el cáncer, que comprende administrar una combinación de una cantidad eficaz de un agente citotóxico, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un éster del ácido benzoico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 El documento WO 06/056889 se refiere a procedimientos y composiciones farmacéuticas para inhibir la angiogénesis, que comprende administrar una combinación de al menos un inhibidor de la angiogénesis, al menos un agente que potencia la acumulación del NADH+ H⁺ y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Sumario de la invención

40 Ahora, sorprendentemente, los inventores de la presente invención han encontrado que una composición farmacéutica que comprende un bloqueante de H₂ (p. ej., cimetidina) con un agente citotóxico y al menos un fármaco antiinflamatorio (p. ej., AINE), aumenta significativamente el efecto antitumoral cuando se compara con la actividad de cada agente por si mismo.

Además, inesperadamente se ha encontrado que la adición posterior de un inhibidor de NFκB (como la sulfasalazina) a una composición farmacéutica que comprende un bloqueante de H₂, un agente citotóxico y al
45 menos un fármaco antiinflamatorio (p. ej., un AINE), potencia más este efecto antitumoral.

Adicionalmente, inesperadamente se ha encontrado que la adición posterior de un retinoide (como el ácido trans-
todo retinoico (ATRA)) a una composición farmacéutica que comprende un bloqueante de H₂, un agente citotóxico y al menos un fármaco antiinflamatorio (p. ej., un AINE), potencia más este efecto antitumoral.

Además, inesperadamente se ha encontrado que la adición de levamisol a una composición farmacéutica que
50 comprende un bloqueante de H₂, un agente citotóxico y al menos un fármaco antiinflamatorio (p. ej., un AINE), estimula y potencia la actividad antitumoral de dicha combinación de fármacos.

Además, inesperadamente se ha encontrado que la adición de levamisol a una composición farmacéutica que
comprende un bloqueante de H₂, un agente citotóxico y al menos un fármaco antiinflamatorio (p. ej., un AINE) y un inhibidor de NFκB, estimula y potencia la actividad antitumoral de dicha combinación de fármacos.

55 En la presente invención también se han incorporado otros agentes, tales como los agentes que potencian la acumulación intracelular de NADH + H⁺, inhibidores de una matriz metaloproteínasa e inhibidores de factores

proangiogénicos e inesperadamente han mostrado potenciación de los efectos antitumorales.

Por tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un bloqueante de H₂, al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente citotóxico y un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, levamisol, un inhibidor de NFκB, un retinoide, una quinona redox, un agente que potencia la acumulación intracelular de NADH + H⁺, un polialcohol, un inhibidor de factores de crecimiento proangiogénicos y un inhibidor de MMP y el uso de los mismos, para el tratamiento y/o la prevención del cáncer. La presente invención proporciona además la formulación como se define en la reivindicación 12 más adelante y el kit como se describe en la reivindicación 13 más adelante.

Breve descripción de las figuras

10 **Figura 1:** Tamaño del tumor (en mm³) a los 40 días de la inoculación de células tumorales y administración de varias composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Figura 2: Tamaño del tumor (en mm³) a los 28 días de la inoculación de células tumorales y administración de cimetidina y/o levamisol.

15 **Figura 3:** Tamaño del tumor (en mm³) a los 28 días de la inoculación de células tumorales y administración de varias composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Figura 4: Tamaño del tumor (en mm³) a los 28 días de la inoculación de células tumorales y administración de varias composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Figura 5: Tamaño del tumor (en mm³) a los 28 días de la inoculación de células tumorales y administración de varias composiciones farmacéuticas de la presente invención.

20 **Figura 6:** Tamaño del tumor (en mm³) a los 28 días de la inoculación de células tumorales y administración de varias composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Figura 7: Tamaño del tumor (en mm³) a los 35 días de la inoculación de células tumorales y administración de varias composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende: un bloqueante de H₂, al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente citotóxico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión “*bloqueante de H₂*”, como se hace referencia en la presente invención, se refiere a un antagonista del receptor de tipo 2 de la histamina usado para bloquear la acción de la histamina sobre las células parietales del estómago, lo que disminuye la producción de ácido por estas células. El bloqueante de H₂ puede ser cualquier bloqueante de H₂ conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el bloqueante de H₂ se puede seleccionar del grupo que consiste en cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina.

La expresión “*agente (fármaco) antiinflamatorio*”, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier agente capaz de reducir y/o inhibir y/o prevenir la enfermedad inflamatoria causada por una respuesta a una infección lesión, irritación o cirugía. El agente (fármaco) antiinflamatorio está seleccionado de agentes antiinflamatorios no esteroideos. En una realización, el agente antiinflamatorio es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo. En una realización específica, el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se puede seleccionar de un inhibidor de la COX-1, un inhibidor de la COX-2 y un inhibidor no selectivo de la COX-1 y la COX-2. En una realización más adicional de la invención, los inhibidores de la COX-1 y la COX-2 se pueden seleccionar del grupo que consiste en diclofenaco, piroxicam e indometacina. En otra realización, además del fármaco antiinflamatorio no esteroideo, la composición comprende adicionalmente un fármaco antiinflamatorio esteroideo tal como, entre otros, dexametasona y betametasona.

La expresión “*agente citotóxico*”, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier agente usado para el tratamiento del crecimiento celular progresivo anormal e incontrolado. Un agente citotóxico actúa como un inhibidor de la angiogénesis cuando se administra a una dosis baja. Ejemplos no limitantes de agentes citotóxicos incluyen los agentes alquilantes ciclofosfamida (CTX) (Bristol-Meyers Squibb), ifosfamida (Bristol-Meyers Squibb), clorambucilo (Glaxo Wellcome) y carmustina (Bristol-Meyers Squibb); los antimetabolitos citarabina (Pharmacia & Upjohn), 6-mercaptopurina (Glaxo Wellcome), 6-tioguanina (Glaxo Wellcome) y metotrexato (Immunex); los antibióticos doxorubicina (Pharmacia & Upjohn), daunorubicina (NeXstar), y mitoxantrona (Immunex); y agentes varios como vincristina (Lilly), vinblastina (Lilly) y paclitaxel (Bristol-Meyers Squibb). En una realización de la presente invención, el agente citotóxico se puede seleccionar del grupo que consiste en ciclofosfamida, ifosfamida, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, vincristina, doxorubicina, daunorubicina, clorambucilo, carmustina, vinblastina, metotrexato, mitoxantrona y paclitaxel o sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización adicional de la presente invención, el agente citotóxico puede ser ciclofosfamida o ifosfamida.

En el contexto de la presente invención, la expresión “*vehículo farmacéuticamente aceptable*” se refiere a vehículos

no tóxicos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, que se definen como vehículos de uso habitual para formular las composiciones farmacéuticas para administración a un animal o a un ser humano. Dichos vehículos pueden incluir, aunque sin limitaciones, agentes tampón, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes o aditivos del gusto.

5 Cada uno de los componentes de la composición farmacéutica de la presente invención, es decir el bloqueante de H2 (p. ej., cimetidina), el agente citotóxico (p. ej., ciclofosfamida) y el fármaco antiinflamatorio (p. ej., un AINE) por sí solos no mostraron ningún efecto antitumoral significativo. El ejemplo 2 (grupo 3, Fig. 2) demuestra que una única administración de cimetidina no tenía como resultado ningún efecto significativo sobre el crecimiento tumoral. Adicionalmente, los experimentos 3 y 4 (Fig. 3 and 4, respectivamente) en el documento WO03/061566 demostraron un efecto muy moderado de la ciclofosfamida sola sobre el crecimiento tumoral. Por tanto, sorprendentemente se
10 encontró que una composición farmacéutica que comprende un bloqueante de H2, un agente citotóxico y un agente antiinflamatorio dieron un efecto antitumoral significativo y potenciado.

En una realización de la presente invención, una composición farmacéutica de la invención puede además comprender levamisol.

15 En una realización de la presente invención, una composición farmacéutica de la invención también comprende un inhibidor de NFkB.

La expresión "*inhibidor de NFkB*", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier agente usado para la inhibición del factor de transcripción intracelular del *factor nuclear kappa B* (NFkB). En una realización específica, el inhibidor de NFkB está seleccionado de sulfasalazina, rapamicina, fenetiléster de ácido cafeico, SN50 (un péptido inhibidor permeable a las células), partenolida, triptolida, wedelol-lactona, lactacistina y MG-132 [Z-Leu-Leu-Leu-H].
20 En otra realización más, el inhibidor de NFkB está seleccionado de sulfasalazina y rapamicina o sus derivados. En otra realización, los derivados de rapamicina están seleccionados de temsirolimus y everolimus.

En una realización de la invención, la composición farmacéutica comprende además levamisol y un inhibidor de de NFkB juntos.

25 En una realización adicional de la presente invención, una composición farmacéutica de la invención también comprende un retinoide.

El término "retinoide", como se usa en el presente documento, se refiere a una clase de compuestos químicos que están relacionados químicamente con la vitamina A. Como se usa en el presente documento, un componente retinoides de la invención es cualquier compuesto que actúa a través de y/o se une a receptores de ácido retinoico (RAR) o a receptores de retinoides X (RXR). En una realización específica, el retinoides es un ácido todo-trans retinoico (ATRA), conocido también como tretinoína o vesanoide (Roche Pharmaceuticals). El ATRA se puede aislar de fuentes naturales o preparar sintéticamente.
30

En otra realización más de la presente invención, una composición farmacéutica de la invención puede además comprender al menos un agente que potencie la acumulación intracelular de NADH + H⁺. En una realización específica, el agente que potencia la acumulación intracelular de NADH + H⁺ es un polialcohol. En una realización adicional, en polialcohol está seleccionado del grupo que consiste en xilitol, manitol, sorbitol, arabinol, iditol y cualquier otro poliol conocido por los expertos en la técnica. En una realización específica, el polialcohol es xilitol.
35

En otra realización de la presente invención, una composición farmacéutica de la invención puede además comprender un inhibidor de una matriz metaloproteinasas (MMP).

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidor de la matriz metaloproteinasas (MMP)" se refiere a cualquier compuesto químico que inhibe al menos en un 5 % la actividad hidrolítica de al menos una enzima matriz metaloproteinasas que se produce de forma natural en un mamífero.

El inhibidor de MMP puede ser cualquier inhibidor de la MMP conocido en la técnica, tal como AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) (p. ej., TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, o TIMP-4), alfa-2-macroglobulina, tetraciclinas (p. ej., tetraciclina, minociclina y doxiciclina), hidroxamatos (p. ej., batimastat, marimistat y trocade), quelantes (p.ej., EDTA, cisteína, acetilcisteína, D-penicilamina y sales de oro), fragmentos sintéticos de MMP, succinil mercaptopurinas, fosfonamidas y ácidos hidroxamínicos. En una realización específica, el inhibidor de MMP es un inhibidor de MMP2 o de MMP9.
45

En otra realización de la presente invención, una composición farmacéutica de la invención puede además comprender un inhibidor de un factor de crecimiento proangiogénico.

50 La expresión "inhibidor de factor de crecimiento proangiogénico" se refiere a agentes que se usan para inhibir la señalización de factores proangiogénicos conocidos, tales como VEGF FGF o PDGF. Sin desear quedar anclado a teoría alguna, se demostró que estos agentes pueden actuar de forma extracelular, mediante la inhibición de la interacción de un factor angiogénico con su receptor o pueden actuar intracelularmente mediante la inhibición de la actividad de la proteína-quinasa de los correspondientes receptores. Ejemplos no limitantes de estos agentes incluyen anticuerpos anti-VEGF o anti-receptores de VEGF o inhibidores del dominio proteína-quinasa de VEGFR, FGF-R o PDGF-R.
55

En otra realización de la presente invención, una composición farmacéutica de la invención puede además comprender una quinona redox.

Las quinonas son compuestos que tienen una estructura de diona cíclica completamente conjugada, como la de las benzoquinonas, derivadas de compuestos aromáticos mediante conversión de un número par de grupos -CH= en grupos -C(=O)-, con cualquier reorganización de dobles enlaces (se incluyen los análogos policíclicos y heterocíclicos). Las quinonas se conocen por su capacidad para inducir tensión oxidativa mediante ciclado redox, en el presente documento denominadas "quinonas redox" (Powis G., Free Radic. Biol. Med. 6:63-101 (1989)). Las quinonas redox farmacéuticamente aceptables como la vitamina K₃ tienen un valor terapéutico especial, ya que son necesarias para la bioactivación de las proteínas implicadas en la hemostasia. La vitamina K₃ es una quinona redox, conocida como agente protrombogénico, usada principalmente como suplemento de dietas veterinarias. En estudios se ha demostrado que la vitamina K₃ no tiene propiedades anticancerosas beneficiosas (Tetef M. y col., J. Cancer Res. Clin. Oncol. 121:103-6 (1995)).

En una realización, la quinona redox es la vitamina K₃ (conocida como menadiona o 2-metil-1,4-naftalendiona). En una realización adicional, la vitamina K₃ se puede seleccionar de un grupo que consiste en menadiona bisulfito sódico de menadiona.

Una composición farmacéutica de la invención, como se usa en el presente documento, se refiere a una combinación de componentes/agentes/compuestos/fármacos/constituyentes.

Los componentes/agentes/compuestos/fármacos/constituyentes como se usan en el presente documento son, por ejemplo, bloqueadores de H₂, agentes antiinflamatorios, agentes citotóxicos, levamisol, retinoides, inhibidores de NFκB, agentes que potencian la acumulación intracelular de NADH + H⁺, polialcoholes, inhibidor de factores de crecimiento pronangiogénicos o inhibidores de MMP.

El término "recipiente", como se usa en el presente documento, hace referencia a cualquier recipiente capaz de contener al menos un componente de una composición farmacéutica de la invención. Dicho recipiente puede ser cualquier bote, vial o caja conocidos para un experto en la técnica y puede estar hecho de cualquier material adecuado para los componentes contenidos en el mismo y, además, adecuados para el almacenamiento a corto o largo plazo a cualquier tipo de temperatura.

La presente invención proporciona además una formulación que consiste en una suspensión o solución acuosa u oleosa que comprende una composición farmacéutica de la invención.

En una realización, la formulación está formulada para administración oral. Dicha administración oral puede permitir que el tratamiento tenga lugar en, por ejemplo, el domicilio del paciente.

Cuando una formulación de la invención sujeto comprende sulfasalazina, la sulfasalazina se puede disolver usando sales de carbonato. Dicha sal de carbonato puede ser cualquier sal de carbonato tal como carbonato sódico o bicarbonato sódico.

En una realización adicional de la presente invención, la formulación comprende además un agente aromatizante (p. ej., metanol, anetol y/o sal). En otra realización de la presente invención, parte de los constituyentes de la suspensión o solución acuosa u oleosa de la formulación se pueden suministrar en forma desecada y reconstituir (p. ej., solubilizar) antes de la administración oral.

En una realización de la presente invención, las composiciones se pueden proporcionar como formulaciones de liberación sostenida y retardada. El vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. También se puede usar la microencapsulación. La formulación de liberación retardada puede proporcionar una composición farmacéutica de liberación inmediata o en pulsos a lo largo del día. El diluyente está seleccionado de un modo tal que no afecte a la actividad biológica de una composición farmacéutica de la invención. Ejemplos de dichos diluyentes son agua destilada, solución salina fisiológica, solución de Ringer, solución de dextrosa y solución de Hank.

Una composición farmacéutica o formulación de la presente invención puede incluir vehículos, adyuvantes y emulsionantes tales como poloxámeros, o estabilizantes no tóxicos, no terapéuticos, no inmunógenos y similares. Cantidades eficaces de dicho diluyente o vehículo serán las cantidades que son eficaces para obtener una formulación farmacéuticamente aceptable en términos de solubilidad de los componentes, la actividad biológica y similares.

En una realización, las formulaciones incluyen un dispositivo o composición de liberación controlada en el que uno o varios de los componentes comprendidos en una composición farmacéutica de la invención se están liberando de un modo retardado. Dicha formulación puede estar en forma de un comprimido (o una píldora) que libera diferentes dosis de los componentes comprendidos en una composición farmacéutica de la invención, a diferentes intervalos de tiempo después de la administración oral.

Una composición farmacéutica de la invención puede formularse en una forma sólida, semisólida o líquida, tal como,

por ejemplo, suspensiones, aerosoles o similares, o cualquier otra formulación conocida para un experto en la técnica. En una realización, las composiciones se administran en formas de dosificación unitaria para administración sencilla de cantidades de dosis precisas. Las composiciones pueden también incluir, según la formulación deseada, vehículos farmacéuticamente aceptables como se han definido anteriormente.

5 En una realización de la presente invención, una composición farmacéutica de la invención se puede administrar en forma de una sola forma farmacéutica, que comprende todos los componentes juntos.

En otra realización, al menos un componente de una composición farmacéutica de la invención se puede administrar por separado, de forma simultánea o secuencial.

10 En otra realización más, una composición farmacéutica de la invención se puede administrar mediante un kit o un sistema que comprende al menos un componente de una composición farmacéutica de la invención en un recipiente separado.

15 La expresión “*administrado de forma secuencial*” se refiere a la administración ordenada y sucesiva de una composición farmacéutica de la invención o sus componentes comprendidos en recipientes separados. Dicha administración secuencial puede realizarse con una separación de 1, 2 o 3 días. Por tanto, la presente invención también proporciona un kit que comprende:

- un primer recipiente que comprende al menos un componente de una composición farmacéutica de la invención;

- un segundo recipiente que comprende al menos un componente de una composición farmacéutica de la invención; e instrucciones para la administración de dichos recipientes.

20 Por ejemplo, las instrucciones pueden indicar la administración de un primer recipiente en días no consecutivos y administración de un segundo recipiente a diario.

En una realización adicional, los componentes de una composición farmacéutica de la invención pueden estar comprendidos en varios, es decir más de dos, recipientes.

25 En una realización, los componentes de una composición farmacéutica de la invención en el primero y el segundo recipiente son el mismo. En otra realización, los componentes de una composición farmacéutica de la invención sujeto en el primero y el segundo recipiente no son los mismos. Para facilitar el almacenamiento y la administración, se pueden introducir en un recipiente componentes compatibles de una composición farmacéutica de la invención, separados de los otros componentes de dicha composición farmacéutica.

30 De acuerdo con una realización de la invención, cada componente de una composición farmacéutica de la invención está contenido en un recipiente separado. En otra realización, todos los componentes para administrar un día concreto se combinan y almacenan en un recipiente para facilitar el uso y almacenamiento. En caso necesario a efectos de estabilidad, el recipiente se puede almacenar congelado (-20 °C) y descongelar antes de administrar, por ejemplo introduciéndolo en un refrigerador (4-8 °) uno o dos días antes de la administración.

35 En una realización de la presente invención, un kit comprende al menos un vial de bloqueante de H₂, al menos un vial de un agente antiinflamatorio, al menos un vial de un agente citotóxico y, opcionalmente, al menos un vial de los siguientes: levamisol, un retinoides, un inhibidor de NFκB, un agente que aumenta la acumulación intracelular de NADH + H⁺, un inhibidor de uno o más factores proangiogénicos, un inhibidor de MMP y un vehículo farmacéutico. El kit puede contener instrucciones que describen su uso en la administración, que puede ser simultánea o secuencial.

40 Los experimentos realizados por los inventores de la presente invención mostraron (Ejemplo 2 y Figura 2) que ni el bloqueante de H₂ (cimetidina) solo ni el levamisol solo han mostrado ninguna actividad anticancerosa significativa. No obstante, los inventores han encontrado sorprendentemente que la combinación de cimetidina y levamisol con un agente citotóxico, al menos un agente antiinflamatorio y, opcionalmente, al menos un inhibidor de NFκB, un retinoide, un agente que potencia la acumulación intracelular de NADH + H⁺, un polialcohol, un inhibidor de factores de crecimiento proangiogénicos y un inhibidor de MMP tuvo como resultado un mayor efecto antitumoral, de modo
45 que proporciona un potente tratamiento anticanceroso.

Por tanto, la presente invención permite un procedimiento de inhibición del cáncer en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una composición farmacéutica de la invención.

La presente invención permite además un procedimiento de inhibición del cáncer en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una formulación de la presente invención.

50 El término “*cáncer*”, como se denomina en la presente invención, se refiere a una enfermedad neoplásica que se caracteriza por una división celular anormal e incontrolada que produce crecimiento maligno o un tumor. Las células de cáncer, al contrario que las células tumorales benignas, exhiben las propiedades de invasión y metástasis y son altamente anaplásicas. El cáncer incluye las dos amplias categorías de carcinoma y sarcoma. En una realización de la presente invención, el cáncer es un tumor sólido o metástasis tumoral. En una realización adicional de la presente

invención, dicho cáncer se puede seleccionar de, aunque sin limitaciones, el grupo que consiste en cáncer de pulmón (p. ej., adenocarcinoma, incluido el cáncer de pulmón amicrocítico), cánceres pancreáticos (p. ej., carcinoma de páncreas tales como, por ejemplo, carcinoma de páncreas exocrino), cánceres de colon (p. ej., carcinomas colorrectales, tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), cáncer de próstata, incluida la enfermedad avanzada, tumores hematopoyéticos de linaje linfóide (p. ej., leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de Burkitt), leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (LMA)), cáncer folicular tiroideo, síndrome mielodisplásico (SMD), tumores de origen mesenquimatoso (p. ej., fibrosarcomas y rhabdomyosarcomas), melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, gliomas, glioblastoma, tumores benignos de la piel (p.ej., queratoacantomas), carcinoma de mama (p. ej., cáncer de mama avanzado), carcinoma renal, carcinoma de vejiga urinaria y carcinoma epidérmico.

La expresión “*inhibir el cáncer*”, como se usa en el contexto de la presente invención, se refiere a una disminución del tamaño del tumor, disminución de la velocidad de crecimiento del tumor, estasis del tamaño del tumor, disminución del número de metástasis, disminución del número de metástasis adicionales, disminución de la capacidad de invasión del cáncer, disminución de la velocidad de progresión del tumor de una etapa a la siguiente, inhibición del crecimiento tumoral en un tejido de un mamífero que tiene un cáncer maligno, control del establecimiento de la metástasis, inhibición de la formación de metástasis tumoral, regresión de los tumores establecidos, así como disminución de la angiogénesis inducida por el cáncer. La expresión “*inhibir el cáncer*” también puede hacer referencia a la profilaxis, tal como la prevención de la recurrencia del cáncer tras un tratamiento previo (incluyendo la resección quirúrgica) y la prevención del cáncer en un individuo propenso (genéticamente debido al estilo de vida, inflamación crónica etc.) a desarrollar cáncer.

El término “*administrar*” o sus otras formas lingüales como se usa en el contexto de la presente invención, se refiere al camino por el cual un componente farmacéuticamente activo, un fármaco, fluido u otra sustancia, entra en contacto con el cuerpo. La composición farmacéutica es transportada desde el sitio de entrada a la parte del cuerpo en el que se desea que tenga lugar su acción. De acuerdo con una realización de la presente invención, dicha administración puede conseguirse mediante cualquier medio médicamente aceptable adecuado para la composición farmacéutica de la invención o cualquier componente de la misma, incluyendo la administración oral, rectal, vaginal, nasal, óptica, transdérmica o parenteral (incluidas las vías subcutánea, intramuscular, intrasinoval, intraperitoneal, intradérmica o intravenosa).

Una composición farmacéutica de la presente invención o cada componente de la misma puede administrarse por cualquier medio conocido en la técnica, tal como administración oral (incluido bucal y sublingual), rectal, vaginal, nasal, tópica, transdérmica o parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa, intrasinoval, intraperitoneal e intradérmica).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar solas o junto con otros procedimientos de tratamiento del cáncer conocidos por los expertos en la técnica. Dichos procedimientos pueden incluir, entre otros, quimioterapia, radioterapia o cirugía. La administración de una composición farmacéutica de la presente invención se puede realizar antes, durante o después de otros tratamientos del cáncer. Además, una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar de forma concurrente con otros tratamientos para el cáncer conocidos para los expertos en la técnica.

Normalmente, la administración oral requiere una dosis mayor que la administración intravenosa. Por tanto, la vía de administración dependerá de la situación: el experto en la técnica debe determinar qué forma de administración es mejor en cada caso concreto, equilibrando la dosis necesaria frente al número de veces al mes que es necesaria la administración.

En una realización, los componentes de una composición farmacéutica de la invención se administran usando la dosis normal de cada componente conocida por un experto en la técnica.

En otra realización, los componentes de una composición farmacéutica de la invención se administran usando una dosis menor que la dosis conocida en la técnica, de uno o más componentes. Por ejemplo, cuando se administra un agente citotóxico, con el fin de reducir los efectos secundarios, es posible usar una dosis menor que la usada cuando se administra como un agente citotóxico único, normalmente del 75 % o menos que la cantidad individual, más específicamente 50 % o menos, todavía más específicamente 40 % o menos.

En concreto, el agente que potencia la acumulación intracelular de NADH + H⁺ (es decir, poliol) se administra a una dosis de 5 g a 100 g al día, más específicamente a una dosis de 10 g a 50 g al día.

Los componentes comprendidos en una composición farmacéutica de la presente invención se pueden administrar a dosis que un médico puede encontrar adecuadas, como las descritas para componentes individuales en el Physicians Desk Reference (PDR). Ejemplos no limitantes de dosis adecuadas de los componentes de una composición farmacéutica de la invención incluyen:

- de 50 a 400 mg al día de levamisol, más específicamente de 100 a 300 mg al día de levamisol.
- de 200 a 4.000 mg al día de cimetidina, más específicamente de 400 a 2.000 mg al día de cimetidina.

- 0,1 – 50 mg/kg de ciclofosfamida, más específicamente 0.2-20 mg/kg de ciclofosfamida.
- de 50 a 400 mg al día de diclofenaco, más específicamente de 100 a 300 mg al día de diclofenaco.
- de 50 a 5.000 mg al día de sulfasalazina, más específicamente de 300 a 3.000 mg al día de sulfasalazina.
- de 1 a 10 mg al día de rapamicina.

5 - de 10 a 100 mg al día de ácido todo-trans-retinoico (ATRA).

En una realización, una dosis de 0,1-50 mg/kg de ciclofosfamida se puede administrar al día, dos veces a la semana o una vez a la semana. En una realización adicional, una dosis de 0,2-20 mg/kg de ciclofosfamida se puede administrar al día, dos veces a la semana o una vez a la semana.

10 En aplicaciones terapéuticas, las dosis y el programa de administración de los componentes de una composición farmacéutica de la invención pueden variar en función del componente, la edad, el peso y la afección clínica del paciente receptor y la experiencia y el criterio del médico o el encargado de administrar el tratamiento, entre otros factores que afectan a la dosis seleccionada. En general, la dosis y la administración programados deberían ser suficientes para dar lugar a una ralentización y/o regresión del crecimiento de los tumores y también pueden producir regresión completa del cáncer. En algunos casos, la regresión se puede monitorizar mediante pruebas de imagen directas (p. ej., TM) o mediante una disminución de los vasos sanguíneos de marcadores específicos tumorales. Una cantidad eficaz de la composición farmacéutica es la que proporciona un beneficio médico, según lo indique el médico u otro observador cualificado. La regresión de un tumor en un paciente se suele medir con referencia al diámetro de un tumor. La disminución del diámetro de un tumor indica regresión. La regresión completa también viene indicada por el fallo de reaparición de los tumores una vez finalizado el tratamiento. La presente invención permite la administración de una composición farmacéutica de la presente invención, profiláctica o terapéuticamente o en el contexto de tratamiento adyuvante o neo-adyuvante.

25 Cuando se proporciona profilácticamente, una composición farmacéutica de la invención se puede administrar con antelación a la aparición de los síntomas. La administración profiláctica de las composiciones farmacéuticas puede servir para prevenir o inhibir el cáncer. Una composición farmacéutica de la invención se puede administrar profilácticamente a un paciente con, por ejemplo, antecedentes familiares de cáncer. El riesgo de desarrollar cáncer se puede determinar midiendo los niveles de las proteínas marcadoras del cáncer en los fluidos biológicos (es decir, sangre, orina) de un paciente o mediante marcadores genéticos. Como alternativa, la administración de una composición farmacéutica de la invención se puede administrar con niveles crecientes de las proteínas marcadoras de cáncer. Dichos marcadores incluyen, por ejemplo, niveles crecientes de PSA, CEA, timosina-β-15, timosina-β-16, calcitonina y matriz metaloproteínasa (MMP). Cuando se proporciona profilácticamente, la dosis de una composición farmacéutica de la invención se puede reducir a la dosis profiláctica adecuada.

35 Cuando se proporciona terapéuticamente, una composición farmacéutica de la invención se puede administrar al inicio (o después) de un síntoma o indicación de un cáncer. Por tanto, una composición farmacéutica de la presente invención se puede proporcionar antes del crecimiento anticipado del tumor en un lugar o después de que ha comenzado el crecimiento maligno en un lugar.

El término “*mamífero*”, como se usa en el contexto de la presente invención, se refiere a animales vertebrados de sangre caliente, caracterizados por la presencia de glándulas mamarias, que producen leche en las hembras para la nutrición de los jóvenes, y, además, que están cubiertos con pelo o pelaje. En una realización, dicho mamífero se puede seleccionar del grupo que consiste en un ser humano, un gato, un perro y un caballo.

40 En el presente documento también se describe un sistema para el tratamiento o prevención del cáncer, que comprende múltiples recipientes, comprendiendo cada recipiente al menos un componente de una composición farmacéutica de la invención, para administrar un día programado, comprendiendo el sistema suficientes recipientes para al menos un día de tratamiento. El sistema puede comprender suficientes recipientes para al menos 7 días de tratamiento.

45 Asimismo, en el presente documento se describe un sistema para tratar el cáncer, que comprende:

- un primer recipiente que comprende 25-100 ml de solución acuosa de 0-60 % de xilitol, que comprende: ciclofosfamida en el intervalo de 200-600 mg; diclofenaco en el intervalo de 100-300 mg; levamisol en el intervalo de 0-200 mg; cimetidina en el intervalo de 400-2.000 mg; sulfasalazina en el intervalo de 100-1.000 mg o rapamicina en el intervalo de 1-10 mg; y

50 - un segundo recipiente que comprende 25-100ml de solución acuosa de 0-60 % de xilitol, que comprende: cimetidina en el intervalo de 400-2.000 mg; sulfasalazina en el intervalo de 500-4.000 mg o rapamicina en el intervalo de 1-10 mg, opcionalmente levamisol en el intervalo de 100-500 mg.

Asimismo, en el presente documento se describe un sistema para tratar el cáncer, que comprende:

- un primer recipiente que comprende 25-100 ml de solución acuosa de 0-60 % de xilitol, que comprende:

ciclofosfamida en el intervalo de 200-600 mg; diclofenaco en el intervalo de 100-300 mg; cimetidina en el intervalo de 200-2.000 mg; sulfasalazina en el intervalo de 100-1.000 mg o rapamicina en el intervalo de 1-10 mg; y

- un segundo recipiente que comprende 25-100 ml de solución acuosa de 0-60 % de xilitol, que comprende: cimetidina en el intervalo de 200-2.000 mg; sulfasalazina en el intervalo de 300-4.000 mg o rapamicina 1-10 mg.

5 Asimismo, en el presente documento se describe un sistema para tratar el cáncer, que comprende:

- un primer recipiente que comprende 25-100 ml de solución acuosa de 0-60 % de xilitol, que comprende: ciclofosfamida en el intervalo de 200-600 mg; diclofenaco en el intervalo de 100-300 mg; cimetidina en el intervalo de 400-2.000 mg; ATRA en el intervalo de 10-1,00; y

10 - un segundo recipiente que comprende 25-100 ml de solución acuosa de 0-60 % de xilitol, que comprende: cimetidina en el intervalo de 400-2.000 mg; ATRA en el intervalo de 10-100mg.

Asimismo, en el presente documento se describe un sistema que tiene al menos dos viales para administración secuencial. El sistema comprende:

15 - un primer recipiente (en el presente documento denominado "*recipiente citotóxico*") que comprende al menos un agente antiinflamatorio, un agente citotóxico, un bloqueante de H₂, opcionalmente un polialcohol y una quinona redox, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y

20 - un segundo recipiente aparte (en el presente documento denominado "*recipiente no citotóxico*") que comprende un bloqueante de H₂ y, opcionalmente, al menos uno de los siguientes levamisol, un inhibidor de NFκB, una quinona redox, un retinoides, un polialcohol, un inhibidor de factores de crecimiento proangiogénicos, un inhibidor de MMP y un vehículo farmacéuticamente aceptable; el sistema puede además comprender instrucciones para la administración de los componentes en los recipientes.

Asimismo, en el presente documento se describe un sistema para tratar el cáncer, que comprende:

- un recipiente que comprende al menos un agente antiinflamatorio, un agente citotóxico y un bloqueante de H₂, y, opcionalmente, un inhibidor de NFκB, un retinoide, un quinona redox, un polialcohol y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y

25 - un recipiente que comprende un bloqueante de H₂, y, opcionalmente, levamisol, un inhibidor de NFκB, un retinoide, un quinona redox, un polialcohol, un inhibidor de factores proangiogénicos, un inhibidor de MMP y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Un sistema descrito en el presente documento y su uso en el tratamiento del cáncer permite un ciclo de administración de 7 días de al menos uno de los componentes anteriores de una composición farmacéutica de la invención. El ciclo puede incluir la administración de al menos un componente de una composición farmacéutica de la invención en días no consecutivos, mientras que un agente que potencia la acumulación intracelular de NADH + H⁺ se puede administrar al día durante el resto del ciclo de 7 días.

35 Por ejemplo, dicho ciclo puede incluir la administración dos veces al día de al menos un componente de una composición farmacéutica de la invención en días no consecutivos, mientras que un agente que potencia la acumulación intracelular de NADH + H⁺ se puede administrar al día durante el resto del ciclo de 7 días.

Un sistema descrito en el presente documento puede comprender además instrucciones para administrar un primer recipiente en los días 1 y 4 de un ciclo de tratamiento de 7 días y administrar un segundo recipiente en los días 2, 3, 5, 6 y 7 del ciclo de tratamiento.

40 Debe entenderse que tanto la descripción detallada anterior como los siguientes ejemplos son únicamente ilustrativos y no deben tomarse como limitaciones del ámbito de la invención. Pueden realizarse varios cambios y modificaciones de las realizaciones divulgadas, que serán evidentes para una persona versada en la técnica, sin desviarse del alcance de la presente invención.

45 En las siguientes realizaciones de ejemplo de la presente invención se analizaron *in vivo* diferentes composiciones farmacéuticas de la invención para suprimir el crecimiento tumoral en ratones. El grupo control recibió un vehículo que solo contiene ingredientes no activos, que se comparó con los grupos que recibieron composiciones farmacéuticas que comprenden diferentes ingredientes activos como se describe con detalle más adelante.

La siguiente descripción representa los procedimientos experimentales realizados para los ejemplos *in vivo* detallados en el presente documento más adelante:

(a) Inoculación

50 3,5 x 10⁵ células de carcinoma de mama de ratón (EMT₆/CTX) se inyectaron por vía subcutánea en ratones de 7-8 semanas de edad de la cepa CB6F1 (un cruce entre Balbc y C57bl), en el centro de sus dorsos. Después se marcó a los ratones y se dividieron en grupos. Normalmente, cada grupo está constituido por de 7 a 8 ratones.

(b) Mediciones del tumor

El tamaño del tumor se midió dos veces a la semana y se representó en un gráfico. La fórmula usada para evaluar el tamaño en tres dimensiones del tumor fue: Longitud x anchura x anchura x 0,52 La medición de la anchura también se usó como indicación de la altura del tumor y el 0,52 es un factor de normalización.

5 **(c) Inyecciones**

Se inyectó a los ratones una composición farmacéutica especificada, 6 días a la semana. El volumen de la inyección fue 0,05 ml por 10 g de peso corporal (los ratones de 25 g recibieron 0,125 ml). Todas las inyecciones se realizaron por vía intraperitoneal.

(d) Régimen terapéutico

10 La semana se dividió en dos tipos de tratamiento, días tratamiento citotóxico y tratamiento no citotóxico de acuerdo con la correspondiente composición.

El tratamiento se inició cuando los tumores pequeños fueron visibles en la mayoría de los ratones (aproximadamente el día 5 o 6 tras la inoculación). El primer tratamiento fue citotóxico y se marcó como el día 1 de la semana (D1).

15 El tratamiento citotóxico se administró el día 1 y el día 4 de cada semana (D1 y D4, respectivamente). El tratamiento no citotóxico se administró los días 2, 3, 5 y 6 (D2, D3, D5 y D6 respectivamente). El séptimo día no se administró tratamiento. Al grupo control se administró el vehículo todos los días.

(e) Composición farmacéutica:

20 El tratamiento no citotóxico comprendió los siguientes: Xilitol- 60 % y cimetidina y/o levamisol y/o sulfasalazina y/o menadiona (solo en los Ejemplos 2 y 3) y/o sin ingrediente activo (= control), de acuerdo con el diseño experimental descrito en la tabla del correspondiente ejemplo.

Para el tratamiento citotóxico se añadieron los siguientes componentes a la composición farmacéutica previamente descrita (no citotóxica): diclofenaco sódico- 30 mg/kg/día, ciclofosfamida (CTX)- 60 m/kg/día, de acuerdo con la composición experimental descrita la tabla del correspondiente ejemplo.

25 Todos los componentes mencionados anteriormente se liberaron en un vehículo que contiene agua destilada doble (DDW), 2 % de solutol HS-15 y 60% de Xilitol. En los experimentos 1 y 7, el vehículo contenía solo DDW; no se añadió xilitol.

La dosis diaria de sulfasalazina se administró de acuerdo con el régimen experimental y los intervalos entre 150-350 mg/kg/día de acuerdo con el diseño experimental descrito la tabla del correspondiente ejemplo.

30 Para todas las composiciones que no contienen sulfasalazina: El volumen de DDW añadido fue el 60 % del volumen final de la solución debido a la disolución del xilitol y al incremento de volumen. El 60 % de xilitol se disolvió en DDW precalentada aprox. 60°C) y se agitó hasta que la solución estuviera transparente. Se midió el 98 % del volumen de solución final y se añadió un 2 % de solutol (líquido). Todos los demás componentes se añadieron a continuación a la solución de xilitol y se agitó hasta que la solución estaba homogénea.

35 Para las composiciones que contienen sulfasalazina: El volumen de DDW añadido fue el 60 % del volumen final de la solución debido a la disolución del xilitol y al incremento de volumen. Con el fin de incrementar la solubilidad de la sulfasalazina, el pH de la solución se llevó a intervalos básicos (pH~10,5). Esto se consiguió añadiendo a la DDW Na₂CO₃ hasta una concentración de 0,2M. Después se añadió sulfasalazina 0,2M y el pH se neutralizó. La solución se calentó (~*60°C) y se añadió 60 % de xilitol. Se midió el 98 % del volumen de solución final y se añadió un 2 % de solutol (líquido). Todos los demás componentes se añadieron a continuación a la solución de xilitol y se agitó hasta
40 que la solución estaba homogénea.

Ejemplo 1:

La Tabla 1 describe las composiciones farmacéuticas administradas a los Grupos 1 a 5:

Tabla 1: Composiciones farmacéuticas del Ejemplo 1

Componente y dosis del grupo	Grupo 1 (control)	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Vehículo	+	+	+	+	+
Cimetidina 20 mg/kg toda la semana		+		+	+

Sulfasalazina 150 mg/kg los días de tto no citotóxico, 50 mg/kg los días de tto citotóxico		+			+
Diclofenaco 30 mg/kg los días de tto citotóxico		+	+	+	+
CTX 60 mg/kg los días de tto citotóxico			+	+	+

- 5 Este experimento se realizó con el fin de mostrar la contribución de cimetidina por si sola o junto con sulfasalazina a la actividad antitumoral cuando se añade a la combinación de CTX y diclofenaco. Los resultados se representan en la Figura 1. La composición farmacéutica que comprende cimetidina (Grupo 4) mostró un efecto antitumoral más pronunciado demostrado por la reducción del tamaño tumoral en comparación con el efecto antitumoral de las composiciones farmacéuticas que solo comprenden CTX y diclofenaco (Grupo 3) o una composición que comprende diclofenaco, sulfasalazina y cimetidina (Grupo 2). La adición de cimetidina y sulfasalazina a la composición farmacéutica (Grupo 5) dio la reducción más pronunciada del tamaño del tumor.

Ejemplo 2:

- 10 La Tabla 2 describe las composiciones farmacéuticas administradas a los Grupos 1 a 4.

Tabla 2: Composiciones farmacéuticas del Ejemplo 2

Componente y dosis del grupo	Grupo 1 (control)	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Vehículo	+	+	+	+
Levamisol 12 mg/kg los días de tto no citotóxico		+		+
Cimetidina 20 mg/kg toda la semana			+	+

Los resultados como se representan en la Figura 2 muestran que ni levamisol (Grupo 2), ni cimetidina (Grupo 3) ni su combinación (Grupo 4) tenían efectos significativos sobre el crecimiento del tumor.

15 **Ejemplo 3:**

- La Tabla 3 describe las composiciones farmacéuticas administradas a los Grupos 1 a 3:

Tabla 3: Composiciones farmacéuticas del Ejemplo 3.

Componente y dosis del grupo	Grupo 1 (control)	Grupo 2	Grupo 3
Vehículo	+	+	+
Levamisol 12 mg/kg los días de tto no citotóxico			+
Cimetidina 20 mg/kg toda la semana			+
Menadiona 27,5 mg/kg toda la semana		+	+

(cont.)

Sulfasalazina 150 mg/kg los días de tto no citotóxico, 50 mg/kg los días de tto citotóxico		+	+
Diclofenaco 30 mg/kg los días de tto citotóxico		+	+
CTX 60 mg/kg los días de tto citotóxico		+	+

5 La Figura 3 muestra una reducción significativa del tamaño tumoral tras la adición de cimetidina y levamisol a las composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de CTX, diclofenaco, sulfasalazina y menadiona (Grupo 3 frente a Grupo 2 en la Figura 3) (en comparación con el grupo control). Se observó una reducción significativa del tamaño del tumor para el Grupo 2 y el Grupo 3. Por tanto, la adición concomitante de cimetidina y levamisol potenció la actividad antitumoral de las composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de CTX, diclofenaco, sulfasalazina y menadiona.

Ejemplo 4:

10 La Tabla 4 describe las composiciones farmacéuticas administradas a los Grupos 1 a 3:

Tabla 4: Composiciones farmacéuticas del Ejemplo 4

Componente y dosis del grupo	Grupo 1 (control)	Grupo 2	Grupo 3
Vehículo	+	+	+
Levamisol 12 mg/kg los días de tto no citotóxico			+
Cimetidina 20 mg/kg toda la semana			+
Menadiona 27,5 mg/kg toda la semana		+	+
Diclofenaco 30 mg/kg los días de tto citotóxico		+	+
CTX 60 mg/kg los días de tto citotóxico		+	+

15 Las composiciones farmacéuticas de este experimento son similares a las composiciones del Experimento 2, con la ausencia de sulfasalazina en la combinación de tratamientos citotóxicos o no citotóxicos. Los resultados se representan en la Figura 4. Se alcanzó una reducción significativa del tamaño tumoral tras la adición de cimetidina y levamisol a las composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de CTX, diclofenaco y menadiona (en comparación con el grupo control).

Ejemplo 5:

20 La Tabla 5 describe las composiciones farmacéuticas administradas a los Grupos 1 a 4:

Tabla 5: Composiciones farmacéuticas del Ejemplo 5

Componente y dosis del grupo	Grupo 1 (control)	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Vehículo	+	+	+	+
Levamisol 12 mg/kg los días de tto no citotóxico			+	+
Cimetidina 20 mg/kg toda la semana		+		+
Diclofenaco 30 mg/kg los días de tto citotóxico		+	+	+
CTX 60 mg/kg los días de tto citotóxico		+	+	+

- 5 Este experimento se realizó con el fin de mostrar la contribución de cimetidina o levamisol o su combinación a la actividad antitumoral cuando se añade a CTX y diclofenaco. Los resultados se representan en la Figura 5. La composición farmacéutica que comprende cimetidina (Grupo 2) mostró un efecto antitumoral más pronunciado reduciendo el tamaño del tumor, en comparación con las composiciones farmacéuticas que comprende levamisol (Grupo 3). La adición de cimetidina y levamisol a la composición farmacéutica (Grupo 4) dio la reducción más pronunciada del tamaño del tumor.

Ejemplo 6:

La Tabla 6 describe las composiciones farmacéuticas administradas a los Grupos 1 a 4:

Tabla 6: Composiciones farmacéuticas del Ejemplo 6

Componente y dosis del grupo	Grupo 1 (control)	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Vehículo	+	+	+	+
Levamisol 12 mg/kg los días de tto no citotóxico				+
Cimetidina 20 mg/kg toda la semana			+	+
Sulfasalazina 150 mg/kg los días de tto no citotóxico, 50 mg/kg los días de de tto citotóxico		+	+	+
Diclofenaco 30 mg/kg los días de tto citotóxico		+	+	+
CTX 60 mg/kg los días de tto citotóxico		+	+	+

- 15 Este experimento se realizó con el fin de mostrar la contribución de cimetidina por si sola o junto con levamisol a la actividad antitumoral cuando se añade a la combinación de CTX, diclofenaco y sulfasalazina. Los resultados se representan en la Figura 6. La composición farmacéutica que comprende cimetidina (Grupo 3) mostró un efecto antitumoral significativamente más pronunciado reduciendo el tamaño del tumor, en comparación con las mismas composiciones farmacéuticas pero sin cimetidina (Grupo 2). La adición de cimetidina y levamisol a la composición farmacéutica (Grupo 4) dio la reducción más pronunciada del tamaño del tumor.

Ejemplo 7:

La Tabla 7 describe las composiciones farmacéuticas administradas a los Grupos 1 a 4:

Tabla 7: Composiciones farmacéuticas del Ejemplo 7

Componente y dosis del grupo	Grupo 1 (control)	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Vehículo	+	+	+	+
Ácido todo-trans retinoico (ATRA) 30 mg/kg los días de tto no citotóxico, 60 mg/kg los días de tto citotóxico				+
Cimetidina 20 mg/kg toda la semana			+	+
Sulfasalazina 150 mg/kg los días de tto no citotóxico, 50 mg/kg los días de de tto citotóxico			+	
Diclofenaco 30 mg/kg los días de tto citotóxico		+	+	+
CTX 60 mg/kg los días de tto citotóxico		+	+	+

5

Este experimento se realizó con el fin de mostrar la contribución de sulfasalazina o ácido todo-trans-retinoico (ATRA) a la actividad antitumoral cuando se añade a la combinación de CTX, diclofenaco y cimetidina. Los resultados se representan en la Figura 7. La composición farmacéutica que comprende cimetidina y sulfasalazina (Grupo 3) mostró un efecto antitumoral más pronunciado reduciendo el tamaño del tumor, en comparación con las composiciones farmacéuticas que comprende CTX y diclofenaco (Grupo 2). Aunque la sustitución de sulfasalazina por ATRA (Grupo 4) dio la reducción más pronunciada del tamaño del tumor.

10

Ejemplo 8:**(a) Sujeto analizado**

Una paciente de sexo femenino con cáncer de mama con metástasis ósea, pulmonar, hígado y cuello se recluyó para el tratamiento con una composición farmacéutica de la invención. El tratamiento se inició tras los resultados insatisfactorios con otros tratamientos con terapia hormonal y, también, otro tratamiento de quimioterapia de referencia que comprende vinorelbina y capecitabina.

15

Dos meses antes del tratamiento con la composición, el tamaño del tumor aumentó en un 25 %.

(b) Monitorización

La progresión de la enfermedad se monitorizó cada 6-8 semanas mediante una medición con TC del tamaño del tumor de la paciente.

20

(c) Composición farmacéutica y administración de la misma

El producto se envasó en 2 tipos de viales codificados por color de forma individual:

- Los viales con tapa azul contienen ciclofosfamida, cimetidina, sulfasalazina y diclofenaco sódico en las cantidades especificadas en la Tabla 8 a continuación.

25

- Los viales de tapa roja contienen sulfasalazina y cimetidina, en las cantidades especificadas en la Tabla 8 a continuación.

5 Las dosis semanales se envasaron en kits (recipientes de estirofoam) que incluyen 7 viales correspondientes a una dosis diaria y etiquetados de acuerdo con el día de administración: Dos viales de tapa azul (días 1 y 4) y cinco viales de tapa roja (días 2, 3, 5, 6 y 7).

El producto terapéutico se suministró en 3 dosis fijadas: 25 ml, 37,5ml y 50 ml. La paciente recibió los viales de 25 ml durante la 1ª semana de tratamiento, los viales de 37,5 ml durante la 2ª semana y a partir de la 3ª semana recibió la dosis completa de 50 ml.

10 El ciclo de tratamiento semanal comenzó los domingos. Los viales de tapa azul se administraron por vía oral el domingo y el miércoles, mientras que los viales de tapa roja se administraron el lunes, el martes, el jueves, el viernes y el sábado.

Tabla 8: Composición farmacéutica del Ejemplo 8

Componente	Viales de 25 ml	Viales de 37,5 ml	Viales de 50 ml
Viales de tapa azul			
Ciclofosfamida	200 mg	300 mg	400 mg
Cimetidina	200 mg	300 mg	400 mg
Sulfasalazina	150 mg	225 mg	300 mg
Diclofenaco sódico	100 mg	150 mg	200 mg
Viales de tapa roja			
Sulfasalazina	450 mg	675 mg	900 mg
Cimetidina	200 mg	300 mg	400 mg

(d) Resultados

15 Tras 3 meses de tratamiento no se observó progresión de la enfermedad (es decir, 0 % de cambio del tamaño del tumor), mientras que tras 5 meses con el tratamiento anterior el tumor creció únicamente un 1 % (frente al 25 % durante los 2 meses anteriores al tratamiento). Estos resultados demuestran que el tratamiento usando la presente invención produce una espectacular disminución del crecimiento del tumor.

Los párrafos numerados siguientes definen ciertos aspectos de la presente invención.

20 1. Una composición farmacéutica que comprende: un bloqueante de H₂, al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente citotóxico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. La composición farmacéutica del párrafo 1, en la que la composición comprende además levamisol.

3. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1 y 2, en la que la composición comprende además un inhibidor de NFκB.

25 4. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 3, en la que la composición comprende además al menos un agente que potencia la acumulación intracelular de NADH + H⁺.

5. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 4, en la que la composición comprende además un inhibidor de una matriz metaloproteinasas.

30 6. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 5, en la que la composición comprende además un inhibidor de un factor proangiogénico.

7. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 6, en la que la composición comprende además una quinona redox.

8. La composición farmacéutica del párrafo 7, en la que la quinona redox es vitamina K₃.

35 9. La composición farmacéutica del párrafo 8, en la que la vitamina K₃ está seleccionada de un grupo que consiste en menadiona y bisulfito sódico de menadiona.

10. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 9, en la que el agente citotóxico está seleccionado del grupo que consiste en: ciclofosfamida, ifosfamida, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, vincristina, doxorubicina, daunorubicina, clorambucilo, carmustina, vinblastina, metotrexato, mitoxantrona y paclitaxel o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 5 11. La composición farmacéutica del párrafo 10, en la que el agente citotóxico es ciclofosfamida o ifosfamida.
12. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 11, en la que el agente antiinflamatorio está seleccionado del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos.
13. La composición farmacéutica del párrafo 12, en la que el agente antiinflamatorio es un agente antiinflamatorio no esteroideo.
- 10 14. La composición farmacéutica del párrafo 13, en la que el agente antiinflamatorio no esteroideo está seleccionado de un grupo que consiste en inhibidores de la COX-1 y de la COX-2.
15. La composición farmacéutica del párrafo 14, en la que el agente antiinflamatorio está seleccionado de un grupo que consiste en diclofenaco, piroxicam e indometacina.
- 15 16. La composición farmacéutica del párrafo 13, en la que la composición comprende además un agente antiinflamatorio esteroideo.
17. La composición farmacéutica del párrafo 16, en la que el agente antiinflamatorio esteroideo es dexametasona o betametasona.
18. La composición farmacéutica del párrafo 4, en la que el agente que potencia la acumulación intracelular de NADH + H⁺ es un polialcohol.
- 20 19. La composición farmacéutica del párrafo 18, en la que el polialcohol está seleccionado del grupo que consiste en xilitol, manitol, sorbitol, arabinol e iditol.
20. La composición farmacéutica del párrafo 19, en la que el polialcohol es xilitol.
21. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 20, en la que el bloqueante de H₂ está seleccionado del grupo que consiste en cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina.
- 25 22. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 21, en la que la composición comprende además un retinoide.
23. La composición farmacéutica del párrafo 22, en la que el retinoides es ácido todo-trans-retinoico (ATRA).
24. La composición farmacéutica del párrafo 3, en la que el inhibidor de NFκB es sulfasalazina o rapamicina.
- 30 25. Una formulación que consiste en una suspensión o solución acuosa que comprende la composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 24.
26. Una formulación que consiste en una suspensión oleosa que comprende la composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1 a 24.
27. Una formulación de uno cualquiera de los párrafos 25 o 26 para administración oral.
28. Una formulación de uno cualquiera de los párrafos 25 a 27 que además comprende un agente aromatizante.
- 35 29. La formulación del párrafo 25, en la que al menos parte de los constituyentes de dicha suspensión o solución acuosa se suministran en forma desecada y se reconstituyen en una suspensión o solución acuosa antes de la administración oral.
30. Una formulación de uno cualquiera de los párrafos 25 a 29, en la que la sulfasalazina se disuelve usando sales de carbonato.
- 40 31. La formulación del párrafo 30, en la que la sal de carbonato está seleccionado de carbonato sódico o bicarbonato sódico.
32. Un kit que comprende:
- 45 un primer recipiente que comprende una composición de uno cualquiera de los párrafos 1-24;
- un segundo recipiente que comprende una composición de uno cualquiera de los párrafos 1-24;
- e instrucciones de administración.
33. Un kit de acuerdo con el párrafo 32, en el que dichas instrucciones son para la administración del primer

recipiente en días no consecutivos y la administración del segundo recipiente a diario.

34. Un procedimiento de inhibición del cáncer en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-24.

5 35. Un procedimiento de inhibición del cáncer en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una formulación de uno cualquiera de los párrafos 25-31.

36. El procedimiento de los párrafos 34-35, en el que el cáncer es un tumor sólido o metástasis tumoral.

10 37. El procedimiento de uno cualquiera de los párrafos 34 a 36, en el que el cáncer está seleccionado del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cánceres pancreáticos, cánceres de colon, cáncer de próstata, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, leucemias mieloides, cáncer folicular tiroideo, síndrome mielodisplásico, tumores de origen mesenquimatoso, melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, gliomas, glioblastoma, tumor benigno de la piel, carcinoma de mama, carcinoma renal, carcinoma de ovarios, carcinoma de vejiga y carcinoma epidérmico.

38. El procedimiento de los párrafos 34-47, en el que dicha administración comprende administración tópica, transdérmica, oral, nasal, rectal, vaginal, parenteral (incluyendo intrasinoval, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa o intraperitoneal).

15 39. El procedimiento de los párrafos 34-38, en el que el mamífero está seleccionado del grupo que consiste en un ser humano, un gato, un perro y un caballo.

40. Un sistema para el tratamiento o prevención del cáncer, que comprende múltiples recipientes, comprendiendo cada recipiente una composición de uno cualquiera de los párrafos 1-24 para administrar un día programado, comprendiendo el sistema suficientes recipientes para al menos un día de tratamiento.

20 41. El sistema del párrafo 40, en el que el sistema comprende suficientes recipientes para al menos 7 días de tratamiento.

42. El sistema del párrafo 40, en el que la composición se formula para administración oral.

43. Un sistema para tratar el cáncer, que comprende:

un primer recipiente que comprende 25-100 ml de solución acuosa de 0-60 % de xilitol, que comprende:

Ciclofosfamida	200-600 mg
Diclofenaco	100-300 mg
Levamisol	0-200 mg
Cimetidina	400-2.000 mg
Sulfasalazina	100-1.000 mg o rapamicina 1-10 mg

25

y

un segundo recipiente que comprende 25-100 ml de solución acuosa de 0-60 % de xilitol, que comprende:

Levamisol	100-500 mg
Cimetidina	400-2.000 mg
Sulfasalazina	500-4.000 mg o rapamicina 1-10 mg

30 44. El sistema del párrafo 43, que además comprende instrucciones para administrar el primer recipiente dos veces a la semana los días 1, y 4 de un ciclo de tratamiento semanal y administrar el segundo recipiente cinco veces a la semana los días 2, 3, 5, 6 y 7 de un ciclo de tratamiento semanal.

45. Un sistema para tratar el cáncer, que comprende:

un primer recipiente que comprende 25-100 ml de solución acuosa de 0-60 % de xilitol, que comprende:

Ciclofosfamida	200-600 mg
Diclofenaco	100-300 mg
Cimetidina	200-2.000 mg
Sulfasalazina	100-1.000 mg o rapamicina 1-10 mg

y

un segundo recipiente que comprende 25-100 ml de solución acuosa de 0-60 % de xilitol, que comprende:

Cimetidina	200-2.000 mg
Sulfasalazina	300-4.000 mg o rapamicina 1-10 mg

5 46. El sistema del párrafo 45, que además comprende instrucciones para administrar el primer recipiente dos veces a la semana los días 1, y 4 de un ciclo de tratamiento semanal y administrar el segundo recipiente cinco veces a la semana los días 2, 3, 5, 6 y 7 de un ciclo de tratamiento semanal.

47. Un sistema para tratar el cáncer, que comprende:

un primer recipiente que comprende 25-100 ml de solución acuosa de 0-60 % de xilitol, que comprende:

Ciclofosfamida	200-600 mg
Diclofenaco	100-300 mg
Cimetidina	4200-2.000 mg
ATRA	10-100 mg; y

un segundo recipiente que comprende 25-100 ml de solución acuosa de 0-60 % de xilitol, que comprende:

Cimetidina	4200-2.000 mg
ATRA	10-100 mg; y

10 48. El sistema del párrafo 47, que además comprende instrucciones para administrar el primer recipiente dos veces a la semana los días 1, y 4 de un ciclo de tratamiento semanal y administrar el segundo recipiente cinco veces a la semana los días 2, 3, 5, 6 y 7 de un ciclo de tratamiento semanal.

49. Un sistema para tratar el cáncer, que comprende:

15 un recipiente que comprende al menos un agente antiinflamatorio, un agente citotóxico, un bloqueante de H2, opcionalmente un inhibidor de NFkB, un retinoide, una quinona redox, un polialcohol y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

un recipiente que comprende un bloqueante de H2, opcionalmente, levamisol, un inhibidor de NFkB, un retinoide, una quinona redox, un polialcohol, un inhibidor de factores de crecimiento pronagiogénicos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición farmacéutica que comprende un bloqueante de H₂, al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente citotóxico, opcionalmente levamisol, opcionalmente un inhibidor de NFκB, opcionalmente al menos un agente que potencia la acumulación intracelular de NADH + H⁺, opcionalmente un inhibidor de una matriz metaloproteínasa, opcionalmente un inhibidor de un factor de crecimiento proangiogénico, opcionalmente una quinona redox, opcionalmente un retinoide y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la quinona redox es vitamina K₃.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que la vitamina K₃ está seleccionada de un grupo que consiste en menadiona y bisulfito sódico de menadiona.
- 10 4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el agente citotóxico está seleccionado del grupo que consiste en: ciclofosfamida, ifosfamida, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, vincristina, doxorubicina, daunorubicina, clorambucilo, carmustina, vinblastina, metotrexato, mitoxantrona y paclitaxel o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el agente antiinflamatorio no esteroideo está seleccionado de un grupo que consiste en inhibidores de la COX-1 y de la COX-2.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el agente antiinflamatorio no esteroideo está seleccionado de un grupo que consiste en diclofenaco, piroxicam e indometacina.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el agente que potencia la acumulación intracelular de NADH + H⁺ es un polialcohol.
- 20 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que el polialcohol está seleccionado del grupo que consiste en xilitol, manitol, sorbitol, arabinol e iditol.
9. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que el bloqueante de H₂ está seleccionado del grupo que consiste en cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el retinoide es ácido todo-trans-retinoico (ATRA).
- 25 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el inhibidor de NFκB es sulfasalazina o rapamicina.
12. Una formulación que consiste en una suspensión oleosa o una suspensión o solución acuosa que comprende la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 30 13. Un kit que comprende una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, un primero y un segundo recipiente, e instrucciones para la administración de la composición farmacéutica mediante el kit, en el que el primer recipiente comprende al menos un componente de la composición farmacéutica y el segundo recipiente comprende al menos un componente de la composición farmacéutica, y los componentes de la composición farmacéutica en el primer recipiente y el segundo recipiente pueden ser los mismos o no ser los mismos.
- 35 14. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o la formulación de acuerdo con la reivindicación 12 o el kit de acuerdo con la reivindicación 13, para su uso en un procedimiento de inhibir el cáncer en un mamífero, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o la formulación de acuerdo con la reivindicación 12.