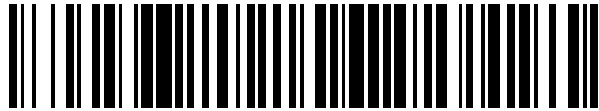


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 475**

51 Int. Cl.:

G01N 33/574 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2011 PCT/US2011/032762**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2011 WO11130689**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2011 E 11769710 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2558866**

54 Título: **Potenciación de la actividad anticáncer por terapia de combinación con inhibidores de la vía BER**

30 Prioridad:
15.04.2010 US 324658 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2017

73 Titular/es:
**TRACON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
8910 University Center Lane, Suite 700
San Diego, CA 92122, US**

72 Inventor/es:
THEUER, CHARLES

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones:

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

ES 2 602 475 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

Potenciación de la actividad anticáncer por terapia de combinación con inhibidores de la vía BER

Campo de la invención

5 La descripción se refiere generalmente a composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento de ciertos cánceres. Se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas y métodos para tratar el cáncer en los que la actividad citotóxica de un agente anticáncer o terapia de radiación se potencian por la combinación con inhibidores de la vía de reparación de escisión de bases (BER), tales como metoxiamina e inhibidores de la PARP.

Antecedentes de la invención

10 El cáncer es un problema mundial. Como tal, encontrar composiciones y métodos para el tratamiento del cáncer es de vital interés. El tratamiento del cáncer se divide en tres categorías generales: quimioterapia, terapia de radiación, y cirugía. Frecuentemente, las terapias se combinan dado que una combinación de terapias a menudo incrementa la probabilidad de que sea erradicado el cáncer comparado con las estrategias de tratamiento que utilizan una sola terapia. Lo más típicamente, la escisión quirúrgica de grandes masas tumorales va seguida de quimioterapia y/o terapia de radiación.

15 Los agentes anticáncer quimioterapéuticos funcionan de varios modos. Por ejemplo, los agentes anticáncer funcionan interfiriendo con la progresión del ciclo celular o generando roturas de la cadena de ADN. Si la célula cancerosa no es capaz de superar el bloqueo del ciclo celular o la lesión celular, la célula morirá a menudo vía mecanismos apoptóticos. Sin embargo, en ciertos casos las células cancerosas desarrollan resistencia a agentes anticáncer, lo que da como resultado la extensión renovada del cáncer y/o el requerimiento de más altas dosis del agente anticáncer, que en algunos casos es tóxico para el paciente.

20 El melanoma, el más fatal cáncer de piel, ha incrementado su incidencia en 15 veces en los últimos 40 años; la más alta velocidad de incremento de cualquier tumor maligno humano. Esta enfermedad se metastatiza rápidamente y es muy resistente a la quimioterapia. La temozolomida (TMZ) es una parte importante de los regímenes de tratamiento para melanoma metastásico avanzado. Sin embargo, la resistencia a los fármacos da como resultado a menudo el fallo del tratamiento. Un factor principal de la resistencia es la presencia de elaborados mecanismos de reparación de ADN. El documento US2002/0198264 describe que la temozolomida (TMZ) y la metoxiamina se pueden usar como tratamiento para ciertos tumores que son resistentes al tratamiento con TMZ solo. Describe adicionalmente que se puede usar TMZ y un inhibidor de la PARP como tratamiento para ciertos tumores que son resistentes al tratamiento con TMZ solo.

30 Sumario

La presente invención proporciona a) metoxiamina; b) veliparib; y c) temozolomida; para uso simultáneo, separado o secuencial para tratar el cáncer, en la que la metoxiamina y veliparib potencian la actividad citotóxica de la temozolomida.

35 Se describen aquí nuevas composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento que sinérgicamente potencian la citotoxicidad de un agente anticáncer o terapia de radiación combinando el agente anticáncer o terapia de radiación con por lo menos dos inhibidores de la vía de reparación de escisión de bases (BER), tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP.

40 Se describe aquí una composición farmacéutica que comprende (a) un agente anticáncer seleccionado del grupo que consiste de un agente alquilante y un antimetabolito, (b) metoxiamina (como un primer inhibidor de la vía de reparación de escisión de bases (BER)) y (c) un inhibidor de la PARP (como un segundo inhibidor de la vía BER), en la que la metoxiamina y el inhibidor de la PARP potencian la actividad citotóxica del agente anticáncer. En algunos casos, la metoxiamina y el inhibidor de la PARP potencian sinérgicamente la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer.

45 En algunos casos, el agente alquilante se selecciona del grupo que consiste en ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, clormetina (mustina), ifosfamida, trofosfamida, prednimustina, bendamustina, busulfan, treosulfan, mannosulfan, tiotepa, triazicuona, carbocina, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, fotemustina, nimustina, ranimustina, etoglúcido, mitobronitol, pipobroman, temozolomida (TMZ) y dacarbazina. En casos específicos, el agente alquilante es TMZ o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, el antimetabolito se selecciona del grupo que consiste en metotrexato, ralitrexed, pemetrexed, pralatrexato, mercaptopurina, azatioprina, tioguanina, clabridina, fludarabina, clofarabina, nelarabina, pentostatina, citarabina, fluorouracilo, floxuridina, tegafur, carmofur, gemcitabina, capecitabina, azacitidina, decitabina, combinaciones de fluorouracilo y combinaciones de tegafur. En casos específicos, el antimetabolito es pemetrexed o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

55 En algunos casos, el inhibidor de la PARP se selecciona del grupo que consiste en 4-yodo-3-nitrobenzamida, olaparib (AZD-2281; KU0059436), iniparib (BSI-201), veliparib (ABT-888), AG-014.699, CEP9722, MK4827, INO-

1001, E7016, AZD2461, LT-673, PD128763, y 3-aminobenzamida. En casos específicos, el inhibidor de la PARP es ABT-888.

5 Se describe aquí un método para tratar el cáncer, comprendiendo dicho método administrar a un individuo que lo necesite (a) un agente anticáncer seleccionado del grupo que consiste en un agente alquilante y un antimetabolito, (b) metoxiamina (como un primer inhibidor de la vía BER), y (c) un inhibidor de la PARP (como un segundo inhibidor de la vía BER), en el que la metoxiamina y el inhibidor de la PARP potencian la actividad citotóxica del agente anticáncer. En algunos casos, la metoxiamina y el inhibidor de la PARP potencian sinérgicamente la actividad citotóxica del agente anticáncer.

10 En algunos casos, el agente alquilante se selecciona del grupo que consiste en ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, clormetina (mustina), ifosfamida, trofosfamida, prednimustina, bendamustina, busulfan, treosulfan, mannosulfan, tiotepa, triaziquona, carbocina, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, fotemustina, nimustina, ranimustina, etoglúcido, mitobronitol, pipobroman, TMZ, dacarbazina. En casos específicos, el agente alquilante es TMZ, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. En ciertos casos, el antimetabolito se selecciona del grupo que consiste en metotrexato, ralitrexed, pemetrexed, pralatrexato, mercaptopurina, azatioprina, tioguanina, clabridina, fludarabina, clofarabina, nelarabina, pentostatina, citarabina, fluorouracilo, floxuridina, tegafur, carmofur, gemcitabina, capecitabina, azacitidina, decitabina, combinaciones de fluorouracilo, combinaciones de tegafur. En casos específicos, el antimetabolito es pemetrexed, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

15 En algunos casos, el inhibidor de la PARP se selecciona del grupo que consiste en 4-yodo-3-nitrobenzamida, olaparib (AZD-2281; KU0059436), iniparib (BSI-201), veliparib (ABT-888), AG-014699, CEP9722, MK4827, INO-1001, E7016, AZD2461, LT-673, PD128763, y 3-aminobenzamida. En casos específicos, dicho inhibidor de la PARP es ABT-888.

20 En ciertos casos, el cáncer es cáncer cerebral, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon y de recto, glioblastoma multiforme, cáncer hepatocelular, cáncer de riñón (renal), leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, mesotelioma, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de piel (no melanoma), cáncer de tiroides. En algunos casos, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma, cáncer cerebral, glioblastoma multiforme, cáncer de piel o melanoma. En realizaciones específicas, el cáncer es melanoma.

25 En algunos casos, el agente anticáncer, la metoxiamina, y el inhibidor de la PARP se administran oralmente, intravenosamente, intraperitonealmente, directamente por inyección a un tumor, tópicamente, o una de sus combinaciones. En algunos casos, el agente anticáncer, la metoxiamina, y el inhibidor de la PARP se administran en forma de una formulación de combinación. En algunos casos el agente anticáncer, la metoxiamina, y el inhibidor de la PARP se administran en forma de formulaciones individuales. En ciertos casos, el agente anticáncer y la metoxiamina, el agente anticáncer y el inhibidor de la PARP, o la metoxiamina y el inhibidor de la PARP se administran en forma de una formulación de combinación. En algunos casos, las formulaciones se administran de forma secuencial. En otros casos, las formulaciones se administran de forma simultánea.

30 En ciertos casos, la temozolomida se administra en dosis de alrededor de 5 mg/m² por día, 10 mg/m² por día, 25 mg/m² por día, alrededor de 50 mg/m² por día, alrededor de 75 mg/m² por día, alrededor de 100 mg/m² por día, alrededor de 125 mg/m² por día, alrededor de 150 mg/m² por día, alrededor de 175 mg/m² por día, alrededor de 200 mg/m² por día, alrededor de 225 mg/m² por día, o alrededor de 250 mg/m² por día. En casos específicos, la temozolomida se administra en dosis de alrededor de 25 mg/m² por día a alrededor de 200 mg/m² por día. En algunos casos, el pemetrexed se administra en dosis de alrededor de 100 mg/m² por día, alrededor de 125 mg/m² por día, alrededor de 150 mg/m² por día, alrededor de 175 mg/m² por día, alrededor de 200 mg/m² por día, alrededor de 225 mg/m² por día, alrededor de 250 mg/m² por día, alrededor de 275 mg/m² por día, alrededor de 300 mg/m² por día, alrededor de 325 mg/m² por día, alrededor de 350 mg/m² por día, alrededor de 375 mg/m² por día, alrededor de 400 mg/m² por día, alrededor de 425 mg/m² por día, alrededor de 450 mg/m² por día, alrededor de 475 mg/m² por día, alrededor de 500 mg/m² por día, alrededor de 525 mg/m² por día, alrededor de 550 mg/m² por día, alrededor de 600 mg/m² por día, o alrededor de 650 mg/m² por día. En casos específicos, se administra pemetrexed en dosis de alrededor de 200 mg/m² por día a alrededor de 500 mg/m² por día. En ciertos casos, se administra metoxiamina en dosis de alrededor de 1 mg/m² por día, alrededor de 2 mg/m² por día, alrededor de 5 mg/m² por día, alrededor de 10 mg/m² por día, alrededor de 15 mg/m² por día, alrededor de 20 mg/m² por día, alrededor de 25 mg/m² por día, alrededor de 30 mg/m² por día, alrededor de 35 mg/m² por día, alrededor de 40 mg/m² por día, alrededor de 45 mg/m² por día, alrededor de 50 mg/m² por día, alrededor de 55 mg/m² por día, alrededor de 60 mg/m² por día, alrededor de 70 mg/m² por día, alrededor de 80 mg/m² por día, alrededor de 90 mg/m² por día, alrededor de 100 mg/m² por día. En casos específicos, se administra metoxiamina en dosis de alrededor de 5 mg/m² por día a alrededor de 100 mg/m² por día. En algunos casos, el inhibidor de la PARP se administra en dosis de alrededor de 1 mg/kg por día, alrededor de 2 mg/kg por día, alrededor de 5 mg/kg por día, alrededor de 10 mg/kg por día, alrededor de 15 mg/kg por día, alrededor de 20 mg/kg por día, alrededor de 25 mg/kg por día, alrededor de 30 mg/kg por día, alrededor de 35 mg/kg por día, alrededor de 40 mg/kg por día, alrededor de 45 mg/kg por día, alrededor de 50 mg/kg por día, alrededor de 60 mg/kg por día, alrededor de 70 mg/kg por día, alrededor de 80 mg/kg por día, alrededor de 90 mg/kg por día, alrededor de 100 mg/kg por día, alrededor de 125 mg/kg por día, alrededor de 150 mg/kg por día,

alrededor de 175 mg/kg por día, alrededor de 200 mg/kg por día, alrededor de 250 mg/kg por día, o alrededor de 300 mg/kg por día.

5 Se describe aquí un método para tratar el cáncer, comprendiendo dicho método administrar a un individuo que lo necesite, (a) terapia de radiación, (b) metoxiamina (como un primer inhibidor de la vía BER), y (c) un inhibidor de la PAPR (como un segundo inhibidor de la vía BER), en el que el metoxiamina y el inhibidor de la PARP potencian la efectividad de la terapia de radiación. En algunos casos, la metoxiamina y el inhibidor de la PARP potencian sinérgicamente la actividad citotóxica de la terapia de radiación.

10 En ciertos casos, el inhibidor de la PARP se selecciona del grupo que consiste en 4-yodo-3-nitrobenzamida, olaparib (AZD-2281; KU0059436), iniparib (BSI-201), veliparib (ABT-888), AG-014699, CEP9722, MK4827, INO-1001, E7016, AZD2461, LT-673, PD 128763, y 3-aminobenzamida. En casos específicos, dicho inhibidor de la PARP es ABT-888.

15 En ciertos casos, el cáncer es cáncer cerebral, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon y de recto, glioblastoma multiforme, cáncer hepatocelular, cáncer de riñón (renal), leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, mesotelioma, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de piel (no melanoma), cáncer de tiroides. En algunos casos, dicho cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma, cáncer cerebral, glioblastoma multiforme, cáncer de piel o melanoma. En casos específicos, dicho cáncer es melanoma.

20 En ciertos casos, la metoxiamina y el inhibidor de la PARP se administran oralmente, intravenosamente, intraperitonealmente, directamente por inyección a un tumor, tópicamente, o una de sus combinaciones. En algunos casos, la metoxiamina y el inhibidor de la PARP se administran en forma de una formulación de combinación. En ciertos casos, la metoxiamina y el inhibidor de la PARP se administran en forma de formulaciones individuales. En algunos casos, la terapia de radiación y las formulaciones se administran de forma secuencial. En otros casos, la terapia de radiación y las formulaciones se administran simultáneamente.

25 En ciertos casos, se administra metoxiamina en dosis de alrededor de 1 mg/m² por día, alrededor de 2 mg/m² por día, alrededor de 5 mg/m² por día, alrededor de 10 mg/m² por día, alrededor de 15 mg/m² por día, alrededor de 20 mg/m² por día, alrededor de 25 mg/m² por día, alrededor de 30 mg/m² por día, alrededor de 35 mg/m² por día, alrededor de 40 mg/m² por día, alrededor de 45 mg/m² por día, alrededor de 50 mg/m² por día, alrededor de 55 mg/m² por día, alrededor de 60 mg/m² por día, alrededor de 70 mg/m² por día, alrededor de 80 mg/m², alrededor de 90 mg/m², alrededor de 100 mg/m². En casos específicos, se administra metoxiamina en dosis de alrededor de 5 mg/m² por día a alrededor de 100 mg/m² por día. En algunos casos, se administra inhibidor de la PARP en dosis de alrededor de 1 mg/kg por día, alrededor de 2 mg/kg por día, alrededor de 5 mg/kg por día, alrededor de 10 mg/kg por día, alrededor de 15 mg/kg por día, alrededor de 20 mg/kg por día, alrededor de 25 mg/kg por día, alrededor de 30 mg/kg por día, alrededor de 35 mg/kg por día, alrededor de 40 mg/kg por día, alrededor de 45 mg/kg por día, alrededor de 50 mg/kg por día, alrededor de 60 mg/kg por día, alrededor de 70 mg/kg por día, alrededor de 80 mg/kg por día, alrededor de 90 mg/kg por día, alrededor de 100 mg/kg por día, alrededor de 125 mg/kg por día, alrededor de 150 mg/kg por día, alrededor de 175 mg/kg por día, alrededor de 200 mg/kg por día, alrededor de 250 mg/kg por día, o alrededor de 300 mg/kg por día

Breve descripción de los dibujos

40 La presente invención se describe en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá un mejor entendimiento de las características y ventajas de los casos descritos aquí por referencia a la siguiente descripción detallada que describe casos ilustrativos, en la que se utilizan los principios de los casos, y los dibujos adjuntos.

La figura 1 ilustra la potenciación de la muerte celular combinando un inhibidor de la PARP (ATB-888) con temozolomida (TMZ) y metoxiamina (MX) en células de melanoma A375.

45 La figura 2 ilustra la potenciación de la muerte celular combinando un inhibidor de la PARP (ATB-888) con temozolomida (TMZ) y metoxiamina (MX) en células de melanoma WM9.

Descripción detallada de la invención

50 La reparación de escisión de bases (BER) es un importante factor de resistencia a fármacos debido a la variedad de sus substratos y su capacidad para reparar rápidamente y eficientemente lesiones de ADN. La reparación de sitios abásicos [apurínicos/apirimidínicos(AP)] es una etapa crucial en BER. Se ha mostrado que en la vía BER, la reparación de un sitio AP avanza mucho más rápidamente que la reparación de una anomalía de una sola base, tal como un uracilo o una base de 8-oxoguanina. De este modo, el efecto de los sitios AP en la muerte celular es mínimo en presencia de BER eficiente. Aunque los sitios AP potencialmente actúan como sustrato de topoisomerasa II α (topo II), es evidente que la topo II no puede competir con éxito contra la maquinaria de BER para el procesamiento de las lesiones de ADN. Por lo tanto, solo cuando se interrumpe la vía BER, se vuelven tóxicos los sitios AP no reparados.

55

La topo II es una enzima esencial que juega un papel crítico en muchos procesos de ADN, incluyendo la replicación/recombinación de ADN y la segregación de cromosomas. Para llevar a cabo sus importantes funciones fisiológicas, la topo II altera la topología del ADN haciendo pasar una doble hélice intacta a través de una rotura transitoria de la doble cadena en el material genético. De este modo, mientras que la enzima es necesaria para la supervivencia celular, también tiene la capacidad de fragmentar el genoma. Durante la reacción de paso del ADN de doble cadena, la topo II tiene sitios de escisión preferente en el ADN. Sus dos sitios activos (restos tirosilo) se unen covalentemente a un grupo 5-fosforilo en cada cadena de ADN, formando un complejo topo II-ADN escindible. Normalmente, estos complejos de escisión están presentes en bajos niveles y pueden ser tolerados por las células. Sin embargo, las condiciones que incrementan significativamente la concentración fisiológica de este complejo de escisión convertirá este proceso fisiológico en una toxicidad letal. Muchas lesiones de ADN, tales como los sitios abásicos [sitios apurínicos/pirimidínicos (AP)], cortes, o aductos menores, actúan como substratos de topo II, de cuyos sitios AP parecen ser los más activos. Cuando los sitios AP están situados dentro de los sitios de escisión de topo II, estimulan notablemente la fragmentación de ADN mediada por topo II. Por lo tanto, los sitios AP son potencialmente letales.

Los sitios AP son el daño más común inducido por los agentes terapéuticos alquilantes y se forman como una consecuencia de la retirada de bases por N-glicosilas de ADN. Por ejemplo, el agente anticáncer temozolomida (TMZ) forma aductos de ADN con O⁶-metilguanidina, N⁷-metilguanidina, y N³-metiladenina. Estas lesiones de ADN se reparan por lo menos por dos mecanismos. Primero, por ejemplo, el aducto de ADN y O⁶-metilguanidina, una lesión citotóxica y genotóxica, se repara por la O⁶-metilguanidina ADN-metiltransferasa. De este modo la O⁶-metilguanidina ADN-metiltransferasa es el mecanismo principal de resistencia a los agentes alquilantes. Segundo, los aductos de ADN de N⁷-metilguanidina, y N³-metiladenina se reparan por BER por medio de la retirada de estas bases inapropiadas por glicosilas de ADN, generando sitios AP en la doble cadena de ADN. Los sitios AP, los intermediarios tóxicos de BER, son subsecuentemente reconocidos por las endonucleasas de AP que cortan la cadena principal de fosfodiéster inmediatamente 5' de la lesión, dejando atrás una rotura de la cadena con un grupo 3-hidroxilo normal y un término 5-abásico anormal. La BER de "vía corta" avanza con la ADN polimerasa retirando el resto 5-abásico vía su actividad de 5-desoxirribosa-fosfodiesterasa y llenando el hueco de un solo nucleótido. Para completar el proceso, la ADN ligasa I o un complejo de XRCC1 y ligasa III sella el corte. La vía BER celular es rápida y eficiente, contribuyendo de este modo a la resistencia al efecto de muerte terapéutica de la TMZ.

Metoxiamina como inhibidor de la BER

El papel de la reparación de escisión de bases (BER) al conferir resistencia a TMZ ha sido explorado en una terapia combinada atacando la BER con metoxiamina (MX), un ligante del sitio AP e inhibidor de la BER. La MX se une a sitios AP abásicos e interrumpe la vía BER. La MX anteriormente se ha estudiado como un modulador estructural de los sitios AP que mejora el efecto terapéutico de los agentes alquilantes, tales como TMZ, por medio de su capacidad para bloquear la reparación de los sitios AP formados por TMZ. La MX se une covalentemente a los sitios AP para formar sitios AP unidos a metoxiamina (MX-AP), que son sitios AP modificados estructuralmente. Estos sitios MX-AP son resistentes al reconocimiento y reparación por AP endonucleasa, y la persistencia de las lesiones conducen a la muerte celular. La potenciación de la TMZ por metoxiamina ha sido validada en diferentes tipos de tumores in vitro y en modelos de xenoinjerto. La potenciación de la TMZ por MX está acompañada por una notable inducción de roturas de la cadena de ADN.

El bloqueo de la BER por MX mejora la eficacia terapéutica de los agentes alquilantes y antimetabolitos. En los estudios de xenoinjerto, la MX mejoraba de manera eficiente el efecto antitumoral de la TMZ en varias líneas celulares de cáncer de colon independientemente del estado genético. En comparación con la TMZ sola, la combinación de TMZ y MX no tenía toxicidad aditiva demostrable en ratones desnudos que llevan xenoinjertos de tumores humanos. La inhibición del crecimiento tumoral se asoció a la muerte apoptótica y aberraciones cromosómicas en tumores de xenoinjerto después de que los ratones recibieron tratamiento con TMZ y MX. En ciertos casos, los sitios de MX-AP se considera que son las lesiones principales producidas por la combinación de TMZ y MX y son responsables de la inducción de roturas del ADN actuando como substratos para la topo II, con roturas de la doble cadena de ADN mediadas por topo II que a continuación conducen a la muerte celular.

La BER es un sistema bioquímico celular altamente coordinado esencial para la supervivencia celular. Sin embargo, en algunos casos, la variabilidad de expresión de proteínas BER afecta a la dinámica de la vía de reparación o cambia la velocidad de reparación que determina la sensibilidad celular a la citotoxicidad ejercida por agentes alquilantes como TMZ. Las proteínas BER se expresan coordinada y diferencialmente en líneas celulares de melanoma y, por ejemplo, son más altas en A375 y mucho más bajas en células WM164. Cuando estas células se trataron con la combinación de TMZ y MX, la MX potenció eficientemente la citotoxicidad de la TMZ en alrededor de 3 veces en la A375, pero no logró mejorar significativamente el efecto letal de la TMZ en células WM164. Se observaron resultados similares en el modelo de xenoinjerto ya que no se observó ninguna mejora significativa de la actividad antitumoral de la TMZ con MX en ratones portadores de xenoinjertos de melanoma WM164. En algunos casos, el fracaso de la potenciación de la TMZ por MX en células WM164 está relacionado con la baja actividad de las proteínas BER, en particular los bajos niveles de metilpurina-ADN glicosilasa. Esta deficiencia de proteínas BER disminuye la formación de sitios AP, las dianas de la acción de MX, y por lo tanto reduce el efecto de potenciación de MX cuando se dosifica con TMZ.

Inhibidores de la PARP

Otra proteína implicada en procesos celulares relacionados con la reparación del ADN por medio de la BER y la muerte celular programada es la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP). La PARP es un sensor de cortes de ADN que señala la presencia de daño en el ADN y facilita la reparación del ADN. La polimerasa cataliza la adición de unidades de ADP-ribosa al ADN, histonas, y diversas enzimas de reparación del ADN, que afecta a procesos celulares tan diversos como replicación, transcripción, diferenciación, regulación de genes, degradación de proteínas, y mantenimiento del huso.

El incremento de la actividad de la PARP es uno de los mecanismos por los que las células tumorales evitan la apoptosis causada por agentes que dañan el ADN. La PARP es esencial para la reparación de roturas de ADN de cadena sencilla (SSB) por medio de las vías de reparación de escisión de bases (BER). La inhibición de la PARP sensibiliza las células tumorales a la terapia citotóxica (por ejemplo TMZ, platinos, inhibidores de la topoisomerasa I, radiación), que inducen daños en el ADN que normalmente serían reparados por medio del sistema BER. La inhibición de la PARP inhibe la BER con la acumulación de un gran número de roturas de la cadena de ADN sin reparar.

15 Terapia de combinación

Se describen aquí composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento que potencian sinérgicamente la efectividad de la terapia anticáncer mediante la combinación de la terapia anticáncer con por lo menos dos inhibidores de la vía de reparación de escisión de bases (BER). En ciertos casos, los inhibidores de la vía BER tienen un modo de acción diferente. En algunos casos, los inhibidores de la vía BER se unen a sitios AP abásicos y bloquean la BER (ligantes del sitio AP). En ciertos casos, los inhibidores de la vía BER son inhibidores de la PARP. En algunos casos, la terapia anticáncer se combina con dos inhibidores de la vía BER con un modo de acción diferente. En ciertos casos, la terapia anticáncer se combina con un inhibidor de la vía BER, que es un ligante del sitio AP, y un inhibidor de la vía BER, que es un inhibidor de la PARP. En algunos casos, el inhibidor de la vía BER es el ligante del sitio AP metoxiamina (MX). En algunos casos, el inhibidor de la PARP se selecciona del grupo que consiste en, pero no está limitado a, 4-yodo-3-nitrobenzamida, olaparib (AZD-2281; KU0059436), iniparib (BSI-201), veliparib (ABT-888), AG-014699, CEP9722, MK4827, INO-1001, E7016, AZD2461, LT-673, PD128763, y 3-aminobenzamida. En casos específicos, el inhibidor de la PARP es ABT-888.

En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende terapia anticáncer, metoxiamina, y un inhibidor de la PARP, potencia la actividad citotóxica de dicha terapia anticáncer. En ciertos casos, una composición farmacéutica que comprende terapia anticáncer, metoxiamina y ABT-888 potencia la actividad citotóxica de dicha terapia anticáncer.

En algunos casos, la combinación de MX y un inhibidor de la PARP potencia el efecto anti-tumor citotóxico de la terapia anticáncer por medio de la inhibición dual de la BER. En ciertos casos, la combinación de MX y un inhibidor de la PARP potencia sinérgicamente el efecto anti-tumor citotóxico de la terapia anticáncer. Sinérgicamente significa que la potenciación resultante de la citotoxicidad de la terapia anticáncer es mayor que solo añadir el efecto potenciador que la BER individual tiene sobre la terapia anticáncer.

En algunos casos, los agentes potenciadores son compuestos quimioterapéuticos que por sí mismos no tienen o tienen solamente actividad anticáncer muy limitada, pero que interfieren con los mecanismos de reparación del ADN. En ciertos casos, si la terapia anticáncer se usa en conjunto con uno o más agentes potenciadores, la dosis de cualquier fármaco solo (por ejemplo, agente anticáncer quimioterapéutico) o terapia (por ejemplo, terapia de radiación) se puede rebajar. En algunos casos, esto es beneficioso para el paciente dado que usar niveles más bajos de agentes anticáncer quimioterapéuticos o de terapia de radiación es generalmente más seguro para el paciente. En ciertos casos, las células cancerosas son menos propensas a generar resistencia a la combinación de tratamientos de lo que lo son a una sola forma de tratamiento.

En algunos casos, la terapia anticáncer se divide en tres categorías principales: cirugía, terapia de radiación y quimioterapia con agentes anticáncer. En ciertos casos, estas terapias se combinan para aumentar la probabilidad de éxito de la terapia y disminuir la probabilidad de que el cáncer desarrolle resistencia a la terapia anticáncer.

Están disponibles un gran número de agentes anticáncer quimioterapéuticos, que se han clasificado en diferentes clases. En algunos casos, la terapia anticáncer comprende agentes anticáncer quimioterapéuticos. Los ejemplos de agentes anticáncer quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de plantas y otros productos naturales, antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas, y otros agentes antineoplásicos.

En algunos casos, la terapia anticáncer comprende la terapia con agentes alquilantes quimioterapéuticos. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen las mostazas de nitrógeno, alquilsulfonatos, etileniminas, nitrosoureas, epóxidos, y otros agentes alquilantes.

En ciertos casos, la terapia anticáncer comprende la terapia con un agente alquilante de mostaza nitrogenada. Los ejemplos de agentes alquilantes de mostaza nitrogenada incluyen ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, clormetina

(mustina), ifosfamida, trofosfamida, prednimustina, bendamustina. En algunos casos, la terapia anticáncer comprende la terapia con un alquil sulfonato. Los ejemplos de agentes alquilantes alquil sulfonatos incluyen busulfan, treosulfan, mannosulfan. En ciertos casos la terapia anticáncer incluye el tratamiento con un agente alquilante de etilenimina. Los ejemplos de agentes alquilantes de etilenimina incluyen tiotepa, triaziquona, carboquona. En algunos casos, la terapia anticáncer incluye el tratamiento con un agente alquilante de nitrosourea. Los ejemplos de agentes alquilantes de nitrosourea incluyen carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, fotemustina, nimustina, ranimustina. En ciertos casos la terapia anticáncer incluye el tratamiento con un agente alquilante de epóxido. Los ejemplos de agentes alquilantes de epóxido incluyen etoglúcido. En ciertos casos la terapia anticáncer incluye terapia con otros agentes alquilantes. Los ejemplos de otros agentes alquilantes incluyen mitobronitol, pipobroman, temozolomida (TMZ), dacarbazina. Un ejemplo adicional de otros agentes alquilantes incluye uramustina, procarbazona, altretamina, mitozolomida.

En algunos casos, la terapia anticáncer comprende la terapia con antimetabolitos quimioterapéuticos. Los ejemplos de antimetabolitos incluyen análogos de ácido fólico, análogos de purina y análogos de pirimidina.

En ciertos casos, la terapia anticáncer comprende la terapia con un antimetabolito análogo del ácido fólico. Los ejemplos de antimetabolitos análogos del ácido fólico incluyen metotrexato, ralitrexed, pemetrexed, pralatrexato. En algunos casos, la terapia anticáncer comprende la terapia con un antimetabolito análogo de purina. Los ejemplos de antimetabolitos análogos de la purina incluyen mercaptopurina, tioguanina, clabridina, fludarabina, clofarabina, nelarabina. En ciertos casos, la terapia anticáncer comprende la terapia con un antimetabolito análogo de pirimidina. Los ejemplos de antimetabolitos análogos de pirimidina incluyen citarabina, fluorouracilo, tegafur, carmofur, gemcitabina, capecitabina, azacitidina, decitabina, combinaciones de fluorouracilo, combinaciones de tegafur.

En algunos casos, la terapia anticáncer comprende la terapia con alcaloides vegetales quimioterapéuticos y otros productos naturales. Los ejemplos de alcaloides vegetales y otros productos naturales incluyen alcaloides de la vinca y análogos, derivados de podofilotoxina, derivados de colchicina, taxanos y otros alcaloides vegetales y productos naturales.

En ciertos casos, la terapia anticáncer comprende la terapia con un alcaloide de la vinca o análogo. Los ejemplos de alcaloides de la vinca y análogos incluyen vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vinflunina. En algunos casos, la terapia anticáncer comprende el tratamiento con un derivado de la podofilotoxina. Los ejemplos de derivados de podofilotoxina incluyen etopósido, tenipósido. En ciertos casos, la terapia anticáncer comprende el tratamiento con un derivado de la colchicina. Los ejemplos de derivados de colchicina incluyen demecolcina. En algunos casos, la terapia anticáncer comprende la terapia con un taxano. Los ejemplos de taxanos incluyen paclitaxel, docetaxel, paclitaxel poliglumex. En ciertos casos, la terapia anticáncer comprende la terapia con otros alcaloides vegetales y productos naturales. Los ejemplos de otros alcaloides vegetales y productos naturales incluyen trabectedina.

En algunos casos, la terapia anticáncer comprende la terapia con antibióticos citotóxicos quimioterapéuticos y sustancias relacionadas. Los ejemplos de antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas incluyen actinomicinas, antraciclinas y sustancias relacionadas, y otros antibióticos citotóxicos.

En ciertos casos, la terapia anticáncer comprende la terapia con un antibiótico citotóxico de actinomicina. Los ejemplos de antibióticos citotóxicos de actinomicina incluyen dactinomicina. En algunos casos, la terapia anticáncer comprende la terapia con un antibiótico citotóxico de antraciclina. Los ejemplos de antibióticos citotóxicos de antraciclina incluyen doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, aclarrubicina, zorubicina, idarubicina, mitoxantrona, pirarubicina, valrubicina. En ciertos casos, la terapia anticáncer comprende la terapia con otros antibióticos citotóxicos. Los ejemplos de otros antibióticos citotóxicos incluyen bleomicina, plicamicina, mitomicina, ixabepilona.

En algunos casos, la terapia anticáncer comprende la terapia con otros agentes antineoplásicos. Los ejemplos de otros agentes antineoplásicos incluyen compuestos de platino u metilhidrazinas.

En ciertos casos, la terapia anticáncer comprende la terapia con un compuesto de platino antineoplásico. Los ejemplos de compuestos de platino antineoplásicos incluyen cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino. En algunos casos, la terapia anticáncer comprende la terapia con un antineoplásico de metilhidracina. Los ejemplos de antineoplásicos de metilhidracina incluyen procarbazona.

Terapia de agente alquilante

En ciertos casos, una composición farmacéutica que comprende un agente anticáncer y dos inhibidores de la vía BER, como metoxiamina y un inhibidor de la PARP, potencia la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende un agente anticáncer alquilante y dos inhibidores de la vía BER, como metoxiamina y un inhibidor de la PARP potencia la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer alquilante. En ciertos casos, los dos inhibidores de la vía BER tienen un modo de acción diferente. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende un agente alquilante antineoplásico, un ligante del sitio AP, y un inhibidor de la PARP potencian la actividad citotóxica de dicho agente alquilante antineoplásico. En ciertos casos, una composición farmacéutica que comprende un agente anticáncer alquilante, la metoxiamina (MX) ligante del sitio

AP, y un inhibidor de la PARP potencian la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer alquilante. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende un agente anticáncer alquilante, metoxiamina, y el inhibidor de la PARP ABT-888 potencia sinérgicamente la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer alquilante. En ciertos casos, la actividad citotóxica del agente anticáncer alquilante se potencia sinérgicamente por los dos inhibidores de la vía BER. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende un agente alquilante anticáncer, un ligante del sitio AP, y un inhibidor de la PARP potencia sinérgicamente la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer alquilante. En ciertos casos, una composición farmacéutica que comprende un agente anticáncer alquilante, el ligante del sitio AP metoxiamina (MX), y un inhibidor de la PARP potencia sinérgicamente la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer alquilante. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende un agente anticáncer alquilante, la metoxiamina (MX) ligante del sitio AP, y el inhibidor de la PARP ABT-888 potencia sinérgicamente la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer alquilante.

En ciertos casos, el agente anticáncer alquilante se selecciona de, pero no está limitado a, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, clormetina, ifosfamida, trofosfamida, prednimustina, bendamustina, busulfán, treosulfano, mannosulfan, tiotepa, triaziquona, carboquona, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, fotemustina, nimustina, ranimustina, etoglúcido, mitobronitol, pipobroman, temozolomida (TMZ), dacarbazina.

En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende temozolomida (TMZ) y dos inhibidores de la vía BER, como metoxiamina y un inhibidor de la PARP, potencia la actividad citotóxica de dicha TMZ. En ciertos casos, una composición farmacéutica que comprende TMZ, metoxiamina, y un inhibidor de la PARP potencia la actividad citotóxica de dicha TMZ. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende TMZ, metoxiamina, y el inhibidor de la PARP ABT-888 potencia la actividad citotóxica de dicha TMZ. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende TMZ, metoxiamina, y un inhibidor de la PARP potencia sinérgicamente la actividad citotóxica de dicha TMZ. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende TMZ, metoxiamina, y el inhibidor de la PARP ABT-888 potencia sinérgicamente la actividad citotóxica de dicha TMZ. En ciertos casos, sinérgicamente significa que la potenciación resultante de la citotoxicidad de la terapia anticáncer es mayor que solo añadir el efecto de potenciación que tiene sobre la terapia anticáncer el inhibidor individual de la vía BER (tal como metoxiamina o un inhibidor de la PARP). En algunos casos, sinérgicamente también quiere decir que hay una significativa potenciación de la actividad citotóxica del agente anticáncer en combinación con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP), cuando no hay una potenciación significativa de la actividad citotóxica de agente anticáncer en combinación con solo un inhibidor de la vía BER individualmente.

30 Terapia de radiación

La terapia de radiación también funciona dañando el ADN de las células. El daño es causado por un haz de fotones, electrones, protones, neutrones, o iones que ioniza directa o indirectamente los átomos que constituyen la cadena de ADN. La ionización indirecta ocurre como resultado de la ionización de agua, formando radicales libres, en particular radicales hidroxilo, que a continuación dañan el ADN. En las formas más comunes de la terapia de radiación, la mayor parte del efecto de la radiación es por medio de los radicales libres. Debido a que las células tienen mecanismos para reparar de daños en el ADN, romper el ADN en ambas cadenas resulta ser la técnica más significativa para modificar las características celulares.

Las células tumorales han mostrado una sensibilidad incrementada a la radiación gamma y X en presencia de inhibidores de la PARP. La radiosensibilización por la inhibición de la PARP parece tener mayor efecto sobre las células en las fases S y G2 del ciclo celular, y las células fuera del ciclo exhiben sensibilidad mínima. Aunque la radiosensibilización se debe en parte a la inhibición de la reparación de SSB, es probable que la reparación de las roturas de la doble cadena de ADN (DSB), que es más citotóxica, también se vea afectada.

En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende dos inhibidores de la vía BER, como metoxiamina y un inhibidor de la PARP, potencia la actividad citotóxica de la terapia de radiación. En ciertos casos, los dos inhibidores de la vía BER tienen un modo de acción diferente. En algunos casos, los dos inhibidores de la vía BER son un inhibidor de la PARP y un ligante del sitio AP. En ciertos casos, una composición farmacéutica que comprende un ligante del sitio AP y un inhibidor de la PARP potencia la actividad citotóxica de la terapia de radiación. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende la metoxiamina (MX) ligante del sitio AP y un inhibidor de la PARP potencia la actividad citotóxica de la terapia de radiación. En ciertos casos, una composición farmacéutica que comprende metoxiamina y el inhibidor de la PARP ABT-888 potencia la actividad citotóxica de la terapia de radiación. En algunos casos, la actividad citotóxica de la terapia de radiación se potencia sinérgicamente por los dos inhibidores de la vía BER, tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP. En ciertos casos, una composición farmacéutica que comprende metoxiamina y el inhibidor de la PARP potencia sinérgicamente la actividad citotóxica de la terapia de radiación. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende metoxiamina y el inhibidor de la PARP ABT-888 potencia sinérgicamente la actividad citotóxica de la terapia de radiación. En ciertos casos, sinérgicamente significa que la potenciación resultante de la actividad de citotoxicidad de la terapia de radiación es mayor que simplemente añadir el efecto potenciador que el inhibidor de la vía BER individual (tal como metoxiamina o un inhibidor de la PARP) tiene sobre la terapia de radiación. En algunos casos, sinérgicamente también significa que hay una potenciación significativa de la actividad citotóxica de la terapia de radiación en combinación con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina o un inhibidor de la PARP),

cuando no hay potenciación significativa de la actividad citotóxica de la terapia de radiación en combinación con sólo un inhibidor de la vía BER individualmente.

Terapia de antimetabolitos

5 Los antimetabolitos se usan en la terapia del cáncer para interrumpir la producción de ARN y ADN e inducir la muerte celular. Muchas lesiones del ADN creadas por la quimioterapia de antimetabolitos se reparan mediante BER.

10 La reparación del ADN inducible es requerida por las células para contrarrestar los efectos perjudiciales de la exposición continua a agentes endógenos y medioambientales que dañan el ADN. La reparación de escisión de bases (BER) es responsable de tratar una amplia gama de lesiones del ADN que surgen como resultado de la inestabilidad intrínseca del ADN o de especies reactivas de origen tanto endógeno como exógeno. En la BER, la
 15 reparación de todas las lesiones se canaliza a través de la generación mediada por glicosilasas de sitiosapurínicos/apirimídicos (AP) que se resuelven como resultado de la actividad de la vía aguas abajo. La vía BER se compone de tres etapas principales: reconocimiento del daño y la escisión de la base por una ADN glicosilasa específica del daño; escisión del enlace fosfodiéster y generación de rotura de una sola cadena por AP endonucleasa (APE); adición de nucleótidos por la ADN polimerasa y ligadura del hueco por ADN ligasas. En algunos casos, la inducción de varias ADN glicosilasas es un componente de la respuesta celular al daño del ADN. En ciertos casos, la inducción de glicosilasa mejora la reparación de la lesión por medio del aumento de la escisión de bases modificadas. Sin embargo, en algunos casos, la expresión incrementada de glicosilasa también da como resultado la acumulación de sitios AP que puede conducir a roturas de la doble cadena (DSBs) o la incorporación de bases al azar durante la replicación semiconservadora. La uracilo ADN glicosilasa (UDG) es la principal ADN
 20 glicosilasa para la retirada de uracilo, que surge de la incorporación de uracilo durante la replicación o desaminación espontánea de citosina por todo el genoma.

Se mejora la UDG ARNm y proteínas en respuesta al tratamiento con antimetabolitos, como por ejemplo, fludarabina y pemetrexed. Esta inducción de UDG se acopla con las roturas de la cadena de ADN y la señalización apoptótica. El bloqueo de la metoxiamina (MX) de la BER exagera adicionalmente la respuesta al daño del ADN y potencia la
 25 citotoxicidad de los antimetabolitos y también potencia la expresión de UDG. La inducción UDG contribuye a incrementar la formación de sitios AP y de sitios AP ligados a MX. Estas lesiones actúan como substratos de alfa topoisomerasa II (topo II), que conducen a roturas de la doble cadena (DSBs) mediadas por topo II y apoptosis.

En casos específicos, el antimetabolito antifolato pemetrexed inhibe la timidilato sintetasa (TS) que provoca una reducción de los niveles de dTTP con una elevación concomitante de dUTP. En este entorno, el uracilo se incorpora de forma aberrante en el genoma, se retira por la uracilo DNA glicosilasa (UDG), y se reincorpora durante la replicación del ADN. En algunos casos, la MX inhibe la BER uniéndose y estabilizando los sitios abásicos (AP) después de la retirada por glicosilasa de bases anormales y potencia la citotoxicidad de pemetrexed en células cancerosas de pulmón, mama y colon. En ciertos casos, la MX mejora la citotoxicidad del antimetabolito fludarabina, un análogo de purina, en células de leucemia humana (Jurkat), y decitabina en células de cáncer de colon,
 30 melanoma y leucemia mielógena aguda primaria.

En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende un agente anticáncer antimetabolito y dos inhibidores de la vía BER, tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP, potencia la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer antimetabolito. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende un agente anticáncer antimetabolito, un ligante del sitio AP, y un inhibidor de la PARP potencia la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer antimetabolito. En ciertos casos, una composición farmacéutica que comprende un agente anticáncer antimetabolito, la metoxiamina ligante del sitio AP, y un inhibidor de la PARP potencia la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer antimetabolito. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende un agente anticáncer antimetabolito, metoxiamina, y el inhibidor de la PARP ABT-888 potencia la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer antimetabolito. En ciertos casos, la actividad citotóxica del agente anticáncer citotóxico antimetabolito se potencia sinérgicamente por los dos inhibidores de la vía BER, tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende un agente anticáncer antimetabolito, metoxiamina, y un inhibidor de la PARP potencia sinérgicamente la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer antimetabolito. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende un agente anticáncer antimetabolito, metoxiamina, y el inhibidor de la PARP ABT-888 potencia sinérgicamente la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer antimetabolito.
 40
 45
 50

En ciertos casos, el agente anticáncer antimetabolito se selecciona de, pero no está limitado a, metotrexato, ralitrexed, pemetrexed, pralatrexato, mercaptopurina, tioguanina, clabridina, fludarabina, clofarabina, nelarabina, citarabina, fluorouracilo, tegafur, carmofur, gemcitabina, capecitabina, azacitidina, decitabina, combinaciones de fluorouracilo y combinaciones de tegafur.

55 En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende pemetrexed y dos inhibidores de la vía BER potencia la actividad citotóxica de dicho pemetrexed. En ciertos casos, una composición farmacéutica que comprende pemetrexed, metoxiamina, y un inhibidor de la PARP potencia la actividad citotóxica de dicho pemetrexed. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende pemetrexed, metoxiamina, y el inhibidor de la PARP ABT-888 potencia la actividad citotóxica de dicho pemetrexed. En ciertos casos, la actividad

citotóxica de pemetrexed se potencia sinérgicamente por los dos inhibidores de la vía BER. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende pemetrexed, metoxiamina, y un inhibidor de la PARP potencia sinérgicamente la actividad citotóxica de dicho pemetrexed. En algunos casos, una composición farmacéutica que comprende pemetrexed, metoxiamina, y el inhibidor de la PARP ABT-888 potencia sinérgicamente la actividad citotóxica de dicho pemetrexed. En ciertos casos, sinérgicamente significa que la potenciación resultante de la citotoxicidad de la terapia anticáncer es mayor que simplemente añadir el efecto potenciador que el inhibidor de la vía BER individual (tal como metoxiamina o un inhibidor de la PARP) tiene sobre la terapia anticáncer. En algunos casos, sinérgicamente también significa que hay una potenciación significativa de la actividad citotóxica del agente anticáncer en combinación con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP), cuando no hay una potenciación significativa de la actividad citotóxica del agente anticáncer en combinación con solo un inhibidor de la vía BER individualmente.

Métodos de tratamiento (no parte de la invención)

En algunos casos se describe aquí un método para tratar el cáncer, comprendiendo dicho método administrar a un individuo que lo necesite dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP), y un agente anticáncer, en el que los dos inhibidores de la vía BER potencian la actividad citotóxica del agente anticáncer.

En ciertos casos, se describe aquí un método para tratar el cáncer, comprendiendo dicho método administrar a un individuo que lo necesite dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP), y un agente anticáncer alquilante, en el que los dos inhibidores de la vía BER potencian la actividad citotóxica del agente anticáncer alquilante.

En algunos casos, el método para tratar el cáncer comprende administrar un agente anticáncer alquilante, un ligante del sitio AP, y un inhibidor de la PARP a un individuo que lo necesite, en el que se potencia la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer alquilante. En ciertos casos, el método para tratar el cáncer comprende administrar un agente anticáncer alquilante, metoxiamina, y un inhibidor de la PARP, en el que la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer alquilante se potencia. En algunos casos, el método para tratar el cáncer comprende administrar un agente anticáncer alquilante, metoxiamina, y el inhibidor de la PARP ABT-888, en el que la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer alquilante se potencia. En ciertos casos, la actividad citotóxica del agente anticáncer citotóxico alquilante se potencia sinérgicamente por los dos inhibidores de la vía BER, tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP. En ciertos casos, el método para tratar el cáncer comprende administrar un agente anticáncer alquilante, metoxiamina, y un inhibidor de la PARP, en el que la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer alquilante está sinérgicamente potenciada. En algunos casos, el método para tratar el cáncer comprende administrar un agente anticáncer alquilante, metoxiamina, y el inhibidor de la PARP ABT-888, en el que la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer alquilante está sinérgicamente potenciada.

En ciertos casos, el agente anticáncer alquilante se selecciona de, pero no está limitado a, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalan, clormetina, ifosfamida, trofosfamida, prednimustina, bendamustina, busulfan, treosulfan, mannosulfan, tiotepa, triazicuona, carbocuona, carmustina, lomustina, semustina, estreptoocina, fotemustina, nimustina, ranimustina, etoglúcido, mitobronitol, pipobroman, temozolamida (TMZ), dacarbazina.

En algunos casos, un método para tratar el cáncer que comprende la administración de temozolomida (TMZ) y dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) potencia la actividad citotóxica de dicha TMZ. En ciertos casos, los dos inhibidores de la vía BER tienen un modo de acción diferente. En algunos casos, el método para tratar el cáncer comprende la administración de temozolomida (TMZ), un ligante del sitio AP, y un inhibidor de la PARP a un individuo que lo necesite, en el que se potencia la actividad citotóxica de dicha TMZ. En ciertos casos, el método para tratar el cáncer comprende la administración de TMZ, la metoxiamina (MX) ligante del sitio AP, y un inhibidor de la PARP, en el que se potencia la actividad citotóxica de dicha TMZ. En algunos casos, el método para tratar el cáncer comprende la administración de TMZ, metoxiamina, y el inhibidor de la PARP ABT-888, en el que se potencia la actividad citotóxica de dicha TMZ. En ciertos casos, la actividad citotóxica de TMZ se potencia sinérgicamente por los dos inhibidores de la vía BER, tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP. En ciertos casos, el método para tratar el cáncer comprende la administración de TMZ, la metoxiamina (MX) ligante del sitio AP, y un inhibidor de la PARP, en el que la actividad citotóxica de dicha TMZ se potencia sinérgicamente. En algunos casos, el método para tratar el cáncer comprende la administración de TMZ, metoxiamina, y el inhibidor de la PARP ABT-888, en el que la actividad citotóxica de dicha TMZ se potencia sinérgicamente. En ciertos casos, sinérgicamente significa que la potenciación resultante de la citotoxicidad de la terapia anticáncer es mayor que simplemente añadir el efecto potenciador que tiene el inhibidor de la vía BER individual (tal como metoxiamina o un inhibidor de la PARP) en la terapia anticáncer. En algunos casos, sinérgicamente significa también que hay una potenciación significativa de la actividad citotóxica del agente anticáncer en combinación con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP), cuando no hay potenciación significativa de la actividad citotóxica del agente anticáncer en combinación con solo un inhibidor de la vía BER individualmente.

En ciertos casos, se describe aquí un método para tratar el cáncer, comprendiendo dicho método administrar a un individuo que lo necesite dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) y un agente anticáncer antimetabolito, en el que los dos inhibidores de la vía BER potencian la actividad citotóxica de

dicho agente anticáncer antimetabolito. En algunos casos, los dos inhibidores de la vía BER tienen un modo de acción diferente.

En algunos casos, el método para tratar el cáncer comprende la administración de un agente anticáncer agente antimetabolito, un ligante del sitio AP, y un inhibidor de la PARP a un individuo que lo necesite, en el que se potencia la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer antimetabolito. En ciertos casos, el método para tratar el cáncer comprende la administración de un agente anticáncer antimetabolito, metoxiamina, y un inhibidor de la PARP, en el que se potencia la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer antimetabolito. En algunos casos, el método para tratar el cáncer comprende la administración de un agente anticáncer antimetabolito, metoxiamina, y el inhibidor de la PARP ABT-888, en el que se potencia la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer antimetabolito. En ciertos casos, la actividad citotóxica del agente anticáncer antimetabolito se potencia sinérgicamente por los dos inhibidores de la vía BER, tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP. En ciertos casos, el método para tratar el cáncer comprende la administración de un agente anticáncer antimetabolito, metoxiamina, y un inhibidor de la PARP, en el que la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer antimetabolito se potencia sinérgicamente. En algunos casos, el método para tratar el cáncer comprende administrar un agente anticáncer antimetabolito, metoxiamina, y el inhibidor de la PARP ABT-888, en el que la actividad citotóxica de dicho agente anticáncer antimetabolito se potencia sinérgicamente.

En ciertos casos, el agente anticáncer antimetabolito se selecciona de, pero no está limitado a, metotrexato, raltrexed, pemetrexed, pralatrexato, mercaptopurina, tioguanina, clabridina, fludarabina, clofarabina, nelarabina, citarabina, fluorouracilo, tegafur, carmofur, gemcitabina, capecitabina, azacitidina, decitabina, combinaciones de fluorouracilo y combinaciones de tegafur.

En ciertos casos, el método para tratar el cáncer comprende administrar pemetrexed, metoxiamina, y un inhibidor de la PARP, en el que se potencia la actividad citotóxica de dicho pemetrexed. En algunos casos, el método para tratar el cáncer comprende la administración de pemetrexed, metoxiamina, y el inhibidor de la PARP ABT-888, en el que se potencia la actividad citotóxica de dicho pemetrexed. En ciertos casos, la actividad citotóxica del pemetrexed se potencia sinérgicamente por los dos inhibidores de la vía BER, tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP. En ciertos casos, el método para tratar el cáncer comprende la administración de pemetrexed, metoxiamina, y un inhibidor de la PARP, en el que la actividad citotóxica de dicho pemetrexed se potencia sinérgicamente. En algunos casos, el método para tratar el cáncer comprende administrar pemetrexed, metoxiamina, y el inhibidor de la PARP ABT-888, en el que la actividad citotóxica de dicho pemetrexed se potencia sinérgicamente.

En algunos casos, se describe aquí un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un individuo que lo necesite terapia de radiación y dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP), en el que los dos inhibidores de la vía BER potencian la efectividad de la terapia de radiación. En ciertos casos, los dos inhibidores de la vía BER tienen un modo de acción diferente. En algunos casos, los dos inhibidores de la vía BER son un inhibidor de la PARP y un ligante del sitio AP. En algunos casos, el método para tratar el cáncer comprende terapia de radiación, metoxiamina, y un inhibidor de la PARP, en el que se potencia la efectividad de la terapia de radiación. En ciertos casos, el método para tratar el cáncer comprende terapia de radiación, metoxiamina, y el inhibidor de la PARP ABT-888, en el que se potencia la efectividad de la terapia de radiación. En algunos casos, la actividad citotóxica de la terapia de radiación se potencia sinérgicamente por los dos inhibidores de la vía BER, tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP. En algunos casos, el método para tratar el cáncer comprende terapia de radiación, metoxiamina, y un inhibidor de la PARP, en el que se potencia sinérgicamente la efectividad de la terapia de radiación. En ciertos casos, el método para tratar el cáncer comprende terapia de radiación, metoxiamina, y el inhibidor de la PARP ABT-888, en el que la efectividad de la terapia de radiación se potencia sinérgicamente.

En algunos casos, se describe aquí un método para tratar el cáncer, comprendiendo dicho método administrar a un individuo que lo necesite dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) en combinación con un agente anticáncer o terapia de radiación, en el que los dos inhibidores de la vía BER potencian la actividad citotóxica del agente anticáncer o terapia de radiación.

En ciertos casos, el cáncer es susceptible de terapia anticáncer citotóxica, ya sea con terapia de radiación o con agentes anticáncer. En algunos casos, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer del apéndice, astrocitomas, carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, linfoma del SNC, cáncer cervical, cordoma, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer de ojo, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, cáncer del estroma gastrointestinal, tumores de células germinales, tumor trofoblástico gestacional, glioma, leucemia de células peludas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumor de células islote, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de las células de Langerhans, cáncer de laringe, cáncer de los labios y de la cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (de células no pequeñas), cáncer de pulmón (de células pequeñas), meduloblastoma, medulopitelioma, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer escamoso metastásico del cuello, cáncer de boca, mieloma múltiple, micosis fungoide,

5 síndromes mielodisplásicos, cáncer de la cavidad nasal y de los senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer de ovarios, cáncer de páncreas, polilomatosis, cáncer de paratiroides, cáncer faríngeo, pineoplastoma, tumor pituitario, blastoma pleuropulmonar, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células renales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de la glándula salival, cáncer de piel (no melanoma), cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timonoma, cáncer de tiroides, cáncer de la uretra, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumor de Wilms.

10 En ciertos casos, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon y de recto, glioblastoma multiforme, cáncer hepatocelular, cáncer de riñón (renal), leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, mesotelioma, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de piel (no melanoma), cáncer de tiroides.

15 Un tumor o cáncer a tratar en los métodos descritos aquí incluye, pero no está limitado a, un cáncer de pulmón, un tumor maligno ginecológico, un melanoma, un cáncer de mama, un cáncer cerebral (por ejemplo, glioblastoma multiforme, "GBM"), un cáncer pancreático, un cáncer de ovario, cáncer uterino, un cáncer colorrectal, un cáncer de próstata, un cáncer de riñón, un cáncer de cabeza, un cáncer de hígado (cáncer hepatocelular), un cáncer uterino, un cáncer de cuello, un cáncer de riñón (cáncer de células renales), un sarcoma, un mieloma y linfoma. En un caso, un tumor a tratar es un tumor sólido o semi-sólido. En otro caso, un tumor a tratar es un tumor primario. En otro caso, un tumor a tratar es un tumor metastásico. En un caso, un tumor o cáncer a tratar es de origen epitelial. En otro caso, el cáncer a tratar es mieloma. En otro caso, el cáncer a tratar es cáncer de ovario. En otro caso, el cáncer a tratar es cáncer de riñón/renal). En otro caso más, el cáncer a tratar es cáncer de hígado/hepatocelular.

Cáncer de pulmón

25 En un aspecto, se proporciona aquí un método para tratar el cáncer de pulmón. El tipo más común de cáncer de pulmón es el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), que representa aproximadamente el 80-85% de los cánceres de pulmón y se divide en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y carcinomas no diferenciados de células grandes. El cáncer de pulmón de células pequeñas representa el 15-20% de los cánceres de pulmón.

30 La estadificación del cáncer de pulmón es una evaluación del grado de diseminación del cáncer desde su fuente original. Es un factor importante que afecta al diagnóstico y al tratamiento potencial del cáncer de pulmón. El carcinoma de pulmón de células no pequeñas se agrupa por estadios de IA ("uno A"; el mejor diagnóstico) a IV ("cuatro"; el peor diagnóstico). El carcinoma de pulmón de células pequeñas se clasifica como estadio limitado si está confinado a una mitad del pecho y dentro del alcance de un único campo de radioterapia; de lo contrario, es un estadio extensivo.

35 El cáncer de pulmón de células no pequeñas se puede estadificar usando EUS (ecografía endoscópica) o tomografía computarizada o resonancia magnética o con cirugía para clasificar la extensión de la enfermedad de acuerdo con el sistema TNM. Estos sujetos se someten a estadificación como parte del proceso de considerar el diagnóstico y tratamiento. La AJCC recomienda la estadificación TNM seguida de agrupación por estadios adicional.

40 Tumor primario (T): TX: El tumor primario no se puede evaluar, o hay células malignas en el esputo o lavado broncoalveolar pero no se ve en las imágenes o broncoscopia; Tis: Carcinoma in situ. T0: No hay evidencia de tumor primario. T1: tumor menor de 3 cm en su mayor dimensión, rodeado de pulmón o pleura visceral y sin invasión broncoscópica en el bronquio principal. T2: Un tumor con cualquiera de: más de 3 cm en su mayor dimensión; que se extiende dentro del bronquio principal (pero más de 2 cm distal de la carina), y neumonitis obstructiva (pero que no afecta a todo el pulmón). T3: Un tumor con cualquiera de: invasión de la pared torácica, diafragma, pleura mediastínica o pericardio parietal; que se extiende dentro del bronquio principal, a 2 cm de la carina, pero que no afecta a la carina; y neumonitis obstructiva de todo el pulmón. T4: Un tumor con cualquiera de: invasión del mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, vértebras, o carina; nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo; efusión pleural maligna. Nódulos linfáticos (N): NX: Los nódulos linfáticos no se pueden evaluar; N0: No hay nódulos linfáticos implicados; N1: metástasis a los nódulos linfáticos hiliares ipsilaterales o peribronquiales ipsilaterales; N2: metástasis a los nódulos linfáticos mediastinales ipsilaterales o subcarinales; y N3: metástasis a cualquiera de: los nódulos supraclaviculares ipsilaterales; nódulos linfáticos escalenos ipsilaterales; y nódulos linfáticos contralaterales. Metástasis distante (M): MX: la metástasis distante no se puede evaluar; M0: No hay metástasis distante; y M1: está presente metástasis distante.

Cánceres uterinos / Tumor maligno ginecológico

55 Los cánceres uterinos se pueden referir a cualquiera de varios tipos diferentes de cáncer que ocurren en el útero, a saber: sarcomas uterinos (por ejemplo, sarcomas del miometrio, o capa muscular del útero, son leiomiomas lo más comúnmente); cáncer endometrial; y cáncer cervical.

En otro aspecto, se proporciona aquí un método para tratar el cáncer de endometrio. El cáncer de endometrio es un

cáncer que comienza en el endometrio, el revestimiento interno del útero. Algunos de los ejemplos de cáncer de útero y endometrio incluyen, pero no están limitados a, adenocarcinomas, adenoacantomas, carcinomas adenoescamosos, adenocarcinomas papilares serosos, adenocarcinomas de células claras, sarcomas uterinos, sarcomas estromales, tumores mesodérmicos mixtos malignos, y leiomiomas.

- 5 En otro aspecto, el método trata el cáncer cervical, preferentemente un adenocarcinoma en el cérvix epitelial. Existen dos tipos principales de este tipo de cáncer: carcinoma de células escamosas y adenocarcinomas. El primero constituye aproximadamente el 80-90% de todos los cánceres cervicales y se desarrolla donde se unen el ectocérvix (la parte más cercana a la vagina) y el endocérvix (la parte más cercana al útero). Este último se desarrolla en las células de las glándulas que producen mucosa del endocérvix. Algunos cánceres cervicales tienen características de ambos y se denominan carcinomas adenoescamosos o carcinomas mixtos.

Cáncer de ovario

En otro aspecto, se proporciona aquí un método para tratar el cáncer de ovario, incluyendo tumores de ovario epiteliales.

- 15 El cáncer de ovario se clasifica según la histología del tumor, que se obtiene en un informe de patología. El tumor epitelial-estromal de superficie, también conocido como carcinoma epitelial de ovario, es el tipo más común de cáncer de ovario. Incluye tumor seroso, tumor endometriode y cistadenocarcinoma mucinoso. El tumor del estroma del cordón sexual, que incluye tumor de células granulosas que producen estrógenos y tumor de células de Sertoli-Leydig virilizante o arrenoblastoma, representa el 8% de los cánceres de ovario. El tumor de células germinales representa aproximadamente el 30% de los tumores de ovario, pero sólo el 5% de los cánceres de ovario porque la mayoría de los tumores de células germinales son teratomas y la mayoría de los teratomas son benignos. El tumor de células germinales tiende a ocurrir en mujeres jóvenes y niñas. El diagnóstico depende de la histología específica del tumor de células germinales, pero en general es favorable. Los tumores mixtos contienen elementos de más de una de las anteriores clases de histología tumoral.

- 20 El cáncer de ovario también puede ser un cáncer secundario, el resultado de metástasis de un cáncer primario en otras partes del cuerpo. Los cánceres primarios comunes son el cáncer de mama y el cáncer gastrointestinal (en cuyo caso el cáncer de ovario es un cáncer de Krukenberg). El tumor epitelial-estromal superficial se puede originar en el peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal), en cuyo caso el cáncer de ovario es secundario del cáncer peritoneal primario, pero el tratamiento es básicamente el mismo que para el tumor epitelial-estromal superficial primario que implica al peritoneo.

- 25 La estadificación del cáncer de ovario es por el sistema de estadificación de la FIGO y usa información obtenida después de la cirugía, que puede incluir una histerectomía abdominal total, la extirpación de ambos ovarios y las trompas de Falopio, el epiplón, y los lavados pélvicos (peritoneales) para citología. La estadificación de la AJCC es la misma que la estadificación de la FIGO.

- 30 El estadio 1 se refiere al cáncer de ovario limitado a uno o ambos ovarios: IA – implica a un ovario; cápsula intacta; no hay tumor en la superficie ovárica; no hay células malignas en la ascitis o lavados peritoneales; IB – implica a ambos ovarios; cápsula intacta; no hay tumor en la superficie ovárica; lavados negativos; e IC - tumor limitado a los ovarios con cualquiera de las siguientes: ruptura capsular, tumor en la superficie ovárica, lavados positivos.

- 35 El estadio II se refiere a la extensión o implantes pélvicos: IIA - extensión o implantes sobre el útero o las trompas de Falopio; lavados negativos; IIB - extensión o implantes en otras estructuras pélvicas; lavados negativos; y IIC - extensión o implantes pélvicos con lavados peritoneales positivos

El estadio III se refiere a implantes peritoneales microscópicos fuera de la pelvis; o limitados a la pelvis con extensión al intestino delgado o al epiplón: IIIA - metástasis peritoneal microscópica más allá de la pelvis; IIIB - metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis de menos de 2 cm de tamaño; y IIIC - metástasis peritoneal fuera de la pelvis > 2 cm o metástasis a nódulos linfáticos

- 40 El estadio IV se refiere a metástasis distante al hígado o fuera de la cavidad peritoneal.

Las metástasis de los nódulos linfáticos paraaórticos se consideran nódulos linfáticos regionales (estadio IIIC).

En algunos casos, los métodos descritos aquí tratan un cáncer de ovario seleccionado de los siguientes: un adenocarcinoma en el ovario y un adenocarcinoma que ha migrado desde el ovario a la cavidad abdominal.

Melanoma

- 50 Un melanoma es un tumor maligno de los melanocitos que se encuentran predominantemente en la piel, pero también en el intestino y el ojo (melanoma uveal). Es uno de los tipos más raros de cáncer de piel, pero causa la mayoría de las muertes relacionadas con el cáncer de piel. El melanoma maligno es un tipo grave de cáncer de piel causado por el crecimiento incontrolado de células pigmentarias, llamadas melanocitos. Los melanomas también incluyen, pero no están limitados a, melanoma coroideo, melanomas malignos, melanomas cutáneos y melanomas

intraoculares.

El melanoma se puede dividir en los siguientes tipos: lentigo maligno, melanoma lentigo maligno, melanoma de extensión superficial, melanoma lentiginoso acral, melanoma de la mucosa, melanoma nodular, melanoma polipoide, melanoma desmoplásico, melanoma amelanotico, melanoma de tejidos blandos, y melanoma uveal. Los estadios del melanoma son los siguientes:

- 5
- Estadio 0 - melanoma in situ (nivel de Clark I).
- Estadio I/II - melanoma invasivo: T1a: primario de menos de 1,00 mm, sin ulceración, nivel de Clark II-III; T1b: primario de menos de 1,00 mm, con ulceración o nivel de Clark IV-V; y T2a: primario de 1,00-2,00 mm, sin ulceración.
- 10 Estadio II – melanoma de alto riesgo: T2b: primario de 1,00-2,00 mm, con ulceración; T3a: primario de 2,00-4,00 mm, sin ulceración; T3b: primario de 2,00 a 4,00 mm, con ulceración; T4a: primario de 4,00 mm o más sin ulceración; y T4b: primario de 4,00 mm o más con ulceración.
- Estadio III - metástasis regional: N1: un solo nódulo linfático positivo; N2: 2-3 nódulos linfáticos positivos o metástasis en tránsito a la piel regional; y N3: 4 nódulos positivos o nódulo linfático y metástasis en tránsito a la piel regional.
- 15 Estadio IV - metástasis distante: M1a: metástasis a la piel distante, LDH normal; M1b: metástasis pulmonar, LDH normal; y M1c: Otras metástasis distantes o cualquier metástasis distante con elevada LDH.

En un caso, los métodos descritos aquí tratan un melanoma.

Cáncer de colon y cáncer colorrectal

- 20 El cáncer colorrectal (también llamado cáncer de colon o cáncer de intestino grueso) incluye crecimientos cancerosos en el colon, recto (ano) y apéndice. Con 655.000 muertes en todo el mundo por año, es la tercera forma más común de cáncer y la segunda causa principal de muerte por cáncer en el mundo occidental. Se cree que muchos tipos de cáncer colorrectal surgen de pólipos adenomatosos en el colon. Estos crecimientos de tipo de hongo usualmente son benignos, pero algunos se pueden convertir en cáncer con el tiempo.
- 25 En otro caso, se puede usar la clasificación de Dukes para clasificar el cáncer colorrectal basado en los estadios A-D. El estadio A se refiere a cáncer colorrectal que está limitado a la mucosa (es decir, no ha penetrado a través de la pared intestinal). El estadio B1 se refiere a la extensión dentro de la muscularis propia, pero no penetrando a través de ella (es decir, los nódulos linfáticos no han sido invadidos); mientras que en el estadio B2 el cáncer ha penetrado en la muscularis propia, pero no penetrando a través de ella (es decir, los nódulos linfáticos no han sido invadidos).
- 30 El estadio C1 se refiere a cáncer que se extiende dentro de la muscularis propia, pero no penetrando a través de ella (es decir, están implicados los nódulos linfáticos); mientras que el estadio C2 se refiere a cáncer que se extiende dentro de la muscularis propia y penetra a través de ella (es decir, están implicados los nódulos linfáticos). El estadio D se refiere a la extensión metastásica distante. El sistema TNM se puede usar también para estadificar el cáncer según los medios convencionales conocidos en la técnica.

35 Cáncer de mama

- Existen varios tipos de cáncer de mama que se pueden tratar por los métodos descritos aquí. Un carcinoma lobular in situ y un carcinoma ductal in situ son cánceres de mama que se han desarrollado en los lóbulos y conductos, respectivamente, pero no se han extendido al tejido graso que rodea la mama o a otras áreas del cuerpo. Los carcinomas lobulares y ductales infiltrantes (o invasivos) son cánceres que se han desarrollado en los lóbulos y conductos, respectivamente, y se han extendido al tejido graso de la mama y/o a otras partes del cuerpo. En un aspecto, se proporciona aquí un método para tratar el cáncer de mama, tal como un carcinoma ductal en el tejido ductal en una glándula mamaria, un cáncer de mama que es Her2- y/o ER- y/o PR-. Otros cánceres de mama que se beneficiarían del tratamiento por los métodos son carcinomas medulares, carcinomas coloidales, carcinomas tubulares, y cáncer de mama inflamatorio.
- 40
- 45 En un caso, el cáncer de mama se estadifica según el sistema TNM. El diagnóstico está muy ligado a los resultados de la estadificación, y la estadificación se usa también para distribuir los pacientes para los tratamientos tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica.

- Brevemente, la información para la estadificación es la siguiente: TX: el tumor primario no se puede evaluar. T0: no hay evidencia de tumor. Tis: carcinoma in situ, sin invasión; T1: el tumor es de 2 cm o menos; T2: el tumor es de más de 2 cm pero no más de 5 cm; T3: el tumor es de más de 5 cm; T4: tumor de cualquier tamaño que crece dentro de la pared o piel de la mama, o cáncer de mama inflamatorio. NX: los nódulos linfáticos cercanos no se pueden evaluar; N0: el cáncer no se ha extendido a los nódulos linfáticos regionales, N1: el cáncer se ha extendido a de 1 a 3 nódulos linfáticos maxilares o a uno interno mamario, N2: el cáncer se ha extendido a de 4 a 9 nódulos linfáticos maxilares o a múltiples mamaros internos, N3: se cumple una de las siguientes: el cáncer se ha extendido
- 50

5 a 10 o más nódulos linfáticos maxilares, o el cáncer se ha extendido a los nódulos linfáticos bajo la clavícula (clavícula), o el cáncer se ha extendido hasta los nódulos linfáticos por encima de la clavícula, o el cáncer implica a los nódulos linfáticos maxilares y ha alargado los nódulos linfáticos mamarios internos, o el cáncer implica 4 o más nódulos linfáticos maxilares, y se encuentran pequeñas cantidades de cáncer en nódulos linfáticos mamarios internos en la biopsia del nódulo linfático centinela. MX: la presencia de extensión distante (metástasis) no se puede evaluar. M0: no extensión distante. M1: ha ocurrido la extensión a órganos distantes (no incluyendo el nódulo linfático supraclavicular).

Cáncer pancreático

10 En otro aspecto, se proporciona aquí un método para tratar el cáncer pancreático seleccionado de lo siguiente: un carcinoma epitelioide en el tejido ductal pancreático y un adenocarcinoma en un conducto pancreático. El tipo más común de cáncer pancreático es un adenocarcinoma, que ocurre en el revestimiento del conducto pancreático.

En un caso, los métodos descritos aquí tratan un cáncer pancreático.

Cáncer de próstata

15 En otro aspecto, se proporciona aquí un método para tratar el cáncer de próstata seleccionado de los siguientes: un adenocarcinoma o un adenocarcinoma que ha migrado al hueso. El cáncer de próstata se desarrolla en el órgano prostático en los hombres, que rodea la primera parte de la uretra. La próstata tiene varios tipos de células pero el 99% de los tumores son adenocarcinomas que se desarrollan en las células glandulares responsables de la generación del fluido seminal.

20 Hay dos esquemas que se usan comúnmente para estadificar el cáncer de próstata. El más común es el sistema TNM, que evalúa el tamaño del tumor, la extensión de los nódulos linfáticos implicados, y cualquier metástasis (extensión distante). Como con muchos otros tipos de cánceres, estos se agrupan a menudo en cuatro estadios (I-IV). Otro esquema, usado menos comúnmente es la estadificación de Whitmore-Jewett.

25 Brevemente, la enfermedad en el estadio I es cáncer que se encuentra incidentalmente en una pequeña parte de la muestra cuando se ha retirado tejido prostático por otros motivos, tal como hipertrofia benigna de próstata, y las células se parecen mucho a células normales y la glándula parece normal para el examen con el dedo. En el estadio II está implicada más de la próstata y se puede sentir un bulto dentro de la glándula. En el estadio III, el tumor se ha extendido a través de la cápsula prostática y el bulto se puede sentir sobre la superficie de la glándula. En el estadio IV de la enfermedad, el tumor ha invadido las estructuras cercanas, o se ha extendido a los nódulos linfáticos u otros órganos. La graduación está basada en el contenido celular y arquitectura tisular de biopsias (Gleason) que
30 proporcionan una estimación del potencial destructor y diagnóstico último de la enfermedad.

En un caso, los métodos descritos aquí tratan un cáncer de próstata.

Cánceres de cabeza y cuello

35 Los cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, oral, laríngeo, nasofaríngeo, esofagal, etc.), se refieren a un grupo de cánceres biológicamente similares que se originan en el tracto digestivo superior, que incluye el labio, cavidad oral (boca), cavidad nasal, senos paranasales, faringe y laringe. La mayoría de los cánceres de cabeza y cuello son carcinomas de células escamosas, procedentes de la capa mucosa (epitelio) de estas regiones. Los cánceres de cabeza y cuello a menudo se propagan a los nódulos linfáticos del cuello, y esta es a menudo la primera (y a veces la única) manifestación de la enfermedad en el momento del diagnóstico. El cáncer de cabeza y cuello está fuertemente asociado a ciertos factores de riesgo medioambientales y de estilo de vida, que incluyen el consumo de
40 tabaco, consumo de alcohol y ciertas cepas del virus del papiloma humano transmitido sexualmente. El tratamiento de los pacientes con cánceres de cabeza y cuello sigue siendo una tarea formidable. Los cánceres tales como el cáncer de hipofaringe, cáncer de laringe, cáncer de nasofaringe, cáncer de orofaringe, se pueden tratar usando los compuestos descritos aquí.

En un caso, los métodos descritos aquí tratan un cáncer de cabeza o cuello.

45 Cáncer de riñón

En otro aspecto, se proporciona aquí un método para tratar el cáncer de riñón. El cáncer de riñón (también llamado cáncer de células renales, carcinoma de células renales, adenocarcinoma renal, e hipernefoma) es una enfermedad en la que se encuentran células malignas en el revestimiento de túbulos en el riñón. El carcinoma de células renales es la forma más común de cáncer de riñón que se origina en el túbulo renal proximal. Es el tipo más común de
50 cáncer de riñón en adultos, responsable de alrededor del 80% de los casos.

En un caso, los métodos descritos aquí tratan un cáncer de riñón.

Cáncer de hígado

5 En otro aspecto, se proporciona aquí un método para tratar el cáncer primario de hígado (cáncer que se origina en el hígado). El cáncer primario de hígado puede ocurrir tanto en adultos como niños. El cáncer de hígado se caracteriza por la presencia de tumores hepáticos malignos - tumores o crecimientos sobre o en el hígado. Se pueden descubrir en las imágenes médicas (incluso por una razón diferente del cáncer mismo), o pueden estar presentes en los pacientes en forma de una masa abdominal, dolor abdominal, ictericia, o alguna otra disfunción hepática. Hay varios tipos de cáncer de hígado.

Hemangiomas: Estos son el tipo más común de tumor benigno del hígado. Comienzan en los vasos sanguíneos. La mayoría de estos tumores no causan síntomas, no necesitan tratamiento. Algunos pueden sangrar y necesitan ser retirados si es de leve a grave.

10 Adenomas hepáticos: Estos tumores hepáticos epiteliales benignos se desarrollan en el hígado. Están, en la mayoría de los casos, localizados en el lóbulo hepático derecho y se ven frecuentemente en forma aislada. El tamaño de los adenomas varía de 1 a 30 cm. Los síntomas asociados a los adenomas hepáticos están todos asociados a lesiones de gran tamaño que pueden causar dolor abdominal intenso.

15 Hiperplasia nodular focal: La hiperplasia nodular focal (FNH) es el segundo tumor más frecuente del hígado. Este tumor es el resultado de una respuesta del hepatocito a la malformación arteriovenosa congénita. Este proceso es uno en el que están presentes todos los constituyentes normales del hígado, pero el patrón por el que están presentes es anormal. Aunque existan esas condiciones el hígado todavía parece funcionar en el intervalo normal.

20 Cáncer hepatocelular: El cáncer hepatocelular (HCC) es el cáncer más común del hígado. Se asocia con el abuso del alcohol y la infección por hepatitis B y es particularmente prevalente en Asia. La mayoría de los HCC se detectan en un momento en el que la cura por la extirpación quirúrgica no es posible; el tratamiento sistémico de un HCC no extirpable se asocia a una supervivencia de menos de un año.

En un caso, los métodos descritos aquí tratan un cáncer de hígado.

Linfoma

25 El linfoma es un tipo de cáncer que se origina en los linfocitos del sistema inmune. A menudo se originan en los nódulos linfáticos, presentándose en forma de una ampliación del nódulo (un tumor). Los linfomas están estrechamente relacionados con las leucemias linfoides, que también se originan en los linfocitos, pero que sólo implican típicamente a la sangre circulante y la médula ósea (donde se generan las células sanguíneas en un proceso denominado hematopoyesis) y usualmente no forman tumores. Hay muchos tipos de linfomas, y a su vez, los linfomas son una parte del amplio grupo de enfermedades denominadas neoplasias hematológicas. Algunas formas de linfoma son indolentes (por ejemplo, linfoma linfocítico pequeño), compatibles con una larga vida incluso sin tratamiento, mientras que otras formas son agresivas (por ejemplo, el linfoma de Burkitt), causando un rápido deterioro y muerte.

35 La clasificación de la OMS, publicada en 2001 y actualizada en 2008; http://en.wikipedia.org/wiki/Lymphoma-cite_note-isbn92-832-2411-6-2#cite_note-isbn92-832-2411-6-2 es la última clasificación de linfoma y se basa en los fundamentos establecidos en la "Revised European-American Lymphoma classification" (REAL). Este sistema agrupa los linfomas por el tipo de célula (es decir, el tipo normal de las células al que más se parece el tumor) y que define las características fenotípicas, moleculares o citogenéticas. Hay tres grandes grupos: los tumores de células B, células T, y células asesinas naturales. También se reconocen otros grupos menos comunes. El linfoma de Hodgkin, aunque se considera por separado dentro de las clasificaciones de la OMS (y anteriores), ahora se reconoce que es un tumor de, aunque marcadamente anormal, linfocitos de linaje de células B maduras.

40 En un caso, los métodos descritos aquí tratan un linfoma.

Sarcoma

Un sarcoma es un cáncer del tejido conectivo (hueso, cartílago, grasa) que da como resultado la proliferación de mesodermo.

45 Esto es en contraste con los carcinomas, que son de origen epitelial (mama, colon, páncreas, y otros). Sin embargo, debido a una comprensión evolutiva del origen del tejido, el término "sarcoma" se aplica a veces a tumores que ahora se sabe que se originan en tejido epitelial. El término sarcoma de tejido blando se usa para describir tumores de tejido blando, que incluye elementos que se encuentran en tejido conectivo, pero no se derivan de él (tales como los músculos y los vasos sanguíneos).

50 A los sarcomas se les da una serie de nombres diferentes, en función del tipo de tejido del que surgen. Por ejemplo, osteosarcoma surge de hueso, condrosarcoma surge de cartílago, leiomiomasarcoma surge de músculo liso. Los sarcomas atacan a personas de todas las edades, pero son muy raros, representando sólo el 1% de todos los casos de cáncer. El GIST es la forma más común de sarcoma, con aproximadamente 3.000 a 3.500 casos por año en los Estados Unidos. Esto se debe comparar con el cáncer de mama, con aproximadamente 200.000 casos por año en América del Norte.

55

Aproximadamente el 50% de los sarcomas óseos y el 20% de los sarcomas de tejido blando son diagnosticados en personas por debajo de 35 años de edad. Algunos sarcomas, tales como leiomiোসарcoma, condrosarcoma, y tumor estromal gastrointestinal (GIST), son más comunes en adultos que en niños. La mayoría de los sarcomas óseos de estadio alto, incluyendo el sarcoma de Ewing y el osteosarcoma, son mucho más comunes en niños y adultos jóvenes.

5

En un caso, los métodos descritos aquí tratan un sarcoma.

Carcinoma

Un carcinoma es cualquier tipo de cáncer maligno que surge de las células epiteliales. Los carcinomas invaden tejidos y órganos circundantes y se pueden metastatizar o propagar, a los nódulos linfáticos y otros sitios.

10

El carcinoma, como todas las neoplasias, se clasifica por su aspecto histopatológico.

El adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas, dos términos descriptivos comunes para tumores, reflejan el hecho de que estas células pueden tener aspecto de células glandulares o escamosas, respectivamente. Los tumores severamente anaplásicos pueden ser tan indiferenciados que no tienen un aspecto histológico distinto (carcinoma indiferenciado).

15

A veces, a un tumor se le conoce por el presunto órgano del primario (por ejemplo, carcinoma de la próstata) o la célula putativa de origen (carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales).

El adenocarcinoma es un tumor maligno que se origina en las células epiteliales del tejido glandular y que forman estructuras glandulares. Este es común en el pulmón (formando el 30-40% de todos los carcinomas de pulmón). Se encuentra periféricamente, surgiendo de las células caliciformes o neumocitos de tipo II.

20

El carcinoma de células escamosas es el resultado de la metaplasia escamosa. Este representa el 20-30 por ciento de los tumores de pulmón y es usualmente de origen hiliar.

El carcinoma de células pequeñas es casi seguro debido al consumo de tabaco. Estos se metastatizan tempranamente, y pueden secretar ADH (que rebaja la concentración de sodio del paciente).

25

Los carcinomas de células grandes indiferenciados representan el 10-15 por ciento de los neoplasmas de pulmón. Estos son agresivos y difíciles de reconocer debido a la naturaleza no diferenciada. Estos son lo más comúnmente centrales en el pulmón.

Carcinoma indiferenciado senonasal.

En un caso, los métodos descritos aquí tratan un carcinoma.

Mieloma

30

El mieloma múltiple (también conocido como MM, mieloma, mieloma de células plasmáticas, o enfermedad de Kahler por Otto Kahler) es un cáncer de células plasmáticas. Estas células inmunes se forman en la médula ósea, son numerosas en los vasos linfáticos y producen anticuerpos. El mieloma es considerado como incurable, pero se pueden inducir remisiones con esteroides, quimioterapia, talidomida y trasplantes de células madre. El mieloma es parte del amplio grupo de enfermedades denominado tumores malignos hematológicos.

35

El mieloma múltiple se desarrolla en los linfocitos B centrales post-germinales. Una translocación cromosómica entre el gen de cadena pesada de inmunoglobulina (en el cromosoma decimocuarto, locus 14q32) y un oncogén (a menudo 11q13, 4p16.3, 6p21, 16q23 y 20q11) se observa con frecuencia en pacientes con mieloma múltiple. Esta mutación da como resultado la desregulación del oncogén que se cree que es un suceso iniciador importante en la patogénesis del mieloma. El resultado es la proliferación de un clon de célula plasmática y la inestabilidad genómica que conduce a mutaciones y translocaciones adicionales. La anomalía del cromosoma 14 se observa en aproximadamente el 50% de todos los casos de mieloma. También se observa la supresión del (partes del) cromosoma decimotercero en alrededor del 50% de los casos.

40

La producción de citoquinas (especialmente IL-6) por las células plasmáticas provoca mucho de su daño localizado, tal como osteoporosis, y crea un micromedioambiente en el que las células malignas prosperan. Se incrementa la angiogénesis (la atracción de nuevos vasos sanguíneos).

45

En un caso, los métodos descritos aquí tratan un mieloma.

Cáncer de estómago

El cáncer de estómago o cáncer gástrico se puede desarrollar en cualquier parte del estómago y se puede extender a lo largo del estómago y otros órganos; particularmente el esófago, los pulmones y el hígado. El cáncer de estómago causa alrededor de 800.000 muertes en todo el mundo por año.

50

La metástasis ocurre en el 80-90% de los individuos con cáncer de estómago, con una tasa de supervivencia de seis meses del 65% de los diagnosticados en etapas tempranas y de menos del 15% de los diagnosticados en etapas tardías.

- 5 El cáncer de estómago a menudo es asintomático o sólo causa síntomas inespecíficos en sus primeras etapas. Para el momento en el que se presentan los síntomas, el cáncer se ha metastatizado generalmente a otras partes del cuerpo, una de las principales razones de su mal diagnóstico.

En un caso, los métodos descritos aquí tratan un cáncer de estómago.

Cáncer de tiroides

- 10 El neoplasma tiroideo o cáncer de tiroides usualmente se refiere a cualquiera de los cuatro tipos de tumores malignos de la glándula tiroides: papilar, folicular, medular o anaplásico. Los tumores papilares y foliculares son los más comunes. Crecen lentamente y pueden reaparecer, pero generalmente no son fatales en pacientes menores de 45 años de edad. Los tumores medulares tienen un buen diagnóstico si se limitan a la glándula tiroidea y un peor diagnóstico si se produce metástasis. Los tumores anaplásicos son de crecimiento rápido y no responden bien a la terapia.

- 15 El cáncer de tiroides se encuentra usualmente en un paciente eutiroideo, pero los síntomas de hipertiroidismo o hipotiroidismo pueden estar asociados a un tumor bien diferenciado grande o metastásico. Los nódulos son de particular preocupación cuando se encuentran en los menores de 20 años de edad. La presentación de nódulos benignos a esta edad es menos probable, y de este modo el potencial de tumor maligno es mucho mayor.

- 20 Los cánceres de tiroides se pueden clasificar según sus características patológicas. Se pueden distinguir las siguientes variantes (la distribución en varios subtipos puede mostrar variaciones regionales): cáncer tiroideo papilar (hasta 75%); cáncer tiroideo folicular (hasta 15%); cáncer tiroideo medular (hasta 8%); y cáncer tiroideo anaplásico (menos de 5%). Los tipos folicular y papilar juntos se pueden clasificar como "cáncer tiroideo diferenciado". Estos tipos tienen un diagnóstico más favorable que los tipos medular e indiferenciado. El adenoma tiroideo es un tumor benigno de la glándula tiroides.

- 25 En un caso, los métodos descritos aquí tratan un cáncer de tiroides.

Cáncer de vejiga

- 30 El cáncer de vejiga se refiere a cualquiera de varios tipos de tumores malignos de la vejiga urinaria. Es una enfermedad en la que las células anormales se multiplican sin control en la vejiga. La vejiga es un órgano muscular hueco, que almacena la orina; que se encuentra en la pelvis. El tipo más común de cáncer de vejiga comienza en las células que revisten el interior de la vejiga y se llama carcinoma de células transicionales (a veces carcinoma de células uroteliales).

El 90% de los cánceres de vejiga son carcinomas de células transicionales. El otro 10% son carcinomas de células escamosas, adenocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células pequeñas y depósitos secundarios de cánceres en otras partes del cuerpo.

- 35 Se usan los siguientes estadios para clasificar la localización, tamaño y extensión del cáncer, según el sistema de estadificación TNM (tumor, nódulo linfático y metástasis): Estadio 0: Las células cancerosas se encuentran sólo en el revestimiento interno de la vejiga. Estadio I: Las células cancerosas han proliferado a la capa más allá del revestimiento interno de la vejiga urinaria, pero no a los músculos de la vejiga urinaria. Estadio II: Las células cancerosas han proliferado a los músculos de la pared de la vejiga, pero no al tejido graso que rodea la vejiga urinaria. Estadio III: Las células cancerosas han proliferado en el tejido graso que rodea la vejiga urinaria y la glándula prostática, vagina, o útero, pero no a los nódulos linfáticos u otros órganos. Estadio IV: Las células cancerosas han proliferado a los nódulos linfáticos, pared pélvica o abdominal, y/o a otros órganos. Recurrente: El cáncer ha recurrido en la vejiga urinaria o en otro órgano cercano después de haber sido tratado.

- 45 El TCC de vejiga se estadia según el sistema TNM de 1997: Ta tumor papilar no invasivo; T1 invasivo, pero no tan allá como la capa muscular de la vejiga; T2 invasivo dentro de la capa muscular; T3 invasivo más allá del músculo dentro de la grasa fuera de la vejiga; y T4 invasivo dentro de las estructuras circundantes, como la próstata, el útero o la pared pélvica.

En un caso, los métodos descritos aquí tratan un cáncer de vejiga.

Combinaciones

- 50 En ciertos casos, la combinación de la terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP), y sus composiciones, también se usa en combinaciones adicionales con otros agentes terapéuticos que se seleccionan por su valor terapéutico para el estado a tratar. En algunos casos, es apropiado administrar la terapia anticáncer y los dos inhibidores de la vía BER descritos aquí (por ejemplo, metoxiamina y un

inhibidor de la PARP) en combinación con otro agente terapéutico. A modo de ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente al recibir la combinación de la terapia anticáncer con los dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) descrita aquí son las náuseas, entonces puede ser apropiado administrar un agente anti-náuseas en combinación con el agente anticáncer y los dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) descritos aquí. O bien, a modo de ejemplo solamente, la efectividad terapéutica de la combinación de la terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) descrita aquí se puede mejorar mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante puede tener beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global para el paciente se mejora). O bien, a modo de ejemplo únicamente, el beneficio experimentado por un paciente se puede incrementar administrando la combinación de terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) descritos aquí con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico), que también tiene un beneficio terapéutico. En ciertos casos, el beneficio global experimentado por el paciente es simplemente aditivo de los agentes terapéuticos o el paciente experimenta un beneficio sinérgico.

En algunos casos, la combinación de la terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) descritos aquí y, en los casos en los que se emplea terapia combinatoria, adicional, no se tienen que administrar otros agentes en la misma composición farmacéutica y, debido a las diferentes características físicas y químicas, tienen que ser administrados por vías diferentes. La determinación del modo de administración y la conveniencia de administración, cuando sea posible, en la misma composición farmacéutica, están completamente dentro del conocimiento del médico. En ciertos casos, la administración inicial se realiza de acuerdo con protocolos establecidos reconocidos en el campo y, a continuación, en base a los efectos observados, la dosificación, modos de administración y tiempos de administración son modificados por el médico.

En algunos casos, la elección particular de la vía de administración y la elección del tratamiento usado dependen del diagnóstico de los médicos adjuntos y de su juicio del estado del paciente y del protocolo de tratamiento apropiado. En ciertos casos, la combinación de la terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) se administra concurrentemente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, trastorno o estado, del estado del paciente, y de la elección real de los compuestos usados. En algunos casos, la determinación del orden de administración de la combinación de la terapia anticáncer y dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP), y el número de repeticiones de la administración de cada agente terapéutico y terapias durante un protocolo de tratamiento, está completamente dentro del conocimiento del médico después de la evaluación de la enfermedad que se está tratando y del estado del paciente.

En algunos casos, las dosis terapéuticamente efectivas varían cuando los fármacos se usan en combinaciones de tratamiento. Los métodos para determinar experimentalmente las dosis terapéuticamente efectivas de fármacos y otros agentes para su uso en regímenes de tratamiento de combinación se describen en la bibliografía. Por ejemplo, el uso de dosificación metronómica, es decir, proporcionar dosis más bajas, más frecuentes, con el fin de minimizar los efectos tóxicos secundarios, se ha descrito ampliamente en la bibliografía. En algunos casos, el tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que arrancan y paran en varias ocasiones para ayudar en el manejo clínico del paciente.

En ciertos casos, los múltiples agentes terapéuticos, que incluyen el agente anticáncer y los dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP), se administran en cualquier orden o simultáneamente. En algunos casos, si se administran de forma simultánea, los múltiples agentes terapéuticos se proporcionan en una sola forma, unificada, o en múltiples formas (a modo de ejemplo solamente, ya sea en forma de una sola píldora o de dos píldoras separadas). En ciertos casos, uno de los agentes terapéuticos se da en dosis múltiples, o varios de los agentes terapéuticos se dan en forma de dosis múltiples. En algunos casos, si no se administran de forma simultánea, el tiempo entre las múltiples dosis es de alrededor de 1 día, alrededor de 2 días, alrededor de 3 días, alrededor de 4 días, alrededor de 5 días, alrededor de 6 días, alrededor de 7 días, alrededor de 10 días, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas.

En algunos casos, para las combinaciones de la terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) descritos aquí, las dosificaciones de los compuestos co-administrados por supuesto variarán dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o estado que se está tratando y así sucesivamente. En ciertos casos, cuando la combinación de la terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) descritos aquí se co-administra con uno o más agentes biológicamente activos, los compuestos de la combinación proporcionada aquí se administran o bien simultáneamente con el(los) agente(s) biológicamente activo(s), o secuencialmente. En algunos casos, si se administra secuencialmente, el médico adjunto decidirá sobre la secuencia apropiada de administración de la combinación de la terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) descritos aquí en combinación con el(los) agente(s) biológicamente activo(s).

En ciertos casos, el régimen de dosificación para tratar, prevenir, o mejorar el cáncer, se modifica de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen el trastorno o estado que padece el sujeto, así como la edad, peso, sexo, dieta y estado médico del sujeto. De este modo, en ciertos casos, el régimen de dosificación realmente empleado varía ampliamente.

5 En algunos casos, los agentes farmacéuticos que forman la combinación de la terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) descritos aquí están presentes en una forma de dosificación combinada o en formas de dosificación separadas destinadas a la administración substancialmente simultánea. En ciertos casos, los agentes farmacéuticos que forman la combinación de la terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) descritos aquí se administran de
10 forma secuencial, siendo administrado cada uno de los compuestos terapéuticos por un régimen que requiere la administración de dos etapas. En algunos casos, el régimen de administración de dos etapas requiere la administración secuencial de los agentes activos o la administración espaciada de los agentes activos separados. En ciertos casos, el período de tiempo entre la administración de múltiples etapas varía desde unos pocos minutos a varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida en plasma y perfil cinético del agente farmacéutico. En casos específicos, la variación circadiana de la concentración de la molécula diana también determina el intervalo de dosis óptimo.

En algunos casos, la combinación de la terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí se usa en combinación con procedimientos que proporcionan beneficio adicional o sinérgico al paciente. A modo de ejemplo solamente, se espera que los pacientes encuentren beneficio terapéutico cuando la composición farmacéutica o método de tratamiento que comprende una combinación de la terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) descritos aquí se combinan con ensayos genéticos para determinar si ese individuo es portador de un gen mutante que se sabe que está correlacionado con ciertas enfermedades o estados.

En ciertos casos, el agente anticáncer y/o los dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) se administran oralmente, parenteralmente, directamente al tumor, transdérmicamente, bucalmente, o una de sus combinaciones. En algunos casos, el agente anticáncer se administra oralmente, parenteralmente, directamente al tumor, transdérmicamente, o bucalmente. En algunos casos, el ligante del sitio AP se administra oralmente, parenteralmente, directamente al tumor, transdérmicamente, o bucalmente. En ciertos casos, la metoxiamina se administra oralmente, parenteralmente, directamente al tumor, transdérmicamente, o bucalmente.
30 En algunos casos, un inhibidor de la PARP se administra oralmente, parenteralmente, directamente al tumor, transdérmicamente, o bucalmente. En ciertos casos, el ABT-888 se administra oralmente, parenteralmente, directamente al tumor, transdérmicamente, o bucalmente. En algunos casos, los agentes individuales se co-formulan en la misma forma de dosificación. En ciertos casos, el agente anticáncer se co-formula con el ligante del sitio AP. En algunos casos, el agente anticáncer se co-formula con el inhibidor de la PARP. En ciertos casos, el ligante del sitio AP se co-formula con el inhibidor de la PARP. En algunos casos, el agente anticáncer se co-formula con los dos inhibidores de la BER.

En algunos casos, un agente, tal como cualquier combinación de terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí, se administra en una cantidad efectiva para la mejora de los síntomas de la enfermedad o trastorno (es decir, una cantidad terapéuticamente efectiva). En casos específicos, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad que es capaz de revertir por lo menos parcialmente una enfermedad o trastorno. En ciertos casos, la dosis requerida para obtener una cantidad efectiva varía dependiendo del agente, la formulación, la enfermedad o trastorno, e individuo al que se administra el agente.

En algunos casos, la determinación de las cantidades efectivas implica también ensayos in vitro en los que se administran dosis variables de agente a células en cultivo y se determina la concentración de agente efectiva para mejorar algunos o todos los síntomas para calcular la concentración requerida in vivo. En ciertos casos, las cantidades efectivas están basadas también en estudios en animales in vivo.

En ciertos casos, las composiciones, tales como cualquier combinación de terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí, se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o estado, en una cantidad suficiente para curar o por lo menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad o estado. Las cantidades efectivas para este uso dependerán de la gravedad y curso de la enfermedad o estado, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso, y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico que le trate.

En algunos casos, la cantidad de un agente dado de una combinación de terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la enfermedad o estado y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto o huésped que necesite tratamiento, pero sin embargo se determina de una manera reconocida en el campo de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean al caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que se administra, la ruta de administración, el estado a tratar, y el sujeto o huésped que se está tratando. En ciertos casos, las dosis empleadas para el tratamiento de un ser humano adulto estarán típicamente en el intervalo de alrededor de 0,02 mg
60

a alrededor de 5000 mg por día, En algunos casos, de alrededor de 1 a alrededor de 1500 mg por día. En un caso, de alrededor de 10 a alrededor de 1000 mg por día. En otro caso, de alrededor de 50 a alrededor de 750 mg por día. En otro caso más, de alrededor de 100 a 500 mg por día. En un caso adicional, de alrededor de 250 a 400 mg por día. En algunos casos, la dosis deseada convenientemente se presentará en una dosis unitaria o como dosis divididas administradas simultáneamente (o en un corto período de tiempo) o a intervalos apropiados, por ejemplo, en forma de dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día.

En ciertos casos, la toxicidad y la eficacia terapéutica de cualquier combinación de la terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) se determina mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, que incluyen, pero no están limitados a, la determinación de la LD₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). En casos específicos, la relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se expresa como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. Se prefieren los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos. En algunos casos, los datos obtenidos de ensayos de cultivo celular y estudios en animales se usan para formular un intervalo de dosificación para uso en seres humanos. En ciertos casos, la dosificación de tales compuestos se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED₅₀ exhibiendo toxicidad mínima.

En ciertos casos, la dosis de un agente anticáncer alquilante, por ejemplo, temozolomida, es alrededor de 1 mg/m² por día, es alrededor de 2 mg/m² por día, es alrededor de 5 mg/m² por día, es alrededor de 10 mg/m² por día, es alrededor de 15 mg/m² por día, es alrededor de 20 mg/m² por día, es alrededor de 25 mg/m² por día, es alrededor de 30 mg/m² por día, es alrededor de 35 mg/m² por día, es alrededor de 40 mg/m² por día, es alrededor de 45 mg/m² por día, es alrededor de 50 mg/m² por día, es alrededor de 55 mg/m² por día, es alrededor de 60 mg/m² por día, es alrededor de 65 mg/m² por día, es alrededor de 70 mg/m² por día, es alrededor de 75 mg/m² por día, es alrededor de 80 mg/m² por día, es alrededor de 85 mg/m² por día, es alrededor de 90 mg/m² por día, es alrededor de 100 mg/m² por día, es alrededor de 110 mg/m² por día, es alrededor de 120 mg/m² por día, es alrededor de 130 mg/m² por día, es alrededor de 140 mg/m² por día, es alrededor de 150 mg/m² por día, es alrededor de 160 mg/m² por día, es alrededor de 170 mg/m² por día, es alrededor de 180 mg/m² por día, es alrededor de 190 mg/m² por día, es alrededor de 200 mg/m² por día, es alrededor de 210 mg/m² por día, es alrededor de 220 mg/m² por día, es alrededor de 230 mg/m² por día, es alrededor de 240 mg/m² por día, o es alrededor de 250 mg/m² por día. En algunos casos, la dosis de un agente anticáncer alquilante, por ejemplo, temozolomida, es menos de 1 mg/m² por día, es menos de 2 mg/m² por día, es menos de 5 mg/m² por día, es menos de 10 mg/m² por día, es menos de 15 mg/m² por día, es menos de 20 mg/m² por día, es menos de 25 mg/m² por día, es menos de 30 mg/m² por día, es menos de 35 mg/m² por día, es menos de 40 mg/m² por día, es menos de 45 mg/m² por día, es menos de 50 mg/m² por día, es menos de 55 mg/m² por día, es menos de 60 mg/m² por día, es menos de 65 mg/m² por día, es menos de 70 mg/m² por día, es menos de 75 mg/m² por día, es menos de 80 mg/m² por día, es menos de 85 mg/m² por día, es menos de 90 mg/m² por día, es menos de 100 mg/m² por día, es menos de 110 mg/m² por día, es menos de 120 mg/m² por día, es menos de 130 mg/m² por día, es menos de 140 mg/m² por día, es menos de 150 mg/m² por día, es menos de 160 mg/m² por día, es menos de 170 mg/m² por día, es menos de 180 mg/m² por día, es menos de 190 mg/m² por día, es menos de 200 mg/m² por día, es menos de 210 mg/m² por día, es menos de 220 mg/m² por día, es menos de 230 mg/m² por día, es menos de 240 mg/m² por día, o es menos de 250 mg/m² por día. En algunos casos, la dosis de un agente anticáncer alquilante, por ejemplo, temozolomida es más de 1 mg/m² por día, es más de 2 mg/m² por día, es más de 5 mg/m² por día, es más de 10 mg/m² por día, es más de 15 mg/m² por día, es más de 20 mg/m² por día, es más de 25 mg/m² por día, es más de 30 mg/m² por día, es más de 35 mg/m² por día, es más de 40 mg/m² por día, es más de 45 mg/m² por día, es más de 50 mg/m² por día, es más de 55 mg/m² por día, es más de 60 mg/m² por día, es más de 65 mg/m² por día, es más de 70 mg/m² por día, es más de 75 mg/m² por día, es más de 80 mg/m² por día, es más de 85 mg/m² por día, es más de 90 mg/m² por día, es más de 100 mg/m² por día, es más de 110 mg/m² por día, es más de 120 mg/m² por día, es más de 130 mg/m² por día, es más de 140 mg/m² por día, es más de 150 mg/m² por día, es más de 160 mg/m² por día, es más de 170 mg/m² por día, es más de 180 mg/m² por día, es más de 190 mg/m² por día, es más de 200 mg/m² por día, es más de 210 mg/m² por día, es más de 220 mg/m² por día, es más de 230 mg/m² por día, es más de 240 mg/m² por día, o es más de 250 mg/m² por día. En ciertos casos, la dosis de un agente anticáncer alquilante, por ejemplo, temozolomida es más de 25 mg/m² por día y menos de 100 mg/m² por día. En algunos casos, la dosis de un agente anticáncer alquilante, por ejemplo, temozolomida, es más de 1 mg/m² por día y menos de 50 mg/m² por día. En algunos casos la dosis de un agente anticáncer alquilante, por ejemplo, temozolomida, es más de 100 mg/m² por día y menos de 250 mg/m² por día.

En algunos casos, la dosis de un agente anticáncer alquilante, por ejemplo, pemetrexed, es alrededor de 10 mg/m² por día, es alrededor de 25 mg/m² por día, es alrededor de 50 mg/m² por día, es alrededor de 75 mg/m² por día, es alrededor de 100 mg/m² por día, es alrededor de 125 mg/m² por día, es alrededor de 150 mg/m² por día, es alrededor de 175 mg/m² por día, es alrededor de 200 mg/m² por día, es alrededor de 225 mg/m² por día, es alrededor de 250 mg/m² por día, es alrededor de 275 mg/m² por día, es alrededor de 300 mg/m² por día, es alrededor de 325 mg/m² por día, es alrededor de 350 mg/m² por día, es alrededor de 375 mg/m² por día, es alrededor de 400 mg/m² por día, es alrededor de 425 mg/m² por día, es alrededor de 450 mg/m² por día, es alrededor de 475 mg/m² por día, es alrededor de 500 mg/m² por día, es alrededor de 525 mg/m² por día, es alrededor de 550 mg/m² por día, es alrededor de 575 mg/m² por día, es alrededor de 600 mg/m² por día, es

por día, es menos de 55 mg/kg por día, es menos de 60 mg/kg por día, es menos de 65 mg/kg por día, es menos de 70 mg/kg por día, es menos de 75 mg/kg por día, es menos de 80 mg/kg por día, es menos de 85 mg/kg por día, es menos de 90 mg/kg por día, es menos de 100 mg/kg por día, es menos de 110 mg/kg por día, es menos de 120 mg/kg por día, es menos de 130 mg/kg por día, es menos de 140 mg/kg por día, o es menos de 150 mg/kg por día.

5 En ciertos casos, la dosis de un inhibidor de la PARP, por ejemplo, ABT-888, es más de 0,5 mg/kg por día, es más de 1 mg/kg por día, es más de 2 mg/kg por día, es más de 5 mg/kg por día, es más de 10 mg/kg por día, es más de 15 mg/kg por día, es más de 20 mg/kg por día, es más de 25 mg/kg por día, es de más que 30 mg/kg por día, es más de 35 mg/kg por día, es más de 40 mg/kg por día, es más de 45 mg/kg por día, es más de 50 mg/kg por día, es más que 55 mg/kg por día, es más de 60 mg/kg por día, es más de 65 mg/kg por día, es más de 70 mg/kg por día, es más de 75 mg/kg por día, es más que 80 mg/kg por día, es más de 85 mg/kg por día, es más de 90 mg/kg por día, es más de 100 mg/kg por día, es más de 110 mg/kg por día, es más que 120 mg/kg por día, es más de 130 mg/kg por día, es más de 140 mg/kg por día, o es más de 150 mg/kg por día. En algunos casos, la dosis de un inhibidor de la PARP, por ejemplo, ABT-888, es más de 1 mg/kg por día y menos de 50 mg/kg por día. En ciertos casos, la dosis de un inhibidor de la PARP, por ejemplo, ABT-888, es más de 0,5 mg/kg por día y menos de 20 mg/kg por día. En algunos casos, la dosis de un inhibidor de la PARP, por ejemplo, ABT-888, es más de 50 mg/kg por día y menos de 150 mg/kg por día,

20 En ciertos casos, la dosis de una terapia de radiación es alrededor de 1 Gy, alrededor de 2 Gy, alrededor de 5 Gy, alrededor de 10 Gy, alrededor de 15 Gy, alrededor de 20 Gy, alrededor de 25 Gy, alrededor de 30 Gy, alrededor de 35 Gy, alrededor de 40 Gy, alrededor de 45 Gy, alrededor de 50 Gy, alrededor de 55 Gy, alrededor de 60 Gy, alrededor de 65 Gy, alrededor de 70 Gy, alrededor de 75 Gy, alrededor de 80 Gy, alrededor de 90 Gy, o alrededor de 100 Gy. En algunos casos, la dosis de una terapia de radiación es menos de 1 Gy, menos de 2 Gy, menos de 5 Gy, menos de 10 Gy, menos de 15 Gy, menos de 20 Gy, menos de 25 Gy, menos de 30 Gy, menos de 35 Gy, menos de 40 Gy, menos de 45 Gy, menos de 50 Gy, menos de 55 Gy, menos de 60 Gy, menos de 65 Gy, menos de 70 Gy, menos de 75 Gy, menos de 80 Gy, menos de 90 Gy, o menos de 100 Gy. En ciertos casos, la dosis de una terapia de radiación es más de 1 Gy, más de 2 Gy, más de 5 Gy, más de 10 Gy, más de 15 Gy, más de 20 Gy, más de 25 Gy, más de 30 Gy, más de 35 Gy, más de 40 Gy, más de 45 Gy, más de 50 Gy, más de 55 Gy, más de 60 Gy, más de 65 Gy, más de 70 Gy, más de 75 Gy, más de 80 Gy, más de 90 Gy, o más de 100 Gy. En algunos casos, la dosis de una terapia de radiación es más de 20 Gy y menos de 60 Gy. En ciertos casos, la dosis de una terapia de radiación es más de 40 Gy y menos de 80 Gy. En algunos casos, la dosis de una terapia de radiación es más de 1 Gy y menos de 50 Gy.

Definiciones generales

35 Los términos "sujeto", "paciente" o "individuo" se usan indistintamente aquí y se refieren a mamíferos y no mamíferos, por ejemplo, que padecen un trastorno descrito aquí. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no están limitados a, cualquier miembro de la clase de los mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no están limitados a, aves, peces y similares. En un caso de los métodos y composiciones proporcionados aquí, el mamífero es un ser humano.

40 Los términos "trata", "tratar" o "tratamiento", y otros equivalentes gramaticales tal como se usan aquí, incluyen aliviar, inhibir o reducir los síntomas, reducir o inhibir la gravedad de, reducir la incidencia de, el tratamiento profiláctico de, reducir o inhibir la recurrencia de, retrasar la aparición de, retrasar la recaída de, disminuir o aliviar los síntomas de una enfermedad o estado, mejorar las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o estado, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o estado, aliviar la enfermedad o estado, provocar la regresión de la enfermedad o estado, aliviar un estado causado por la enfermedad o estado, o detener los síntomas de la enfermedad o estado. Los términos incluyen adicionalmente conseguir un beneficio terapéutico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando, y/o la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente, tal que se observa una mejora en el paciente.

50 Los términos "previene", "prevenir" o "prevención", y otros equivalentes gramaticales tal como se usan aquí, incluyen prevenir los síntomas adicionales, prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o estado, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o estado y se desea que incluyan la profilaxis. Los términos adicionalmente incluyen conseguir un beneficio profiláctico. Para el beneficio profiláctico, las composiciones se administran opcionalmente a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, a un paciente que presenta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, o a un paciente en riesgo de recurrencia de la enfermedad.

60 Las expresiones "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" tal como se usan aquí, se refieren a una cantidad suficiente de por lo menos un agente que se administra que consigue un resultado deseado, por ejemplo, para aliviar en cierta medida uno o más síntomas de una enfermedad o estado que se está tratando. En ciertos casos, el resultado es una reducción y/o alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. En ciertos casos, una "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es

la cantidad de la composición que comprende un agente tal como se describe aquí requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en una enfermedad. Una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual se determina usando cualquier técnica apropiada, tal como un estudio de aumento de la dosis.

5 Los términos "administra", "administrar", "administración" y similares, tal como se usan aquí, se refieren a los métodos que se usan para permitir la administración de agentes o composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, pero no están limitados a, las vías oral, intraduodenal, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular o infusión), tópica y administración rectal. Las técnicas de administración que en algunos casos se emplean con los agentes y métodos descritos aquí incluyen, por ejemplo, como se discute en Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (edición actual), Pergamon; y Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pa. En ciertos casos, los agentes y composiciones descritos aquí se administran oralmente. En algunos casos, las composiciones descritas aquí se administran parenteralmente.

15 La expresión "farmacéuticamente aceptable" tal como se usa aquí, se refiere a un material que no anula la actividad biológica o propiedades de los agentes descritos aquí, y es relativamente no tóxico (es decir, el beneficio del material supera significativamente a la toxicidad). En algunos casos, un material farmacéuticamente aceptable se administra a un individuo sin provocar efectos biológicos indeseables significativos o interactuar significativamente de una manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

Formas adicionales de Compuestos

20 Los métodos y composiciones descritas aquí incluyen el uso de formas amorfas así como formas cristalinas (también conocidas como polimorfos). En algunos casos, los compuestos descritos aquí están en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Además, los metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad están incluidos en el alcance de la presente descripción. En otros casos, los compuestos descritos aquí existen en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. También se considera que se describen aquí las formas solvatadas de los compuestos presentados aquí.

Las formas de profármaco de los compuestos descritos aquí, en las que el profármaco se metaboliza in vivo para producir cualquiera de los agentes anticáncer o los dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí, están incluidos dentro del alcance de las reivindicaciones. En algunos casos, algunos de los compuestos descritos aquí son un profármaco para otro derivado o compuesto activo.

30 Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunos casos, son más fáciles de administrar que el fármaco original. En ciertos casos, están biodisponibles para administración oral, mientras que el original no lo está. En algunos casos, el profármaco también tiene solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco original. En algunos casos, los profármacos se diseñan como derivados de fármaco reversibles, para uso como modificadores para mejorar el transporte del fármaco a tejidos específicos del sitio. En algunos casos, el diseño de un profármaco aumenta la solubilidad efectiva en agua. Véase, por ejemplo, Fedorak et al., *Am. J. Physiol.*, 269: G210-218 (1995); McLoed et al, *Gastroenterol.*, 106: 405-413 (1994); Hochhaus et al, *Biomed. Chrom.*, 6: 283-286 (1992); J. Larsen y H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula et al., *J. Pharm. Sci.*, 64: 181-210 (1975); T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series; y Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, todos incorporados aquí para dicha descripción.

En algunos casos, los compuestos descritos aquí están marcados isotópicamente (por ejemplo, con un radioisótopo) o por otros medios, que incluyen, pero no están limitados a, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminiscentes, marcadores fotoactivables o quimioluminiscentes.

45 Los compuestos descritos aquí incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados aquí, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico usualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los presentes compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , respectivamente. Ciertos compuestos isotópicamente marcados descritos aquí, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármaco y/o substrato tisular. En algunos casos, la substitución con isótopos tales como deuterio, es decir, ^2H , ofrece ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, tales como, por ejemplo, el aumento in vivo de la semivida o requerimientos reducidos de dosificación.

55 En casos adicionales, los compuestos descritos aquí se metabolizan tras la administración a un organismo que necesite producir un metabolito que se usa a continuación para producir un efecto deseado, incluyendo un efecto terapéutico deseado.

En algunos casos, los compuestos descritos aquí están y/o se usan en forma de sales farmacéuticamente

aceptables. El tipo de sales farmacéuticamente aceptables, incluye, pero no está limitado a: (1) sales de adición de ácido, formadas haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un farmacéuticamente aceptable: ácido inorgánico, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido meta fosfórico, y similares; o con un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido prociónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilbis-(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido butírico, ácido fenilacético, ácido fenilbutírico, ácido valproico, y similares; (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino (por ejemplo litio, sodio, potasio), un ión alcalinotérreo (por ejemplo magnesio o calcio), o un ion de aluminio. En algunos casos, los compuestos descritos aquí se coordinan con una base orgánica, tal como, pero no limitada a, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, dicitclohexilamina, tris(hidroximetil)metilamina. En otros casos, los compuestos descritos aquí forman sales con aminoácidos tales como, pero no limitados a, arginina, lisina, y similares. Las bases inorgánicas aceptables usadas para formar sales con compuestos que incluyen un protón ácido, incluyen, pero no están limitadas a, hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, y similares.

Se debe entender que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente o sus formas cristalinas, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y se forman durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. Se forman hidratos cuando el disolvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. En algunos casos, los solvatos de los compuestos descritos aquí se preparan o forman convenientemente durante los procedimientos descritos aquí. En otros casos, los compuestos proporcionados aquí existen en formas no solvatadas así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y métodos proporcionados aquí.

En algunos casos, los compuestos descritos aquí, tales como cualquier combinación de un agente anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí, se encuentran en diversas formas, que incluyen pero no están limitadas a, formas amorfas, formas molidas y formas de nanopartículas. Además, los compuestos descritos aquí incluyen formas cristalinas, también conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetado cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos usualmente tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas, estabilidad y solubilidad. En ciertos casos, varios factores tales como el disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización, y la temperatura de almacenamiento provocan que domine una sola forma cristalina.

En algunos casos, el análisis y caracterización de las sales, polimorfos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables se lleva a cabo usando una variedad de técnicas que incluyen, pero no están limitadas a, análisis térmico, difracción de rayos X, espectroscopia, sorción de vapor, y microscopía. Los métodos de análisis térmico se refieren a procesos termofísicos o de degradación termoquímica, que incluyen, pero no están limitados a, transiciones polimórficas, y tales métodos se usan para analizar las relaciones entre formas polimórficas, determinar la pérdida de peso, para encontrar la temperatura de transición vítrea, o para estudios de compatibilidad de excipientes. Tales métodos incluyen, pero no están limitados a, calorimetría diferencial de barrido (DSC), calorimetría diferencial de barrido modulada (MDCS), análisis termogravimétrico (TGA), y análisis termogravimétrico e infrarrojos (TG/IR). Los métodos de difracción de rayos X incluyen, pero no están limitados a, difractómetros de un solo cristal y de polvo y fuentes de sincrotrón. Las diversas técnicas espectroscópicas usadas incluyen, pero no están limitadas a, Raman, FTIR, UV-VIS, y RMN (de estado líquido y sólido). Las diversas técnicas de microscopía incluyen, pero no están limitadas a, microscopía de luz polarizada, microscopía electrónica de barrido (SEM) con análisis de rayos X de energía dispersiva (EDX), microscopía electrónica de barrido medioambiental con EDX (en gas o atmósfera de vapor de agua), microscopía de IR y microscopía Raman.

Composiciones farmacéuticas y métodos de administración

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que incluyen excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se usan farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Se encuentran detalles adicionales sobre excipientes apropiados para las composiciones farmacéuticas descritas aquí, por ejemplo, en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima Ed.

(Lippincott Williams & Wilkins 1999), incorporados aquí como referencia para dicha descripción.

Una composición farmacéutica, tal como se usa aquí, se refiere a una mezcla de un agente anticáncer, un inhibidor de la vía BER (tal como metoxiamina o un inhibidor de la PARP), una combinación de un agente anticáncer con uno o más inhibidores de la vía BER, o una combinación de dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP), con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En la práctica de los métodos de tratamiento o uso proporcionados aquí, las cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos descritos aquí se administran en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad, trastorno, o estado a tratar. En algunos casos, el mamífero es un ser humano. En ciertos casos, una cantidad terapéuticamente efectiva varía ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. En algunos casos, cualquier combinación de terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí se usa en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos como componentes de mezclas (como en la terapia de combinación).

En ciertos casos, las formulaciones farmacéuticas descritas aquí se administran a un sujeto por varias vías de administración, que incluyen, pero no están limitadas a, oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal, o vías de administración transdérmica. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas aquí, que incluyen cualquier combinación de terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe, se formulan en cualquier forma de dosificación apropiada, que incluye pero no está limitada a, dispersiones acuosas orales, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones, aerosoles, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multipartícula y formulaciones mezcla de liberación inmediata y liberación controlada.

En ciertos casos, los compuestos y/o composiciones se administran de una manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, vía inyección del compuesto directamente dentro de un órgano o tejido, a menudo en una preparación de depósito o formulación de liberación sostenida. En algunos casos, tales formulaciones de acción prolongada se administran por implantación (por ejemplo subcutánea y/o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. En otros casos, el fármaco se administra en un sistema dirigido de administración de fármaco, por ejemplo, en un liposoma revestido con un anticuerpo específico del órgano. Los liposomas se dirigirán hacia y serán captados selectivamente por el órgano. En casos adicionales, el fármaco se proporciona en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada, o en forma de una formulación de liberación intermedia.

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas que incluyen cualquier combinación de terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí se fabrican de una manera convencional, tal como, a modo solo de ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Las composiciones farmacéuticas incluirán por lo menos cualquier combinación de terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí, como ingredientes activos en forma de ácido libre o de base libre, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y composiciones farmacéuticas descritas aquí incluyen el uso de formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, existen compuestos en forma de tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados aquí. En otros casos, los compuestos descritos aquí existen en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. También se considera que están descritas aquí todas las formas solvatadas de los compuestos presentados aquí.

En ciertos casos, las composiciones proporcionadas aquí también incluyen uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes apropiados incluyen compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

En algunos casos, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen mezclando uno o más excipientes sólidos con cualquier combinación de terapia anticáncer y dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí, triturando opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares apropiados, si se desea, para obtener comprimidos, píldoras, o cápsulas. Los excipientes apropiados incluyen, por ejemplo, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otras tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o

fosfato de calcio. En ciertos casos, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como la croscarmelosa de sodio reticulada, polivinilpirrolidona, agar, o ácido algínico o una de sus sales tales como alginato de sodio.

Se proporcionan núcleos de grageas con revestimientos apropiados. En ciertos casos, se usan para este propósito disoluciones de azúcar concentradas, que contienen opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes apropiados. En algunos casos, se añaden colorantes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de las grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

En ciertos casos, las preparaciones farmacéuticas que se usan oralmente incluyen cápsulas de dos piezas hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En algunos casos, las cápsulas de dos piezas contienen los ingredientes activos mezclados con carga tal como lactosa, aglomerantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En ciertos casos, en cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o suspenden en líquidos apropiados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. En casos específicos, se añaden estabilizantes.

En algunos casos, las formas de dosificación sólida descritas aquí están en forma de un comprimido, (que incluye un comprimido de suspensión, un comprimido de fusión rápida, un comprimido de desintegración por mordida, un comprimido de desintegración rápida, un comprimido efervescente, o un comprimido oblongo), una píldora, un polvo (que incluye un polvo estéril empaquetado, un polvo dispensable, o un polvo efervescente), una cápsula (que incluye ambas cápsulas blandas o duras, por ejemplo, cápsulas hechas de gelatina de origen animal o de origen vegetal HPMC, o "cápsulas dispersables"), dispersión sólida, disolución sólida, forma de dosificación bioerosionable, formulaciones de liberación controlada, formas farmacéuticas de liberación pulsátil, formas de dosificación multipartícula, gránulos, o un aerosol. En otros casos, la formulación farmacéutica está en forma de un polvo. En otros casos más, la formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, que incluye pero no está limitado a, un comprimido de fusión rápida. En algunos casos, las formulaciones farmacéuticas de los compuestos descritos aquí se administran en forma de una sola cápsula o en forma de dosificación de cápsula múltiple. En algunos casos, la formulación farmacéutica se administra en dos, o tres, o cuatro, cápsulas o comprimidos.

En algunos casos, las formas de dosificación sólida, por ejemplo, comprimidos, comprimidos efervescentes, y cápsulas, se preparan mezclando partículas de cualquier combinación de terapia anticáncer y dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí, con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de mezcla a granel. Cuando se hace referencia a estas composiciones de mezcla a granel como homogéneas, se quiere decir que las partículas de cualquier combinación de terapia anticáncer y dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí se dispersan uniformemente por toda la composición de manera que la composición está subdividida en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas, tales como comprimidos, píldoras, y cápsulas. En algunos casos, las dosis unitarias individuales también incluyen revestimientos de película, que se desintegran después de la ingestión oral o al contacto con diluyente. En ciertos casos, estas formulaciones se fabrican por técnicas farmacológicas convencionales.

En algunos casos, las formas de dosificación sólida farmacéuticas descritas aquí incluyen cualquier combinación de la terapia anticáncer y dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí, y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un vehículo compatible, aglomerante, agente de relleno, agente de suspensión, agente saborizante, agente edulcorante, agente desintegrante, agente dispersante, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente de humectación, plastificante, estabilizante, potenciador de la penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservante, o una o más de sus combinaciones. En otros aspectos, usando procedimientos de revestimiento estándar, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition (2000), se proporciona un revestimiento de película alrededor de la formulación del compuesto descrito aquí. En un caso, algunas o todas las partículas del compuesto descrito aquí están revestidas. En otro caso, algunas o todas las partículas del compuesto descrito aquí están microencapsuladas. En otro caso más, las partículas del compuesto descrito aquí no están microencapsuladas y están sin revestir.

Los vehículos apropiados para uso en las formas de dosificación sólida que se describen aquí incluyen, pero no están limitados a, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, caseinato de sodio, lecitina de soja, cloruro de sodio, fosfato de tricalcio, fosfato de dipotasio, estearoilactilato de sodio, carragenano, monoglicérido, diglicérido, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, celulosa microcristalina, lactosa, manitol y similares.

Los agentes de carga apropiados para uso en las formas de dosificación sólida descritas aquí incluyen, pero no están limitados a, lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato dibásico de calcio, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, polvo de celulosa, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol, y

similares.

Para liberar cualquier combinación de terapia anticáncer y dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí de una matriz de dosificación sólida tan eficientemente como sea posible, se usan a menudo desintegrantes en la formulación, especialmente cuando las formas de dosificación se comprimen con un aglomerante. Los desintegrantes ayudan a romper la matriz de la forma de dosificación por hinchado o acción capilar cuando se absorbe humedad dentro de la forma de dosificación. Los desintegrantes apropiados para uso en formas de dosificación sólida descritas aquí incluyen, pero no están limitados a, almidón natural tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado tal como National 1551 o Amijel®, o almidonglicolato de sodio tal como Promogel® o Explotab®, una celulosa tal como un producto de madera, celulosa metilcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia®, y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa, o una celulosa reticulada, tal como carboximetilmetilcelulosa de sodio reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada, o croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado tal como glicolatoalmidón de sodio, un polímero reticulado tal como cospovidona, una polivinilpirrolidona reticulada, alginato tal como ácido alginico o una sal de ácido alginico tal como alginato de sodio, una arcilla tal como Veegum® HV (silicato de aluminio y magnesio), una goma tal como agar, guar, algarrobo, Karaya, pectina, o tragacanto, almidonglicolato de sodio, bentonita, una esponja natural, un tensioactivo, una resina tal como una resina de intercambio catiónico, pulpa de cítrico, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de sodio en combinación con almidón, y similares.

En algunos casos, los aglomerantes imparten cohesividad a las formulaciones de forma de dosificación oral sólida: para la formulación de cápsulas llenas de polvo, ayudan a la formación de masa compacta que se introduce en cápsulas de envoltura blanda o dura y para la formulación de comprimidos, aseguran que el comprimido permanece intacto después de la compresión y ayudan a asegurar la uniformidad de mezcla antes de una etapa de compresión o llenado. Los materiales apropiados para uso como aglomerantes en las formas de dosificación sólidas descritas aquí incluyen, pero no están limitados a, carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo Hipromelosa USP Pharmacoat-603, estearato de etilo hidroxipropilmetilcelulosa (Aquate HS-LF y HS), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®), y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), dextrosa microcristalina, amilosa, silicato de aluminio y magnesio, ácidos polisacáridos, bentonitas, gelatina, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, cospovidona, povidona, almidón, almidón pregelatinizado, goma de tragacanto, dextrina, un azúcar, tal como sacarosa (por ejemplo, Dipac®), glucosa, dextrosa, melaza, manitol, sorbitol, xilitol (por ejemplo, Xylitab®), lactosa, una goma natural o sintética tal como goma arábiga, tragacanto, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, almidón, polivinilpirrolidona (por ejemplo, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10 y Povidone® K-12), arabinogalactano de alerce, Veegum®, polietilenglicol, ceras, alginato de sodio, y similares.

En general, se usan niveles de aglomerante de 20-70% en formulaciones de cápsulas de gelatina rellenas de polvo. El nivel de uso de aglomerante en formulaciones de comprimidos varía si se usa compresión directa, granulación en húmedo, compactación con rodillo, u otros excipientes tales como cargas que a su vez actúan como aglomerante moderado. En algunos casos, los formuladores determinan el nivel de aglomerante de las formulaciones, pero es común el nivel de aglomerante de hasta 70% en formulaciones de comprimidos.

Los lubricantes o deslizantes apropiados para uso en las formas de dosificación sólidas que se describen aquí incluyen, pero no están limitados a, ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, almidón de maíz, estearilfumerato de sodio, sales de metal alcalino y metal alcalinotérreo, tales como aluminio, calcio, magnesio, zinc, ácido esteárico, estearatos de sodio, estearato de magnesio, estearato de zinc, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, un polietilenglicol o un metoxipolietilenglicol tales como Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, propilenglicol, oleato de sodio, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, benzoato de glicerilo, laurilsulfato de sodio o magnesio, y similares.

Los diluyentes apropiados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas aquí incluyen, pero no están limitados a, azúcares (que incluyen lactosa, sacarosa y dextrosa), polisacáridos (que incluyen dextratos y maltodextrina), polioles (que incluyen manitol, xilitol y sorbitol), ciclodextrinas y similares.

Los agentes humectantes apropiados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas aquí incluyen, por ejemplo, ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietilensorbitán, monolaurato de polioxietilensorbitán, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, Poliquat 10®), oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, docusato de sodio, triacetina, vitamina E TPGS y similares.

Los tensioactivos apropiados para uso en las formas de dosificación sólida que se describen aquí incluyen, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán, polisorbatos, polaxómeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF), y similares.

Los agentes de suspensión apropiados para uso en las formas de dosificación sólida que se describen aquí

incluyen, pero no están limitados a, polivinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, o polivinilpirrolidona K30, polietilenglicol, en el que, por ejemplo, el polietilenglicol tiene un peso molecular de alrededor de 300 a alrededor de 6.000, o de alrededor de 3.350 a alrededor de 4.000, o de alrededor de 5.400 a alrededor de 7.000, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polisorbato-80, hidroxietilcelulosa, alginato de sodio, gomas, tales como, por ejemplo, goma de tragacanto y goma de acacia, goma guar, xantanos, que incluyen goma de xantano, azúcares, materiales celulósicos, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona y similares.

Los antioxidantes apropiados para uso en las formas de dosificación sólida descritas aquí incluyen, por ejemplo, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sodio, y tocoferol.

Existe un considerable solapamiento entre los aditivos usados en las formas de dosificación sólida descritas aquí. En ciertos casos, los aditivos listados anteriormente se deben tomar como meramente ejemplares, y que no limitan los tipos de aditivos que se pueden incluir en las formas de dosificación sólida de las composiciones farmacéuticas descritas aquí.

En otros casos, una o más capas de la formulación farmacéutica están plastificadas. De forma ilustrativa, un plastificante es generalmente un sólido o líquido de alto punto de ebullición. En algunos casos, se añaden plastificantes apropiados de alrededor de 0,01% a alrededor de 50% en peso (peso/peso) de la composición de revestimiento. Los plastificantes incluyen, pero no están limitados a, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina, polipropilenglicol, polietilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, estearol, estearato, y aceite de ricino.

Los comprimidos son formas de dosificación sólida preparadas mediante la compactación de la mezcla a granel de las formulaciones descritas anteriormente. En varios casos, los comprimidos que están diseñados para disolverse en la boca incluirán uno o más agentes saborizantes. En otros casos, los comprimidos incluirán una película que rodea al comprimido final. En algunos casos, el revestimiento de película proporciona una liberación retardada de cualquier combinación de la terapia anticáncer y dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí de la formulación. En otros casos, el revestimiento de película ayuda al cumplimiento del paciente (por ejemplo, revestimientos Opadry® o revestimiento de azúcar). Los revestimientos de película incluyendo Opadry® típicamente varían de alrededor de 1% a alrededor de 3% del peso del comprimido. En otros casos, los comprimidos incluyen uno o más excipientes.

En algunos casos, se prepara una cápsula, por ejemplo, colocando la mezcla a granel de la formulación del compuesto descrito anteriormente, dentro de una cápsula. En algunos casos, las formulaciones (suspensiones y disoluciones no acuosas) se colocan en una cápsula de gelatina blanda. En otros casos, las formulaciones se colocan en cápsulas de gelatina estándar o cápsulas de gelatina no estándar, tales como cápsulas que comprenden HPMC. En otros casos, la formulación se coloca en una cápsula dispersable, en los que la cápsula se traga entera o se abre la cápsula y el contenido se dispensa sobre la comida antes de comer. En algunos casos, la dosis terapéutica se divide en múltiples (por ejemplo, dos, tres, o cuatro) cápsulas. En algunos casos, toda la dosis de la formulación se administra en forma de una cápsula.

En varios casos, las partículas de cualquier combinación de la terapia anticáncer y dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí y uno o más excipientes se mezclan en seco y se comprimen en forma de una masa, tal como un comprimido, que tiene una dureza suficiente para proporcionar una composición farmacéutica que se desintegra substancialmente dentro de menos de alrededor de 30 minutos, menos de alrededor de 35 minutos, menos de alrededor de 40 minutos, menos de alrededor de 45 minutos, menos de alrededor de 50 minutos, menos de alrededor de 55 minutos, o menos de alrededor de 60 minutos, después de la administración oral, liberando por ello la formulación en el fluido gastrointestinal.

En otro aspecto, las formas de dosificación incluyen formulaciones microencapsuladas. En algunos casos, uno o más de otros materiales compatibles están presentes en el material de microencapsulación. Los materiales ejemplares incluyen, pero no están limitados a, modificadores del pH, facilitadores de erosión, agentes anti-espumantes, antioxidantes, agentes saborizantes, y materiales de soporte tales como aglomerantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de carga, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes y diluyentes.

Los materiales útiles para la microencapsulación descritos aquí incluyen materiales compatibles con los compuestos descritos aquí, que aíslan suficientemente el compuesto de otros excipientes no compatibles. Los materiales compatibles con los compuestos descritos aquí son aquellos que retrasan la liberación de cualquier combinación de la terapia anticáncer y dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí in vivo.

Los materiales de microencapsulación ejemplares útiles para retrasar la liberación de las formulaciones que incluyen los compuestos descritos aquí, incluyen, pero no están limitados a, éteres de hidroxipropilcelulosa (HPC) tales como

Klucel® o Nisso HPC, éteres de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) tales como Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824, y Benecel MP843, polímeros de metilcelulosa tales como Methocel®-A, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa Aqoat (HF-LS, LG-HF, HF-MS) y Metolose®, Etilcelulosas (CE) y sus mezclas tales como E461, Ethocel®, Aqualon®-CE, Surelease®, poli(alcohol vinílico (PVA)) tal como Opadry AMB, hidroxietilcelulosas tales como Natrosol®, carboximetilcelulosas y sales de carboximetilcelulosas (CMC) tales como Aqualon®-CMC, copolímeros de poli(alcohol vinílico) y polietilenglicol tales como Kollicoat IR®, monoglicéridos (Myverol), triglicéridos (KLX), polietilenglicoles, almidón modificado, polímeros acrílicos y mezclas de polímeros acrílicos con éteres de celulosa tales como Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D, Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D, y Eudragit® NE 40D, ftalato acetato de celulosa, sepifilms tales como mezclas de HPMC y ácido esteárico, ciclodextrinas, y mezclas de estos materiales.

En otros casos más, los plastificantes tales como polietilenglicoles, por ejemplo, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 y PEG 800, ácido esteárico, propilenglicol, ácido oleico, y triacetina se incorporan en el material de microencapsulación. En otros casos, el material de microencapsulación útil para retrasar la liberación de las composiciones farmacéuticas es de la USP o la Nacional Formulary (NF). En otros casos más, el material de microencapsulación es Klucel. En otros casos más, el material de microencapsulación es Methocel.

En algunos casos, los compuestos microencapsulados descritos aquí se formulan por métodos que incluyen, por ejemplo, procesos de secado por pulverización, procesos de disolvente-disco giratorio, procesos de fusión en caliente, métodos de enfriamiento por pulverización, lecho fluidizado, deposición electrostática, extrusión centrífuga, separación de suspensión rotacional, polimerización en la interfase gas-líquido o sólido-gas, extrusión a presión, o baño de extracción de disolvente por pulverización. Además de estas, se podrían usar también varias técnicas químicas, por ejemplo, coacervación compleja, evaporación del disolvente, incompatibilidad polímero-polímero, polimerización interfacial en medio líquido, polimerización in situ, secado en líquido, y desolvatación en medio líquido. En ciertos casos, se usan también otros métodos tales como compactación con rodillo, extrusión/esferonización, coacervación, o revestimiento de nanopartículas.

En otros casos más, también se preparan polvos efervescentes de acuerdo con la presente descripción. Se han usado sales efervescentes para dispersar medicamentos en agua para administración oral. Las sales efervescentes son gránulos o polvos gruesos que contienen un agente medicinal en una mezcla seca, por lo general compuesta de bicarbonato de sodio, ácido cítrico y/o ácido tartárico. Cuando tales sales se añaden a agua, los ácidos y la base reaccionan para liberar dióxido de carbono gaseoso, provocando por ello "efervescencia". Los ejemplos de sales efervescentes incluyen, por ejemplo, los siguientes ingredientes: bicarbonato de sodio o una mezcla de bicarbonato de sodio y carbonato de sodio, ácido cítrico y/o ácido tartárico. Cualquier combinación ácido-base que da como resultado la liberación de dióxido de carbono se puede usar en lugar de la combinación de bicarbonato de sodio y ácido cítrico y tartárico, siempre y cuando los ingredientes fuesen apropiados para uso farmacéutico y den como resultado un pH de alrededor de 6,0 o más alto.

En otros casos, las formulaciones descritas aquí, que incluyen cualquier combinación de terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) descrita aquí, son dispersiones sólidas. Los métodos para producir tales dispersiones sólidas incluyen, pero no están limitados a, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 4.343.789, 5.340.591, 5.456.923, 5.700.485, 5.723.269, y la publicación de patente de EE.UU. no. 2004/0013734. En otros casos más, las formulaciones descritas aquí son disoluciones sólidas. Las disoluciones sólidas incorporan una substancia junto con el agente activo y otros excipientes tal que el calentamiento de la mezcla da como resultado la disolución del fármaco y la composición resultante se enfría a continuación para proporcionar una mezcla sólida que en algunos casos se formula adicionalmente o directamente se añade a una cápsula o se comprime en forma de un comprimido. Los métodos de producción de tales disoluciones sólidas incluyen, pero no están limitados a, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 4.151.273, 5.281.420, y 6.083.518.

En ciertos casos, las formas farmacéuticas de dosificación oral sólida que incluyen cualquier formulación descrita aquí, que incluyen cualquier combinación de terapia anticáncer y dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí, se formulan adicionalmente para proporcionar una liberación controlada de cualquier combinación de la terapia anticáncer y dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí. La liberación controlada se refiere a la liberación de los compuestos descritos aquí de una forma de dosificación en la que se incorporan de acuerdo con un perfil deseado durante un período prolongado de tiempo. Los perfiles de liberación controlada incluyen, por ejemplo, perfiles de liberación sostenida, liberación prolongada, liberación pulsátil, y liberación retardada. En contraste con las composiciones de liberación inmediata, las composiciones de liberación controlada permiten la administración de un agente a un sujeto durante un período prolongado de tiempo según un perfil predeterminado. En algunos casos, tales velocidades de liberación proporcionan niveles terapéuticamente efectivos de agente durante un período prolongado de tiempo y por ello proporcionan un periodo de respuesta farmacológica más prolongado, minimizando los efectos secundarios en comparación con las formas de dosificación de liberación rápida convencionales. Tales periodos más largos de respuesta proporcionan muchos beneficios inherentes que no se consiguen con las correspondientes preparaciones de liberación inmediata de acción corta.

En algunos casos, las formas de dosificación sólida descritas aquí se formulan en forma de formas de dosificación oral de liberación retrasada entéricamente revestidas, es decir, como una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica como se describe aquí que usa un revestimiento entérico para afectar a la liberación en el intestino delgado del tracto gastrointestinal. En algunos casos, la forma de dosificación revestida entérica es un comprimido/molde comprimido o moldeado o extruido (revestido o sin revestir) que contiene gránulos, polvo, pelets, bolas o partículas de ingrediente activo y/u otros componentes de la composición, que están ellos mismos revestidos o sin revestir. En ciertos casos, la forma de dosificación oral revestida entérica es también una cápsula (revestida o sin revestir) que contiene pelets, bolas o gránulos del vehículo o la composición sólidos, que están ellos mismos revestidos o sin revestir.

La expresión "liberación retardada" tal como se usa aquí, se refiere a la administración de manera que la liberación se lleva a cabo en algún lugar generalmente predecible en el tracto intestinal más distal del se hubiera logrado si no hubiera habido ninguna alteración de liberación retardada. En algunos casos el método para el retraso de la liberación es el revestimiento. Se puede aplicar cualquier revestimiento con un grosor suficiente tal que todo el revestimiento no se disuelva en los fluidos gastrointestinales a un pH por debajo de alrededor de 5, pero que se disuelva a pH de alrededor de 5 y superior.

El rendimiento de los polímeros acrílicos (principalmente su solubilidad en los fluidos biológicos) varía en función del grado y tipo de sustitución. Los ejemplos de polímeros acrílicos apropiados incluyen copolímeros de ácido metacrílico y copolímeros de metacrilato de amonio. Las series E, L, S, RL, RS y NE de Eudragit® (Rohm Pharma) están disponibles en forma solubilizada en disolvente orgánico, dispersión acuosa, o polvos secos. Las series RL, NE, y RS de Eudragit® son insolubles en el tracto gastrointestinal, pero son permeables y se usan principalmente para la acción sobre el colon. La serie E de Eudragit® se disuelve en el estómago. Las series L, L-30D y S de Eudragit® son insolubles en el estómago y se disuelven en el intestino;

Los ejemplos de derivados de celulosa apropiados son: etilcelulosa; mezclas de reacción de ésteres de acetato de celulosa parciales con anhídrido ftálico. En algunos casos, el rendimiento varía en función del grado y tipo de sustitución. El ftalato acetato de celulosa (CAP) se disuelve en un pH > 6. El Aquateric (FMC) es un sistema de base acuosa y es un pseudolátex de CAP secado por pulverización con partículas <1µm. En ciertos casos, otros componentes en Aquateric incluyen Pluronic, Tweens, y monoglicéridos acetilados. Otros derivados de celulosa apropiados incluyen: acetato trimelitato de celulosa (Eastman); metilcelulosa (Pharmacoat, Methocel); ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, AQOAT (Shin Etsu)). En algunos casos, el rendimiento varía en función del grado y tipo de sustitución. Por ejemplo, son apropiados HPMCP tales como los grados HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F. En ciertos casos, el rendimiento varía en función del grado y tipo de sustitución. Por ejemplo, los grados apropiados de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa incluyen, pero no están limitados a, AS-LG (LF), que se disuelve a pH 5, AS-MG (MF), que se disuelve a pH 5,5, y AS-HG (HF), que se disuelve a pH más alto. Estos polímeros se ofrecen en forma de gránulos o en forma de polvos finos para dispersiones acuosas;

El poli(acetato ftalato de vinilo) (PVAP) se disuelve en pH > 5, y es mucho menos permeable al vapor de agua y fluidos gástricos.

En algunos casos, el revestimiento contiene un plastificante y posiblemente otros excipientes de revestimiento tales como colorantes, talco y/o estearato de magnesio. Los plastificantes apropiados incluyen citrato de trietilo (Citroflex 2), triacetina (triacetato de glicerilo), citrato de acetiltrietilo (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietilenglicol 400), ftalato de dietilo, citrato de tributilo, monoglicéridos acetilados, glicerol, ésteres de ácido graso, propilenglicol, y ftalato de dibutilo. En particular, los polímeros acrílicos carboxílicos aniónicos por lo general contendrán 10-25% en peso de un plastificante, especialmente ftalato de dibutilo, polietilenglicol, citrato de trietilo y triacetina. Se emplean técnicas de revestimiento convencionales tales como revestimiento en bandeja o por pulverización para aplicar los revestimientos. El grosor del revestimiento debe ser suficiente para asegurar que la forma de dosificación oral permanece intacta hasta que llega al sitio deseado de administración tópica en el tracto intestinal.

En algunos casos, se añaden colorantes, eliminadores de la pegajosidad, tensioactivos, agentes antiespumantes, lubricantes (por ejemplo, cera de carnauba o PEG) a los revestimientos además de plastificantes para solubilizar o dispersar el material de revestimiento, y para mejorar el rendimiento del revestimiento y el producto revestido.

En otros casos, las formulaciones descritas aquí, que incluyen cualquier combinación de terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí, se administran usando una forma de dosificación pulsátil. Una forma de dosificación pulsátil es capaz de proporcionar uno o más pulsos de liberación inmediata en puntos de tiempo predeterminados después de un tiempo de retraso controlado o en sitios específicos. En algunos casos, las formas de dosificación pulsátil se administran usando una variedad de formulaciones pulsátiles que incluyen, pero no están limitadas a, las descritas en las patentes de EE.UU. Nos. 5.011.692; 5.017.381; 5.229.135; 5.840.329; 4.871.549; 5.260.068; 5.260.069; 5.508.040; 5.567.441 y 5.837.284.

Muchos otros tipos de sistemas de liberación controlada son apropiados para su uso con las formulaciones descritas aquí. Los ejemplos de tales sistemas de administración incluyen, por ejemplo, sistemas basados en polímeros, tales

como ácido poliláctico y poliglicólico, polianhídridos y policaprolactona; matrices porosas, sistemas no basados en polímero que son lípidos, que incluyen esteroides, tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos o grasas neutras, tales como mono-, di- y tri-glicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas basados en péptido; revestimientos de cera, formas de dosificación bioerosionables, comprimidos que usan aglomerantes convencionales y similares. Véase, por ejemplo, Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed, pp. 751-753 (2002); patentes de EE.UU. Nos. 4.327.725; 4.624.848; 4.968.509; 5.461.140; 5.456.923; 5.516.527; 5.622.721; 5.686.105; 5.700.410; 5.977.175; 6.465.014; y 6.932.983.

En algunos casos, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen partículas de los compuestos descritos aquí, por ejemplo, cualquier combinación de terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí, y por lo menos un agente dispersante o agente de suspensión para la administración oral a un sujeto. En algunos casos, las formulaciones son un polvo y/o gránulos para suspensión, y por la mezcla con agua, se obtiene una suspensión substancialmente uniforme.

En algunos casos, las formas de dosificación de formulación líquida para administración oral son suspensiones acuosas seleccionadas del grupo que incluye, pero no está limitado a, dispersiones acuosas orales farmacéuticamente aceptables, emulsiones, disoluciones, elixires, geles, y jarabes. Véase, por ejemplo, Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002).

En ciertos casos, las suspensiones y dispersiones acuosas descritas aquí permanecen en un estado homogéneo, tal como se define en la USP Pharmacists' Pharmacopeia (edición de 2005, capítulo 905), durante por lo menos 4 horas. La homogeneidad se debe determinar por un método de muestreo consistente con respecto a la determinación de la homogeneidad de toda la composición. En un caso, se resuspende una suspensión acuosa en una suspensión homogénea por agitación física que dura menos de 1 minuto. En otro caso, se resuspende una suspensión acuosa en una suspensión homogénea por agitación física que dura menos de 45 segundos. En otro caso más, se resuspende una suspensión acuosa en una suspensión homogénea por agitación física que dura menos de 30 segundos. En otro caso más, no es necesaria agitación para mantener una dispersión acuosa homogénea.

En ciertos casos, las composiciones farmacéuticas descritas aquí incluyen agentes edulcorantes tales como, pero no limitados a, jarabe de acacia, acesulfamo K, alitamo, anís, manzana, aspartamo, plátano, crema bávara, baya, grosella negra, dulce de manteca, citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, chicle, cítricos, ponche de cítricos, crema de cítricos, algodón de azúcar, cacao, cola, cereza fresca, cítricos frescos, ciclamato, cyclamate, dextrosa, eucalipto, eugenol, fructosa, ponche de frutas, jengibre, glicirretinato, jarabe de glycyrrhiza (regaliz), uva, pomelo, miel, isomalta, limón, lima, crema de limón, glycyrrhizato monoamónico (magnaSweet®), maltol, manitol, arce, malvavisco, mentol, crema de menta, bayas mezcladas, neohesperidina DC, neotamo, naranja, pera, melocotón, menta, crema de menta, polvo Prosweet®, frambuesa, cerveza de raíz, ron, sacarina, safrol, sorbitol, menta verde, crema de menta verde, fresa, crema de fresa, stevia, sucralosa, sacarosa, sacarina de sodio, sacarina, aspartamo, acesulfamo de potasio, manitol, talina, sucralosa, sorbitol, crema suiza, tagatosa, mandarina, taumatina, tutti frutti, vainilla, nuez, sandía, cereza salvaje, gaulteria, xilitol, o cualquier combinación de estos ingredientes saborizantes, por ejemplo, anís-mentol, cereza-anís, naranja-canela, cereza-canela, chocolate-menta, miel-limón, limón-lima, limón-menta, mentol-eucalipto, naranja-crema, vainilla-menta, y sus mezclas.

En algunos casos, las formulaciones farmacéuticas descritas aquí son sistemas de administración de fármaco auto-emulsionantes (SEDDS). Las emulsiones son dispersiones de una fase inmiscible en otra, por lo general en forma de gotas. En general, las emulsiones se crean por dispersión mecánica vigorosa. Los SEDDS, a diferencia de las emulsiones o microemulsiones, forman espontáneamente emulsiones cuando se añaden a un exceso de agua sin ninguna dispersión mecánica externa o agitación. Una ventaja del SEDDS es que sólo se requiere una mezcla suave para distribuir las gotas en toda la disolución. En ciertos casos, el agua o la fase acuosa se añaden justo antes de la administración, lo que asegura la estabilidad de un ingrediente activo inestable o hidrófobo. En algunos casos, el SEDDS proporciona un sistema de administración eficaz para la administración oral y parenteral de principios activos hidrófobos. En ciertos casos, el SEDDS proporciona mejoras en la biodisponibilidad de principios activos hidrófobos. Los métodos para producir formas de dosificación auto-emulsionantes incluyen, pero no están limitados a, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 5.858.401, 6.667.048, y 6.960.563.

Hay un solapamiento entre los aditivos anteriormente listados usados en las dispersiones acuosas o suspensiones descritas aquí, dado que un aditivo dado se clasifica a menudo diferentemente por diferentes practicantes en el campo, o se usa comúnmente para cualquiera de varias funciones diferentes. De este modo, los aditivos listados anteriormente se deben tomar como meramente ejemplares, y no limitantes de los tipos de aditivos que se pueden incluir en las formulaciones descritas aquí.

Los excipientes potenciales para formulaciones intranasales incluyen, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 4.476.116, 5.116.817 y 6.391.452, disoluciones de formulación en disolución salina, que emplean alcohol bencílico u otros conservantes apropiados, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes. Véase, por ejemplo, Ansel, H.C. et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Sexta edición (1995). Preferentemente

estas composiciones y formulaciones se preparan con ingredientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos apropiados. La elección de vehículos apropiados depende mucho de la naturaleza exacta de la forma de dosificación nasal deseada, por ejemplo, disoluciones, suspensiones, pomadas, o geles. Las formas de dosificación nasal generalmente contienen grandes cantidades de agua además del ingrediente activo. En algunos casos también están presentes cantidades minoritarias de otros ingredientes tales como ajustadores del pH, agentes emulsionantes o dispersantes, conservantes, tensioactivos, agentes gelificantes, o agentes tampón y otros agentes estabilizantes y solubilizantes. Preferentemente, la forma de dosificación nasal debe ser isotónica con las secreciones nasales.

En algunos casos, las formulaciones bucales que incluyen compuestos descritos aquí se administran usando una variedad de formulaciones que incluyen, pero no están limitadas a, las patentes de EE.UU. Nos. 4.229.447, 4.596.795, 4.755.386, y 5.739.136. En algunos casos, las formas de dosificación bucal descritas aquí incluyen adicionalmente un vehículo polimérico bioerosionable (hidrolizable) que también sirve para adherir la forma de dosificación a la mucosa bucal. La forma de dosificación bucal está fabricada para que se erosione gradualmente durante un periodo de tiempo predeterminado, en el que se proporciona la administración del compuesto esencialmente a lo largo de él. La administración bucal de fármaco evita las desventajas encontradas con la administración oral de fármacos, por ejemplo, absorción lenta, degradación del agente activo por los fluidos presentes en el tracto gastrointestinal y/o inactivación al primer paso en el hígado. En ciertos casos, con respecto al vehículo polimérico bioerosionable (hidrolizable), se puede usar virtualmente cualquier vehículo, con tal de que el perfil de liberación del fármaco deseado no se vea comprometido, y el vehículo sea compatible con los compuestos descritos aquí, y con cualquier otro componente que esté presente en la unidad de dosificación bucal. Generalmente, el vehículo polimérico comprende polímeros hidrófilos (solubles en agua e hinchables en agua) que se adhieren a la superficie húmeda de la mucosa bucal. Los ejemplos de vehículos poliméricos útiles aquí incluyen polímeros de ácido acrílico y compañía, por ejemplo, los conocidos como "carbómeros" (Carbopol®, que por ejemplo se obtiene de B. F. Goodrich, es uno de tales polímeros). En algunos casos, otros componentes que también se incorporan en las formas de dosificación bucal descritas aquí incluyen, pero no están limitados a, desintegrantes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, aromatizantes, colorantes, conservantes, y similares. En algunos casos, para la administración bucal o sublingual, las composiciones toman la forma de comprimidos, pastillas, o geles formulados de manera convencional.

En algunos casos, las formulaciones transdérmicas descritas aquí se administran usando una variedad de dispositivos, que incluyen pero no están limitados a, las patentes de EE.UU. Nos. 3.598.122, 3.598.123, 3.710.795, 3.731.683, 3.742.951, 3.814.097, 3.921.636, 3.972.995, 3.993.072, 3.993.073, 3.996.934, 4.031.894, 4.060.084, 4.069.307, 4.077.407, 4.201.211, 4.230.105, 4.292.299, 4.292.303, 5.336.168, 5.665.378, 5.837.280, 5.869.090, 6.923.983, 6.929.801 y 6.946.144.

En ciertos casos, las formas de dosificación transdérmica descritas aquí incorporan ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables que son convencionales en la técnica. En un caso, las formulaciones transdérmicas descritas aquí incluyen por lo menos tres componentes: (1) una formulación de cualquier combinación de la terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí; (2) un potenciador de la penetración; y (3) un adyuvante acuoso. En algunos casos, las formulaciones transdérmicas incluyen componentes adicionales tales como, pero no limitados a, agentes de gelificación, cremas y bases de pomada, y similares. En algunos casos, la formulación transdérmica incluye además un material de soporte tejido o no tejido para mejorar la absorción y evitar la retirada de la formulación transdérmica de la piel. En otras realizaciones, las formulaciones transdérmicas descritas aquí mantienen un estado saturado o sobresaturado para promover la difusión dentro de la piel.

En algunos casos, las formulaciones apropiadas para la administración transdérmica de los compuestos descritos aquí emplean dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica y son emulsiones lipofílicas o disoluciones acuosas tamponadas, disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo. En ciertos casos, dichos parches se construyen para administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos. En algunos casos, la administración transdérmica de los compuestos descritos aquí se lleva a cabo por medio de parches iontoforéticos y similares. En ciertos casos, los parches transdérmicos proporcionan una liberación controlada de los compuestos descritos aquí. En algunos casos, la velocidad de absorción se ralentiza mediante el uso de membranas controladoras de la velocidad o atrapando el compuesto dentro de una matriz polimérica o gel. En ciertos casos, se usan potenciadores de la absorción para aumentar la absorción. En algunos casos, un potenciador o vehículo de la absorción incluye disolventes absorbibles farmacéuticamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para administrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un prolongado período de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

En algunos casos, las formulaciones apropiadas para inyección intramuscular, subcutánea, o intravenosa incluyen disoluciones fisiológicamente aceptables estériles acuosas o no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones, y polvos estériles para reconstitución en forma de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos apropiados acuosos y no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos que incluyen agua, etanol, polioles

(propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, cremophor y similares), sus mezclas apropiadas, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. En algunos casos, se mantiene la fluidez apropiada, por ejemplo, por el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. En algunos casos, las formulaciones apropiadas para la inyección subcutánea también contienen aditivos tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. En ciertos casos, la prevención del crecimiento de microorganismos está asegurada por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, tales como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. En casos específicos, también es deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. En algunos casos, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se produce por el uso de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En ciertos casos, para inyecciones intravenosas los compuestos descritos aquí se formulan en disoluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como disolución de Hank, disolución de Ringer, o tampón de disolución salina fisiológica. Para la administración transmucosal, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a penetrar. Tales penetrantes son generalmente reconocidos en el campo. En algunos casos, para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas incluyen disoluciones acuosas o no acuosas, preferentemente con tampones o excipientes fisiológicamente compatibles. Dichos excipientes son generalmente reconocidos en el campo.

En ciertos casos, las inyecciones parenterales implican inyección de bolo o infusión continua. En algunos casos, las formulaciones para inyección se presentan en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. En algunos casos, la composición farmacéutica descrita aquí está en una forma apropiada para inyección parenteral en forma de una suspensión estéril, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y contiene agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. En ciertos casos, las suspensiones de los compuestos activos se preparan como suspensiones de inyección aceitosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos apropiados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. En algunos casos, las suspensiones acuosas para inyección contienen sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. En ciertos casos, la suspensión también contiene estabilizantes o agentes apropiados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones muy concentradas. En otros casos, el ingrediente activo está en forma de polvo para constitución con un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

En ciertos casos, se emplean sistemas de liberación para compuestos farmacéuticos, tales como, por ejemplo, liposomas y emulsiones. En ciertos casos, las composiciones proporcionadas aquí también incluyen un polímero mucoadhesivo, seleccionado de entre, por ejemplo, carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, policarbofilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

En algunos casos, cualquier combinación de terapia anticáncer con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) como se describe aquí se administra por vía tópica y se formula en una variedad de composiciones administrables por vía tópica, tales como disoluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barritas medicadas, bálsamos, cremas o pomadas. En algunos casos, tales compuestos farmacéuticos contienen solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

En ciertos casos, los compuestos descritos aquí se formulan en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina, o enemas de retención, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG, y similares. En las formas de supositorio de las composiciones, se funde primero una cera de bajo punto de fusión tal como, pero no limitada a, una mezcla de glicéridos de ácido graso, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

En algunos casos, la composición farmacéutica descrita aquí está en formas de dosificación unitaria apropiadas para la administración individual de dosis precisas. En forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de uno o más compuestos. En algunos casos, la dosificación unitaria está en la forma de un paquete que contiene cantidades discretas de la formulación. Los ejemplos no limitantes son comprimidos o cápsulas envasadas, y polvos en viales o ampollas. En algunos casos, las composiciones en suspensión acuosa se envasan en recipientes de una sola dosis que no se pueden volver a cerrar. En otros casos, se usan recipientes de dosis múltiple que se pueden volver a cerrar, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. En algunos casos, a modo de ejemplo solamente, las formulaciones para inyección parenteral se presentan en forma de dosificación unitaria, que incluyen, pero no están limitadas a ampollas, o en recipientes multidosis, con un conservante añadido.

60 **Actividad biológica**

En ciertos casos, la administración de una combinación de un agente anticáncer (tal como TMZ) con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) potencia la citotoxicidad en líneas celulares de cáncer en comparación con la administración del agente anticáncer solo en alrededor de 4 a alrededor de 10 veces.

5 En algunos casos, la administración de una combinación de un agente anticáncer (tal como TMZ) con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) potencia la citotoxicidad en líneas celulares de cáncer en comparación con la administración del agente anticáncer solo en alrededor de 2 veces, alrededor de 3 veces, alrededor de 4 veces, alrededor de 5 veces, alrededor de 6 veces, alrededor de 7 veces, alrededor de 8 veces, alrededor de 9 veces, alrededor de 10 veces, alrededor de 12 veces, alrededor de 15 veces, alrededor de 20 veces, o alrededor de 25 veces.

10 En ciertos casos, la administración de una combinación de un agente anticáncer (tal como TMZ) con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) potencia la citotoxicidad en líneas celulares de cáncer en comparación con la administración del agente anticáncer solo en más de 2 veces, más de 3 veces, más de 4 veces, más de 5 veces, más de 6 veces, más de 7 veces, más de 8 veces, más de 9 veces, más de 10 veces, más de 12 veces, más de 15 veces, más de 20 veces, o más de 25 veces.

15 En algunos casos, la administración de una combinación de un agente anticáncer (tal como TMZ) con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) potencia la citotoxicidad en líneas celulares de cáncer en comparación con la administración del agente anticáncer solo en menos de 2 veces, menos de 3 veces, menos de 4 veces, menos de 5 veces, menos de 6 veces, menos de 7 veces, menos de 8 veces, menos de 9 veces, menos de 10 veces, menos de 12 veces, menos de 15 veces, menos de 20 veces, o menos de 25 veces.

20 En ciertos casos, la administración de una combinación de un agente anticáncer (tal como TMZ) con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) potencia la citotoxicidad en líneas celulares de cáncer en comparación con la administración del agente anticáncer solo en más de 2 veces y menos de 10 veces.

25 En algunos casos, la administración de una combinación de un agente anticáncer (tal como TMZ) con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) potencia la citotoxicidad en líneas celulares de cáncer en comparación con la administración del agente anticáncer solo en más de 10 veces y menos de 25 veces.

En ciertos casos, la administración de una combinación de un agente anticáncer (tal como TMZ) con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) potencia la citotoxicidad en líneas celulares de cáncer en comparación con la administración del agente anticáncer solo en más de 5 veces y menos de 15 veces.

30 En ciertos casos, la administración de una combinación de un agente anticáncer (tal como TMZ) con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) reduce el volumen del tumor en comparación con la administración del agente anticáncer solo en de alrededor de 60% a 80%.

35 En algunos casos, la administración de una combinación de un agente anticáncer (tal como TMZ) con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) reduce el volumen del tumor en comparación con la administración del agente anticáncer solo en alrededor de 10%, alrededor de 20%, alrededor de 30%, alrededor de 40%, alrededor de 50%, alrededor del 60%, alrededor de 70%, alrededor de 80%, o alrededor de 90%.

40 En algunos casos, la administración de una combinación de un agente anticáncer (tal como TMZ) con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) reduce el volumen del tumor en comparación con la administración del agente anticáncer solo en más de 10%, más de 20%, más de 30%, más de 40%, más de 50%, más de 60%, más del 70%, más de 80%, o más de 90%.

45 En algunos casos, la administración de una combinación de un agente anticáncer (tal como TMZ) con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) reduce el volumen del tumor en comparación con la administración del agente anticáncer solo por menos de 10%, menos de 20%, menos de 30%, menos de 40%, menos de 50%, menos de 60%, menos de 70%, menos de 80%, o menos de 90%.

50 En ciertos casos, la administración de una combinación de un agente anticáncer (tal como TMZ) con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) reduce el volumen del tumor en comparación con la administración del agente anticáncer solo en más de 50% y menos del 90%.

En algunos casos, la administración de una combinación de un agente anticáncer (tal como TMZ) con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) reduce el volumen del tumor en comparación con la administración del agente anticáncer solo en más de 10% y menos de 50%.

En ciertos casos, la administración de una combinación de un agente anticáncer (tal como TMZ) con dos inhibidores de la vía BER (tales como metoxiamina y un inhibidor de la PARP) reduce el volumen del tumor en comparación con la administración del agente anticáncer solo en más de 40% y menos de 80%.

Ejemplos

La solicitud se puede entender mejor por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes, que se proporcionan como casos ejemplares de la solicitud. Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar más completamente casos de la invención y no se debe considerar de ningún modo, sin embargo, que limitan el amplio alcance de la solicitud.

55 Aunque se han mostrado y descrito aquí ciertos casos de la presente solicitud, será obvio que tales casos se proporcionan a modo de ejemplo solamente. Numerosas variaciones, cambios y substituciones se les pueden ocurrir a aquellos expertos en la técnica sin apartarse de la invención; se debe entender que se pueden emplear varias alternativas a los casos descritos aquí en la práctica de los métodos descritos aquí.

60 Los materiales de partida y reactivos usados para los procesos, métodos, y composiciones descritas aquí se sintetizan o se obtienen de fuentes comerciales. Las células A375, WM9, y WM164 se obtuvieron de fuentes comerciales. Todas las líneas celulares se cultivaron en medio de cultivo apropiado.

Ejemplo 1: Ensayo de supervivencia de la colonia

Se depositaron células en una placa (2000/placa), se adhirieron durante 18 h, y se trataron con TMZ más o menos modificadores, tales como MX y ABT-888, según el protocolo experimental. Después del tratamiento, las células se lavaron y se añadió medio de nueva aportación. Las células se cultivaron durante unos 7 días adicionales antes de la tinción con azul de metileno para la determinación de las colonias que contienen más de 50 células. Las comparaciones de la citotoxicidad inducida por fármacos consistieron en un cálculo del factor de modificación de la dosis (DMF), definido como la relación del IC₅₀ de TMZ en ausencia de modificador(es) indicado(s) a aquel en presencia de modificador(es) indicado(s), es decir, $DMF = IC_{50} \text{ para TMZ solo} / IC_{50} \text{ para TMZ más modificador(es)}$. La DMF indica el grado de potenciación de los agentes citotóxicos por un modulador.

En algunos casos, la combinación de un agente alquilante con un inhibidor de la PARP inhibió más eficazmente la viabilidad celular y la apoptosis inducida. La combinación del inhibidor de la PARP ABT-888 con TMZ inhibió más eficazmente la viabilidad celular y la apoptosis inducida en las líneas celulares A375 y WM9 en comparación con TMZ sola, como se ilustra en las Figuras 1-2. La combinación del ligante del sitio AP metoxiamina (MX) con TMZ inhibió más eficazmente la viabilidad celular y la apoptosis inducida en líneas celulares A375 y WM9 en comparación con TMZ sola, como se ilustra en las Figuras 1-2. La combinación del ligante del sitio AP MX y el inhibidor de la PARP ABT-888 a una concentración de 5 µM con el agente alquilante TMZ potenció eficientemente la citotoxicidad en 8-10 veces en líneas celulares de melanoma A375 y WM9, y 4 veces en células WM164 en comparación con TMZ sola (figuras 1-2).

En ciertos casos, la combinación del agente alquilante TMZ con un inhibidor individual de la vía BER, por ejemplo, el ligante del sitio AP MX por sí mismo o el inhibidor de la PARP ABT-888 por sí mismo, no inhibió más eficazmente la viabilidad celular ni indujo la apoptosis en células WM164 en comparación con TMZ sola. Sin estar ligados a ninguna teoría en particular, la resistencia en la WM164 a la potenciación está relacionada con una deficiencia en metilpurina-ADN glicosilasa, que es responsable de la retirada de los aductos de ADN metilado inducida por TMZ (N7mG y N3mA) y de la producción de los sitios AP tóxicos. Pero la combinación del agente alquilante TMZ con ligante del sitio AP MX y el inhibidor de la PARP ABT-888 potenció eficientemente la citotoxicidad en células WM164 en 4 veces en comparación con TMZ sola. En algunos casos, la citotoxicidad se correlaciona con la inducción de las roturas de ADN de simple y doble cadena como se ensayó mediante el ensayo cometa y la inducción de γ-H2AX.

Ejemplo 2: Xenoinjertos de melanoma

Se inyectan células tumorales (5×10^6) en los flancos bilaterales de ratones desnudos tímicos hembra (6-8 semanas de edad). Los tumores se miden con calibres usando la fórmula: $V = L \text{ (mm)} \times l^2 \text{ (mm)} / 2$, en la que V el volumen, L es el diámetro más grande, y l es el diámetro perpendicular del tumor. Cuando el volumen de los nódulos tumorales alcanza 100-150 mm³, los ratones se asignan aleatoriamente a grupos de control o de tratamiento (6-9 ratones / grupo).

El tratamiento terapéutico con una combinación del ligante del sitio AP MX y el inhibidor de la PARP ABT-888 con los agentes alquilantes TMZ se inició cuando los xenoinjertos tumorales (WM9) en ratones desnudos alcanzan los 100 mm³ de volumen y el tratamiento se continuó durante 5 días. En casos específicos, se midió el volumen del tumor para la evaluación del efecto terapéutico. No se observaron diferencias significativas en el crecimiento del tumor en ratones tratados con TMZ y en ratones no tratados. Se encontró una reducción del 30-40% en el volumen del tumor al final con una combinación de TMZ con el inhibidor de la PARP ABT-888 o con una combinación de TMZ con el ligante del sitio MX, en comparación con la reducción del tumor en ratones tratados solo con TMZ. Se encontró una reducción del 80% en el volumen del tumor al final con una combinación de TMZ con el inhibidor de la PARP ABT-888 y el ligante del sitio AP MX, en comparación con la reducción del tumor en ratones tratados solo con TMZ. En algunos casos, los datos indican que la combinación del inhibidor de la PARP ABT-888 con MX y TMZ da como resultado una mayor inhibición de la BER e induce un efecto citotóxico sinérgico.

Ejemplo 3: Método de tratamiento - Tratamiento de antimetabolito combinado con metoxiamina y un inhibidor de la PARP

Ensayo clínico en seres humanos de la seguridad y la farmacocinética del tratamiento con antimetabolito en combinación con dos inhibidores de la vía BER en el tratamiento del cáncer.

Objetivo: Determinar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de metoxiamina y el inhibidor selectivo de la PARP ABT-888 en combinación con terapia de antimetabolito pemetrexed en el tratamiento de sujetos con cánceres sólidos avanzados y metastásicos.

Diseño del estudio: Este será un estudio de incremento escalonado de la dosis no aleatorio abierto multicentros de Fase I, en pacientes de cáncer para el tratamiento de cánceres sólidos avanzados o metastásicos. Se presentan pacientes con cáncer sólido avanzado o metastásico para el que no hay disponible terapia curativa. Su estado funcional del ECOG (Eastern Conference Oncology Group) es 0 o 1 y tienen la función orgánica adecuada. Los pacientes no deben haber estado expuestos a ningún fármaco de estudio inhibidor de la vía BER (por ejemplo, inhibidor de la PARP y/o metoxiamina) antes del ingreso al estudio. Los pacientes no deben haber recibido

tratamiento para su cáncer dentro de las 4 semanas antes del comienzo del ensayo. Los tratamientos incluyen el uso de quimioterapia, inmunoterapia, terapia biológica tal como anticuerpos monoclonales, o terapia de investigación. Los pacientes no deben mostrar una toxicidad grave no resuelta o inestable de la administración previa de otro fármaco en investigación y/o tratamiento anticáncer o haber tenido tratamiento previo con quimioterapia de alta dosis que requiere rescate con células madre. El sujeto no debe tener antecedentes de tumores cerebrales primarios y secundarios. Todos los sujetos se evalúan para determinar la seguridad y todas las extracciones de sangre para el análisis farmacocinético se recogen como estaba previsto. Todos los estudios se llevan a cabo con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento del paciente.

Fase I: A todos los pacientes se les administra una dosis de metoxiamina y ABT-888 solo en los días 1-4 del ciclo inicial de dos semanas. Comenzando con el segundo ciclo, que es de tres semanas, a los sujetos se les administran dosis en cohortes de 3-6 pacientes en combinación con una dosis estándar del antimetabolito pemetrexed (pemetrexed iv en dosis de alrededor de 500 mg/kg), que se da el día uno del ciclo. Los pacientes también reciben metoxiamina y ABT-888 (por ejemplo, el tratamiento oral con el inhibidor selectivo de la PARP ABT-888 con dosis de hasta 40 mg bid, y el tratamiento en disolución oral con el ligante del sitio AP metoxiamina con dosis de hasta 100 mg/kg) diariamente durante los días 1-4 de los ciclos de tratamiento. Las dosis del inhibidor selectivo de la PARP ABT-888 y metoxiamina se pueden mantener o modificar para la toxicidad. El tratamiento se repite cada 21 días en ausencia de toxicidad inaceptable. Las cohortes de pacientes reciben dosis de un inhibidor de la vía BER (por ejemplo, ABT-888) y dosis crecientes del otro inhibidor de la vía BER (por ejemplo, metoxiamina) hasta que se determina la dosis máxima tolerada (MTD) para la combinación. La MTD se define como la dosis anterior a aquella en la que 2 de 3 o 2 de 6 pacientes experimentan una toxicidad limitante de la dosis. Las toxicidades limitantes de la dosis se determinan de cualquier manera apropiada, por ejemplo, de acuerdo con las definiciones y normas establecidas por el National Cancer Institute (NCI) Common Terminology for Adverse Events (CTCAE) Versión 3.0 (9 de agosto, 2006).

Toma de muestras de sangre: Se extrae sangre en serie por punción venosa directa antes y después de la administración de la metoxiamina y ABT-888. Las muestras de sangre venosa (5 ml) para la determinación de las concentraciones en suero se obtienen alrededor de 10 minutos antes de la dosificación y en momentos especificados después de la administración. Cada muestra de suero se divide en dos alícuotas. Todas las muestras de suero se almacenan a -20°C. Las muestras de suero se envían en hielo seco.

Farmacocinética: Los pacientes se someten a la recogida de muestras de plasma/suero para la evaluación farmacocinética antes de comenzar el tratamiento y en días especificados en todo el ciclo de tratamiento. Los parámetros farmacocinéticos se calculan por métodos independientes del modelo en un sistema informático Digital Equipment Corporación VAX 8600 usando la última versión del software BIOAVL. Se determinan los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración máxima en suero (C_{max}); tiempo para alcanzar la concentración máxima en suero (t_{max}); área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última toma de muestra de sangre (AUC_{0-72}) calculada con el uso de la regla trapezoidal lineal; y semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$), calculada a partir de la constante de velocidad de eliminación. La constante de velocidad de eliminación se estima por regresión lineal de puntos de datos consecutivos en la región lineal terminal del gráfico de concentración-tiempo log-lineal. Se calcula para cada tratamiento la media, desviación estándar (SD), y coeficiente de variación (CV) de los parámetros farmacocinéticos. Se calcula la relación de las medias de los parámetros (formulación conservada/formulación no conservada).

Ejemplo 4: Método de tratamiento – Tratamiento de agente alquilante combinado con metoxiamina y un inhibidor de la PARP

Ensayo clínico en seres humanos de la seguridad y farmacocinética del tratamiento de antimetabolito en combinación con dos inhibidores de la vía BER en el tratamiento de cáncer.

Objetivo: Determinar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de metoxiamina y el inhibidor selectivo de la PARP ABT-888 en combinación con terapia alquilante de temozolomida en el tratamiento de sujetos con cánceres sólidos avanzados.

Diseño del estudio: Este será un estudio de incremento escalonado de la dosis no aleatorio abierto multicentros de Fase I, en pacientes de cáncer para el tratamiento de cánceres sólidos avanzados. Se presentan pacientes con cáncer sólido avanzado para el que no hay disponible terapia curativa. Su estado funcional del ECOG (Eastern Conference Oncology Group) es 0-2 y su Karnofsky Performance Status (KPS) es mayor o igual a una puntuación de 50. Los pacientes no deben haber estado expuestos a ningún fármaco de estudio inhibidor de la vía BER (por ejemplo, inhibidor de la PARP y/o metoxiamina) antes del ingreso al estudio. Los pacientes no deben haber recibido tratamiento para su cáncer dentro de las 4 semanas antes del comienzo del ensayo (6 semanas para mitomicina C y nitrosoureas). Los tratamientos incluyen el uso de quimioterapia, inmunoterapia, terapia biológica tal como anticuerpos monoclonales, o terapia de investigación. Los pacientes no deben mostrar una toxicidad grave no resuelta o inestable de la administración previa de otro fármaco en investigación y/o tratamiento anticáncer o haber tenido tratamiento previo con quimioterapia de alta dosis que requiere rescate con células madre. El sujeto no debe tener antecedentes de tumores cerebrales primarios y secundarios. Todos los sujetos se evalúan para determinar la seguridad y todas las extracciones de sangre para el análisis farmacocinético se recogen como estaba previsto.

Todos los estudios se llevan a cabo con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento del paciente

5 Fase I: Los pacientes reciben el agente alquilante temozolomida oralmente el día 1 del primer ciclo. El día 4 del primer ciclo, los pacientes reciben tratamiento oral con el inhibidor electivo de la PARP ABT-888, y tratamiento i.v. con el ligante del sitio AP metoxiamina. Comenzando con el segundo ciclo, que es de cuatro semanas, a los
10 pacientes se les administran dosis de ABT-888 y metoxiamina en cohortes de 3-6 pacientes, en combinación con una dosis estándar de temozolomida oral dada el día 1-5 del ciclo con una dosis de alrededor de 150 mg/kg. Los pacientes reciben metoxiamina y ABT-888 diariamente durante una duración específica durante el ciclo de tratamiento (por ejemplo, el tratamiento oral con el inhibidor selectivo de la PARP ABT-888 los días 1-7 con dosis de hasta 40 mg bid, y el tratamiento iv con el ligante del sitio AP metoxiamina el día 1, con dosis de hasta 100 mg/ kg). Las dosis del inhibidor selectivo de la PARP ABT-888 y del ligante del sitio AP metoxiamina se puede mantener o
15 modificar por la toxicidad. El tratamiento se repite cada 28 días en ausencia de toxicidad inaceptable. Las cohortes de pacientes reciben dosis de un inhibidor de la vía BER (por ejemplo, ABT-888) y dosis crecientes de otro inhibidor de la vía BER (por ejemplo, metoxiamina) hasta que se determina la dosis máxima tolerada (MTD) para la combinación. La MTD se define como la dosis anterior a aquella en la que 2 de 3 o 2 de 6 pacientes experimentan toxicidad limitante de la dosis. Las toxicidades limitantes de la dosis se determinan de cualquier manera apropiada, por ejemplo, de acuerdo con las definiciones y normas establecidas por el National Cancer Institute (NCI) Common Terminology for Adverse Events (CTCAE) Versión 3.0 (9 de agosto, 2006).

20 Fase II: Los pacientes reciben tratamiento con el inhibidor selectivo de la PARP ABT-888, y el ligante del sitio AP metoxiamina como en la fase I con la MTD determinada en la fase I. El tratamiento se repite cada 4 semanas durante 2-6 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Tras la finalización de 2 ciclos de terapia de estudio, el tumor se evalúa por tomografía computarizada y los pacientes que logran una respuesta completa o parcial pueden recibir ciclos adicionales. Los pacientes que mantienen la enfermedad estable durante más de 2 meses después de la finalización de 6 ciclos de terapia de estudio pueden recibir unos 6 ciclos
25 adicionales en el momento de la progresión de la enfermedad, con tal de que cumplan los criterios de elegibilidad originales.

30 Toma de muestras de sangre: se extrae sangre en serie por punción venosa directa antes y después de la administración de la metoxiamina y ABT-888. Se obtienen muestras de sangre venosa (5 ml) para la determinación de las concentraciones en suero unos 10 minutos antes de la dosificación y en momentos especificados después de la administración. Cada muestra de suero se divide en dos alícuotas. Todas las muestras de suero se almacenan a -20°C. Las muestras de suero se envían en hielo seco.

35 Farmacocinética: Los pacientes se someten a la recogida de muestras de plasma/suero para la evaluación farmacocinética antes de comenzar el tratamiento y en los días especificados en todo el ciclo de tratamiento. Los parámetros farmacocinéticos se calculan por métodos independientes del modelo en un sistema informático Digital Equipment Corporation VAX 8600 usando la última versión del software BIOAVL. Se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración máxima en suero (C_{max}); tiempo para alcanzar la concentración máxima en suero (t_{max}); área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) desde el tiempo cero hasta el último tiempo de toma de muestra de sangre (AUC_{0-72}) calculada con el uso de la regla trapezoidal lineal; y semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$), calculada a partir de la constante de velocidad de eliminación. La constante de velocidad de
40 eliminación se estimó por regresión lineal de puntos de datos consecutivos en la región lineal terminal de la gráfica de concentración-tiempo log-lineal. Se calcula la media, desviación estándar (SD), y coeficiente de variación (CV) de los parámetros farmacocinéticos para cada tratamiento. Se calcula la relación de las medias de los parámetros (formulación conservada/formulación no conservada).

Ejemplo 5: Método de tratamiento - WBRT combinada con metoxiamina y un inhibidor de la PARP.

45 Ensayo clínico en seres humanos de la seguridad y farmacocinética de la terapia de radiación de todo el cerebro en combinación con dos inhibidores de la vía BER en el tratamiento de cáncer.

Objetivo: Determinar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de metoxiamina y el inhibidor selectivo de la PARP ABT-888 en combinación con la terapia de radiación de todo el cerebro (WBRT) convencional en el tratamiento de sujetos con tumores sólidos metastásicos en el cerebro.

50 Diseño del estudio: Este será un estudio de incremento escalonado de la dosis no aleatorio abierto multicentros de Fase I en pacientes con cáncer para el tratamiento de tumores sólidos metastásicos en el cerebro. Se presentan pacientes con un tumor maligno sólido primario no del CNS histológica o citológicamente confirmado y enfermedad metastásica patológica o radiográficamente confirmada en el cerebro. La WBRT debe estar clínicamente indicada, con la excepción del tratamiento profiláctico, y el paciente tiene que tener un Karnofsky Performance Status (KPS) mayor o igual a una puntuación de 70. Los pacientes no deben haber recibido tratamiento previo con WBRT o haber
55 tenido una exposición a ningún fármaco de estudio (por ejemplo, inhibidor de la PARP y/o metoxiamina) antes del ingreso al estudio. Los pacientes no deben haber recibido tratamiento para su cáncer dentro de los 14 días antes del inicio del ensayo. Los tratamientos incluyen el uso de quimioterapia, inmunoterapia, terapia biológica, tal como anticuerpos monoclonales, o terapia de investigación. Los pacientes no deben mostrar, toxicidad grave sin resolver o

inestable de la administración previa de otro fármaco de investigación y/o tratamiento anticáncer previo. Todos los sujetos se evalúan para determinar la seguridad y todas las extracciones de sangre para el análisis farmacocinético se recogieron como estaba previsto. Todos los estudios se realizan con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento del paciente.

- 5 Fase I: Los pacientes reciben terapia de radiación de todo el cerebro (WBRT), ya sea en 15 fracciones de 2,5 Gy durante tres semanas hasta una dosis total de 37,5 Gy o 10 fracciones de 3 Gy durante dos semanas hasta una dosis total de 30 Gy. Los pacientes también reciben tratamiento oral con el inhibidor selectivo de la PARP ABT-888 con dosis de hasta 40 mg bid, y tratamiento intravenoso con ligante del sitio AP metoxiamina con dosis de hasta 100 mg/kg al día durante el período de tratamiento de WBRT. Las dosis del inhibidor selectivo de la PARP ABT-888 y del
10 ligante del sitio AP se pueden mantener o modificar por la toxicidad. El tratamiento se repite cada 28 días en ausencia de toxicidad inaceptable. Las cohortes de pacientes reciben dosis fijas de un inhibidor de la vía BER (por ejemplo, ABT-888) y dosis crecientes de otro inhibidor de la vía BER (por ejemplo, metoxiamina) hasta que se determina la dosis máxima tolerada (MTD) para la combinación. La MTD se define como la dosis anterior a aquella a la que 2 de 3 o 2 de 6 pacientes experimentan una toxicidad limitante de la dosis. Las toxicidades limitantes de la
15 dosis se determinan de cualquier manera apropiada, por ejemplo, de acuerdo con las definiciones y normas establecidas por el National Cancer Institute (NCI) Common Terminology for Adverse Events (CTCAE) Versión 3.0 (9 de agosto, 2006).

- 20 Toma de muestras de sangre: se extrae sangre en serie por punción venosa directa antes y después de la administración de metoxiamina y ABT-888. Las muestras de sangre venosa (5 ml) para la determinación de las concentraciones en suero se obtienen unos 10 minutos antes de la dosificación y en momentos determinados de la administración. Cada muestra de suero se divide en dos alícuotas. Todas las muestras de suero se almacenaron a -20°C. Las muestras de suero se envían en hielo seco.

- 25 Farmacocinética: Los pacientes se someten a la recogida de muestras de plasma/suero para la evaluación farmacocinética antes de comenzar el tratamiento y en los días especificados en todo el ciclo de tratamiento. Los parámetros farmacocinéticos se calculan por métodos independientes del modelo en un sistema informático Digital Equipment Corporation VAX 8600 usando la última versión del software BIOAVL. Se determinan los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración máxima en suero (C_{max}); tiempo para alcanzar la concentración máxima en suero (t_{max}); área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) desde el tiempo cero hasta el último tiempo de la
30 toma de muestra de sangre (AUC_{0-72}) calculada con el uso de la regla trapezoidal lineal; y semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$), calculada a partir de la constante de velocidad de eliminación. La constante de velocidad de eliminación se estima por regresión lineal de puntos de datos consecutivos en la región lineal terminal de la gráfica de concentración-tiempo log-lineal. Se calcula la media, desviación estándar (SD), y coeficiente de variación (CV) de los parámetros farmacocinéticos para cada tratamiento. Se calcula la relación de las medias de los parámetros (formulación conservada/formulación no conservada).

- 35 Los ejemplos y casos descritos aquí son sólo para propósitos ilustrativos y en algunos casos, se van a incluir varias modificaciones o cambios dentro del ámbito de la descripción y alcance de las reivindicaciones adjuntas

REIVINDICACIONES

1. a) Metoxiamina;
b) veliparib; y
5 c) temozolomida;
para uso simultáneo, separado o secuencial para tratar el cáncer, en los que la metoxiamina y veliparib potencian la actividad citotóxica de la temozolomida.
2. Los compuestos según la reivindicación 1 para uso según la reivindicación 1, en los que el cáncer es
10 cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma, cáncer de cerebro, glioblastoma multiforme, cáncer de piel, o melanoma.
3. Los compuestos según la reivindicación 1 para uso según las reivindicaciones 1 o 2, en los que el cáncer es melanoma.
4. Los compuestos según la reivindicación 1 para uso según la reivindicación 3, en los que el cáncer es melanoma primario.
- 15 5. Los compuestos según la reivindicación 1 para uso según la reivindicación 3, en los que el melanoma es melanoma metastásico.
6. Los compuestos según la reivindicación 1 para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que la metoxiamina, el veliparib, y la temozolomida se administran oralmente, intravenosamente, intraperitonealmente, directamente por inyección a un tumor, tópicamente, o una de sus combinaciones.
- 20 7. Los compuestos según la reivindicación 1 para uso según la reivindicación 6, en los que la metoxiamina se administra oralmente.
8. Los compuestos según la reivindicación 1 para uso según la reivindicación 6, en los que la temozolomida se administra oralmente.
- 25 9. Los compuestos según la reivindicación 1 para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que la metoxiamina se administra en dosis de 5 mg/m² por día a 100 mg/m² por día.
10. Los compuestos según la reivindicación 1 para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que el veliparib se administra en dosis de 1 mg/kg por día a 50 mg/kg por día.
11. Una composición farmacéutica que comprende:
a) metoxiamina;
30 b) veliparib; y
c) temozolomida;
en la que la metoxiamina y el veliparib potencian la actividad citotóxica de la temozolomida.
12. La composición según la reivindicación 11 para uso en el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma, cáncer de cerebro, glioblastoma multiforme, cáncer de piel, o melanoma.
35
13. La composición según la reivindicación 11 para uso en el tratamiento de melanoma.

FIGURA 1

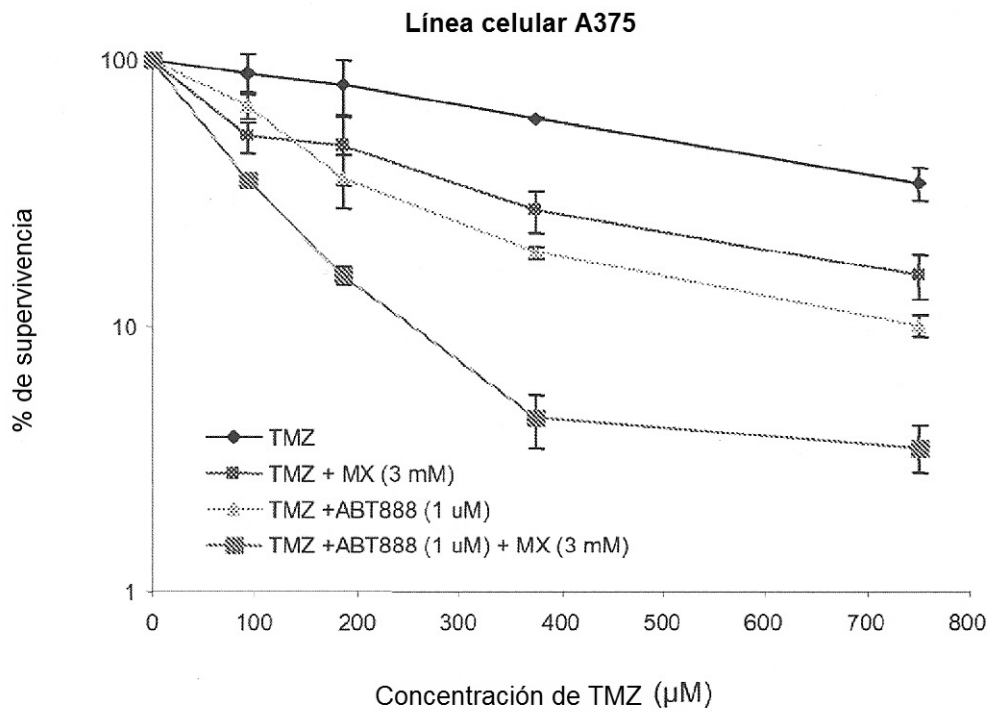


FIGURA 2

