

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 211**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2010 PCT/US2010/022664**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.08.2010 WO10088564**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2010 E 10736502 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2391363**

54 Título: **Composiciones y procedimientos para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

29.01.2009 US 148385 P

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

29.03.2017

73 Titular/es:

**KO, YOUNG HEE (100.0%)
5006 Gold Hill Road
Owings Mills, MD 21117, US**

72 Inventor/es:

KO, YOUNG HEE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 607 211 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

Composiciones y procedimientos para el tratamiento del cáncer

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS Y REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Esta solicitud es una continuación en parte de la solicitud de patente de Estados Unidos con n.º de serie 11/706,868, presentada el 14 de febrero de 2007, y también reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos con n.º de serie 61/148,385, presentada el 29 de enero de 2009.

10

ANTECEDENTES

Cada año cientos de miles de hombres, mujeres y niños en los Estados Unidos padecen alguna forma de cáncer. En todo el mundo, millones de personas mueren de cánceres, incluyendo los de hueso, vejiga, sangre (leucemias), cerebro, mama, colon, cuello del útero, esófago, intestino, riñón, hígado, pulmón, boca, nariz, nervios, ovarios, páncreas, próstata, piel, estómago, testículos, garganta, tiroides, útero y vagina.

15

A lo largo de los años, se han usado una serie de procedimientos para tratar el cáncer, incluyendo radiación y quimioterapia. La finalidad principal de estos tratamientos es destruir todas las células cancerosas. Sin embargo, muchas células sanas se destruyen invariablemente en una carrera por destruir las células cancerosas antes de que el/los tratamiento(s) mate(n) al paciente. Incluso hoy en día, los usos más medidos y cuantitativos de la radiación y quimioterapia pueden provocar enfermedades e incluso la muerte de algunos pacientes. Al mismo tiempo, en algunos tipos de cáncer las células malignas siguen siendo difíciles de tratar.

20

En consecuencia, la investigación en curso y los esfuerzos de desarrollo avanzan en las técnicas farmacológicas que implican el tratamiento de diversos cánceres.

25

El documento WO 2007/097989 A2 proporciona composiciones y procedimientos para el tratamiento del cáncer. Un tampón combinado de inhibidores incluye al menos un azúcar, un tampón que no contiene potasio y un inhibidor que incluye halopiruvatos y derivados de los mismos. Sin embargo, el combinado de inhibidores no comprende ningún inhibidor de la glucólisis que incluya 2-desoxiglucosa, ni tampoco un tampón biológico que incluya un tampón citrato.

30

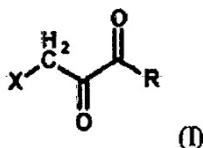
SUMARIO

Ha sido reconocido por el autor de la presente invención que sería ventajoso desarrollar una composición antineoplásica que fuera eficaz sobre un conjunto de cánceres, que fuera segura para su uso en seres humanos y que evitara o al menos minimizara las experiencias adversas con el fármaco asociadas con los tratamientos del cáncer tradicionales.

35

En resumen, y en términos generales, la invención está dirigida a una composición antineoplásica para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto humano que comprende: a) un inhibidor de la energía celular que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula I

40



45

en la que X está seleccionado del grupo que consiste en: un nitro, un imidazol, un haluro, sulfonato, un carboxilato, un alcóxido y óxido de amina; y R está seleccionado del grupo que consiste en: OR', N(R'')₂, C(O)R''', alquilo C1-C6, arilo C6-C12, heteroalquilo C1-C6, un heteroarilo C6-C12, H y un metal alcalino; donde R' representa H, metal alcalino, alquilo C1-C6, arilo C6-C12 o C(O)R''', R'' representa H, alquilo C1-C6 o arilo C6-C12 y R''' representa H, alquilo C1-C20 o arilo C6-C12,

50

b) al menos un alditol, que estabiliza el inhibidor de la energía celular previniendo sustancialmente que el inhibidor se hidrolice, preferentemente en una concentración desde aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 250 mM, más preferentemente de aproximadamente 0,5 mM a aproximadamente 25 mM;

55

c) un inhibidor de la glucólisis que incluye 2-desoxiglucosa; y

d) un tampón biológico que incluye un tampón citrato que está presente en una cantidad suficiente para desacidificar al menos parcialmente el inhibidor de la energía celular y neutralizar los subproductos metabólicos del inhibidor de la energía celular.

60

La toxicidad de un inhibidor de la energía celular de fórmula (I) se minimiza combinando el inhibidor de la energía celular con un tampón biológico que está presente en una cantidad suficiente para desacidificar al menos parcialmente el inhibidor de la energía celular y neutralizar los subproductos metabólicos del inhibidor de la energía celular debido a su reacción química y/o metabolismo celular.

5 En aún otro modo de realización, cualquiera de las composiciones antineoplásicas como se describe en el presente documento se administra al sujeto en un momento en el que la proporción insulina/glucagón en sangre del sujeto está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10.

10 Un procedimiento para evaluar la eficacia de destrucción de cualquiera de las composiciones antineoplásicas descritas en el presente documento en un sujeto puede comprender medir un nivel de ácido láctico en el sujeto antes de la administración de la composición antineoplásica; administrar la composición antineoplásica al sujeto; medir el nivel de ácido láctico en el sujeto después de la administración de la composición antineoplásica; y determinar la eficacia de destrucción midiendo y/o correlacionando la diferencia entre los niveles de ácido láctico como una función del tiempo de tratamiento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20 Las ventajas y características adicionales de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada que sigue, tomada en conjunción con los dibujos adjuntos, que en conjunto ilustran, a modo de ejemplo, las características de la invención; y, en los que:

la FIG. 1 es un esquema de producción de energía de una célula cancerosa;

25 la FIG. 2 es una serie de fotografías de células cancerosas tratadas con 3-bromopiruvato;

la FIG. 3 es un gráfico de la viabilidad de las células para el carcinoma hepatocelular frente a la μM de diversos agentes antineoplásicos; y

30 las FIGS. 4(a) y 4(b) muestran una serie de fotografías de pulmones que tienen tumores metastásicos sin tratamiento y con tratamiento usando 3-bromopiruvato, respectivamente.

35 Ahora se hace referencia a los modos de realización ejemplares ilustrados y en el presente documento se usa un lenguaje específico para describir los mismos. No obstante, se entiende que no se pretende con ello ninguna limitación del alcance de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL/DE LOS MODO(S) DE REALIZACIÓN DE EJEMPLO

40 Antes de que se divulgue y describa la presente invención, se ha de entender que esta divulgación no está limitada a las etapas de procedimiento y materiales particulares divulgados en el presente documento debido a que dichas etapas de procedimiento y materiales pueden variar de alguna manera. También se ha de entender que la terminología usada en el presente documento se usa con el propósito de describir únicamente modos de realización particulares. Los términos no pretenden ser limitantes debido a que el alcance de la presente divulgación pretende estar limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas y equivalentes de las mismas.

45 Se debe advertir que, como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen las referencias al plural, a menos que el contexto lo dicte claramente de otro modo

50 La composición de la presente invención puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y otros ingredientes según se dicta por las necesidades particulares de la formulación de dosificación específica. Dichos ingredientes se conocen bien por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Gennaro, A. Remington: The Science and Practice of Pharmacy 19.º ed. (1995), que se incorpora por referencia en su totalidad.

55 Como se usa en el presente documento, "administración" y "administrar" hacen referencia a la manera en la que se presenta un fármaco a un sujeto. Se puede conseguir la administración mediante diversas vías conocidas en la técnica, tales como oral, digestiva, parenteral, transdérmica, por inhalación, por implantación, etc. De esta manera, se puede lograr una administración oral bebiendo, tragando, masticando, chupando una forma de dosificación oral que comprenda el fármaco. Se puede lograr la administración parenteral inyectando una composición de fármaco por vía intravenosa, intrarterial, intramuscular, intratecal o subcutánea, etc. Se puede conseguir la administración transdérmica aplicando, pegando, haciendo rodar, acoplado, vertiendo, presionado, frotando, etc., una preparación transdérmica sobre una superficie de la piel. Los procedimientos de administración adicionales y estos se conocen bien en la técnica.

Como se usa en el presente documento, "administración no oral" representa cualquier procedimiento de administración en el que no se proporciona una composición de fármaco en una forma de dosificación oral sólida o líquida, en el que se pretende tradicionalmente que dicha forma de dosificación oral sólida o líquida sustancialmente libere o administre el fármaco en el tubo gastrointestinal más allá de la boca y/o cavidad bucal. Dichas formas de dosificación sólidas incluyen comprimidos oblongos, cápsulas, comprimidos convencionales, etc., que sustancialmente no liberan el fármaco en la boca o en la cavidad bucal.

Se aprecia que muchas formas de dosificación orales líquidas, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, etc., y algunas formas de dosificación orales sólidas pueden liberar parte del fármaco en la boca o en la cavidad bucal durante la deglución de estas formulaciones. Sin embargo, debido a su tiempo de tránsito extremadamente corto a través de la boca y las cavidades bucales, la liberación del fármaco a partir de estas formulaciones en la boca o en la cavidad bucal se considera mínima o insustancial, a menos que se indique de otro modo. De esta manera, los parches bucales, películas adhesivas, comprimidos sublinguales y pastillas para chupar que están diseñados para liberar el fármaco en la boca son composiciones no orales para los presentes propósitos.

Además, se entiende que el término "no oral" incluye administraciones y formulaciones parenterales, transdérmicas, por inhalación, de implante y vaginales o rectales. Además, se han de incluir las formulaciones por implante en el término "no oral", independientemente de la ubicación física de la implantación. Particularmente, se conocen formulaciones por implantación que están diseñadas específicamente para su implantación y retención en el tubo gastrointestinal. Dichos implantes también se consideran formulaciones de administración no oral, y, por lo tanto, se engloban por el término "no oral".

Como se usa en el presente documento, "sujeto" hace referencia a un mamífero que se puede beneficiar de la administración de una composición de fármaco o procedimiento de la presente invención. Los ejemplos de sujetos incluyen seres humanos y otros animales, tales como caballos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, cabras, perros (felinos), gatos (caninos), conejos, roedores, primates y mamíferos acuáticos. En un modo de realización, el sujeto puede hacer referencia a un ser humano.

Como se usa en el presente documento, "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" o términos similares, hacen referencia a una cantidad no tóxica, pero suficiente, de un fármaco para lograr resultados terapéuticos en el tratamiento de una afección para la que se sabe que el fármaco es eficaz o se ha descubierto que es eficaz como se divulga en el presente documento. Diversos factores biológicos pueden afectar a la capacidad de una sustancia administrada para que realice su tarea prevista o la cantidad de fármaco necesaria para proporcionar un resultado terapéutico. Por lo tanto, una "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" pueden ser dependientes de dichos factores biológicos. La determinación de una cantidad eficaz o cantidad terapéuticamente eficaz está bien dentro de la técnica en la técnica de las ciencias farmacéuticas y médicas basadas en técnicas conocidas en la técnica, así como la presente divulgación. Véase, por ejemplo, Curtis L. Meinert & Susan Tonascia, *Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis, Monographs in Epidemiology and Biostatistics*, vol. 8 (1986).

Como se usa en el presente documento, "fármaco", "agente activo", "agente bioactivo", "agente farmacéuticamente activo", "agente terapéuticamente activo" y "farmacéutico" se pueden usar indistintamente para hacer referencia a un agente o sustancia que tiene actividad fisiológica seleccionada o especificada medible cuando se administra a un sujeto en una cantidad eficaz o significativa. Estos términos de la técnica se conocen bien en las técnicas farmacéuticas y farmacológicas.

Como se usa en el presente documento, "inhibidor de la energía celular" hace referencia a un compuesto que inhibe la glucólisis y la función de las mitocondrias de una célula cancerosa.

Como se usa en el presente documento, "inhibidor de la glucólisis" hace referencia a un compuesto que inhibe, reduce o interrumpe la glucólisis en una célula cancerosa.

Como se usa en el presente documento, "inhibidor de las mitocondrias" hace referencia a un compuesto que inhibe, reduce o interrumpe la función de las mitocondrias en una célula cancerosa.

Como se usa en el presente documento, los términos "forma de dosificación", "formulación" y "composición" se usan indistintamente y hacen referencia a una mezcla de dos o más compuestos, elementos o moléculas. En algunos aspectos, los términos "forma de dosificación", "formulación" y "composición" se pueden usar para hacer referencia a una mezcla de uno o más agentes activos con un vehículo u otros excipientes.

Como se usa en el presente documento, "vehículo" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sustancia con la que se puede combinar un fármaco para lograr una formulación de dosificación específica para su administración a un sujeto. En algunos aspectos de la presente invención, los vehículos usados pueden o no pueden potenciar la administración del fármaco. Como principio general, los vehículos no reaccionan con el fármaco de una manera que degrade sustancialmente o de otro modo afecte de manera adversa al fármaco, excepto si los vehículos pueden reaccionar con un fármaco para prevenir que ejerza un efecto terapéutico hasta que se libere el fármaco del

vehículo. Además, el vehículo, o al menos una porción del mismo, debe ser adecuado para su administración a un sujeto junto con el fármaco.

5 Como se usa en el presente documento, los términos "liberación", "velocidad de liberación", "disolución", "velocidad de disolución" se usan indistintamente para hacer referencia a la emisión o liberación de una sustancia, incluyendo sin limitación un fármaco, a partir de la forma de dosificación en un entorno circundante, tal como un medio acuoso, *in vitro* o bien *in vivo*.

10 Como se usa en el presente documento, "liberación lenta", "liberación sostenida", "liberación mantenida", "liberación retardada", "liberación prolongada" y "liberación no inmediata" se usan indistintamente y hacen referencia a la liberación de un agente o agentes activos a partir de una forma de dosificación en el medio o entorno objetivo durante un periodo de tiempo que es al menos un 5 % más lenta que la dosificación equivalente que contiene formulaciones de liberación inmediata (LI). En un modo de realización, los sistemas o composiciones de "liberación
15 lenta", "liberación sostenida", "liberación mantenida", "liberación retardada", "liberación prolongada" o "liberación no inmediata" pueden proporcionar una liberación del agente o agentes activos a partir de la forma de dosificación en el medio o entorno objetivo durante un periodo de tiempo que es al menos un 10 % en peso más lenta que la forma de dosificación equivalente que contiene formulaciones de liberación inmediata (LI).

20 Como se usa en el presente documento, "agente modificador de la liberación", "agente modulador de la liberación" y "modificadores de la liberación" se usan indistintamente y hacen referencia a agentes farmacéuticamente aceptables o dispositivos que pueden alterar, incrementar o disminuir, o de otro modo adaptar, las velocidades de liberación de al menos uno de los contenidos de las composiciones o formas de dosificación de los mismos, cuando se exponen a un entorno de uso acuoso.

25 Como se usa en el presente documento, "mezclado" significa que al menos dos componentes de la composición se pueden emulsionar, disolver, suspender, dispersar o mezclar parcial o totalmente entre sí. En algunos casos, al menos una porción del fármaco se puede mezclar en al menos una sustancia vehículo.

30 Como se usa en el presente documento, "experiencia adversa con el fármaco" hace referencia a cualquier acontecimiento adverso asociado con el uso de un fármaco en un sujeto, incluyendo los siguientes: un acontecimiento adverso que se produce en el transcurso del uso de una especialidad farmacéutica en la práctica profesional; un acontecimiento adverso que se produce a partir de la sobredosis de un fármaco, accidental o bien intencionada; un acontecimiento adverso que se produce a partir del consumo excesivo de un fármaco; un
35 acontecimiento adverso que se produce a partir de la retirada de un fármaco; y cualquier fallo de la acción farmacológica esperada. La experiencia adversa con el fármaco puede dar lugar a una perturbación sustancial de la capacidad de una persona para llevar a cabo funciones de la vida normales. En algunos casos, la experiencia adversa con el fármaco puede ser grave o potencialmente mortal.

40 Mientras que, en algunos casos, se pueden esperar algunas de las experiencias adversas con el fármaco, dichas experiencias pueden ser inesperadas. "Inesperado" hace referencia a una experiencia adversa con el fármaco que no se ha catalogado previamente por una agencia gubernamental responsable (tal como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) y/o ni provisto en la ficha técnica actual para la especialidad farmacéutica.

45 Las experiencias adversas inesperadas pueden incluir acontecimientos que pueden estar relacionados sintomática y fisiopatológicamente con un acontecimiento conocido, pero que difieren del acontecimiento debido a una mayor gravedad o especificidad. Por ejemplo, según esta definición, la necrosis hepática sería inesperada (en virtud de una mayor gravedad) si el acontecimiento conocido son las enzimas hepáticas elevadas o hepatitis. Del mismo modo, la tromboembolia cerebral y la vasculitis cerebral serían inesperadas (en virtud de una mayor especificidad) si el
50 acontecimiento conocido son los accidentes cerebrovasculares. Para una definición y descripción más extensas de la experiencia adversa con el fármaco, véase el artículo 21 del C.F.R., sección 314.80.

Como se usa en el presente documento, "sustancialmente" o "sustancial" hace referencia al grado o extensión completa o prácticamente completa de una acción, característica, propiedad, estado, estructura, elemento o
55 resultado. Por ejemplo, un objeto que está encerrado "sustancialmente" significa que el objeto está encerrado completamente o bien prácticamente encerrado completamente. El grado exacto permisible de la desviación desde la completitud absoluta puede depender, en algunos casos, del contexto específico. Sin embargo, en términos generales, la aproximación a la completitud es de tal modo que tenga el mismo resultado global que si se hubieran obtenido la completitud absoluta y total. El uso de "sustancialmente" es igualmente aplicable cuando se usa en una
60 connotación negativa para hacer referencia a la falta completa o prácticamente completa de acción, característica, propiedad, estado, estructura, elemento o resultado. Por ejemplo, una composición que está "sustancialmente libre de" partículas carece completamente de partículas o bien prácticamente carece completamente de partículas de tal manera que el efecto sea el mismo que si careciera completamente de partículas. En otras palabras, una
65 composición que está "sustancialmente libre de" un ingrediente o elemento todavía puede contener un elemento, siempre que no haya ningún efecto medible del mismo. A menos que se indique de otro modo, que previene

"sustancialmente" la hidrólisis o que se hidrolice hace referencia a la capacidad del/de los alditol(es) para estabilizar el inhibidor de la energía celular durante al menos una hora mientras que de tal manera al menos un 50 % del inhibidor de la energía celular no se hidroliza.

5 Como se usa en el presente documento, por conveniencia se puede presentar una pluralidad de elementos, elementos estructurales, elementos composicionales y/o materiales en un listado común. Sin embargo, se deben interpretar estos listados como si cada miembro del listado se identificara individualmente como un miembro separado y único. De esta manera, no se debe interpretar ningún miembro individual de dicho listado como un equivalente *de facto* de cualquier otro miembro del mismo listado basándose exclusivamente en su presentación en un grupo común y sin indicaciones al contrario.

10 Como se usa en el presente documento, por conveniencia se puede presentar una pluralidad de elementos, elementos estructurales, elementos composicionales y/o materiales en un listado común. Sin embargo, se deben interpretar estos listados como si cada miembro del listado se identificara individualmente como un miembro separado y único. De esta manera, no se debe interpretar ningún miembro individual de dicho listado como un equivalente *de facto* de cualquier otro miembro del mismo listado basándose exclusivamente en su presentación en un grupo común y sin indicaciones al contrario.

15 Las concentraciones, cantidades, niveles y otros datos numéricos se pueden expresar o presentar en el presente documento en un formato de intervalos.

20 Ha sido reconocido por el autor de la presente invención que se puede lograr una alternativa a los tratamientos y composiciones antineoplásicas tradicionales seleccionando como objetivo la producción de energía de una célula cancerosa. Sin pretender vincularse a ninguna teoría particular, el autor de la presente invención ha descubierto que se pueden usar determinados inhibidores de la energía celular para tratar cánceres. Generalmente, hay dos fábricas de producción de energía (ATP) en el interior de la célula, es decir, la glucólisis y la fosforilación oxidativa por las mitocondrias. En las células normales, aproximadamente un 5 % de la producción de la energía celular (ATP) total procede de la glucólisis y aproximadamente un 95 % de las mitocondrias. En las células cancerosas, la producción de energía mediante glucólisis se puede incrementar significativamente (hasta un 60 %). Este considerable incremento en la glucólisis en las células cancerosas da como resultado un incremento significativo en la producción de ácido láctico.

25 La mayoría de los cánceres (> 90 %) presentan este fenotipo metabólico común. Esto se llama el "efecto Warburg", es decir, un incremento significativo en la glucólisis en las células cancerosas incluso en presencia de oxígeno. El procedimiento de detección del cáncer más frecuente usado clínicamente, es decir, la tomografía por emisión de positrones (TEP), se basa en este fenotipo metabólico, es decir, el "efecto Warburg". Las células cancerosas que presentan el "efecto Warburg" bombean el ácido láctico producido por medio de un transportador (es decir, isoformas de transporte de monocarboxilato). El número de estos transportadores (considerados como puertas o entradas) en las células cancerosas es mucho mayor que en las células normales.

30 Los inhibidores de la energía celular divulgados en la presente, mostrados como 3-bromopiruvato (3BP) (un análogo del ácido láctico) en la FIG. 1, son pequeñas sustancias químicas y pueden imitar la estructura química del ácido láctico; representadas como un pequeño diamante en la FIG. 1. Por lo tanto, los inhibidores de la energía celular disfrazados de ácido láctico pueden "engañar" a las células cancerosas y entrar como un caballo de Troya (FIG. 1). Los inhibidores tienen poco efecto sobre las células normales, ya que estas contienen muy pocos transportadores de ácido láctico. Debido a la naturaleza altamente reactiva de los presentes inhibidores de la energía celular, puede destruir las dos fábricas de producción de energía (FIG. 1. un diamante por encima de la hexocinasa (HK), mostrado como 3BP, destruye una fábrica de producción de energía, es decir, la glucólisis, y otro diamante rojo en el interior de la mitocondria significa que el 3BP también destruye esta fábrica de producción de energía). Como resultado, se puede agotar muy rápidamente la energía celular (ATP) por los inhibidores de la energía celular; el 3BP en la FIG. 1 ataca a las dos fábricas al mismo tiempo, provocando que las células cancerosas exploten rápidamente (ruptura de la membrana celular). Un ejemplo de esto se puede observar en la FIG. 2, que muestra las células cancerosas del hígado tratadas con 3BP. Aquí, las células cancerosas sanas son redondas e iridiscentes (imagen de la izquierda). Sin embargo, cuando se tratan con 3BP, las membranas celulares se rompen (imagen del centro) y, a continuación, mueren (véanse los restos celulares en la imagen más a la derecha).

35 De acuerdo con esto, la presente divulgación permite la administración segura y el uso de las presentes composiciones antineoplásicas para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto humano, como se define anteriormente.

40 El autor de la presente invención ha reconocido la necesidad de proporcionar composiciones seguras y eficaces que permitan el tratamiento de cánceres. Como se analizó previamente, los presentes inhibidores de la energía celular se pueden estabilizar mediante el uso de al menos un alditol, de tal manera que el alditol prevenga sustancialmente la hidrólisis del inhibidor de la energía celular. De esta manera, el alditol puede estabilizar el inhibidor de la energía celular durante al menos 1 hora, de tal manera que al menos un 50 % del inhibidor no se hidrolice, o al menos un

alditol pueda estabilizar el inhibidor de la energía celular durante al menos 1 hora y prevenga que al menos un 95 % del inhibidor se hidrolice, o al menos un alditol pueda estabilizar el inhibidor de la energía celular durante al menos 2 horas, de tal manera que al menos un 95 % del inhibidor no se hidrolice.

5 Las composiciones antineoplásicas divulgadas en el presente documento generalmente incluyen un compuesto como se describe por la fórmula (I). En un modo de realización, R de la fórmula (I) puede ser OH y X de la fórmula (I) puede estar seleccionado del grupo que consiste en: un nitro, un imidazol, un haluro, un sulfonato, un carboxilato, un alcóxido y un óxido de amina. Adicionalmente, X puede ser un haluro seleccionado del grupo que consiste en: fluoruro, bromuro, cloruro y yoduro. En un modo de realización, X puede ser un sulfonato seleccionado del grupo que consiste en: triflato, mesilato y tosilato. En otro modo de realización, X puede ser óxido de amina. En todavía otro modo de realización, el óxido de amina puede ser óxido de dimetilamina.

15 En un modo de realización, el inhibidor de la energía celular puede ser un 3-halopiruvato y puede estar seleccionado del grupo que consiste en: 3-fluoropiruvato, 3-cloropiruvato, 3-bromopiruvato, 3-yodopiruvato y combinaciones de los mismos. La composición antineoplásica puede comprender el inhibidor de la energía celular en una concentración desde aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 25,0 mM. En un modo de realización, la composición antineoplásica puede comprender el inhibidor de la energía celular en una concentración desde aproximadamente 1,0 mM a aproximadamente 10,0 mM.

20 Mientras que la composición antineoplásica generalmente comprende al menos un alditol, en un modo de realización la composición antineoplásica puede comprender otros alditoles, tales como un segundo alditol. En otro modo de realización, la composición antineoplásica puede comprender un tercer alditol. Al menos uno de los alditoles puede ser un alditol de cinco carbonos. En un modo de realización, al menos dos de los alditoles pueden ser alditoles de cinco carbonos. Los alditoles de cinco carbonos pueden estar seleccionados independientemente del grupo que
25 consiste en manitol, eritritol, isomalt, lactitol, maltitol, sorbitol, xilitol, dulcitol, ribitol, inositol, sorbitol y combinaciones de los mismos. En un modo de realización, al menos uno de los alditoles puede ser glicerol. En otro modo de realización, los alditoles pueden ser glicerol, inositol y sorbitol. La composición antineoplásica puede comprender glicerol en un intervalo desde aproximadamente un 0,1 % en peso a un 3 % en peso, inositol en un intervalo desde aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 5 % en peso y sorbitol en un intervalo desde
30 aproximadamente un 30 % en peso a un 50 % en peso. Adicionalmente, se puede añadir cada uno de los alditoles en un volumen de hasta una solubilidad máxima del azúcar en la formulación o composición.

35 En un modo de realización, la composición antineoplásica puede comprender al menos un alditol en una concentración desde aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 250 mM. En otro modo de realización, la composición antineoplásica puede comprender al menos un alditol en una concentración desde aproximadamente 0,5 mM a aproximadamente 25 mM.

40 La composición antineoplásica comprende el inhibidor de la glucólisis 2-desoxiglucosa. La composición antineoplásica puede comprender el inhibidor de la glucólisis en una concentración desde aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 25,0 mM. En un modo de realización, la composición antineoplásica puede comprender el inhibidor de la glucólisis en una concentración desde aproximadamente 1 mM a aproximadamente 5 mM.

45 La composición antineoplásica incluye un tampón biológico que está presente en una cantidad suficiente para desacidificar al menos parcialmente el inhibidor de la energía celular y neutralizar los subproductos metabólicos del inhibidor de la energía celular. El tampón biológico incluye un tampón citrato, que puede ser citrato de sodio, y puede incluir adicionalmente un tampón fosfato y/o un tampón acetato.

50 Como se analiza en el presente documento, el inhibidor de la energía celular se administra a una célula cancerosa y se absorbe por la célula. Después del metabolismo del inhibidor de la energía celular, el inhibidor de la energía celular puede provocar subproductos. En un modo de realización, el subproducto puede ser un haluro de hidrógeno. Adicionalmente, el haluro de hidrógeno puede ser bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno. En un modo de realización, el haluro de hidrógeno puede ser bromuro de hidrógeno.

55 La composición antineoplásica puede comprender el tampón biológico en una concentración de desde aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 200 mM. En un modo de realización, la composición antineoplásica puede comprender el tampón biológico en una concentración de desde aproximadamente 1 mM a aproximadamente 20 mM. Adicionalmente, el tampón biológico puede mantener un pH fisiológico de 4,0 a 8,5. En un modo de realización, el tampón biológico puede mantener un pH fisiológico de 5,5 a 8,0. En otro modo de realización, el tampón biológico puede mantener un pH fisiológico de 6,8 a 7,8. En todavía otro modo de realización, el tampón
60 biológico puede mantener un pH fisiológico de 7,3 a 7,6.

Además de los componentes anteriores, las composiciones antineoplásicas descritas en el presente documento pueden comprender adicionalmente un compuesto de halo monocarboxilato que está separado del inhibidor de la energía celular. En los casos en los que el compuesto de halo monocarboxilato puede funcionar para inhibir la
65 glucólisis y la función de las mitocondrias, el halo monocarboxilato se puede considerar un segundo inhibidor de la

energía celular. En un modo de realización, el compuesto de halo monocarboxilato puede ser un compuesto de halo monocarboxilato de dos carbonos. El compuesto de halo monocarboxilato de dos carbonos puede estar seleccionado del grupo que consiste en 2-fluoroacetato, 2-cloroacetato, 2-bromoacetato, 2-yodoacetato y mezclas de los mismos. En un modo de realización, el compuesto de halo monocarboxilato de dos carbonos puede ser 2-bromoacetato. La composición antineoplásica puede comprender el compuesto de halo monocarboxilato de dos carbonos en una concentración desde aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 5,0 mM. En un modo de realización, la composición antineoplásica puede comprender el compuesto de halo monocarboxilato de dos carbonos en una concentración desde aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 0,5 mM.

Adicionalmente, el compuesto de halo monocarboxilato puede ser un compuesto de halo monocarboxilato de tres carbonos. En un modo de realización, el compuesto de halo monocarboxilato de tres carbonos puede estar seleccionado del grupo que consiste en 3-fluorolactato, 3-clorolactato, 3-bromolactato, 3-yodolactato y mezclas de los mismos. La composición antineoplásica puede comprender el compuesto de halo monocarboxilato de tres carbonos en una concentración desde aproximadamente 0,5 mM a aproximadamente 250 mM. En un modo de realización, la composición antineoplásica puede comprender el compuesto de halo monocarboxilato de tres carbonos en una concentración desde aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM.

Las composiciones antineoplásicas descritas en el presente documento pueden comprender adicionalmente un agente antifúngico y/o agente antibacteriano. En un modo de realización, la composición antineoplásica puede comprender individualmente el agente antifúngico y/o agente antibacteriano en una concentración desde aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 5,0 mM. En otro modo de realización, la composición antineoplásica puede comprender individualmente el agente antifúngico y/o agente antibacteriano en una concentración desde aproximadamente 0,05 mM a aproximadamente 0,5 mM.

Las composiciones antineoplásicas descritas en el presente documento pueden comprender adicionalmente un inhibidor mitocondrial además del inhibidor de la energía celular. El inhibidor mitocondrial puede estar seleccionado del grupo que consiste en: oligomicina, efrapeptinaa, aurovertina y mezclas de las mismas. En un modo de realización, la composición antineoplásica puede comprender el inhibidor mitocondrial en una concentración desde aproximadamente 0,001 mM a aproximadamente 5,0 mM. En otro modo de realización, la composición antineoplásica puede comprender el inhibidor mitocondrial en una concentración desde aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 0,5 mM.

Además de las concentraciones anteriores, las composiciones antineoplásicas pueden tener diversas proporciones de los componentes descritos en el presente documento. En un modo de realización, el inhibidor de la energía celular y el tampón biológico pueden estar presentes en una proporción que varía desde 1:1 a 1:5 en mM. En otro modo de realización, el inhibidor de la energía celular y el inhibidor de la glucólisis pueden estar presentes en una proporción que varía desde 5:1 a 1:1 en mM. En todavía otro modo de realización, el inhibidor de la energía celular y al menos un alditol están presentes en una proporción que varía desde 1:1 a 1:5 en mM. En aún otro modo de realización, el inhibidor de la energía celular y el compuesto de halo monocarboxilato de dos carbonos pueden estar presentes en una proporción que varía desde 20:1 a 4:1 en mM. En todavía aún otro modo de realización, el inhibidor de la energía celular con respecto al inhibidor mitocondrial puede estar presente en una proporción que varía desde 20:1 a 40:1 en mM.

Como se describe anteriormente, las presentes composiciones antineoplásicas pueden comprender agentes antifúngicos, antibióticos, inhibidores de la glucólisis, inhibidores de las mitocondrias, azúcares y tampones biológicos. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, pero no están limitados a, anfotericina B, efrapeptina, doxorubicina, 2-desoxiglucosa (2DOG), análogos de la 2DOG, ácido dicloroacético (o forma de sal de dicloroacetato), oligomicina, análogos de la oligomicina, glicerol, inositol, sorbitol, glicol, eritritol, treitol, arabitol, xilitol, ribitol, manitol, dulcitol, iditol, isomalt, maltitol, lactitol, poliglicitol, fosfato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, piruvato de sodio, lactato de sodio, oxaloacetato, isocitrato, aconitato, succinato, fumarato, malato, soluciones salinas diluidas con concentraciones variables de NaCl y agua. Además del ion sodio que acompaña a estos tampones biológicos, los cationes calcio y potasio también pueden acompañar a los tampones biológicos. Los agentes activos de la composición antineoplásica pueden incluir el inhibidor de la energía celular, el inhibidor de la glucólisis, el inhibidor de las mitocondrias, el compuesto de halo monocarboxilato, el agente antifúngico y el agente antibiótico.

Además del/de los agente(s) activo(s), la composición también puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser una sola composición o una mezcla de composiciones. Adicionalmente, el vehículo puede tomar la forma de un recubrimiento de encapsulación, un agente absorbente, una sustancia de recubrimiento, un dispositivo de liberación lenta, un agente modificador de la liberación, tensioactivos o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el vehículo puede comprender de aproximadamente un 1 % en peso a un 99 % en peso de la composición total. En un modo de realización, el vehículo puede comprender de aproximadamente un 5 % en peso a un 95 % en peso de la formulación total. En otro modo de realización, el vehículo puede comprender de aproximadamente un 20 % en peso a un 80 % en peso. En aún un modo de realización adicional, el vehículo puede comprender de aproximadamente un 30 % en peso a un 60 % en peso. En un modo de realización, el

vehículo se puede mezclar con el/los agente(s) activo(s). En otro modo de realización, el vehículo puede adsorber, atrapar o encapsular al menos una porción del/de los agente(s) activo(s).

5 Los ejemplos no limitantes de compuestos que se pueden usar como al menos una parte del vehículo incluyen sin limitación: alcohol cetílico y sus ésteres; ácido esteárico y sus ésteres de glicerol, éteres alquílicos de polioxietileno; polietilenglicol; acilgliceroles poliglicolizados; alquilfenoles de polioxietileno; ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos; ésteres de polietilenglicol glicerol de ácidos grasos; ésteres de sorbitano polioxietileno de ácidos grasos; copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno; ésteres de poliglicerol de ácidos grasos; proteínas; acilgliceroles polioxietileno; esteroides de polioxietileno, derivados y análogos de los mismos; aceites vegetales hidrogenados de polioxietileno; mezclas de reacción de polioles con al menos un miembro del grupo que consiste en ácidos grasos, acilgliceroles, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y esteroides; derivados de tocoferol, ésteres de azúcares; éteres de azúcares; sucroglicéridos; ceras, goma laca, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

15 Los ejemplos no limitantes de agentes modificadores de la liberación incluyen, sin limitación: polietilenglicoles, que tienen un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 1000 y más, carbómero, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, etilcelulosa, metilcelulosa y sus derivados; resina de intercambio iónico; mono, di, triésteres de ácidos grasos con glicerol; tocoferol y sus ésteres; ésteres de sacarosa con ácidos grasos; polivinilpirrolidona; gomas xantana; alcohol cetílico; ceras; grasas y aceites, proteínas, alginato, polímeros de polivinilo, gelatinas, ácidos orgánicos y sus derivados y combinaciones de los mismos.

25 En un modo de realización, el vehículo puede incluir al menos uno de celulosas; carbómeros; metacrilatos; dextrinas; gomas; carbonatos inorgánicos o sales de calcio o magnesio o ambos; ésteres de ácidos grasos; gelatina; lactosas; maltosas; mono, di o triglicéridos; aceites; polietilenglicoles; copolímeros de poli(óxido de etileno); proteínas; resinas; goma laca; silicatos; almidones; estearatos de azúcar; aceites vegetales parcial o totalmente hidrogenados; ceras y combinaciones de los mismos.

30 En aún otro modo de realización, el vehículo puede incluir al menos uno de celulosas; carbómeros; metacrilatos; carbonatos inorgánicos o sales de calcio; carbonatos inorgánicos o sales de magnesio; ácidos grasos; ésteres de ácidos grasos; gelatina; lactosas; polietilenglicol; copolímeros de poli(óxido de etileno); silicatos; aceites vegetales parcial o totalmente hidrogenados y combinaciones de los mismos.

35 En aún un modo de realización adicional, el vehículo puede incluir al menos uno de celulosa microcristalina; hidroxipropilmetilcelulosa; etilcelulosa; dióxido de silicio; aluminosilicato de magnesio; lactosa; goma xantana; ácido esteárico; diestearato de glicerilo; aceite vegetal hidrogenado y combinaciones de los mismos.

40 La formulación, incluyendo cualquier forma de dosificación, puede incluir otros componentes o aditivos. Dichos componentes y aditivos adicionales son opcionales. En un aspecto, el aditivo puede ser un sólido a temperatura ambiente y puede tener un punto de fusión o intervalo que sea mayor de aproximadamente 40 °C. Los ejemplos no limitantes de aditivos que se pueden incluir en los sistemas de la presente invención incluyen sin limitación: cargas, tales como lactosas, almidones, azúcares, celulosas, sales de calcio, óxidos de silicio, metalosilicatos y similares; disgregantes, tales como glicolato de almidón, sulfato de laurilo, almidón pregelatinizado, croscarmelosa, crospovidona y similares; aglutinantes, tales como pirrolidonas, metacrilatos, acetatos de vinilo, gomas, goma arábica; tragacanto; caolines; alginatos, carragenina, gelatinas y similares; codisolventes, tales como alcoholes, polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio de menos de 1000, propilenglicoles y similares; modificadores de la tensión superficial, tales como tensioactivos hidrófilos o anfifílicos; agentes enmascaradores del sabor; edulcorantes; agentes de microencapsulación; ayudas de procesamiento, tales como lubricantes, deslizantes, talco, estearatos, lecitina y similares; agentes de recubrimiento polimérico; plastificantes; tampones; ácidos orgánicos; antioxidantes; saborizantes; colorantes; alcalinizantes; humectantes; sorbitoles; manitoles; sales osmóticas; proteínas; resinas; agentes repelentes de la humedad; agentes higroscópicos; desecantes y combinaciones de los mismos.

55 Las formulaciones de la presente invención se pueden formular en una variedad de formas de dosificación orales, incluyendo, pero no limitadas a cápsulas de gelatina dura de dos piezas, cápsulas de gelatina blanda, microesferas, perlas, perlas con microesferas, gránulos, liposomas, miniesferas, microcápsulas, microesferas, nanoesferas, nanocápsulas, comprimidos o combinaciones de los mismos. También se pueden usar otras formas conocidas por los expertos en la técnica. En un aspecto, la forma de dosificación oral puede ser una cápsula o comprimido. En otro modo de realización, la forma de dosificación oral puede incluir una forma de dosificación de múltiples componentes, tal como microesferas en una cápsula, una cápsula o cápsulas dentro de una cápsula, un comprimido o comprimidos en una cápsula, o un comprimido de múltiples capas. Cabe destacar que, cuando la formulación incluye múltiples formas de dosificación, dichas formas de dosificación no necesitan ser las mismas. Además, dichas formas de dosificación pueden no estar físicamente presentes en conjunto.

La forma de dosificación, por ejemplo, un comprimido, se puede recubrir o revestir con un material de recubrimiento hidrófilo o hidrófobo conocido en la técnica. En un modo de realización, el recubrimiento puede ser un recubrimiento de película, recubrimiento de azúcar, recubrimiento entérico, recubrimiento semipermeable, recubrimiento de liberación sostenida, recubrimiento de liberación retardada, recubrimiento osmótico y similares. En un modo de realización adicional, el material de recubrimiento puede ser una celulosa, gelatina, metacrilato, poli(acetato de vinilo), povidona, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), poloxámeros, carbómeros, goma laca, ftalato y similares y sus derivados y combinaciones de los mismos. En otro modo de realización, el recubrimiento es un recubrimiento de polvo seco. En un modo de realización, el comprimido puede ser un comprimido matricial. Cabe destacar que, cuando está presente, el recubrimiento se puede considerar como parte o la totalidad del componente de vehículo de la formulación.

Las composiciones descritas en el presente documento son para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto humano. El tratamiento comprende administrar a un sujeto las composiciones antineoplásicas como se describe en el presente documento en una cantidad terapéuticamente eficaz. La composición antineoplásica se puede administrar al sujeto cuando la proporción insulina/glucagón en sangre del sujeto está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10. Adicionalmente, la composición antineoplásica se puede administrar al sujeto después de ayunar durante al menos 4 horas. En un modo de realización, la composición antineoplásica se puede administrar al sujeto después de ayunar durante 6 horas y en otro modo de realización después de ayunar durante 8 horas. Adicionalmente, la composición antineoplásica se puede administrar al sujeto después de ayunar durante 2 horas. Se advierte que no se pretende que dichos tiempos sean limitantes y que, en un modo de realización, la cantidad de tiempo de ayuno puede ser tal que la proporción insulina/glucagón en sangre del sujeto esté en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5.

Además, el procedimiento de administración puede estar seleccionado del grupo que consiste en: por vía interarterial, intravenosa, interperitoneal, por inhalación, intratumoral, oral, tópica y vía subcutánea. Las composiciones antineoplásicas también se pueden administrar mediante el uso de una sonda de alimentación. Los procedimientos de administración por vía intratumoral pueden incluir tecnologías que implican un broncoscopio, un endoscopio y/o una colonoscopia, supositorio para cualquier orificio, colirio, gotas para la nariz y gotas para los oídos. Adicionalmente, si la inyección por vía intratumoral se va a realizar directamente al/en el tumor, se puede usar ecografía (u otros procedimientos de imagen) para ayudar a esta inyección. Además, la administración intravenosa se puede combinar con un aparato de hemodiálisis (es decir, un equipo de diálisis renal) para destruir las células cancerosas metastásicas circulantes fuera de los vasos sanguíneos. Además, tanto la vía intravenosa como interperitoneal se pueden asistir mediante la utilización de un sistema de conexiones. Además, la presente composición antineoplásica puede ser de liberación inmediata, de liberación lenta o de liberación lenta en el tiempo. Para la liberación lenta en el tiempo, se pueden administrar las presentes composiciones implantando obleas, chips romboidales y otros dispositivos implantables cerca o en el sitio del tumor.

Generalmente, cuando la composición antineoplásica se administra por vía intrarterial o intravenosa, la administración puede ser para una duración de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 8 horas. En un modo de realización, la composición antineoplásica se puede administrar por vía intrarterial o intravenosa para una duración desde aproximadamente 3 horas a aproximadamente 5 horas. Adicionalmente, la administración de la composición antineoplásica puede ser parte de una pauta posológica. En un modo de realización, la administración puede incluir una pauta que dura desde aproximadamente 1 semana a 24 semanas. En otro modo de realización, la pauta puede durar desde aproximadamente 4 semanas a 8 semanas.

Generalmente, la presente composición antineoplásica se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz como se define en el presente documento. En un modo de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz puede incluir una dosificación de, o equivalente a, aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM de la composición antineoplásica en un volumen de 25 ml a 1000 ml.

Las composiciones antineoplásicas descritas en el presente documento se pueden usar para tratar cualquier tipo de cáncer que tenga glucólisis incrementada; el fenotipo metabólico denominado el "efecto Warburg", como se describe anteriormente. En otro modo de realización, las composiciones antineoplásicas se pueden usar para tratar cualquier cáncer que se puede detectar mediante tomografía por emisión de positrones (TEP), que detecta este fenotipo metabólico. Las líneas de células cancerosas humanas frente a las que la presente composición antineoplásica ha demostrado ser eficaz incluyen hígado, cervicouterinas, ováricas, pulmón, mama, colon, neuroblastoma, meduloblastoma, próstata, piel, páncreáticas, carcinoma hepatocelular fibrolaminar infantil (CHCF), carcinoma hepatocelular (CHC), cáncer de pulmón no microcítico. Como tales, los presentes cánceres que se pueden tratar con las presentes composiciones antineoplásicas pueden estar seleccionados del grupo que consiste en de hígado, cervicouterino, ovárico, de pulmón, de mama, de colon, neuroblastoma, meduloblastoma, de próstata, de piel, páncreático, carcinoma hepatocelular fibrolaminar infantil (CHCF), carcinoma hepatocelular (CHC), cáncer de pulmón no microcítico. Las presentes composiciones antineoplásicas se han usado para tratar pacientes de cáncer humanos que tienen carcinoma hepatocelular fibrolaminar infantil (CHCF), carcinoma hepatocelular (CHC), cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon, cáncer de mama y cáncer pancreático. Como tales, los cánceres que se pueden tratar con las presentes composiciones antineoplásicas pueden estar seleccionados del grupo que consiste

en carcinoma hepatocelular fibrolaminar infantil (CHCF), carcinoma hepatocelular (CHC), cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer pancreático y combinaciones de los mismos.

5 En un modo de realización, la composición antineoplásica se puede usar para tratar cáncer de hígado. En otro modo de realización, la composición antineoplásica se puede usar para tratar cáncer cervicouterino. En todavía otro modo de realización, la composición antineoplásica se puede usar para tratar cáncer ovárico. En todavía otro modo de realización, la composición antineoplásica se puede usar para tratar cáncer de pulmón. En todavía otro modo de realización, la composición antineoplásica se puede usar para tratar cáncer de mama. En todavía otro modo de realización, la composición antineoplásica se puede usar para tratar cáncer de colon. En todavía otro modo de realización, la composición antineoplásica se puede usar para tratar neuroblastoma. En todavía otro modo de realización, la composición antineoplásica se puede usar para tratar meduloblastoma. En todavía otro modo de realización, la composición antineoplásica se puede usar para tratar cáncer de próstata. En todavía otro modo de realización, la composición antineoplásica se puede usar para tratar cáncer de piel. En todavía otro modo de realización, la composición antineoplásica se puede usar para tratar cáncer de mama. En todavía otro modo de realización, la composición antineoplásica se puede usar para tratar cáncer pancreático. En todavía otro modo de realización, la composición antineoplásica se puede usar para tratar carcinoma hepatocelular fibrolaminar infantil (CHCF). En todavía otro modo de realización, la composición antineoplásica se puede usar para tratar carcinoma hepatocelular (CHC). En todavía otro modo de realización, la composición antineoplásica se puede usar para tratar cáncer de pulmón microcítico y no microcítico. En todavía otros modos de realización, la composición antineoplásica se puede usar para tratar los cánceres vaginal, anal, testicular, nasal, de garganta, de boca, esofágico y de cerebro.

Adicionalmente, a fin de minimizar una experiencia adversa con el fármaco asociada con la administración de una composición antineoplásica a un sujeto, la composición antineoplásica se puede administrar al sujeto en un momento en el que la proporción insulina/glucagón en sangre del sujeto está en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, medido en picomolar (pM). La composición antineoplásica puede ser cualquier composición antineoplásica descrita en el presente documento. En un modo de realización, la proporción insulina/glucagón puede estar en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5. Sin pretender vincularse a ninguna teoría particular, administrando las presentes composiciones antineoplásicas en un momento en el que el azúcar en sangre del sujeto es bajo o la proporción insulina/glucagón en sangre es baja, las células normales se pueden proteger frente a cualquier fijación accidental de los agentes activos antineoplásicos. Específicamente, dicha administración puede proteger a la enzima hexocinasa 2 (HK-2) que está presente en los tejidos normales en cantidades pequeñas. En condiciones de hipoglucemia, la enzima HK-2 tiende a penetrar en el núcleo de las células normales en lugar del compartimento citosólico. La ubicación nuclear de la HK-2 proporciona protección adicional frente a los agentes quimioterápicos, tales como 3-bromopiruvato, 2-bromoacetato y 2-yodoacetato. Como se analiza en el presente documento, la administración puede incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición antineoplásica. En un modo de realización, la experiencia adversa con el fármaco puede ser caquexia. En otro modo de realización, la experiencia adversa con el fármaco puede ser dolor.

Además, un procedimiento para evaluar la eficacia de destrucción de una composición antineoplásica en un sujeto puede comprender medir un nivel de ácido láctico en el sujeto antes de la administración de la composición antineoplásica; administrar la composición antineoplásica al sujeto; medir el nivel de ácido láctico en el sujeto después de la administración de la composición antineoplásica; y determinar la eficacia de destrucción midiendo y/o correlacionando la diferencia entre los niveles de ácido láctico como una función del tiempo de tratamiento. La composición antineoplásica puede ser cualquiera de las descritas en el presente documento.

Se pueden medir los niveles de ácido láctico a partir de un fluido biológico del sujeto. El fluido biológico puede estar seleccionado del grupo que consiste en: sangre y fracciones de sangre, lágrimas, sudor, orina, líquido ascítico, saliva y combinaciones de los mismos. Adicionalmente, la medición puede ser colorimétrica usando enzimas de unión a ácido láctico. La medición puede ser mediante procedimientos de cinta o tira reactiva, o la medición puede ser mediante resonancia magnética nuclear.

En determinados modos de realización, las composiciones antineoplásicas descritas anteriormente pueden comprender uno o más de los inhibidores de la energía celular, inhibidores de la glucólisis, inhibidores de las mitocondrias, compuestos de halo monocarboxilato, como se define adicionalmente en la reivindicación 1, y un segundo agente antineoplásico.

El término agente antineoplásico incluye, sin limitación, agentes basados en platino, tales como carboplatino y cisplatino; agentes alquilantes de mostazas nitrogenadas; agentes alquilantes de nitrosourea, tales como carmustina (BCNU) y otros agentes alquilantes; antimetabolitos, tales como metotrexato; antimetabolitos análogos de purina; antimetabolitos análogos de pirimidina, tales como fluorouracilo (5-FU) y gencitabina; antineoplásicos hormonales, tales como goserelina, leuprorelina y tamoxifeno; antineoplásicos naturales, tales como los taxanos (por ejemplo, docetaxel y paclitaxel), aldesleucina, interleucina-2, etopósido (VP-16), interferón alfa y tretinoína (ATRA); antineoplásicos naturales antibióticos, tales como bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina y mitomicina; y antineoplásicos naturales de alcaloides de la vinca, tales como vimblastina y vincristina.

65

Además, también se pueden usar los siguientes fármacos adicionales en combinación con el agente antineoplásico, incluso si no se consideran agentes antineoplásicos por sí mismos: dactinomicina; daunorubicina HCl; docetaxel; doxorubicina HCl; epoetina alfa; etopósido (VP-16); ganciclovir sódico; sulfato de gentamicina; interferón alfa; acetato de leuprorelina; petidina HCl; metadona HCl; ranitidina HCl; sulfato de vimblastina y zidovudina (AZT). Por ejemplo, se ha formulado recientemente fluorouracilo en conjunción con epinefrina y colágeno bovino para formar una combinación particularmente eficaz.

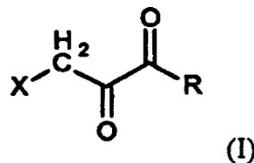
Todavía más, también se puede usar la siguiente lista de aminoácidos, péptidos, polipéptidos, proteínas, polisacáridos y otras moléculas grandes: interleucinas 1 a 18, incluyendo mutantes y análogos; interferones o citocinas, tales como los interferones α , β y γ ; hormonas, tales como la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) y análogos y la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH); factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento y transformación β (TGF- β), factor de crecimiento para fibroblastos (FGF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor liberador de la hormona de crecimiento (GHRF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor homólogo al factor de crecimiento para fibroblastos (FGFHF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y factor de crecimiento similar a insulina (IGF); factor de necrosis tumoral α y β (TNF α y β); factor inhibidor de la invasión-2 (IIF-2); proteínas morfogenéticas óseas 1-7 (BMP 1-7); somatostatina; timosina α -1; γ -globulina; superóxido dismutasa (SOD); factores del complemento; factores antiangiogénesis y materiales antigénicos.

Los agentes antineoplásico preferentes para su uso con las composiciones y procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento incluyen, pero no están limitados a altretamina, asparaginasa, BCG, sulfato de bleomicina, busulfano, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, 2-clorodesoxiadenosina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina imidazol carboxamida, dactinomicina, daunorubicina, duramicina, dexametasona, doxorubicina, etopósido, floxuridina, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, fludarabina, goserelina, hidroxiaurea, idarrubicina HCl, ifosfamida, interferón alfa, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, interferón alfa n3, irinotecán, folinato cálcico, leuprorelina, levamisol, lomustina, megestrol, melfalán, L-sarcosilina, clorhidrato de melfalán, MESNA, clometina, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, mercaptopurina, paclitaxel, plicamicina, prednisona, procarbina, estreptozocina, tamoxifeno, 6-tioguanina, tiotepa, vimblastina, vincristina y tartrato de vinorelbina.

Todos los aditivos y fármacos anteriores se pueden añadir individualmente, en combinación, siempre que no haya ninguna interacción negativa entre los diversos fármacos.

Adicionalmente, la presente invención proporciona kits para el tratamiento del cáncer. Los presentes kits proporcionan los ingredientes necesarios con instrucciones de tal manera que un experto en la técnica pueda combinar los ingredientes en una forma de dosificación adecuada para su administración a un sujeto. Como mínimo, un kit incluye un ingrediente inhibidor de la energía celular, al menos un ingrediente de azúcar, un ingrediente inhibidor de la glucólisis, un ingrediente de tampón biológico, un recipiente y un conjunto de instrucciones. Típicamente, los ingredientes se pueden mezclar de tal manera que la forma de dosificación se pueda administrar a un sujeto para el tratamiento del cáncer. Como se describe en el presente documento, dicha dosificación puede ser parte de una pauta para el tratamiento de diversos cánceres.

En un modo de realización, un kit para el tratamiento del cáncer en un sujeto humano comprende a) un inhibidor de la energía celular que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula I



en la que X está seleccionado del grupo que consiste en: un nitro, un imidazol, un haluro, sulfonato, un carboxilato, un alcóxido y óxido de amina; y R está seleccionado del grupo que consiste en: OR', N(R'')₂, C(O)R''', alquilo C1-C6, arilo C6-C12, heteroalquilo C1-C6, un heteroarilo C6-C12, H y un metal alcalino; donde R' representa H, metal alcalino, alquilo C1-C6, arilo C6-C12 o C(O)R''', R'' representa H, alquilo C1-C6 o arilo C6-C12 y R''' representa H, alquilo C1-C20 o arilo C6-C12,

- b) al menos un ingrediente de alditol, que estabiliza el ingrediente inhibidor de la energía celular previniendo sustancialmente que el ingrediente inhibidor de la energía celular se hidrolice;
- c) un ingrediente inhibidor de la glucólisis que incluye 2-desoxiglucosa;
- d) un ingrediente de tampón biológico que incluye un tampón citrato que está presente en una cantidad suficiente para desacidificar al menos parcialmente el ingrediente inhibidor de la energía celular y neutralizar los subproductos metabólicos del ingrediente inhibidor de la energía celular;

- e) un recipiente para contener los ingredientes que están contenidos preferentemente en recipientes individuales en el interior del recipiente; y
- f) un conjunto de instrucciones para la preparación de una forma de dosificación usando los ingredientes y para la administración de la forma de dosificación a un sujeto.

En un modo de realización, los ingredientes pueden estar contenidos adicionalmente en recipientes individuales en el interior del recipiente.

En un modo de realización, el kit puede contener adicionalmente un filtro de jeringa para la esterilización de al menos un ingrediente y guantes estériles.

En un modo de realización, el kit puede contener el inhibidor de la energía celular en forma pulverulenta en una cantidad que proporciona una concentración de aproximadamente 2,5 mM a aproximadamente 5,0 mM cuando se añade a la solución.

Además de lo anterior, los ingredientes del kit se pueden modificar como se describe en el presente documento.

Los siguientes ejemplos sirven como referencia.

EJEMPLO

Ejemplo 1 - Estudio de carcinoma hepatocelular en rata (para referencia)

Se trataron células de carcinoma hepatocelular con diversos agentes antineoplásicos, incluyendo 3-bromoacetato. La FIG. 3 muestra un gráfico de la viabilidad de las células cancerosas como una función de cantidades en mM de los agentes antineoplásicos durante un periodo de 23 horas. Como se muestra en la FIG. 3, 3-bromopiruvato proporcionó poca viabilidad de las células (aprox. un 5 %) con tan poco como a 20 mM usada. De hecho, 3-bromopiruvato proporcionó 10 veces más eficacia en comparación con el agente antineoplásico más próximo, metotrexato, medida en términos de viabilidad de las células de un 5 % frente a un 55 %.

Ejemplo 2 - Cáncer de pulmón tratado con 3-bromopiruvato (para referencia)

La tabla 1 proporciona los resultados de la proliferación de las células para las células cancerosas de pulmón humano tratadas con diversos agentes antineoplásicos conocidos en comparación con 3-bromopiruvato.

Tabla 1

| Agente anticancerígeno a 50 µM, durante 24 horas | Inhibición de la proliferación de las células, % |
|--|--|
| Ninguno (control) | 0 |
| 3-bromopiruvato | 92,5 |
| Carboplatino | 4,5 |
| Ciclofosfamida | 0 |
| Doxorrubicina | 39,6 |
| 5-fluorouracilo | 17,8 |
| Metotrexato | 28 |
| Paclitaxel | 0 |

Como se puede observar en la tabla 1 para las células cancerosas de pulmón, 3-bromopiruvato fue eficaz en más de dos veces que el agente antineoplásico comparativo conocido más próximo. Como tales, las presentes composiciones antineoplásicas pueden proporcionar al menos un 90 % de inhibición de la proliferación de las células cancerosas.

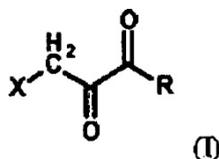
Ejemplo 3 - Estudio de cáncer de pulmón metastásico (para referencia)

La FIG. 4(a) muestra imágenes de los pulmones disecados de un conejo que tiene tumores metastásicos sin el presente tratamiento, mientras que la FIG. 4(b) muestra los pulmones de un conejo que demuestran que no hay cáncer de pulmón metastásico después del tratamiento usando 3-bromoacetato por medio de una administración con conexión IP. Como se puede observar a partir de las FIGS. 4(a) y 4(b), la presente composición antineoplásica pudo prevenir los tumores de pulmón metastásicos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición antineoplásica para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto humano que comprende:

5 a) un inhibidor de la energía celular que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula I



10 en la que X está seleccionado del grupo que consiste en: un nitro, un imidazol, un haluro, sulfonato, un carboxilato, un alcóxido y óxido de amina; y R está seleccionado del grupo que consiste en: OR', N(R'')₂, C(O)R''', alquilo C1-C6, arilo C6-C12, heteroalquilo C1-C6, un heteroarilo C6-C12, H y un metal alcalino; donde R' representa H, metal alcalino, alquilo C1-C6, arilo C6-C12 o C(O)R''', R'' representa H, alquilo C1-C6 o arilo C6-C12 y R''' representa H, alquilo C1-C20 o arilo C6-C12,

15 b) al menos un alditol, que estabiliza el inhibidor de la energía celular previniendo sustancialmente que el inhibidor se hidrolice, preferentemente en una concentración desde aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 250 mM, más preferentemente de aproximadamente 0,5 mM a aproximadamente 25 mM;

20 c) un inhibidor de la glucólisis que incluye 2-desoxiglucosa; y

d) un tampón biológico que incluye un tampón citrato que está presente en una cantidad suficiente para desacidificar al menos parcialmente el inhibidor de la energía celular y neutralizar los subproductos metabólicos del inhibidor de la energía celular.

25 2. La composición antineoplásica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R de la fórmula (I) es OH y X de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: un haluro, es decir, fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro, un sulfonato, un carboxilato, un alcóxido y un óxido de amina.

30 3. La composición antineoplásica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la energía celular es un 3-halopiruvato seleccionado del grupo que consiste en: 3-fluoropiruvato, 3-cloropiruvato, 3-bromopiruvato, 3-yodopiruvato y combinaciones de los mismos, y es preferentemente 3-bromopiruvato preferentemente en una concentración desde aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 25,0 mM, preferentemente desde aproximadamente 1,0 mM a aproximadamente 10,0 mM.

35 4. La composición antineoplásica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición comprende uno o dos alditoles adicionales.

40 5. La composición antineoplásica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la composición comprende dos alditoles adicionales y al menos uno de los alditoles es un alditol de cinco carbonos o glicerol.

45 6. La composición antineoplásica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la composición comprende dos alditoles adicionales y al menos dos de los alditoles son alditoles de cinco carbonos seleccionados independientemente del grupo que consiste en manitol, eritritol, isomalt, lactitol, maltitol, sorbitol, xilitol, dulcitol, ribitol, inositol y combinaciones de los mismos.

50 7. La composición antineoplásica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la composición comprende dos alditoles adicionales y los alditoles son glicerol, inositol y sorbitol, preferentemente glicerol en un intervalo desde aproximadamente un 0,1 % en peso a aproximadamente un 3 % en peso, inositol en un intervalo desde aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 5 % en peso y sorbitol en un intervalo desde aproximadamente un 30 % en peso a aproximadamente un 50 % en peso de la composición.

55 8. La composición antineoplásica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la glucólisis 2-desoxiglucosa está presente en una concentración desde aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 25,0 mM, preferentemente en una concentración desde aproximadamente 1 mM a aproximadamente 5 mM.

60 9. La composición antineoplásica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tampón biológico comprende adicionalmente un tampón biológico seleccionado del grupo que consiste en un tampón fosfato y un tampón acetato.

- 5
10. La composición antineoplásica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 9, en la que el tampón biológico está presente en una concentración desde aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 200 mM, más preferentemente desde aproximadamente 1 mM a aproximadamente 20 mM, preferentemente manteniendo un pH fisiológico de 4,0 a 8,5, más preferentemente un pH fisiológico de 5,5 a 8,0.
- 10
11. La composición antineoplásica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un compuesto de halo monocarboxilato, preferentemente un compuesto de halo monocarboxilato de dos carbonos, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en 2-fluoroacetato, 2-cloroacetato, 2-bromoacetato, 2-yodoacetato y mezclas de los mismos, y es más preferentemente 2-bromoacetato, o un compuesto de halo monocarboxilato de tres carbonos, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en 3-fluorolactato, 3-clorolactato, 3-bromolactato, 3-yodolactato y mezclas de los mismos, preferentemente en una concentración desde aproximadamente 0,5 mM a aproximadamente 250 mM, más preferentemente desde aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM.
- 15
12. La composición antineoplásica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la energía celular y el tampón biológico están presentes en una proporción que varía desde 1:1 a 1:5 en mM, el inhibidor de la energía celular y el inhibidor de la glucólisis están presentes en una proporción que varía desde 5: 1 a 1:1 en mM, o el inhibidor de la energía celular y al menos un alditol están presentes en una proporción que varía desde 1:1 a 1:5 en mM.
- 20
13. La composición antineoplásica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición antineoplásica se va a administrar al sujeto humano cuando la proporción insulina/glucagón en sangre del sujeto está en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 y se va a administrar por vía intrarterial, intravenosa, intraperitoneal, por inhalación, intratumoral, oral, tópica y/o subcutánea, preferentemente en una dosificación de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM de la composición antineoplásica en un volumen de 25 ml a 1000 ml.
- 25
14. La composición antineoplásica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el cáncer está seleccionado del grupo que consiste en: carcinoma hepatocelular fibrolaminar infantil (CHCF), carcinoma hepatocelular (CHC), cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de hígado y combinaciones de los mismos.
- 30
15. Un kit para el tratamiento del cáncer en un sujeto humano, que comprende:
- 35
- a) un ingrediente inhibidor de la energía celular que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula I de la reivindicación 1, en el que X y R son como se define en la reivindicación 1 con respecto a la fórmula I;
- 40
- b) al menos un ingrediente de alditol, que estabiliza el ingrediente inhibidor de la energía celular previniendo sustancialmente que el ingrediente inhibidor de la energía celular se hidrolice;
- 45
- c) un ingrediente inhibidor de la glucólisis que incluye 2-desoxiglucosa;
- d) un ingrediente de tampón biológico que incluye un tampón citrato que está presente en una cantidad suficiente para desacidificar al menos parcialmente el ingrediente inhibidor de la energía celular y neutralizar los subproductos metabólicos del ingrediente inhibidor de la energía celular;
- 50
- e) un recipiente para contener los ingredientes que están contenidos preferentemente en recipientes individuales en el interior del recipiente; y
- f) un conjunto de instrucciones para la preparación de una forma de dosificación usando los ingredientes y para la administración de la forma de dosificación a un sujeto.

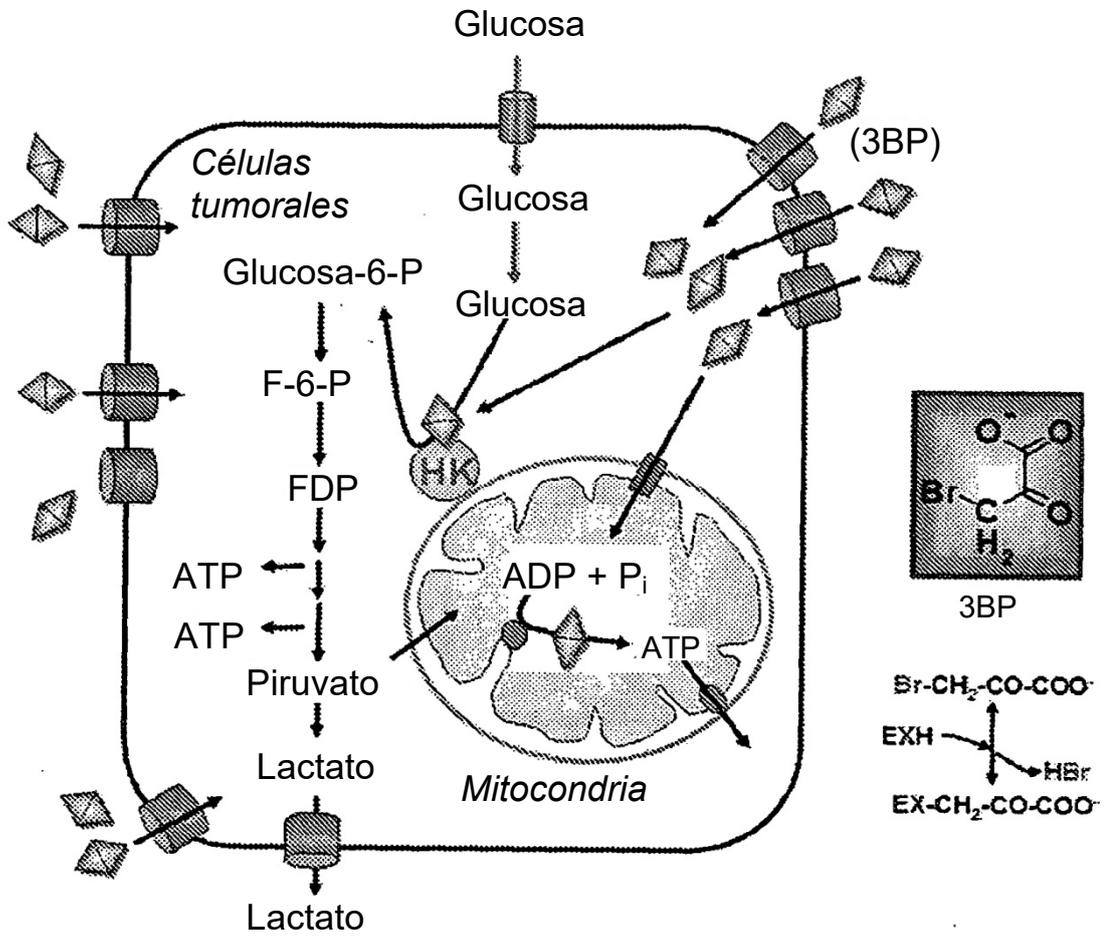


FIG. 1

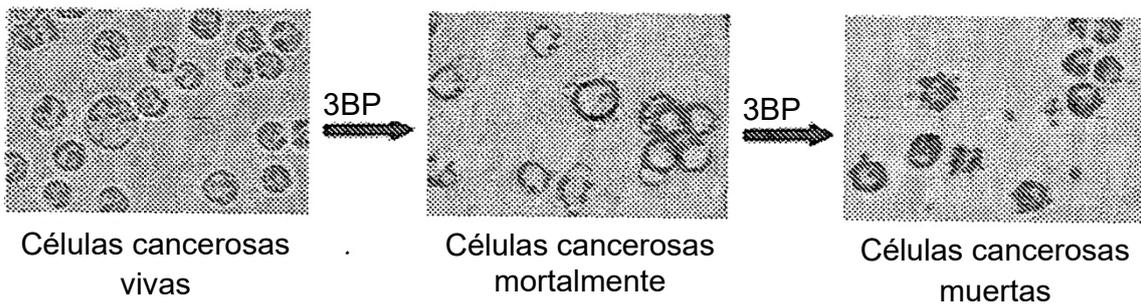


FIG. 2

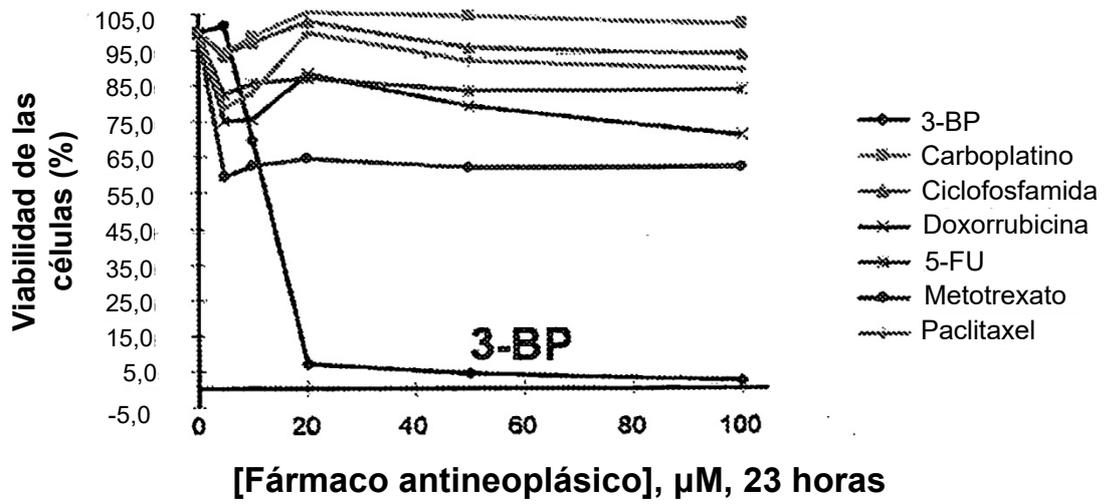


FIG. 3



FIG. 4(a)

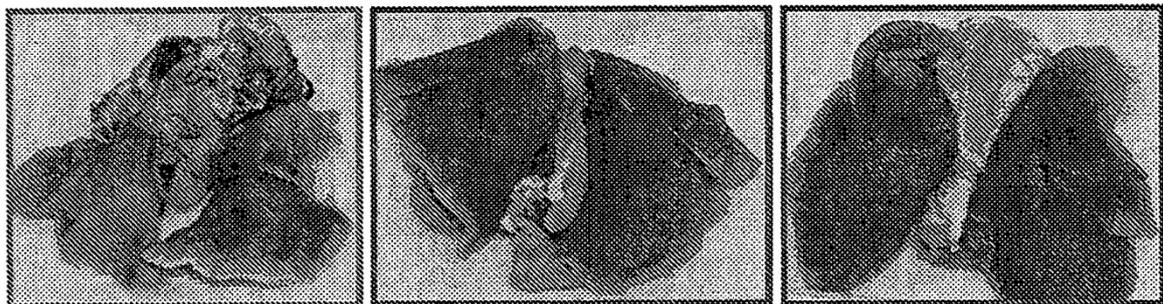


FIG. 4(b)