

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 982**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2009 E 09160525 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2123267**

54 Título: **Composiciones y procedimientos novedosos para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas**

30 Prioridad:

16.05.2008 US 127883

07.04.2009 US 212072

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

17.04.2017

73 Titular/es:

CHEN, CHIEN-HUNG (100.0%)

6707 Yellowstone Blvd. 2E

Forest Hills, NY 11375, US

72 Inventor/es:

CHEN, CHIEN-HUNG

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

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

ES 2 608 982 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 novedosos para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas

ANTECEDENTES

- De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, hay cinco millones de personas que mueren de cáncer cada año. El tratamiento con fármacos es uno de los tres tratamientos principales para el cáncer. En la actualidad, las instrucciones contra el cáncer son las siguientes: Interferir en o inhibir la división celular, regular el ciclo de generación de la célula, promover la apoptosis en las células tumorales, inhibir la angiogénesis, inhibir el oncogén, promover el gen supresor de tumores, antígeno tumoral, inhibidor de la telomerasa e interferir en la transferencia de información de las células tumorales.
- En vista de las altas tasas de mortalidad asociadas con enfermedades proliferativas anómalas, incluyendo cáncer, existe una necesidad en la técnica de un tratamiento eficaz para las enfermedades proliferativas benignas, así como cáncer.

SUMARIO

- La presente invención se basa en el descubrimiento de que una combinación de ciertos fármacos conocidos es eficaz en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, incluyendo cáncer.
- En un aspecto, la invención presenta una composición que incluye un: primer agente (A) que posee actividad antiinflamatoria, un segundo agente (B) que puede ser un activador de una proteína cinasa activada por 5'-monofosfato de adenosina (AMPK), y un tercer agente (C) que posee o mantiene actividad de serotonina.
- El primer agente puede ser ácido acetilsalicílico, celecoxib, indometacina, nimesulida, piroxicam o diclofenaco.
- El segundo agente es un activador de AMPK. Un activador de AMPK es metformina (por ejemplo, cloruro de metformina), fenformina y buformina.
- El tercer agente es el complejo de sulfato de creatinina y serotonina.
- Una composición preferente de la presente invención contiene ácido acetilsalicílico, clorhidrato de metformina, y complejo de sulfato de creatinina y serotonina.
- En otro aspecto, la invención presenta una composición que consiste esencialmente en un primer agente que posee actividad antiinflamatoria, un segundo agente que puede ser un activador de AMPK, y un tercer agente que posee actividad de serotonina. El término "consiste esencialmente en" usado en el presente documento limita una composición a los tres agentes especificados y a aquellos que no afectan materialmente a sus características básicas y novedosas, es decir, la eficacia en el tratamiento de una enfermedad objetivo descrita en el presente documento. Un ejemplo de dicha composición contiene los tres agentes mencionados anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones descritas anteriormente pueden contener de 5-5.000 mg (por ejemplo, de 5-3.000 mg, de 5-1.500 mg o de 5-1.000 mg) del primer agente, de 1-5.000 mg (por ejemplo, de 1-3.000 mg, de 1-1.000 mg, de 1-500 mg, o de 1-100 mg) del segundo agente, y de 0,1-1.000 mg (por ejemplo, de 0,1-100 mg, de 0,1-50 mg, o de 0,1-30 mg) del tercer agente, o en cantidades de la misma proporción que se calcula en base a las cantidades anteriores.
- En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. El procedimiento incluye la administración de una cantidad eficaz de una o más de las composiciones descritas anteriormente a un sujeto que lo necesita. Las enfermedades mencionadas anteriormente también incluyen sus trastornos asociados.
- El término "tratar" o "tratamiento" usado en el presente documento se refiere a la administración de una o más de las composiciones descritas anteriormente a un sujeto que tiene una enfermedad descrita anteriormente, un síntoma de dicha enfermedad, o una predisposición hacia dicha enfermedad, con el propósito de conferir un efecto terapéutico, por ejemplo, para curar, aliviar, alterar, afectar, mejorar o prevenir la enfermedad, síntoma de la misma, o la predisposición hacia la misma.
- La composición descrita anteriormente puede estar en una forma adecuada para cualquier vía de administración. Por ejemplo, cuando la composición se administra por vía oral, la presente invención en ciertos modos de realización se puede administrar por cualquier forma de dosificación oral farmacéuticamente aceptable, incluyendo sólidos (por ejemplo, comprimidos, cápsulas), líquidos (por ejemplo, jarabes, soluciones y suspensiones), formas de dosificación bucodispersables (por ejemplo, formas de dosificación bucodispersables, pastillas para chupar y trociscos), polvos o gránulos.
- Las composiciones también se pueden preparar para la administración parenteral como una solución, o suspensión. Las composiciones también pueden estar en forma seca lista para su reconstitución (por ejemplo, con la adición de agua estéril para inyectables), antes de la administración parenteral. La administración parenteral incluye la

administración en cualquier tejido o espacio corporal, por ejemplo intravenosa, intrarterial, intramuscular y subcutánea. Cuando el sitio de acción pretendido es un tumor sólido, en ciertos modos de realización la composición se puede inyectar directamente en el tumor.

En ciertos otros modos de realización de la invención, uno o más compuestos activos de la presente invención se asocian con una sustancia portadora, como un compuesto o molécula, para facilitar el transporte de uno o más compuestos activos al sitio de acción pretendido. En ciertos modos de realización preferentes, el compuesto activo B (útil para el tratamiento de un tejido de hiperproliferación), está unido covalentemente a un anticuerpo que corresponde a un marcador situado en el tejido hiperproliferativo. De acuerdo con este aspecto de la invención, se contempla que la toxicidad y los efectos adversos se pueden reducir porque niveles más bajos del agente activo pueden proporcionar el efecto terapéutico deseado en relación con la administración del agente activo que no está asociado con una sustancia portadora.

Los primer, segundo y tercer agentes descritos anteriormente incluyen compuestos activos, así como cualquier derivado farmacéuticamente aceptable, tal como sus sales, profármacos y solvatos, si procede. Por ejemplo, se puede formar una sal entre un anión y un grupo cargado positivamente (por ejemplo, amino) en un agente. Los ejemplos de aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, acetato, clorfenoxiacetato, malato, tosilato, tartrato, fumarato, glutamato, glucuronato, lactato, glutarato, benzoato, embonato, glicolato, pamoato, aspartato, paraclorofenoxiisobutirato, formato, succinato, ciclohexanocarboxilato, hexanoato, octonoato, decanoato, hexadecanoato, octodecanoato, bencenosulfonato, trimetoxibenzoato, paratoluenosulfonato, adamantanocarboxilato, glicoxilato, pirrolidoncarboxilato, naftalenosulfonato, 1-glucosa fosfato, sulfito, ditionato y maleato. Del mismo modo, también se puede formar una sal entre un catión y un grupo cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) en un agente. Los ejemplos de cationes adecuados incluyen ion de sodio, ion de potasio, ion de magnesio, ion de calcio y un catión de amonio, tal como ión de tetrametilamonio. En ciertos modos de realización, los agentes también incluyen sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, que, tras la administración a un sujeto, pueden proporcionar compuestos activos. Un solvato se refiere a un complejo formado entre un compuesto activo y un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, etanol, isopropanol, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

Otros ejemplos de las sales incluyen arginina, L-arginina; DL-lisina; salicilato de bismuto básico; salicilato de bismuto; magnesio; dietilamina; sal de sodio; imidazol; aminosalicilato de sodio; aminosalicilato de isoniácida; fisostigmina; acetilsalicilato de pregnenolona; trisalicilato de colina y magnesio (trilisato); óxido de zinc; yoduro; solución de ácido acético glacial y metilo.

También dentro del alcance de la presente invención está una o más composiciones descritas anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad descrita en el presente documento, y el uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad descrita en el presente documento.

Los detalles de uno o más modos de realización de la invención se exponen en la descripción a continuación. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y a partir de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En ciertos modos de realización, una composición de la presente invención puede incluir tres agentes.

Los ejemplos del primer agente pueden incluir fármacos antiinflamatorios no esteroide, como ácido acetilsalicílico, celecoxib, indometacina, nimesulida, piroxicam y diclofenaco.

Los ejemplos del segundo agente pueden incluir los descritos anteriormente.

El tercer agente incluye un agente que posee o mantiene la actividad de serotonina, siendo dicho agente complejo de sulfato de creatinina y serotonina.

Todos los compuestos mencionados anteriormente son fármacos conocidos y están fácilmente disponibles para el público. Algunos de los fármacos se puede comprar de empresas químicas, tales como Sigma-Aldrich, St Louis, MO. Cuando los fármacos no están fácilmente disponibles, en ciertos modos de realización, un experto en la técnica apreciará que los compuestos se pueden fabricar e identificar orgánicamente de acuerdo con normas aceptadas, tales como las encontradas en el Índice Merck, Remington's Pharmaceutical Sciences, USP/NF, y publicaciones extranjeras. En ciertos modos de realización, se conocen bien las pautas posológicas para administrar estos compuestos de fármaco y, si es necesario, se pueden reestablecer fácilmente por un médico experto en la técnica. Las dosis eficaces variarán, como se reconoc por los expertos en la técnica, dependiendo del tipo o grado de enfermedad que se va tratar; la estatura, peso, edad y sexo del sujeto; la vía de administración; el uso de excipientes; tasa de metabolismo, tasa de excreción, y el posible uso conjunto con otros tratamientos terapéuticos. En ciertos modos de realización, la administración conjunta de otros fármacos puede conducir al aumento o disminución del metabolismo y/o excreción, lo que requiere un ajuste de la dosis. En ciertos otros modos de

realización, cuando uno o más de los agentes activos se unen a las proteínas plasmáticas, la administración conjunta de otros fármacos que afectan a la extensión de la unión también puede requerir un ajuste de la dosis. La dosis diaria de las composiciones descritas anteriormente puede ser de 5-10.000 mg (por ejemplo, de 10-5.000 o de 10-3.000 mg) del primer agente, de 1-5.000 mg (por ejemplo, de 2-1.000 o de 2-3.000 mg) del segundo agente, y de 0,1-1.000 mg (por ejemplo, de 1-50 mg) del tercer agente.

En ciertos modos de realización preferentes, la dosis humana de la composición de la presente invención es de aproximadamente 5-5.000 mg de metformina, aproximadamente de 1-5.000 mg de ácido acetilsalicílico y aproximadamente de 0,1-1.000 mg de complejo de sulfato de creatinina y serotonina. En ciertos modos de realización más preferentes, la dosis humana de la composición es de aproximadamente 1000 mg de metformina, de aproximadamente 400 mg de ácido acetilsalicílico y de aproximadamente 4 mg de complejo de sulfato de creatinina y serotonina administrados como dosis diarias múltiples. En ciertos modos de realización preferentes adicionales, esta dosis se administra tres veces al día.

Un aspecto de la presente invención presenta un procedimiento de administración de una cantidad eficaz de una o más de las composiciones mencionadas anteriormente a un sujeto para tratar una enfermedad descrita en el presente documento. Dicho sujeto se puede identificar por un profesional de la salud, tal como un médico, basándose en los resultados a partir de cualquier procedimiento de diagnóstico adecuado. "Una cantidad eficaz" hace referencia a la cantidad de una o más composiciones descritas en el presente documento que se requiere para conferir un efecto terapéutico en un sujeto tratado.

Para poner en práctica el procedimiento de la presente invención, en ciertos modos de realización, una o más de las composiciones descritas anteriormente se pueden administrar por vía parenteral, oral, nasal, rectal, tópica o bucal. El término "parenteral" como se usa en el presente documento se refiere a inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intrarticular, intrarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional o intracraneal, así como cualquier técnica de infusión o inyección adecuada.

Una composición inyectable estéril puede ser una solución o suspensión en un disolvente o diluyente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanediol. Los ejemplos de disolventes y vehículos aceptables que se pueden emplear son manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos como disolvente o medio de suspensión (por ejemplo, mono o diglicéridos sintéticos). Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de acilglicerol, son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas.

Estas suspensiones o soluciones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares. Otros tensioactivos usados comúnmente, tales como Tweens o Spans u otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad similares que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas farmacéuticamente aceptables u otras también se pueden usar para el propósito de la formulación.

Una composición para su administración oral puede ser cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral, incluyendo cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos, los portadores comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Típicamente, también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran suspensiones o emulsiones acuosas por vía oral, el ingrediente activo se puede suspender o disolver en una fase aceitosa combinada con agentes de suspensión o emulsionantes. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

Se puede preparar una composición para aerosol o inhalación nasal de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica. Por ejemplo, dicha composición se puede preparar como una solución en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Se puede preparar una composición para su administración tópica en forma de una pomada, un gel, un emplastro, una emulsión, una loción, una espuma, una crema de una fase mixta o sistema de emulsión anfifílico (fase de aceite/agua-agua/aceite mixta), un liposoma, un transfersoma, una pasta o un polvo.

Cualquiera de las composiciones descritas anteriormente también se puede administrar en forma de supositorios para su administración rectal. También se puede diseñar de tal manera que la composición se libere en el intestino. Por ejemplo, la composición está encerrada en una subunidad sólida o en un compartimento de cápsula que tiene respectivamente una matriz o una pared o un cierre que comprende un polímero entérico que se disuelve o dispersa al pH del intestino delgado o grueso para liberar la sustancia farmacéutica en el intestino. Dichos polímeros adecuados se han descrito anteriormente, por ejemplo, con referencia a la pat. de EE. UU. n.º 5,705,189.

En ciertos modos de realización, el portador en la composición farmacéutica debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con el ingrediente activo de la composición (y preferentemente, pueda estabilizar el ingrediente activo) y no sea perjudicial para el sujeto a tratar. Se pueden utilizar uno o más agentes solubilizantes como excipientes farmacéuticos para la administración de un compuesto activo. Los ejemplos de otros portadores incluyen óxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa, lauril sulfato de sodio y amarillo D&C n.º 10.

Tumores benignos

Los compuestos y procedimientos de la presente invención son también adecuados para el tratamiento de una variedad de tumores benignos. Los tumores benignos ejemplares incluyen: Los tumores suprarrenales, tales como adenoma, feocromocitoma suprarrenal y ganglioneuroma suprarrenal; tumores cerebrales tales como meningioma y adenoma; tumores del nervio periférico, tales como neurofibroma y schwannoma; tumores hepáticos tales como adenoma; tumores de tiroides, tales como adenoma folicular; tumores de paratiroides, tales como adenoma; tumores del timo como timoma; los tumores de las glándulas salivales, tales como adenoma pleomórfico; tumor del intestino delgado, tal como adenoma vellosos; tumores de colon, tales como adenoma túbulo viloso, pólipo adenomatoso de colon y poliposis coli; tumores de páncreas, tales como cistadenoma seroso; tumores de islotes, tales como insulinooma pancreático; tumores nasofaríngeos, tales como angiofibroma nasal; tumores de ovario, tales como: neoplasia mucinosa atípica proliferativa, tumor de Brenner de ovario, cistadenoma mucinoso, cistoadenoma papilar, quiste dermoide de ovario, teratoma de ovario, fibroma ovárico, luteoma y bocio ovárico; tumores de útero, tales como leiomioma celular uterino y leiomioma; tumores de placenta, tales como corioangioma, mola hidatiforme parcial, hidatidiforme completa y mola; tumores óseos, tales como hemangioma cavernoso y tumor de células gigantes; tumores de tejidos blandos, tales como hemangioma cavernoso, tumor desmoide, lipoma, mielolipoma y osteocondroma; tumores de las articulaciones, tales como condromatosis sinovial; tumores de pulmón, tales como tumor carcinoide, tumor de células granulares y hemangioma; tumores de miocardio, tales como mixoma auricular; tumores de mama, tales como fibroadenoma, papiloma intraductal y schwannoma; tumores renales, tales como nefroma mesoblástico congénito; y tumores de piel, tales como nevo intradérmico congénito gigante; tumores renales, tales como nefroma mesoblástico congénito.

La presente composición se puede administrar para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos. El término "trastornos hiperproliferativos" se refiere a la proliferación celular en exceso que no está regida por la limitación habitual del crecimiento normal. El término denota poblaciones de células malignas, así como no malignas. La proliferación celular en exceso se puede determinar por referencia a la población general y/o por referencia a un paciente particular, por ejemplo, en un punto anterior en la vida del paciente. Los trastornos de las células hiperproliferativas pueden ocurrir en diferentes tipos de animales y en seres humanos, y producir manifestaciones físicas diferentes dependiendo de las células afectadas.

Los trastornos de las células hiperproliferativas incluyen tumores, así como no tumores. Un "tumor" se refiere en el presente documento a una masa anómala de tejido que resulta de la división celular excesiva que es incontrolada y progresiva, también llamado un neoplasma.

Los ejemplos de tumores incluyen una variedad de tumores sólidos, tales como tumores laríngeos, tumores cerebrales, otros tumores de la cabeza y cuello; tumores de colon, recto y próstata; tumores sólidos de mama y torácicos; tumores ováricos y uterinos; tumores del esófago, estómago, páncreas e hígado; tumores de vejiga y vesícula biliar; tumores de piel, tales como melanomas y similares; y un tumor de fluido, tal como la leucemia.

Un "tumor sólido", como se usa en el presente documento, se refiere a una masa anómala de tejido que normalmente no contiene quistes o áreas líquidas. Los tumores sólidos pueden ser benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos). Los tumores sólidos tienen una estructura distinta que imita la de los tejidos normales y comprende dos compartimentos distintos pero interdependientes: el parénquima (células neoplásicas) y el estroma que inducen las células neoplásicas y en el que se dispersan. Los diferentes tipos de tumores sólidos se nombran por el tipo de células que los forman. Los ejemplos de tumores sólidos son sarcomas, carcinomas y linfomas.

"Tumor sólido" significa un locus de células tumorales donde la mayoría de las células son células tumorales o células asociadas a tumores.

Más particularmente, el tumor se refiere en el presente documento a tumores benignos (no cancerosos) o bien malignos.

Tumores malignos

Los ejemplos de tumores malignos incluyen pero no se limitan a: Cáncer de mama

1. Carcinoma ductal: A1: Carcinoma ductal in situ (CDIS): Comedocarcinoma, cribiforme, papilar, micropapilar; A2. Carcinoma ductal infiltrante (IDC): Carcinoma tubular, carcinoma mucinoso (coloide), carcinoma medular, carcinoma papilar, carcinoma metaplásico, carcinoma inflamatorio;

2. Carcinoma lobular: B1. Carcinoma lobular in situ (CLIS); B2. Carcinoma lobular invasivo;

3. Enfermedad de Paget del pezón.

SISTEMA REPRODUCTIVO FEMENINO

CUELLO UTERINO: La neoplasia intraepitelial cervical, grado I, neoplasia intraepitelial cervical, grado II, neoplasia intraepitelial cervical, grado III (carcinoma de células escamosas in situ), carcinoma de células queratinizantes escamosas, carcinoma de células escamosas no queratinizantes, carcinoma verrugoso, adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma in situ, tipo endocervical, adenocarcinoma endometriode, adenocarcinoma de células claras, carcinoma adenoescamoso, carcinoma quístico adenoide, carcinoma de células pequeñas, carcinoma indiferenciado.

CUERPO DEL UTERO: Carcinoma endometriode, adenocarcinoma, adenocantoma (adenocarcinoma con metaplasia escamosa), carcinoma adenoescamoso (adenocarcinoma y carcinoma mixto de células escamosas, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma seroso, adenocarcinoma de células claras, adenocarcinomas de células escamosas, adenocarcinoma indiferenciado.

OVARIO: Cistoadenoma seroso, cistadenocarcinoma seroso, cistoadenoma mucinoso, cistadenocarcinoma mucinoso, tumor endometriode, adenocarcinoma endometriode, tumor de células claras, cistadenocarcinoma de células claras, tumor indiferenciado.

VAGINA: Carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma.

VULVA: Neoplasia intraepitelial vulvar, grado I, neoplasia intraepitelial vulvar, grado II, neoplasia intraepitelial vulvar, grado III (carcinoma de células escamosas in situ), carcinoma de células escamosas, carcinoma verrugoso, enfermedad de Paget de la vulva, adenocarcinoma, SAI, carcinoma basocelular, SAI, carcinoma de la glándula de Bartolino.

SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO

PENE: Carcinoma de células escamosas

PRÓSTATA: Adenocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células transicionales de la próstata.

TESTÍCULO: Tumor seminomatoso, tumor no seminomatoso, teratoma, carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino, coriocarcinoma.

CARDIACO: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma.

SISTEMA RESPIRATORIO

LARINGE: Carcinoma de células escamosas

MESOTELIOMA PLEURAL: Mesotelioma pleural primario.

FARINGE: Carcinoma de células escamosas

PULMÓN

1. Carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), variante: Célula fusiforme;

2. Carcinoma de células pequeñas, carcinoma de otras células, tipo de célula intermedia, carcinoma microcítico combinado;

3. Adenocarcinoma: Adenocarcinoma acinar, adenocarcinoma papilar, carcinoma bronquiolo-alveolar, carcinoma sólido con la formación de moco;

4. Carcinoma de células grandes: Carcinoma de células gigantes, carcinoma de células claras, sarcoma.

TRACTO GASTROINTESTINAL

AMPOLLA DE V ATER: Adenocarcinoma primario, tumor carcinoide, linfoma.

CANAL ANAL: Adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, melanoma.

CONDUCTOS BILIARES EXTRAHEPÁTICOS: Carcinoma in situ, adenocarcinoma, adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma, tipo intestinal, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma de células claras, carcinoma de células de anillo de Segnet, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células pequeñas (microcítico), carcinoma indiferenciado, carcinoma, SAI, sarcoma, tumor carcinoide.

COLON Y RECTO: Adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso (tipo coloidal; más del 50% de carcinoma mucinoso), carcinoma de células del anillo de Signet (superior al 50% de células en anillo de Signet), carcinoma de células (epidermoideS) escamosas, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células pequeñas (microcítico), carcinoma indiferenciado, carcinoma, SAI, sarcoma, linfoma, tumor carcinoide.

5 ESOFAGO: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, linfoma leiomiosarcoma.

VESÍCULA BILIAR: Adenocarcinoma, adenocarcinoma, tipo intestinal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma in situ, carcinoma, SAI, adenocarcinoma de células claras, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma papilar, carcinoma de células del anillo de Signet, carcinoma de células pequeñas (microcítico), carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado.

10 LABIO Y CAVIDAD BUCAL: Carcinoma de células escamosas

HIGADO: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma.

15 PANCREAS EXOCRINO: El carcinoma de células ductales, carcinoma de células gigantes pleomórficas, carcinoma de células gigantes, tipo osteoclastoide, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, carcinoma mucinoso (coloide), cistoadenocarcinoma, carcinoma de células acinares, carcinoma papilar, carcinoma de células pequeñas (microcítico), tipo de células mixtas, carcinoma, SAI, carcinoma indiferenciado, tumores de células endocrinas que surgen en los islotes de Langerhans, carcinoide.

20 GLÁNDULAS SALIVALES: Carcinoma de células acínicas (acinares), carcinoma adenoide quístico (cilindroma), adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma en adenoma pleomórfico (tumor mixto maligno), carcinoma mucoepidermoide, bien diferenciado (grado bajo), pobremente diferenciado (alto grado).

ESTÓMAGO: Adenocarcinoma, adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma tubular, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células del anillo de Signet, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células pequeñas, carcinoma indiferenciado, linfoma, sarcoma, tumor carcinoide.

25 INTESTINO DELGADO: adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoideS, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma.

SISTEMA URINARIO

RIÑÓN: Carcinoma de células renales, carcinoma de conductos colectores de Bellini, adenocarcinoma, papilar, carcinoma tubular, carcinoma de células granulares, carcinoma de células claras (hiper nefroma), sarcoma del riñón, nefroblastoma, nefroblastoma.

30 PELVIS RENAL,Y URÉTER: Carcinoma de células transicionales, carcinoma de células transicionales papilares, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma.

URETRA: Carcinoma de células transicionales, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma.

VEJIGA: Carcinoma in situ, carcinoma de células uroteliales de transición, carcinoma de células transicionales papilares, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, indiferenciado.

35 MÚSCULO, HUESO Y TEJIDO BLANDO

40 HUESO: A. Formación ósea: Osteosarcoma; B. Formación de cartílago: Condrosarcoma, condrosarcoma mesenquimatoso, C. Tumor de células gigantes, maligno, D. Sarcoma de Ewing, E. Tumores vasculares: Hemangioendoteloma, hemangiopericitoma, angiosarcoma; F. Tumores del tejido conjuntivo: Fibrosarcoma, liposarcoma, mesenquimoma maligno, sarcoma indiferenciado; G. Otros tumores: Cordoma, adamantinoma de huesos largos.

TEJIDOS BLANDOS: Sarcoma de partes blandas alveolares, angiosarcoma, sarcoma epitelioides, condrosarcoma extraesquelético, fibrosarcoma, leiomiosarcoma, liposarcoma, histiocitoma fibroso maligno, hemangiopericitoma maligno, mesenquimoma maligno, schwannoma maligno, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial, sarcoma, SAI.

45 SISTEMA NERVIOSO: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pilealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, meningioma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma).

50 HEMATOLOGÍA: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano (linfoma maligno).

SISTEMA ENDOCRINO

GLÁNDULA TIROIDES: Carcinoma papilar (incluyendo aquellos con focos foliculares), carcinoma folicular, carcinoma medular, carcinoma indiferenciado (anaplastia) NEUROBLASTOMA: Simpaticoblastoma, simpaticogonioma, ganglioneuroma maligno, gangliosimpaticoblastoma, ganglioneuroma.

5 PIEL

Carcinoma de células escamosas, variante de células fusiformes de carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular, adenocarcinoma que se desarrolla a partir de glándula sudorípara o sebácea, melanoma maligno.

OJO

LA CONJUNTIVA: Carcinoma de la conjuntiva.

10 PÁRPADO: Carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células sebáceas.

GLÁNDULA LAGRIMAL: Adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico, carcinoma en adenoma pleomórfico, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma de células escamosas.

PÁRPADO: Melanoma del párpado.

ÚVEA: Melanoma de células fusiformes, melanoma de células mixtas, melanoma de células epitelioides.

15 SARCOMA DE LA ÓRBITA: Tumor de tejidos blandos, sarcoma de hueso.

RETINOBLASTOMA: Retinoblastoma.

20 Los ejemplos de trastornos hiperproliferativos no tumorales incluyen pero no se limitan a trastornos mielodisplásicos; carcinoma cervical in situ; poliposis intestinal familiar, tal como el síndrome de Gardner; leucoplasias orales; histiocitosis; queloides; hemangiomas; artritis inflamatoria; hiperqueratosis y erupciones papuloescamosas incluyendo artritis. También se incluyen enfermedades víricas hiperproliferativas inducidas tales como verrugas y enfermedad inducida por EBV (es decir, mononucleosis infecciosa), formación de cicatrices, trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, tales como restenosis, aterosclerosis, estenosis intra-stent, restenosis de injerto vascular, etc.; trastornos fibróticos; psoriasis; nefritis glomerular; trastornos degenerativos maculares; trastornos benignos del crecimiento como el agrandamiento de la próstata y los lipomas; trastornos autoinmunes y similares.

25 La presente composición también se puede administrar para el tratamiento de arritmias cardíacas, incluyendo pero no limitado al síndrome de Wolff-Parkinson-White y la taquicardia por reentrada nodal atrioventricular taquicardia ventricular (VT), taquicardias auriculares, aleteo auricular y las taquicardias supra ventriculares por fibrilación auricular.

30 La presente composición también se puede administrar para el tratamiento de la endometriosis, fibroides uterinos (leiomiomas uterinos), menorragia, erosión cervical, pólipos cervicales y similares.

La presente composición también se puede administrar para el tratamiento de los defectos o trastornos de los discos intervertebrales, incluyendo pero no limitado a fisuras anulares, fragmentación del núcleo pulposo, y la hernia contenida de un disco intervertebral herniado, discos intervertebrales degenerativos.

35 Las composiciones descritas anteriormente se pueden seleccionar de forma preliminar por su eficacia en el tratamiento de enfermedades descritas anteriormente mediante un ensayo in vitro y después confirmarse por experimentos con animales (véanse los ejemplos 1 a 9 a continuación) y los ensayos clínicos. Al tener la información contenida en la presente invención, otros procedimientos también serán evidentes para los expertos normales en la técnica.

40 Los ejemplos específicos a continuación se deben interpretar como meramente ilustrativos y no limitativos del resto de la divulgación en modo alguno. Sin elaboración adicional, se piensa que un experto en la técnica, basándose en la descripción en el presente documento, puede utilizar la presente invención en toda su extensión. Todas las publicaciones citadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad.

Descripción detallada de las modos de realización preferentes

45 Las células pueden existir en diferentes períodos de un ciclo celular, tales como: Células en fase G1, células en fase S, (indicando síntesis y duplicación de ADN), y células en fase G2. Comparando células cancerosas con células normales, uno: encuentra una disminución en la proporción de células en fase G1 en el cáncer, un aumento en la proporción de células en la síntesis en el cáncer y un aumento en la proporción de células en la fase G2 y la fase S.

Ejemplo 1

En el ejemplo 1, B20L (metformina 1 mM + ácido acetilsalicílico 0,4 mM + complejo sulfato de creatinina y serotonina 0,002 mM) y B20H (metformina 10 mM + ácido acetilsalicílico 4 mM + complejo sulfato de creatinina y serotonina 0,02 mM) se analizaron para determinar el efecto sobre el ciclo celular de las células del cáncer pancreático después de 24 horas. Cada una de las muestras de células se analizaron en un citómetro de flujo. La metodología de prueba y el equipo usado se exponen como sigue. Las células se recogieron y se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se fijaron en etanol al 70% frío a 4 °C durante la noche. Antes del análisis, las células se lavaron dos veces con PBS, que contenía un 1% de albúmina de suero bovino (BSA), a continuación, se resuspendieron con 400 µl de PBS y se trató con 100 µg/ml RNasa A (Roche Diagnostics) y 50 µg/ml de yoduro de propidio (PI) (Sigma). Después de la incubación durante 30 minutos a 37 °C, las células se sometieron a análisis de contenido de ADN. Se analizó la fluorescencia del yoduro de propidio (PI) se analizó con un citómetro de flujo FACSCalibur (Becton Dickinson). Se analizaron los datos de al menos 10.000 células con software. Los resultados de un grupo de control, así como los dos grupos de tratamiento activo se exponen en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Efecto de B20L metformina + ácido acetilsalicílico + complejo de sulfato de creatinina y serotonina y B20H metformina + ácido acetilsalicílico + complejo de sulfato de creatinina en células de cáncer de páncreas después de 24 horas

Grupo	G1	S	G2
Control	63%	35,5%	1,5%
B20L metformina 1 mM + ácido acetilsalicílico 0,4 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,002 mM	87,30%	9,40%	3,30%
metformina 10 mM + ácido acetilsalicílico 4 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,02 mM	88,70%	7,80%	3,40%

Los resultados indican que la metformina + ácido acetilsalicílico + complejo de sulfato de creatinina y serotonina pueden bloquear las células de cáncer de páncreas en fase G1 de progresar a la fase S y la fase G2 después de 24 horas ya que los dos grupos de tratamiento tienen una mayor proporción de células cancerosas en la fase G1.

Ejemplo 2

En el ejemplo 2, el procedimiento de prueba de acuerdo con el ejemplo 1 anterior se llevó a cabo durante 48 y 72 horas comparando el grupo de control con un grupo de tratamiento B20L. Los resultados se muestran en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2: Efecto de B20L metformina + ácido acetilsalicílico + complejo de sulfato de creatinina y serotonina en células de cáncer de páncreas a las 48 y 72 horas

Efecto de B20L en el ciclo celular en 48 horas			
Grupo	G1	S	G2
Control	47%	46,20%	6,60%
Metformina 1mM + ácido acetilsalicílico 0,4 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,002 mM	71,70%	25,40%	2,90%
Efecto de B20L en el ciclo celular en 72 horas			
Grupo	G1	S	G2
Control	57%	37,40%	5,80%
Metformina 1 mM + ácido acetilsalicílico 0,4 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,002 mM	63,80%	31,50%	4,60%

Los resultados indican que metformina + ácido acetilsalicílico + complejo de sulfato de creatinina y serotonina pueden bloquear las células de cáncer de páncreas en fase G1 de progresar a la fase S y la fase G2 después de 24,

48 y 72 horas ya que los dos grupos de tratamiento tienen una mayor proporción de células cancerosas en la fase G1.

Ejemplo 3

En el ejemplo 3, se sometieron a prueba diferentes dosis de metformina + ácido acetilsalicílico + complejo de sulfato de creatinina y serotonina para determinar el efecto sobre el ciclo celular de las células de cáncer de mama después de 24 horas. Cada una de las muestras de células se analizaron en un citómetro de flujo de acuerdo con los procedimientos establecidos en el ejemplo 1 anterior. Los resultados de un grupo de control, así como los dos grupos de tratamiento activo se muestran en la tabla 3 a continuación.

Tabla 3: Efecto de diferentes dosis de metformina + ácido acetilsalicílico + complejo de sulfato de creatinina y serotonina en las células del cáncer de mama después de 24 horas

Grupo	G1	S	G2
Control	43%	46,10%	10,6%
(metformina 1 mM + ácido acetilsalicílico 0,4 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,002 mM)	59,60%	36,30%	4,10%
metformina 10 mM + ácido acetilsalicílico 4 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,02 mM	73,80%	20,00%	6,20%

Los resultados indican que dosis diferentes de la B20 metformina + ácido acetilsalicílico + complejo de sulfato de creatinina y serotonina pueden bloquear las células de cáncer de mama en fase G1 de progresar a células en fase S después de 24 horas ya que los dos grupos de tratamiento tienen una menor proporción de células cancerígenas en fase S.

Ejemplo 4

En el ejemplo 4, se ensayaron diferentes dosis de metformina + ácido acetilsalicílico + complejo de sulfato de creatinina y serotonina para determinar el efecto en la velocidad de proliferación de células de cáncer de páncreas después de 24, 48 y 72 horas. La metodología de prueba y el equipo utilizado se establecen de la siguiente manera. Se subcultivaron células de cáncer de páncreas en placas de 96 pocillos a aproximadamente 4×10^4 células por ml y se dejaron adherir durante 24 horas a 37 °C antes de tratarlas con el fármaco. La viabilidad celular se evaluó mediante el kit contador de células Dojindo 8. La viabilidad de las células estaba en proporción directa a la absorbancia a 450 nm. Por consiguiente, la viabilidad celular se expresó como la absorbancia a 450 nm. Todos los experimentos se realizaron por triplicado en tres ocasiones separadas. Los resultados de un grupo de control, así como los dos grupos de tratamiento activo se muestran en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4: Efecto de diferentes dosis de metformina + ácido acetilsalicílico + complejo de sulfato de creatinina y serotonina sobre la velocidad de proliferación de las células del cáncer de páncreas después de 24, 48 y 72 horas

Grupo	24 h	48 h	72 h
Control	0,40 ± 0,023	0,89 ± 0,053	1,805 ± 0,033
metformina 1 mM + ácido acetilsalicílico 0,4 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,002 mM	0,335 ± 0,021*	0,725 ± 0,047**	0,787 ± 0,066**
metformina 10 mM + ácido acetilsalicílico 4 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,02 mM	0,296 ± 0,017**	0,491 ± 0,034**	0,565 ± 0,060**

* p<0,05, ** p<0,01

Los resultados indican que diferentes dosis de metformina + ácido acetilsalicílico + complejo de sulfato de creatinina y serotonina pueden inhibir la proliferación de células de cáncer de páncreas y los efectos dependen del tiempo y la dosis.

Ejemplo 5

En el ejemplo 5, metformina 5 mM, metformina 5 mM + ácido acetilsalicílico 2 mM, y metformina 5 mM + ácido acetilsalicílico 2 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,001 mM se sometieron a prueba para determinar el efecto sobre el ciclo celular en B16 (células de melanoma de ratón) durante las fases celulares G1, S y G2. El procedimiento para el ensayo utilizando el citómetro de flujo se llevó a cabo como se muestra en el ejemplo 1 anterior. Los resultados se muestran en la tabla 5 a continuación.

Tabla 5: Efecto de metformina 5 mM, metformina 5 mM + ácido acetilsalicílico 2 mM, y metformina 5 mM + ácido acetilsalicílico 2 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,01 mM en células de melanoma de ratones B16 durante las fases celulares G1, S y G2.

Grupo	G1	S	G2
Control	64	12,8	23,1
Metformina 5 mM	71,8	4,6	23,6
Metformina 5 mM + aspirina 2 mM	82,4	6,0	11,6
Metformina 5 mM + ácido acetilsalicílico 2 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,01 mM	85,1	6,9	8,0

Los resultados indican que la metformina fue eficaz. Metformina + aspirina tuvo un efecto mejor que la metformina sola, mientras que metformina + aspirina + complejo de sulfato de creatinina y serotonina es mejor que metformina + aspirina.

Ejemplo 6

En el ejemplo 6, se sometieron a prueba metformina 50 mM; metformina 100 mM, metformina 150 mM y metformina 200 mM para determinar el efecto de destrucción en las células de cáncer de mama después de 3, 12 y 24 horas. La metodología de prueba y el equipo utilizado se establecen de la siguiente manera. Se subcultivaron células de cáncer de mama en placas de 96 pocillos a aproximadamente 4×10^4 células por ml y se dejaron adherir durante 24 horas a 37 °C antes de tratarse con el fármaco. La viabilidad celular se evaluó mediante el kit de recuento de células Dojindo Counting Kit-8. La viabilidad de las células estaba en proporción directa a la absorbancia a 450 nm. Por consiguiente, la viabilidad celular se expresó como la absorbancia a 450 nm. Todos los experimentos se realizaron por triplicado en tres ocasiones separadas. Los resultados se exponen en la tabla 6 a continuación y muestran la proporción de destrucción (en comparación con el grupo de control) de diferentes concentraciones y tiempos de acción diferentes de la metformina sobre células MCF-7 (células de cáncer de mama).

Tabla 6: Efecto de metformina sobre la proporción de destrucción de MCF-7 de células de cáncer de mama MCF-7 después de 3, 12 y 24 horas

Concentración	Tiempo		
	3h(%)	12h (%)	24h (%)
Metformina 50 mM	0,139 ± 0,041**	0,397 ± 0,042**	0,404 ± 0,061**
Metformina 100 mM	0,123 ± 0,057**	0,353 ± 0,083**	0,542 ± 0,095**
Metformina 150 mM	0,318 ± 0,032**	0,488 ± 0,036**	0,887 ± 0,068**
Metformina 200 mM	0,321 ± 0,07**	0,769 ± 0,088**	0,983 ± 0,018**

* p<0,05, ** p<0,01

Los resultados indican que la metformina fue eficaz, puede destruir las células de cáncer de mama y los efectos dependen del tiempo y la dosis.

Ejemplo 7

En el ejemplo 7, metformina + complejo de sulfato de creatinina y serotonina + diferentes compuestos con actividad antiinflamatoria o acetaminofeno o tramadol (primer agente diferente, ref. ejemplos), se ensayaron para determinar el efecto de destrucción en las células de cáncer de hígado después de 24 y 48 horas. La metodología y el equipo de prueba se llevaron a cabo como se expone en el ejemplo 6 anterior. Los resultados se muestran en la tabla 7 a continuación y muestra la proporción de destrucción (en comparación con el grupo de control), de diferentes composiciones y tiempos de acción diferentes en células HepG-2 (células de cáncer de hígado).

Tabla 7: La proporción de destrucción de diferentes composiciones y tiempos de acción diferentes en células HEPG-2

	24 h (%)	48 h (%)
metformina 100 mM + aspirina 40 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,2 mM	0,975 ± 0,004**	0,995 ± 0,004**
metformina 100 mM + indometacina 30 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,2 mM	0,953 ± 0,010**	0,985 ± 0,008**
metformina 100 mM + nimesulida 30 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,2 mM	0,935 ± 0,022**	0,974 ± 0,007**
metformina 100 mM + celebrex 30 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,2 mM	0,925 ± 0,027	0,971 ± 0,005**
metformina 100 mM + piroxicam 33 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,2 mM	0,957 ± 0,015**	0,975 ± 0,009**
metformina 100 mM + diclofenaco 25 mM+ complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,2 mM	0,964 ± 0,016**	0,981 ± 0,007**
Ejemplo de ref. metformina 100 mM + acetaminofeno 17 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,2 mM	0,757 ± 0,115**	0,969 ± 0,014**
Ejemplo de ref. metformina 100 mM + clorhidrato de tramadol 17 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,2 mM	0,884 ± 0,015**	0,978 ± 0,008**

(* p<0,05, ** p<0,01)

Los resultados indican que metformina + complejo de sulfato de creatinina y serotonina + diferentes compuestos con actividad antiinflamatoria pueden destruir las células cancerosas vivas, y el efecto es mejor que solamente metformina.

Ejemplo 8

En el ejemplo 8, fenformina (segundo agente diferente) + complejo de sulfato de creatinina y serotonina + diferentes compuestos con actividad antiinflamatoria o acetaminofeno o tramadol (ejemplos de ref.), se ensayaron para determinar el efecto de destrucción en las células de cáncer de hígado después de 24 y 48 horas. La metodología y el equipo de prueba se llevaron a cabo como se expone en el ejemplo 6 anterior. Los resultados se muestran en la tabla 8 a continuación y muestra la proporción de destrucción (en comparación con el grupo control) de diferentes composiciones y tiempos de acción diferentes en células HepG-2.

Tabla 8: La proporción de destrucción de diferentes composiciones y diferentes acciones de tiempo en las células HEPG-2

	24 horas (%)	48 horas (%)
fenformina 2 mM + ácido acetilsalicílico 40 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,2 mM	0,936 ± 0,016**	0,991 ± 0,006**

fenformina 2 mM + indometacina 30 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,2 mM	0,762 ± 0,032**	0,920 ± 0,02**
fenformina 2 mM + nimesulida 30 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,2 mM	0,789 ± 0,039**	0,956 ± 0,012**
fenformina 2 mM + celebrex 30 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,2 mM	0,817 ± 0,028**	0,957 ± 0,002**
fenformina 2 mM + piroxicam 33 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,2 mM	0,973 ± 0,004**	0,994 ± 0,007**
fenformina 2 mM + diclofenaco 25 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,2 mM	0,965 ± 0,006**	0,992 ± 0,005**
Ejemplo de ref. fenformina 2 mM + acetaminofeno 17 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,2 mM	0,940 ± 0,022**	0,991 ± 0,005**
Ejemplo de ref. fenformina 2 mM + clorhidrato de tramadol 17 mM + complejo de sulfato de creatinina y serotonina 0,2 mM	0,721 ± 0,027**	0,940 ± -0,004**

(* p<0,05, ** p<0,01)

Los resultados indican que la fenformina (segundo agente diferente) + complejo de sulfato de creatinina y serotonina + compuestos con diferente actividad anti-inflamatoria, puede destruir las células de cáncer de hígado y el efecto es mejor que solamente metformina.

5 **Ejemplo 9**

En el ejemplo 9, se sometió a prueba el efecto de B10 (50 mg/kg de metformina + 40 mg/kg de ácido acetilsalicílico + 0,4 mg/kg de complejo de sulfato de creatinina y serotonina) para determinar el efecto sobre el volumen de hepatoma en la cepa de ratones Kunming (KM) con relación a un grupo de solución salina de glucosa al 10% (GS). Los fármacos se administraron mediante inyección intratumoral, dos veces al día durante 3 días. Se midió el volumen antes y después del tratamiento para cada grupo. Los resultados, incluyendo el cambio de volumen, se muestran en la tabla 9 a continuación.

Tabla 9: El efecto de B10 50 mg/kg de metformina + 40 mg/kg de ácido acetilsalicílico + 0,4 mg/kg de complejo de sulfato de creatinina y serotonina en el volumen de hepatoma en ratones KM

Grupo	Antes del fármaco	Después del fármaco
10% G.S. (Solución salina de glucosa)	321 ± 54	388 ± 275
50 mg/kg de metformina + 40 mg/kg de ácido acetilsalicílico + 0,4 mg/kg de complejo de sulfato de creatinina y serotonina	219 ± 68	13 ± 6**

(n=4, *p<0,05, **p<0,01)

Los resultados indican que B10 (50 mg/kg de metformina + 40 mg/kg de ácido acetilsalicílico + 0,4 mg/kg de complejo de sulfato de creatinina y serotonina) pueden eliminar el volumen de hepatoma en ratones KM en una tasa del 94,1%.

Ejemplo 10

En el ejemplo 10, se sometió a prueba el efecto de B10 (50 mg/kg de metformina + 40 mg/kg de ácido acetilsalicílico + 0,4 mg/kg de complejo de sulfato de creatinina y serotonina) para determinar el efecto sobre el peso y el volumen de hepatoma humano trasplantado en ratones sin pelo con relación a un grupo GS al 10% y un grupo de alcohol de deshidratación. Los procedimientos para realizar este ensayo fueron los siguientes. Se prepararon células Hep G2 a 25×10^6 células/ml y se inyectaron 0,2 ml de la suspensión celular (5×10^6 células) en una almohadilla de grasa mamaria expuesta de ratón. Cuando los tumores alcanzaron el tamaño requerido ($0,5 \text{ cm}^3$) los animales se trataron con 50 µl de B10, alcohol deshidratado o solución glucosa al 10% una vez al día durante 6 días. Se evaluó el volumen del tumor durante 12 días después de la última inyección, midiendo las dimensiones del tumor (largo (L) y corto (S)) y se estimó como $V = 0,52 \times L \times S^2$. Doce días después de la última inyección, se sacrificaron los ratones y los tumores se disecaron, pesaron y almacenaron en una solución de formalina para evaluación adicional. EL volumen se midió antes y después del tratamiento para cada grupo. Los resultados, incluyendo el cambio de volumen, se muestran en la tabla 10 a continuación.

Tabla 10: El efecto de B10 en el peso y el volumen de hepatoma en ratones KM

Grupo	Volumen		
	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Cambios
10% G.S.	172 ± 65,5	444 ± 199	↑158%
Etanol de deshidratación	188 ± 119	89 ± 120**	↓52,7%
50 mg/kg de metformina + 40 mg/kg de ácido acetilsalicílico + 0,4 mg/kg de complejo de sulfato de creatinina y serotonina	180 ± 128	1,05 ± 2,09**	↓99,4%

(n=4, *p<0,05, **p<0,01)

Los resultados indican que B10 eliminó el volumen de hepatoma en ratones sin pelo a una tasa del 99,4%, en comparación con la tasa del grupo de etanol de deshidratación del 52,7%.

Ejemplo 11

[00120] En el ejemplo 11, se sometió a prueba el efecto de B3 (50 mg/kg de metformina + 10 mg/kg de celebrex + 0,4 mg/kg de complejo de sulfato de creatinina y serotonina) para determinar el efecto sobre la metástasis de las células H22 de carcinoma de hepatoma. Se inyectaron cincuenta mil (50.000) células H22 de carcinoma de hepatoma de ratón en la cavidad abdominal de ratones KM, y después se administró G.S. al 10% en el grupo de control, o 50 mg/kg de metformina + 10 mg/kg de celebrex + 0,4 mg/kg de complejo de sulfato de creatinina y serotoninaa dos veces al día durante solo los primeros 30 días en el grupo de tratamiento activo. Después de la interrupción del tratamiento, se observó el tiempo de supervivencia. Los resultados del grupo de tratamiento activo y del grupo G.S. al 10% grupo se exponen en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11: Datos de supervivencia de los ratones tratados con 50 mg/kg de metformina + 10 mg/kg de celebrex + 0,4 mg/kg de complejo de sulfato de creatinina y serotonina tres veces al día durante 30 días

Grupo	Cantidad que sobrevive 120 días	Tiempo de supervivencia
G.S. al 10%	2/12	64,8±27,8
50 mg/kg de metformina + 10 mg/kg de celebrex + 0,4 mg/kg de complejo de sulfato de creatinina y serotonina	9/12	95±37,9*

(n=12, *p<0,05, **p<0,01)

Los resultados indican que del grupo de 50 mg/kg de metformina + 10 mg/kg de celebrex + 0,4 mg/kg de complejo de sulfato de creatinina y serotonina, 9 ratones sobrevivieron 120 días, y en el grupo de control solo 2 ratones sobrevivieron 120 días. El tiempo de supervivencia del grupo de fármaco activo también fue mejor que la del grupo de control, lo que indica que esta terapia con fármacos puede extender el tiempo de supervivencia de ratones y reducir la tasa de trasplante de células de cáncer.

Ejemplo 12

En el ejemplo 12, se sometió a prueba el efecto de B3 y B10 para determinar el efecto sobre la tasa de oncogénesis de células H22 de carcinoma de hepatoma en ratones KM. Se inyectaron cincuenta mil (50 000) células H22 de carcinoma de hepatoma de ratones por vía subcutánea en ratones KM. Los grupos de tratamiento consistían en B3 y B10, administrada tres veces al día durante 30 días. Después de interrumpirse la administración del fármaco, se observaron los ratones para la presencia de tejido tumoral para determinar si se había producido oncogénesis. Los

resultados de los grupos de tratamiento B10 y tratamiento B3 y el grupo G.S. se muestran en la tabla 12 a continuación.

Tabla 12: Tasa de oncogénesis para las semanas 1, 2, 3, 4, 6 y 8 después de la inoculación y el tratamiento con B10 (50 mg/kg de metformina + 40 mg/kg de ácido acetilsalicílico + 0,4 mg/kg de complejo de sulfato de creatinina y serotonina) y B3 (50 mg/kg de metformina + 10 mg/kg de celebrex + 0,4 mg/kg de complejo de sulfato de creatinina y serotonina)

Grupo	Tiempo después de la administración de fármacos y tasa de oncogénesis					
	1s	2s	3s	4s	6s	8s
GS	60	70	70	80	90	90
50 mg/kg de metformina + 40 mg/kg de ácido acetilsalicílico + 0,4 mg/kg de complejo de sulfato de creatinina y serotonina	10	20	0	20	20	20
50 mg/kg de metformina + 10 mg/kg de celebrex + 0,4 mg/kg de complejo de sulfato de creatinina y serotonina	30	50	50	50	50	50

Los resultados indican que ocho semanas después de que se administraran los fármacos, el grupo 50 mg/kg de metformina + 40 mg/kg de ácido acetilsalicílico + 0,4 mg/kg de complejo de sulfato de creatinina y serotonina solo tenía una tasa de oncogénesis del 20%. 50 mg/kg de metformina + 10 mg/kg de celebrex + 0,4 mg/kg de complejo de sulfato de sulfato de creatinina y serotonina solo tenía una tasa de oncogénesis del 50%. Ambos grupos de fármacos activos tenían una tasa de oncogénesis menor que el grupo de control (90%). Por lo tanto, estos fármacos pueden disminuir la tasa de trasplante de células tumorales.

OTROS MODOS DE REALIZACIÓN

Todas las características divulgadas en esta memoria descriptiva pueden combinarse en cualquier combinación. Cada característica divulgada en esta memoria descriptiva se puede sustituir por una característica alternativa que tenga el mismo propósito, equivalente o similar. Por lo tanto, a menos que se indique expresamente lo contrario, cada característica divulgada solo es un ejemplo de una serie genérica de características equivalentes o similares. De la descripción anterior, un experto en la técnica puede averiguar fácilmente las características esenciales de la presente invención, y puede hacer diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones. Por lo tanto, otros modos de realización también están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende:
 - (a) un primer agente que es un agente que posee actividad antiinflamatoria, estando seleccionado dicho agente del grupo que consiste en ácido acetilsalicílico, celecoxib, indometacina, nimesulida, piroxicam y diclofenaco;
 - (b) un segundo agente que es un activador de AMPK, estando seleccionado dicho activador de AMPK del grupo que consiste en metformina, fenformina o buformina; y
 - (c) un tercer agente que posee o mantiene la actividad de serotonina, siendo dicho agente complejo de sulfato de creatinina y serotonina.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición consiste en de 1-5000 mg del primer agente, de 5-5000 mg del segundo agente y de 0,1-1000 mg del tercer agente.
3. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición consiste en 1-5000 mg del primer agente, de 5-5000 mg del segundo agente y de 0,1-1000 mg del tercer agente y un portador farmacéuticamente aceptable.
4. La composición de la reivindicación 1, en la que el primer agente es celecoxib.
5. La composición de la reivindicación 1, en la que el primer agente es ácido acetilsalicílico.
6. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición contiene clorhidrato de metformina, ácido acetilsalicílico y un complejo de sulfato de creatinina y serotonina.
7. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición contiene clorhidrato de metformina, celecoxib y un complejo de sulfato de creatinina y serotonina.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.
9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la enfermedad hiperproliferativa es un tumor maligno.
10. La composición de la reivindicación 9, en la que la enfermedad hiperproliferativa es un tumor sólido.