(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 630 306**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61K 36/82 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2012** **PCT/US2012/045821**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2013** **WO13006821**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2012** **E 12806902 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017** **EP 2729008**

(54) Título: **Sistemas, métodos, y formulaciones para tratar el cáncer**

(30) Prioridad:

07.07.2011 US 201161505393 P
14.07.2011 US 201161507950 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.08.2017

(73) Titular/es:

RESEARCH CANCER INSTITUTE OF AMERICA (100.0%)
1680 E. Herndon Ave. 102
Fresno, California 93720, US

(72) Inventor/es:

NEZAMI, MD, MOHAMMAD

(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 2 630 306 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

Sistemas, métodos, y formulaciones para tratar el cáncer

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio del documento de Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 61/505,393, presentado el 7 de julio de 2011, y titulado "TARGETED INTRAVENOUS THERAPIES FOR PATIENTS WITH IMMUNE DYSFUNCTION AND CANCER", y el documento de Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 61/507,950, presentado el 14 de julio de 2011, y titulado "METHOD FOR TREATING CANCER".

Campo

La presente divulgación se refiere a diversos sistemas, métodos, y formulaciones para el tratamiento de pacientes con cáncer, y en particular, pacientes que tienen cáncer en estadios avanzados.

Antecedentes

En 2007, los diez cánceres diagnosticados de forma más habitual entre los hombres en los Estados Unidos de América, incluyen los cánceres de próstata, pulmón, colon, recto y vejiga; melanomas de la piel; linfoma no Hodgkin; cáncer de riñón, cáncer de boca y garganta, leucemia, y cáncer pancreático. En las mujeres, los cánceres más habituales se informaron como cáncer de mama, pulmón y colon. En general, se comunicó que 758.587 hombres tenían cáncer y 292.853 hombres murieron de cáncer en los Estados Unidos de América en 2007. En las mujeres, hubo una prevalencia de 6.451.737 casos avanzados informados en 2008 por el Programa de Vigilancia, Epidemiología, y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer. En general, hubo 11.957.599 casos avanzados de cáncer en los Estados Unidos de América informados en 2010 por los centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y la incidencia había permanecido casi sin cambiar durante los 8 años anteriores (482.000 casos en 2000 frente a 456.000 casos en 2008). Hubo un cambio anual de solo aproximadamente un 0,6 % en la incidencia de cáncer entre los años 1999 y 2008. Las estadísticas muestran que las muertes causadas por cánceres avanzados de todos los tipos no habían cambiado significativamente desde hacía una década y, en algunos casos, tales como cáncer de pulmón, la tasa de muerte está en aumento, especialmente entre mujeres. Incluso a medida que se introducen más agentes de quimioterapia en el mercado para estadios avanzados de enfermedad, las tasas de supervivencia de los pacientes han permanecido básicamente sin cambios. Además, la toxicidad potencial de numerosos agentes quimioterapéuticos puede ser un factor desolador tanto para el médico clínico como para el paciente. Por lo tanto, es evidente la necesidad de terapias no tóxicas, usadas solas o en combinación con quimioterapia tradicional.

Resumen

En diversas realizaciones, se proporciona una formulación farmacéutica para su uso en la profilaxis o el tratamiento de cáncer que comprende dos o más "modificadores epigenéticos" en la que un modificador epigenético comprende fenil butirato sódico (SPB) y un segundo modificador epigenético comprende quercetina.

En otras realizaciones, la formulación farmacéutica puede comprender además uno o más inhibidores glucolíticos. En realizaciones adicionales, los inhibidores glucolíticos se pueden seleccionar entre un grupo que comprende ácido dicloroacético, octreótido, y 2-desoxiglucosa (2DG). En otras realizaciones más, la formulación farmacéutica puede comprender además uno o más oxidantes o antioxidantes. En realizaciones adicionales los oxidantes o antioxidantes se seleccionan entre el grupo que comprende vitamina C, germanio, L-carnitina, taurina, glutatión, lisina, prolina, peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y dimetilsulfóxido (DMSO).

Se describe una dosis unitaria de una formulación farmacéutica para la profilaxis o el tratamiento de cáncer que comprende los dos o más modificadores epigenéticos en una forma combinada, en la que los modificadores epigenéticos están presentes en una dosificación suficiente para causar respuesta tumoral en un ser humano (por ejemplo, disminución de marcadores tumorales, contracción de un tumor humano) según se mide mediante estudios de laboratorio y/o radiológicos después de administración de entre aproximadamente 1 dosis unitaria y aproximadamente 60 dosis unitarias. Se describe una dosis unitaria de una formulación farmacéutica para la profilaxis o el tratamiento de cáncer que comprende dos o más modificadores epigenéticos en una forma combinada, en la que los modificadores epigenéticos están presentes en una dosificación suficiente para causar el aumento del sistema inmune medido mediante el aumento en el recuento de células blancas (WBC) y/o la actividad de células asesinas naturales (NK) en un ser humano después de administración de entre aproximadamente 1 dosis unitaria y aproximadamente 60 dosis unitarias.

En aún otras realizaciones, se proporciona un kit que comprende una dosis unitaria de una formulación farmacéutica para la profilaxis o el tratamiento de cáncer que comprende dos o más modificadores epigenéticos, en el que un modificador epigenético comprende fenil butirato sódico y un segundo modificador epigenético comprende quercetina; y un recipiente en el que está contenida al menos parcialmente la dosis unitaria.

Se describe un método de profilaxis o tratamiento que comprende administrar a un animal cantidades terapéuticamente eficaces de dos o más modificadores epigenéticos. La profilaxis o el tratamiento pueden ser para el cáncer. El cáncer puede ser un cáncer impulsado epigenéticamente. El cáncer se puede seleccionar entre un grupo que consiste en gliomas, cáncer de colón, cáncer pancreático, leucemia, cáncer de pulmón no microcítico, y melanoma maligno. El cáncer puede ser hipóxico.

Se describe un método de profilaxis o tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticas de uno o más modificadores epigenéticos a líneas o cultivos celulares de cáncer *in vitro* o *in vivo* en un modelo animal y someter al animal a un entorno de oxígeno hiperbárico. Los uno o más modificadores epigenéticos se pueden administrar antes del sometimiento del animal a oxígeno hiperbárico. Alternativamente, los uno o más modificadores epigenéticos se pueden administrar después del sometimiento del animal a oxígeno hiperbárico. En otra alternativa más, los uno o más modificadores epigenéticos se pueden administrar antes y después del sometimiento del animal a entorno de oxígeno hiperbárico. Los modificadores epigenéticos se pueden administrar por separado o en una forma combinada. El sometimiento se puede producir dentro de aproximadamente 24 horas antes o después de la administración. El sometimiento se puede producir entre aproximadamente cinco (5) minutos y aproximadamente noventa (90) minutos antes o después de la administración. El sometimiento se puede producir durante entre aproximadamente treinta (30) minutos y aproximadamente tres (3) horas antes o después de la administración.

Para cualquiera de los métodos anteriores, la quimioterapia o la radiación pueden ser una o más etapas adicionales que se producen antes o después de la administración de cualquier modificador epigenético, ya sea en forma individual o combinada, de forma separada o mezclada, antes o después del sometimiento del animal a un entorno de oxígeno hiperbárico.

Se describe un método de profilaxis o tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más inhibidores glucolíticos para modificadores a líneas o cultivos celulares de cáncer *in vitro* o *in vivo* en un modelo animal, y someter al animal a un entorno de oxígeno hiperbárico. El sometimiento se puede producir dentro de aproximadamente veinticuatro (24) horas antes o después de la administración. El sometimiento se puede producir entre aproximadamente cinco (5) minutos y aproximadamente noventa (90) minutos antes o después de la administración. El sometimiento se puede producir durante entre aproximadamente treinta (30) minutos y aproximadamente tres (3) horas antes o después de la administración.

Se describe un método de profilaxis o tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más inhibidores glucolíticos para modificadores a células o cultivos celulares de cáncer *in vitro* o *in vivo* en un modelo animal y administrar cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más modificadores epigenéticos al animal. Las uno o más administraciones de glucolítico y las una o más administraciones de modificador epigenético se pueden producir dentro de aproximadamente veinticuatro (24) horas antes o después la una de la otra. Las una o más administraciones de inhibidor glucolítico se pueden producir entre aproximadamente cinco (5) minutos y aproximadamente noventa (90) minutos antes o después de administrar las una o más administraciones de modificador epigenético. Las una o más administraciones de inhibidor glucolítico se pueden producir entre aproximadamente treinta (30) minutos y aproximadamente tres (3) horas después de las una o más administraciones de modificador epigenético.

Descripción detallada

La siguiente memoria descriptiva, ejemplos y datos proporcionados ofrecen una descripción completa de la fabricación y uso de la composición de la invención.

Definiciones

El término "administrar", "administración", "suministrar" o " suministro" (colectivamente "administración"), como se usa en el presente documento, significa administración al cuerpo a través de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel blandas, inyecciones intravenosas, intramusculares, y/o subcutáneas, parches transdérmicos, cremas, geles, u otros mecanismos conocidos en la técnica o desarrollados posteriormente en la misma.

La expresión "ingrediente activo", como se usa en el presente documento, se puede referir a cualquier material que es o se pretende que sea biológicamente activo.

La expresión "forma combinada", como se usa en el presente documento, se puede referir a la presencia de dos o más ingredientes activos en el mismo medio. Por ejemplo, si el ingrediente activo A y el ingrediente activo B están ambos en el mismo medio salino, se puede decir que la mezcla del ingrediente activo A y el ingrediente activo B está en forma combinada.

La expresión "modificador epigenético", como se usa el presente documento, se puede referir a un material que afecta, se cree que afecta, o tiende a afectar a la expresión y la función génicas. Además, como se usa en el presente documento, "impulsado epigenéticamente" se puede referir a cualquier material que se vea afectado, o tienda a verse afectado, por la expresión y la función génicas.

La expresión "inhibidor glucolítico", como se usa en el presente documento, se puede referir a un material que inhibe, se cree que inhibe, o tiende a inhibir que se produzca la glucólisis en una célula cancerosa.

El término "solución salina", como se usa en el presente documento, se puede referir a una solución estéril o básicamente estéril de cloruro sódico en agua. La solución salina puede ser adecuada para inyección intravenosa a un ser humano.

La expresión "dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se puede referir a una masa o volumen de formulación farmacéutica destinada a administrarse a un paciente en un tiempo.

Descripción

Se ha descubierto que el uso de dos o más modificadores epigenéticos en el tratamiento de cáncer produce resultados terapéuticos inesperados y sinérgicos. En particular, la administración conjunta, la formulación conjunta, y/o la administración espaciada temporalmente de forma cercana tienden a producir resultados particularmente eficaces. Además, en diversas realizaciones, el tratamiento de oxígeno hiperbárico mejora adicionalmente el efecto terapéutico. También se ha descubierto que diversos antioxidantes e inhibidores glucolíticos se pueden usar de forma beneficiosa además de los dos o más modificadores epigenéticos. La administración conjunta, la formulación conjunta, y/o la administración espaciada temporalmente de forma cercana de cualquiera de los modificadores epigenéticos, antioxidantes, inhibidores glucolíticos y/o tratamiento de oxígeno hiperbárico se pueden producir en cualquier orden, pero se pueden producir dentro de aproximadamente 24 horas antes o después los unos de los otros, entre aproximadamente cinco (5) minutos y aproximadamente noventa (90) minutos antes o después los unos de los otros, o entre aproximadamente treinta (30) minutos y aproximadamente tres (3) horas antes o después los unos de los otros.

Las formulaciones de acuerdo con diversas realizaciones comprenden dos o más modificadores epigenéticos en las que un modificador epigenético comprende fenil butirato sódico y un segundo modificador epigenético comprende quercetina. Los modificadores epigenéticos pueden trabajar conjuntamente para alterar la expresión genética en células cancerosas y células precancerosas. Los modificadores epigenéticos se pueden seleccionar para aumentar o disminuir la expresión genética. Por ejemplo, los modificadores epigenéticos se pueden usar para reducir la expresión de los genes de la familia de sarcoma rat ("Ras") y/o los genes de linfoma 2 de linfocitos B ("bcl-2").

Los modificadores epigenéticos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de histona desacetilasa y agentes de desmetilación. Los agentes de desmetilación son agentes que inhiben o tienden a inhibir la metilación del ADN y/o las histonas por inhibición o tendencia a la inhibición de la metilación de enzimas, tales como ADN metiltransferasas (DNMT) o histona metiltransferasas. Algunos agentes de quimioterapia de desmetilación incluyen, pero no se limitan a, análogos de citidina, tales como 5-azacitidina (azacitidina) y 5-azadesoxicitidina (decitabina). Los HDACI, en particular, se conocen por interferir o tender a interferir con histona desacetilasas. La histona desacetilasa es una enzima que retira grupos acetilo de las histonas y es activa antes de la transcripción. Entre otras características, también se ha mostrado que algunos modificadores epigenéticos inhiben la angiogénesis.

Los HDACI pueden ser directos (por ejemplo, actúan por asociación directa con enzimas diana) o indirectos (por ejemplo, actúan por medios indirectos, tal como cambio en la forma de la cromatina). Además, los HDACI pueden comprender uno o más de fenilbutirato sódico ("SPB"), ácido lipoico ("LA"), quercetina, ácido valproico, bactrim, extracto de té verde (por ejemplo, galato de epigalocatequina (EGCG)), curcumina, sulforfano y alicina/disulfuro de dialilo.

SPB está clasificado en la actualidad por la FDA como un fármaco huérfano para el tratamiento de trastornos del ciclo de la urea. El fenilbutirato ("PB") es un profármaco. En el cuerpo humano, PB se metaboliza mediante beta-oxidación en fenilacetato. El fenilacetato se conjuga con glutamina para formar fenilacetilglutamina, que finalmente se elimina en la orina. El ácido fenilbutírico ("PBA") tiene actividad inhibidora del crecimiento e inductora de la diferenciación *in vitro* e *in vivo* en sistemas modelo. Aunque no unidos a esta teoría, se cree que PBA detiene el ciclo celular en su fase G1-G0. PB es un HDACI eficaz y se cree que induce apoptosis mediante la quinasa N-terminal c-jun ("JNK"). En células de carcinoma de pulmón, el crecimiento mediado por 56 p21wafl se detiene en células MCF-7, la diferenciación celular mediada por el receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR)λ o factor de necrosis tumoral (TNF)-α58, y es más potente que el fenilacetato en células de cáncer de próstata, mientras que aumenta la expresión de MHC de clase I. PB se convierte *in vivo* en el metabolito activo fenilacetato ("PA") mediante β-oxidación en las mitocondrial del hígado y el riñón. La mayoría de las toxicidades limitantes de dosis son fatiga, náuseas, y somnolencia. Se han llevado a cabo estudios preliminares en pacientes con glioblastoma multiforme recurrente. Se cree que SPB trabaja afectando la ruta de NF Kappa- B, disminuyendo la respuesta inflamatoria, y regulando negativamente más de un centenar de genes.

Los estudios de toxicidad de SPB han mostrado que dosis orales de hasta 36 gramos por día demuestran toxicidad mínima. En un estudio, el 25 por ciento de los pacientes tuvieron enfermedad estable durante más de 6 meses mientras estaban con el fármaco. SPB en forma oral se tolera bien y consigue la concentración *in vivo* que se ha mostrado que tiene actividad biológica *in vitro*. Se ha sugerido que SPB desempeña un papel como agente

citostático. Sin embargo, en la mayoría de los estudios SPB se ha usado por vía oral y no por vía intravenosa.

La quercetina se usa como HDACI. La quercetina también se usa como diferenciador de células madre cancerosas así como bloqueante para numerosas rutas y moléculas de señalización así como quimiosensibilizador así como agente apoptótico. La quercetina es un polifenilo extraído de las manzanas. Se han sugerido varios mecanismos para mostrar los efectos anticancerígenos de la quercetina. Se ha sugerido que la quercetina puede interactuar con una diversidad de receptores celulares, y que la quercetina inhibe la fase de crecimiento celular en G1 y G2, inhibe tirosina quinasa para prevenir proliferación incontrolada, tiene influencia en receptores de estrógenos, e interactúa con proteínas de choque térmico para prevenir proliferación.

También se ha mostrado que la quercetina puede interactuar con receptores de tipo Raf y MEK que están implicados en proliferación tumoral. Las interacciones con otros receptores, tales como receptores de superficie, también se sospechan. Además, se cree que la quercetina puede actuar como modificador de la transducción de señal. Se ha informado que la quercetina afecta a la regulación del ciclo celular, muerte celular, reacciones inflamatorias y derivación de suministro de sangre nueva.

Se han realizado estudios de toxicidad en la quercetina. Se ha llevado a cabo un ensayo clínico de descubrimiento de dosis no controlado de etiqueta abierta de la quercetina. En el ensayo, se administraron valores crecientes de hasta 1700 mg/m^2 de quercetina intravenosa durante aproximadamente 3 semanas a 50 pacientes que tenían cáncer considerado ya no tratable mediante métodos convencionales. Se trataron pacientes con una diversidad de cánceres incluyendo intestino grueso, estómago, páncreas, ovario y melanoma. Ninguno de los pacientes consiguió la supresión como se define mediante los criterios radiológicos de la OMS, pero dos mostraron disminuciones sostenidas en marcadores de cáncer únicos después de terapia con quercetina (uno con carcinoma hepatocelular metastásico, y el otro con cáncer de ovario metastásico de estadio 4 que no había respondido previamente a quimioterapia). Además, se midieron los niveles de tirosina quinasa en 11 sujetos, y se informó una disminución en 9. La tirosina quinasa se estudia a menudo en oncología ya que puede conducir a la proliferación incontrolada de cáncer anulando las señales que controlan el crecimiento celular. Como resultado, se concluyó que la quercetina puede tener capacidad para inhibir tirosina quinasa, y se deberían llevar a cabo estudios adicionales con dosis no mayores de 1400 mg/m^2. Los resultados de este estudio han sido apoyados por diversos ensayos *in vitro*, en los que la quercetina causó la supresión de la expresión de tirosina quinasa en células malignas y no malignas.

Aunque sin quedar unidos a esta teoría, se presenta la hipótesis de que la quercetina puede mostrar resultados prometedores en el tratamiento de casi cualquier célula cancerosa debido a sus efectos reguladores genéticos que incluyen, por ejemplo, disminución de la expresión genética de los genes RAS y los genes bcl-2. También se ha sugerido que la quercetina desempeña un papel preventivo en la incidencia de cáncer. Se estableció una correlación negativa de la ingesta de quercetina con cáncer pancreático entre fumadores activos, mostrando una disminución significativa (0,55) del riesgo relativo entre el quintil más alto y más bajo de ingesta.

Sin embargo, parece no haber estudios humanos que hayan examinado los efectos de la quercetina cuando se usa por vía intravenosa, junto con otras terapias epigenéticas.

El ácido lipoico también es un inhibidor de la topoisomerasa y un agente oxidativo para terapia glucolítica. A bajos niveles, LA es un cofactor de la piruvato deshidrogenasa en mitocondrias. LA no se sintetiza en el ser humano y no está disponible en cantidades suficientes en la dieta o los alimentos. LA de origen natural puede no estar disponible inmediatamente en fuentes dietéticas. Los niveles bajos de LA se han correlacionado con una diversidad de patologías. LA se considera generalmente seguro y no tóxico.

Más recientemente, se cree que el efecto principal de LA es como inductor de la respuesta al estrés oxidativo. A este respecto, LA puede ser eficaz con tratamiento de oxígeno hiperbárico mediante la potenciación de la oxidación en terapia de combinación frente al cáncer. Se ha mostrado que el ácido alfa-lipoico induce apoptosis en células de cáncer de colon humano mediante el aumento de la respiración mitocondrial con una generación concomitante de radicales de oxígeno libre. Varios estudios proporcionan evidencias de que el ácido alfa-lipoico puede inducir de forma eficaz apoptosis en células de cáncer de colon humano mediante un mecanismo pro-oxidante que se inicia mediante un aumento de captación de sustratos oxidables en las mitocondrias.

Estudios recientes han mostrado promesas en el uso de LA para tratar una diversidad de células cancerosas en modelos de cáncer en ratón: carcinoma de células de transición de vejiga MBT-2, melanoma B16-F10 y carcinoma de pulmón de Lewis LL/2. Se cree que LA disminuye la viabilidad de las células cancerosas y aumenta la fragmentación del ADN de las células. En general, el efecto anticancerígeno de LA parece estar mediado por inducción de apoptosis a través de rutas independientes de caspasa y dependientes de caspasa, que está mediada por el Ca^{2+} intracelular. LA se considera generalmente seguro y no tóxico. El ácido alfa-lipoico esta aprobado en Alemania como fármaco para el tratamiento de polineuropatías, tales como polineuropatías diabéticas y alcohólicas, y enfermedad hepática.

También se describe extracto de té verde, tal como galato de Errigalocatequina (EGCG), también conocido como 3-galato de epigalocatequina. EGCG es el éster de epigalocatequina del ácido gálico, y es un tipo de catequina. EGCG

es la catequina más abundante del té y es un potente antioxidante que puede tener aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de numerosos trastornos (por ejemplo, cáncer). Se encuentra generalmente en el té verde pero no en el té negro; durante la producción del té negro, las catequinas se convierten en teaflavinas y tearrubiginas. EGCG se puede encontrar en numerosos suplementos.

Existe una evidencia creciente que muestra que EGCG - junto con otros flavonoides - puede ser beneficioso en el tratamiento de ciertos cánceres, incluyendo cánceres de cerebro, próstata, cuello uterino y vejiga. Se ha mostrado que EGCG se une a e inhibe la proteína antiapoptótica Bcl-x1, que se ha visto implicada en la supervivencia tanto de células cancerosas como en células normales. Además, se ha descubierto que EGCG, entre otros polifenoles del té, es un potente inhibidor de la topoisomerasa, similar a algunos fármacos anticancerígenos quimioterapéuticos, por ejemplo, etopósido y doxorrubicina.

Las formulaciones de acuerdo con diversas realizaciones que comprenden uno o más HDACI pueden estar en una forma combinada.

Las formulaciones de acuerdo con diversas realizaciones pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones se pueden administrar solas o en combinación con uno o más de otros compuestos desvelados en el presente documento o en combinación con uno o más de otros fármacos (en forma de cualquier combinación de los mismos). Generalmente, las formulaciones que se describen en el presente documento se administrarán en forma de una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La selección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de los compuestos que se describen en el presente documento y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Tales composiciones y métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

Las formulaciones de acuerdo con diversas realizaciones pueden comprender cualquier vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina. La solución salina normal puede comprender agua estéril y cloruro sódico. Por ejemplo, se puede usar solución salina normal y/o solución salina D5. La solución salina D5 comprende solución salina con 5 % de dextrosa.

Las formulaciones de la invención también se pueden administrar directamente a la corriente sanguínea, al músculo, o a un órgano interno. Algunos medios adecuados para administración parenteral incluyen administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Algunos dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores exentos de aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son por lo general soluciones acusas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de tamponamiento (preferentemente a un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 11) pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular de forma más adecuada en forma de una solución no acusa estéril o en forma seca para usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril exenta de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se puede conseguir fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se desvelan en el presente documento incluyen las sales de adición de ácido y de base de los mismos. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/ dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Las sales de bases se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Algunos ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los ingredientes activos que se desvelan en el presente documento se pueden preparar mediante uno o más de tres métodos (aunque se puede usar cualquier método de preparación de una sal farmacéuticamente aceptable):

(i) por reacción del compuesto de los ingredientes activos que se desvelan en el presente documento con el ácido o la base deseados;
(ii) por retirada de un grupo protector lábil frente a ácido o base de un precursor adecuado de los ingredientes activos que se desvelan en el presente documento o por apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o la base deseados; o
(iii) por conversión de una sal de los ingredientes activos que se desvelan en el presente documento en otra por reacción con un ácido o una base apropiados o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se llevan a cabo por lo general en solución. La sal resultante se puede precipitar y recoger por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada. Para una revisión de sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

En diversas realizaciones, dos o más HDACI pueden no estar en una forma combinada pero se pueden administrar conjuntamente. La administración conjunta puede comprender administración a un paciente al mismo tiempo, o dentro de un período de tiempo espaciado de forma próxima. Por ejemplo, la administración conjunta puede comprender administrar SPB y quercetina dentro de entre aproximadamente veinticuatro (24) horas la una de la otra, o aproximadamente un (1) minuto y aproximadamente sesenta (60) minutos la una de la otra, o aproximadamente cinco (5) minutos y aproximadamente noventa (90) minutos la una de la otra, o aproximadamente treinta (30) minutos y aproximadamente tres (3) horas la una de la otra.

En diversas realizaciones, pueden estar presentes uno o más oxidantes o antioxidantes. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a: vitamina C, germanio, L-carnitina, taurina, glutatión, lisina, prolina, peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y dimetilsulfóxido (DMSO). Los oxidantes pueden ser cualquier compuesto químico, sustancia, molécula o compuesto que libere o ayude a la liberación de radicales libres, dando como resultado daño en las células, incluyendo las células cancerosas. En general, los oxidantes (también denominados agentes oxidantes, oxidantes u oxidadores) retiran electrones de otro reactivo en una reacción química rédox. El oxidante se "reduce" tomando electrones sobre sí mismo y el reactivo se "oxida" cediendo sus electrones. Los antioxidantes pueden ser cualquier compuesto químico, sustancia, molécula o compuesto que retrase o prevenga la oxidación de un sustrato. En general, los antioxidantes reducen la velocidad de las reacciones de oxidación, que son reacciones químicas que implican la transferencia de electrones desde una sustancia a un agente oxidante. Los antioxidantes pueden ralentizar estas reacciones por reacción con compuestos intermedios o deteniendo directamente la reacción de oxidación, o por reacción con el agente oxidante y evitando que se produzca la reacción de oxidación. La misma sustancia podría actuar como oxidante o antioxidante en diferentes circunstancias o condiciones. En particular, la dosis de la sustancia puede determinar si una sustancia actúa como un oxidante o un antioxidante. A modo de ejemplo, la vitamina C en una dosis de 25 gramos IV tiene propiedades oxidativas u oxidantes, pero a dosis inferiores, la vitamina C tiene propiedades antioxidantes.

En diversas realizaciones, pueden estar presentes uno o más inhibidores glucolíticos. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a: ácido dicloroacético, octreótido, y 2-desoxiglucosa (2DG). Sin embargo, se ha descubierto que no todos los inhibidores glucolíticos son eficaces. En particular, aunque los estudios previos han utilizado 3-bromopiruvato (como agente de alquilación e inhibidor de la glucólisis) para fijar como diana células cancerosas, no se ha descubierto que sea eficaz en o para el uso en la presente invención. Generalmente, con respecto a los inhibidores glucolíticos, una estrategia para destruir o prevenir cánceres es fijar como diana sus factorías de producción de energía celulares. Las células humanas nucleadas tienen dos tipos de unidades de producción de energía, es decir, sistemas que preparan el compuesto de "alta energía" ATP a partir de ADP. Un tipo es la "glucólisis", el otro las "mitocondrias". Las mitocondrias son las productoras principales de ATP (> 90 %) en las células no cancerosas. Sin embargo, los cánceres humanos tienden a depender de ambos mecanismos. La glucólisis puede contribuir casi a la mitad del ATP incluso en presencia de oxígeno (denominado "efecto de Warburg"). De ese modo, los inhibidores glucolíticos pueden ser útiles en el tratamiento de diversos cánceres.

El ácido dicloroacético ("DCA") es un producto secundario de la cloración del agua. Mediante la estimulación de la actividad de la piruvato deshidrogenasa, el DCA facilita la oxidación de lactato y disminuye la morbilidad en formas adquiridas y congénitas de acidosis láctica. El ion dicloroacetato estimula la actividad de la enzima piruvato deshidrogenasa por inhibición de la enzima piruvato deshidrogenasa quinasa. De ese modo, disminuye la producción de lactato por desplazamiento del metabolismo del piruvato desde la glucólisis hacía la oxidación en las mitocondrias.

Las células cancerosas tienden a cambiar la forma en que metabolizan el oxígeno de un modo que estimule su supervivencia. Los tumores sólidos, que incluyen el cáncer cerebral primario agresivo glioblastoma multiforme, desarrollan resistencia frente a la muerte celular, en parte como resultado de un intercambio de la fosforilación oxidativa mitocondrial a la glucólisis citoplasmática. El DCA despolariza las mitocondrias, aumenta las especies de oxígeno reactivo mitocondriales, e induce la apoptosis en células cancerosas glucolíticas, tanto *in vitro* como *in vivo*.

La terapia con DCA también inhibe la activación de p53 estimulada por factor-1 alfa inducible por hipoxia, y suprime la angiogénesis tanto *in vivo* como *in vitro*. Existe una evidencia considerable en modelos preclínicos *in vitro* e *in vivo*

de que el DCA podría ser beneficioso en el cáncer humano. Además, la activación de las mitocondrias por parte del DCA aumenta el consumo de O_2 en el tumor y mejora drásticamente la eficacia de quimioterapias específicas de hipoxia en modelos de animales. En estudios de laboratorio de crecimiento de células cancerosas aisladas en cultivo celular, el DCA restaura el metabolismo original, y estimula su autodestrucción.

El octreótido (nombre comercial SANDOSTATIN®) es un octapéptido que mimetiza farmacológicamente la somatostatina natural, aunque es un inhibidor más potente de la hormona del crecimiento, el glucagón, y la insulina que la hormona natural. El octreótido se absorbe rápida y completamente después de aplicación subcutánea. La concentración máxima en plasma se alcanza después de 30 minutos.

Los oncogenes pueden expresar proteínas de las "rutas de las tirosina quinasa receptoras", una familia de receptores que incluyen los receptores de insulina o IGF-hormona del crecimiento. Otros oncogenes alteran el freno de la PP2A fosfatasa sobre otras quinasas. El octreótido sea usado en una diversidad de afecciones médicas desde 1979. Dado que inhibe la secreción de insulina y también actúa como un agente supresor para el factor 1 de crecimiento de insulina (IgF1), su uso se ha sugerido en una diversidad de cánceres glucolíticos. Se ha descubierto que el octreótido tiene aplicaciones terapéuticas beneficiosas para pacientes como han mostrado experimentos en animales.

La hormona GH induce en el hígado la síntesis y la liberación del factor de crecimiento del tipo insulina (IGF). El último activa los receptores de IGF-tirosina quinasa (IGFR) de tipo insulina, que disparan la señal mitogénica MAP quinasa-ERK. En una fisiología normal GH estimula la triglicérido lipasa en adipocitos, aumentando la liberación de ácidos grasos y su β-oxidación. En paralelo, GH podría cerrar la fuente glucolítica de acetil CoA, quizá inhibiendo la interacción de hexoquinasa con las mitocondrias. Este efecto, que hace posible la apoptosis, no se produce en células tumorales.

En la medida en que puede ser deseable administrar una combinación de ingredientes activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente divulgación que dos o más formulaciones farmacéuticas se puedan combinar de forma conveniente en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones.

De ese modo, en el presente documento se desvela un kit que comprende dos o más formulaciones farmacéuticas distintas, al menos una de las cuales contiene un ingrediente activo como se describe en el presente documento, y medios para retener por separado dichas formulaciones, tales como un recipiente, botella dividida, o paquete de papel de plata dividido. Un ejemplo de tal kit es el paquete de blíster familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones distintas en diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones distintas unas frente a las otras. Para ayudar en el cumplimiento, el kit comprende por lo general instrucciones para administración y se puede proporcionar con una ayuda de memoria.

Los compuestos que se describen en el presente documento pueden existir en formas tanto sin solvatar como solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Se incluyen dentro del alcance de la invención complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-anfitrión en los que, a diferencia de los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el anfitrión están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos, que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados, o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Haleblian (agosto de 1975).

En lo sucesivo en el presente documento, todas las referencias a ingredientes activos que se desvelan en el presente documento incluyen referencias a sales, solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de las sales de los mismos.

Los ingredientes activos que se desvelan en el presente documento, incluyendo todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) se definen en lo sucesivo en el presente documento como los ingredientes activos que se desvelan en el presente documento. Por ejemplo, todos los HDACI e inhibidores glucolíticos que se desvelan en el presente documento incluyen todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos).

Como se ha indicado, los denominados "profármacos" de los ingredientes activos que se desvelan en el presente documento están dentro del alcance de la divulgación. De ese modo, ciertos derivados de los ingredientes activos

que se desvelan en el presente documento que tienen poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran a o sobre el cuerpo, se pueden convertir en ingredientes activos como se desvelan en el presente documento que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar información adicional sobre el uso de los profármacos en Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la presente divulgación se pueden producir, por ejemplo, por reemplazo de funcionalidades apropiadas presentes en los ingredientes activos que se desvelan en el presente documento con ciertos restos conocidos por los expertos en la materia como "prorrestos" que se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y algunos ejemplos de otros tipos de profármacos se pueden encontrar en las referencias mencionadas anteriormente.

También se incluyen dentro del alcance de la divulgación, metabolitos de los ingredientes activos que se desvelan en el presente documento, es decir, compuestos formados *in vivo* después de la administración del fármaco.

Los compuestos de los ingredientes activos que se desvelan en el presente documento pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando los ingredientes activos que se desvelan en el presente documento contienen un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de energía baja, se puede producir isomería tautomérica ("tautomería"). Esta puede tener la forma de tautomería de protón en los ingredientes activos que se desvelan en el presente documento que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima, o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se cumple que un compuesto individual puede exhibir más de un tipo de isomería.

Se incluyen dentro del alcance de la presente divulgación todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los ingredientes activos que se desvelan en el presente documento, incluyendo los compuestos que exhiben más de un tipo de isomería, y las mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácido o de base en las que contraión es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato o 1-lisina, o racémico, por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina.

Los isómeros cis/trans se pueden separar mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o del racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral.

Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en el que los ingredientes activos que se desvelan en el presente documento contienen un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diastereómeros convertirse en los correspondientes enantiómeros puros por medios bien conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos quirales de la divulgación (y los precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, por lo general HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, por lo general heptano o hexano, que contiene de 0 a aproximadamente un 50 % en volumen de isopropanol, por lo general de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 20 %, y de 0 a aproximadamente un 5 % en volumen de alquilamina, por lo general aproximadamente un 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estequiométricos se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia - véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994).

La presente divulgación incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de los ingredientes activos que se desvelan en el presente documento en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferentes de la masa atómica o el número másico que predomina en la naturaleza.

Algunos ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, tales como 2H y 3H, carbono, tales como 11C, 13C y 14C, cloro, tales como 36Cl, flúor, tales como 18F, yodo, tales como 123I y 125I, nitrógeno, tales como 13N y 15N, oxígeno, tales como 15O, 17O

y 18O, fósforo, tales como 32P, y azufre, tales como 35S.

Ciertos ingredientes activos marcados isotópicamente que se desvelan en el presente documento, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir 3H, y carbono-14, es decir 14C, son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir 2H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación, y por lo tanto son preferentes en ciertas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como 11C, 18F, 15O y 13N, pueden ser útiles en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de un receptor con sustrato.

Los ingredientes activos marcados isotópicamente que se desvelan en el presente documento se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los que se describen en los Ejemplos acompañantes usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Se cree que los radicales libres y la hipoxia pueden aumentar el daño en el ADN mitocondrial y producir cambios indeseables en la epigenética relacionados con riesgo de crecimiento y metástasis cancerosa a través de hipoxia inducida por factor uno y VEGF. La hipoxia es una característica común de los tumores sólidos localmente avanzados que se ha asociado a una respuesta terapéutica disminuida y, más recientemente, con progresión maligna. Las nuevas evidencias indican que el efecto de la hipoxia en la progresión maligna está mediada por una serie de cambios proteómicos y genómicos inducidos por hipoxia que activan la angiogénesis, el metabolismo anaerobio, y otros procesos que permiten que las células tumorales sobrevivan o escapen de su entorno deficiente en oxígeno. El factor de transcripción factor 1 inducible por hipoxia ("HIF-1") es un regulador de la adaptación de las células tumorales al estrés hipóxico. Las células tumorales con cambios proteómicos y genómicos que favorecen la supervivencia en condiciones hipóxicas proliferarán, agravando de ese modo adicionalmente la hipoxia. La selección y expansión de clones nuevos (y más agresivos), que finalmente se convierten en el tipo de célula tumoral dominante, conducen al establecimiento de un círculo vicioso de hipoxia y progresión maligna. La hipoxia tiende a aumentar la expresión de factores tisulares por parte de las células malignas lo que mejora la unión célula tumoral-plaqueta y la metástasis hematógena. La hipoxia, sea cual sea su duración, aumenta el contenido nuclear de HIF-1 así como los niveles de ARNm de eritropoyetina y VEGF. HIF-1 desempeña un papel importante en el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales sólidas. Se ha demostrado la sobreexpresión de HIF-1 alfa en numerosos tumores humanos y pronostica una mala respuesta a la quimioterapia.

A este respecto, se cree que la terapia de oxígeno hiperbárico (HBOT) puede desempeñar un papel positivo en ciertos tumores malignos y aumentar la calidad de vida en el paciente cuando se usa junto con quimioterapia, inhibir ciertos genes cancerosos y el crecimiento tumoral *in vitro*, y reducir la carga tumoral y restringir el crecimiento de grandes colonias de células tumorales. Es posible que este efecto sea a través de la disminución de HIF-1 que puede cambiar la expresión en el gen de VEGF posteriormente implicado en la metástasis tumoral. VEGF es un iniciador de la angiogénesis tumoral. Además, se cree que la expresión de VEGF está potenciada por la hipoxia y que la potenciación de la producción de VEGF en áreas hipóxicas de tumores sólidos contribuye a la angiogénesis tumoral impulsada por VEGF.

Se cree que las lesiones relacionadas con radicales libres que no causan la muerte celular pueden estimular el desarrollo de cáncer y pueden estimular el crecimiento canceroso, y la metástasis. Las especies de oxígeno reactivo generan mutaciones del ADN mitocondrial y regulan positivamente HIF-1, y por lo tanto la reducción del daño oxidativo es beneficiosa.

Se encuentran disponibles tratamientos que reducen de forma eficaz la producción de radicales libres y daño celular. Estos tratamientos pueden modificar potencialmente la epigenética y aumentar la eficacia de otros tratamientos tales como DCA y 3 BP. Como resultado la combinación de HBOT con las formulaciones y los métodos que se desvelan en el presente documento podría ser beneficiosa.

La presente invención también contempla el uso de tratamiento con oxígeno hiperbárico ya sea antes o después de la administración de cualquier modificador epigenético, ya sea individualmente o combinado o administrado conjuntamente con otro modificador epigenético. En general, la oxigenación hiperbárica, o terapia de oxígeno hiperbárico, es un tratamiento en el que un individuo se expone a un entorno de oxígeno aumentado a presión ambiente mayor de una atmósfera durante un periodo predeterminado de tiempo. La terapia de oxígeno hiperbárico se ha aprobado para tratar numerosas afecciones, que incluyen embolias, envenenamiento por monóxido de carbono, lesiones por aplastamiento, enfermedad por descompresión, anemia, e infecciones óseas. La terapia de oxígeno hiperbárico y los diversos equipos de tratamiento hiperbárico (tales como cámaras hiperbáricas) se conocen generalmente en la técnica y se describen en diversos documentos de patente, tales como el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.865.722. Se puede usar cualquier cámara o equipo hiperbárico adecuado en la presente

invención. Los uno o más modificadores epigenéticos se pueden administrar antes o después del tratamiento de oxígeno hiperbárico, tal como, por ejemplo, en una cámara hiperbárica. El tratamiento de oxígeno hiperbárico se puede producir dentro de aproximadamente 24 horas antes o después de la administración de cualquier modificador epigenético, aproximadamente cinco (5) minutos y aproximadamente noventa (90) minutos antes o después de la administración de cualquier modificador epigenético, o aproximadamente treinta (30) minutos y aproximadamente tres (3) horas antes o después de la administración de cualquier modificador epigenético.

Ejemplos

Ejemplo 1: Formulaciones, kits, y administración

En diversas realizaciones, se proporciona una formulación que comprende SPB y quercetina. La formulación puede estar en una forma combinada. La formulación usa un medio salino, en el que hay de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 1,0 g de quercetina y de aproximadamente 5,0 g a aproximadamente 10,0 g del SPB. En realizaciones adicionales, se usó solución salina D5 en lugar de medio salino normal. En realizaciones adicionales, la formulación comprende además un antioxidante.

En diversas realizaciones, se proporciona una formulación que comprende SPB, quercetina, y un inhibidor glucolítico. En diversas realizaciones, el inhibidor glucolítico comprende al menos uno de 3-BP, DCA, y octreótido. La formulación puede estar en una forma combinada. La formulación usa un medio salino, en el que hay de 0,5 g a aproximadamente 1,5 g de quercetina, de aproximadamente 1,0 g a aproximadamente 10,0 g del SPB. En realizaciones adicionales, se usa solución salina D5 en lugar de medio salino normal.

Cualquier formulación de acuerdo con las diversas realizaciones se puede envasar en un kit, como se describe en el presente documento. Además, los ingredientes activos que se desvelan en el presente documento se pueden administrar conjuntamente o administrar espaciados temporalmente de forma cercana como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 2: Terapia de oxígeno hiperbárico (HBOT)

Después de administración o administración conjunta de cualquier ingrediente activo que se desvela en el presente documento, se puede administrar HBOT. En diversas realizaciones, un paciente se somete a HBOT entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 90 minutos después de la administración de cualquier ingrediente activo que se desvela en el presente documento. El entorno de HBOT comprende una atmósfera de al menos más de un 95 % de O_2 a una presión de aproximadamente 0,5 atm a aproximadamente 2,5 atm, y más preferentemente de aproximadamente 1,5 atm a aproximadamente 2 atm. La HBOT se produce durante entre aproximadamente treinta minutos y aproximadamente tres horas.

Ejemplo 3: Estudios

Consistente con lo que se desvela en el presente documento, se llevaron a cabo diversos estudios que usan terapias dirigidas para reducir la glucólisis anabólica en pacientes con cáncer junto con tratamiento con modificador epigenético usando HDACI y oxígeno hiperbárico. Se mostró que estos tratamientos aumentan la calidad de vida y pueden mejorar la supervivencia del paciente. Más particularmente, se realizó un cuidado/enfoque de cáncer integral para tratar pacientes que se requirieron para tal intervención de forma voluntaria.

Estudio I: se seleccionaron cuarenta (40) fichas de paciente de forma aleatoria y se revisaron. Los criterios de inclusión fueron diagnóstico de cáncer. No se excluyó ningún paciente. Los pacientes tenían una edad de 27 a 83 años. Todos se diagnosticaron por su oncólogo/médico y se ofreció tratamiento convencional estándar de cirugía, quimioterapia tradicional o radiación. De los 40 pacientes, 20 de ellos rechazaron el cuidado estándar o no hubo ninguna opción convencional disponible para ellos debido a la gravedad de la enfermedad. De los 40 pacientes, 23 de ellos tenían una enfermedad en estadio avanzado con micro o macro metástasis múltiples en el momento del requerimiento, antes de comenzar el tratamiento. 19 de estos pacientes (47 por ciento) ya se habían tratado con agentes de quimioterapia múltiples sin éxito y presentaban progresión o reaparición de enfermedad manifestados por marcadores tumorales o exploraciones.

Los pacientes se gestionaron basándose en protocolos desarrollados únicos que se diseñaron en correlación con estudios de investigación y ensayos clínicos disponibles que implican usar terapias IV naturales y sintéticas específicas. Las terapias IV se dirigen a nivel epigenético y consisten en antioxidantes, quercetina, DCA, fenil butirato sódico, y ácido lipoico por separado o en combinación. Todos los pacientes recibieron uno o más de tales tratamientos. Las dosis de cada tratamiento permanecieron iguales o próximas en cada tratamiento, se administró por vía intravenosa quercetina con una dosis de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 gramos (50 mg/ml). Cuando se administró, SPB se dosificó de aproximadamente 1,0 g a aproximadamente 10,0 g (de 25 a 50 ml de 200 mg/ml). Cuando se administró, DCA se dosificó de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 6 gramos (máximo 100/kg). Cuando se administró, el ácido lipoico se administró de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg. Se aplicó tratamiento de oxígeno hiperbárico, con una presión estándar de 1,5 a

2,0 atmósferas durante 45-90 minutos (promedio de 60 minutos) en cada sesión. Cuando se administró octreótido se administró por vía subcutánea de aproximadamente 50 mcgs a aproximadamente 400 mcgs.

Todos los pacientes comenzaron el programa después de educarlos acerca de sus posibles opciones de tratamientos convencionales y no convencionales y se obtuvieron los consentimientos. La progresión de la enfermedad se midió durante el curso del tratamiento a través de marcadores tumorales, estudios de formación de imágenes y marcadores para el crecimiento de cáncer, necrosis, LDH, e inflamación, CRP, así como la actividad de células asesinas naturales o recuento de linfocitos y células tumorales en circulación.

Se obtuvieron los siguientes resultados durante o después de completar el curso de la terapia.

1) aumento subjetivo en QOL (aumento del nivel de energía, menos calificación de dolor y evaluación de estado de ánimo: 100 por ciento
2) respuesta inmunológica: aumento en la actividad de células asesinas naturales (NK) o el recuento de células sanguíneas blancas (WBC): un 35 % de los pacientes tuvieron NK/WBC bajo inicial, todos estos pacientes tuvieron aumento de la actividad de NK después de la terapia
3) disminución potencial en la actividad tumoral por medición de LDH: un 40 por ciento de los pacientes tenían LDH alta, TODOS estos pacientes mostraron una disminución de LDH después de la terapia
4) respuesta en marcadores tumorales, suficiente para calificar la respuesta clínica: 50 por ciento
5) encogimiento del tumor en estudios radiológicos: 35 por ciento
6) disminución en CRP (correlación con supervivencia mejorada): 23 por ciento
7) disminución en IgF-1: 12 por ciento de estos pacientes tuvieron IgF-1 aumentada, lo que sugiere que correlaciona con la prognosis de la bibliografía. Todos estos pacientes tuvieron IgF-1 mejorada después del tratamiento.

Dado que los pacientes con cáncer pueden tener factores de confusión estratificados en la selección de su grupo de control, los presentes inventores usaron cada estado preintervencional del paciente como el brazo de control. Los pacientes distintos a los factores de confusión estratificados no cambiaron durante el estudio.

Análisis de los resultados del Estudio I:
1) estos datos revelan una respuesta superior en el grupo de pacientes en comparación con los controles. En un 47 por ciento de los pacientes tratados no hubo ninguna opción convencional disponible en el momento del requerimiento. En este grupo, los resultados son mucho mejores en comparación con las modalidades convencionales de tratamiento.
2) los pacientes que recibieron tanto HBOT como terapias IV mejoraron en lo que respecta a su formación de imágenes, su calidad de vida y su encogimiento tumoral así como en el control de sus marcadores tumorales que los que recibieron solo terapias IV.
3) los pacientes con enfermedad terminal en estadio cuatro que recibieron el programa anterior, prolongaron la respuesta más allá del estándar de expectativas de asistencia, y los pacientes que recibieron quimioterapia de forma concurrente con las terapias dirigidas anteriores tuvieron una mejora significativa en la calidad de vida y la respuesta a la quimioterapia.

En un estudio adicional, se seleccionaron 45 fichas de paciente y se revisaron en forma retrospectiva. Los criterios de inclusión fueron diagnóstico de cáncer, y recibir un mínimo de dos semanas de tratamientos por protocolo. No se excluyó ningún paciente. Los pacientes tenían edades de 27 a 83 años. Todos se diagnosticaron por su oncólogo/médico y se les ofreció tratamiento convencional estándar de cirugía, quimioterapia tradicional o radiación. De los 45 pacientes, 25 de ellos rechazaron la quimioterapia convencional o no hubo ninguna opción convencional disponible para ellos debido a la gravedad de la enfermedad y al fallo responde al estándar de atención.

Estudio II: de los 45 pacientes, 36 de ellos (80 por ciento) estaban en estadio cuatro, y tenían enfermedad avanzada con micro o macro metástasis múltiples en el momento del requerimiento, antes de empezar el tratamiento.

25 de estos pacientes (55 por ciento) ya se habían tratado con el estándar de atención incluyendo agentes de quimioterapia múltiples sin éxito y había recaída, progresión o reaparición de la enfermedad manifestada por sus marcadores tumorales y exploraciones.

Los pacientes se gestionaron basándose en protocolos desarrollados únicos que se diseñaron en correlación con estudios de investigación y ensayos clínicos disponibles que implican usar terapias IV naturales y sintéticas específicas en combinación. Las terapias IV se dirigieron a nivel epigenético. También se aplicó tratamiento de oxígeno hiperbárico a algunos de los pacientes, con presión estándar de 1,5 a 2,0 atmósferas durante 45-90 minutos (promedio de 60 minutos) en cada sesión.

Todos los pacientes comenzaron el programa después de educarlos acerca de sus posibles opciones de tratamientos convencionales y no convencionales y se obtuvieron los consentimientos. La progresión de la enfermedad se midió durante o después del curso del tratamiento a través de marcadores tumorales, estudios de formación de imágenes y marcadores para el crecimiento de cáncer, necrosis, LDH, e inflamación, CRP, así como la actividad de células asesinas naturales o recuento de linfocitos y células tumorales en circulación.

Se obtuvieron los siguientes resultados durante o después de completar el curso de la terapia.
1) aumento subjetivo en QOL (aumento del nivel y función de energía, aumento de peso, mejora de la calificación de dolor): 98 por ciento (un paciente tuvo una infección de línea tratada con antibióticos, y 5 pacientes tuvieron reacciones menores que requirieron antihistamínicos)
2) respuesta inmunológica: aumento en la actividad de células asesinas naturales: 19 pacientes (42 por ciento) tuvieron actividad baja de células asesinas naturales medida, indicando baja función inmunológica. Doce (12) de los 19 mejoraron después del tratamiento. Uno permaneció igual y dos tuvieron una actividad inferior. 3 pacientes no siguieron el tratamiento posterior.
3) disminución potencial en la actividad tumoral por medición de LDH: se realizaron medidas de LDH en 42 pacientes. (Tres pacientes tuvieron LDH desconocida) 20 pacientes (44 por ciento) tuvieron valor alto inicial de LDH, 18 de ellos (90 por ciento) mostraron una disminución de LDH después de la terapia.
4) respuesta en marcadores tumorales, que indica la respuesta clínica: 14 pacientes tuvieron marcadores tumorales normales o no hubo ningún marcador tumoral correlacionado con su enfermedad. Del resto, (31 pacientes) con marcadores tumorales elevados, 27 pacientes (87 por ciento) tuvieron marcadores tumorales disminuidos después del curso del tratamiento. En dos pacientes, fluctuó y en uno permaneció estable.
5) encogimiento del tumor en estudios radiológicos para formación de imágenes: 25 pacientes tuvieron informes de formación de imágenes para seguir su afección. Los otros 20 no tuvieron formación de imágenes o no fue aplicable o relevante. De los 25 pacientes, 19 pacientes (76 por ciento) tuvieron una respuesta positiva en sus exploraciones después de los tratamientos. En siete pacientes, los resultados fueron mixtos o estables. Dos casos presentaron progreso, uno después de respuesta inicial.
6) disminución en CRP (correlación con supervivencia mejorada): 22 pacientes tuvieron CRP elevada. 23 pacientes tuvieron CRP en un intervalo normal o no se comprobó. 17 pacientes tuvieron proteína C reactiva aumentada. Dieciséis (16) pacientes respondieron con CRP disminuida. Uno aumentó.
7) disminución en IgF-1: se comprobó el factor de crecimiento de tipo insulina en 32 pacientes. 10 pacientes tuvieron niveles aumentados antes de empezar la terapia. Todos estos pacientes (100 por ciento) respondieron con niveles disminuidos después del tratamiento, lo que sugiere que correlaciona con la prognosis de la bibliografía. Todos estos pacientes tuvieron IgF-1 mejorada después del tratamiento en el intervalo normal.
8) disminución en VEGF: se comprobó el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en 20 pacientes. Los presentes inventores descubrieron cuatro pacientes con niveles aumentados que correlacionaron con mayor riesgo de metástasis. Los cuatro presentaron VEGF disminuida después de los tratamientos.

Dado que los pacientes con cáncer pueden tener factores de confusión estratificados en la selección de su grupo de control, los presentes inventores usaron cada estado preintervencional del paciente como el brazo de control. Los pacientes distintos a los factores de confusión estratificados no cambiaron durante el estudio.

Análisis de los resultados del Estudio II:
1) estos datos revelan una respuesta superior en el grupo de pacientes en comparación con los controles. En un 47 por ciento de los pacientes tratados no hubo ninguna opción convencional disponible en el momento del requerimiento. En este grupo, los resultados son mucho mejores en comparación con las modalidades convencionales de tratamiento, de las que no había ninguna opción disponible de tratamiento.
2) los pacientes que recibieron tanto HBOT como terapias IV mejoraron en lo que respecta a la formación de imágenes, la calidad de vida y el encogimiento tumoral así como en el control de los marcadores tumorales que los que recibieron solo terapias IV.
3) los pacientes con enfermedad terminal en estadio cuatro que recibieron el programa anterior, prolongaron la respuesta más allá del estándar de expectativas de asistencia, y los pacientes que recibieron quimioterapia de forma concurrente con las terapias dirigidas anteriores tuvieron una mejora significativa en la calidad de vida y la respuesta a la quimioterapia.

Como se demuestra, el uso de modificadores epigenéticos aumentó la supervivencia al cáncer así como la calidad de vida en cierto número de pacientes. Se descubrió que la modalidad de asistencia descrita anteriormente era superior a los estándares de asistencia convencionales.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica para su uso en el tratamiento de cáncer, que comprende dos o más modificadores epigenéticos, en la que un modificador epigenético comprende fenil butirato sódico y un segundo modificador epigenético comprende quercetina.

2. La formulación farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la formulación farmacéutica está en una dosis unitaria que comprende de aproximadamente 1,0 g a aproximadamente 10,0 g de fenil butirato sódico y de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 1,5 g de la quercetina.

3. La formulación farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además uno o más oxidantes o antioxidantes.

4. La formulación farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que los uno o más oxidantes o antioxidantes se seleccionan entre un grupo que comprende vitamina C, germanio, L-carnitina, taurina, glutatión, lisina, prolina, peróxido de hidrógeno y dimetilsulfóxido.

5. La formulación farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además uno o más inhibidores glucolíticos.

6. La formulación farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que los uno o más inhibidores glucolíticos se seleccionan entre un grupo que comprende ácido dicloroacético, octreótido y 2-desoxiglucosa.

7. La formulación farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la formulación farmacéutica es adecuada para inyección intravenosa a un ser humano.

8. La formulación farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende además al menos una de solución salina normal y solución salina con 5 % de dextrosa.

9. Kit que comprende: una dosis unitaria de una formulación farmacéutica para el tratamiento de cáncer que comprende dos o más modificadores epigenéticos, en la que un modificador epigenético comprende fenil butirato sódico y un segundo modificador epigenético comprende quercetina; y un recipiente en el que está contenida al menos parcialmente la dosis unitaria.

10. El kit de la reivindicación 9, que comprende además un primer subrrecipiente que comprende el primer modificador epigenético y un segundo subrrecipiente que comprende el segundo modificador epigenético.

11. El kit de la reivindicación 9, que comprende además un subrrecipiente que comprende fenil butirato sódico y quercetina en forma combinada.

12. El kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en el que la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 1,0 g a aproximadamente 10,0 g de fenil butirato sódico y de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 1,5 g de la quercetina.

13. El kit de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la formulación farmacéutica es adecuada para inyección intravenosa a un ser humano.

14. El kit de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la formulación farmacéutica comprende además al menos una de solución salina normal y solución salina con 5 % de dextrosa.