

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 363**

51 Int. Cl.:

A61K 31/138 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/AU2014/000266**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14138806**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14763752 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2968226**

54 Título: **Composiciones de oxprenolol para tratar el cáncer**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361786241 P

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

04.02.2019

73 Titular/es:

**ACTIMED THERAPEUTICS LTD (100.0%)
The Old Bakehouse, Course Road
Ascot, Berkshire SL5 7HL, GB**

72 Inventor/es:

**COATS, ANDREW J.S.;
ANKER, STEFAN y
SPRINGER, JOCHEN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 698 363 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 de oxprenolol para tratar el cáncer

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos n.º 61/786.241, presentada el 14 de marzo de 2013.

10 Campo técnico

La presente invención se refiere a composiciones de oxprenolol y usos de las mismas, incluyendo usos de las composiciones de oxprenolol para tratar el cáncer.

15 Antecedentes

El cáncer es la segunda causa de muerte más común de cáncer en los Estados Unidos, superado solamente por las cardiopatías. En Estados Unidos, el cáncer representa 1 de cada 4 muertes. Con el crecimiento y el envejecimiento de la población, se espera que la cantidad de nuevos pacientes de cáncer se duplique a 2,6 millones de personas para el 2050.

El cáncer de hígado es el sexto cáncer más común en todo el mundo y la tercera causa más común de muerte relacionada con cáncer. La forma más común de cáncer de hígado es carcinoma hepatocelular (CHC). El CHC a menudo se diagnostica tarde en el curso de la manifestación clínica. Como resultado, solo el 10-15 % de los pacientes son candidatos para cirugía curativa. Para la mayoría de los pacientes con CHC, las principales opciones de tratamiento son las quimioterapias sistémicas o las terapias de apoyo. No obstante, la mayoría de los agentes quimioterapéuticos muestran una eficacia limitada y no han podido mejorar la supervivencia del paciente. Véase, por ejemplo Ma YT, Palmer DH. Impact of restricting access to high-cost medications for hepatocellular carcinoma. [Revisión] Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 12(4):465-73, agosto de 2012.

El oxprenolol es un bloqueante beta no selectivo que posee cierta actividad simpaticomimética intrínseca. Debido a su función de bloqueante beta, el oxprenolol se ha usado para el tratamiento de diversas enfermedades tales como angina de pecho, ritmos cardíacos anormales y presión arterial alta. El oxprenolol es lipófilo y atraviesa la barrera hematoencefálica más fácilmente que otros bloqueantes beta más hidrosolubles. Como resultado, el oxprenolol está asociado con una mayor incidencia de efectos secundarios relacionados con el SNC que otros bloqueantes beta, pero también tiene modos de acción más centrales en el SNC, El documento US 2012/0178757 enseña que los bloqueantes beta son potencialmente útiles en el tratamiento de la metástasis del cáncer.

40 Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a composiciones de oxprenolol y usos de las mismas, incluyendo usos de las composiciones de oxprenolol para tratar el cáncer. Nótese que el alcance de la invención se define en las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del organismo humano (o animal) por tratamiento.

La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, un método de tratamiento del cáncer en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol.

La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, un método de prolongación de la supervivencia en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol.

La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, un método de prevención de la pérdida de peso corporal en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol.

La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, un método de mejora de la calidad de vida en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol.

La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, un método de prevención y/o tratamiento de la pérdida de masa corporal magra en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol.

5 La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, un método de prevención y/o tratamiento de la atrofia muscular progresiva en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol.

10 En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 50 % de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 80 % de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos un 99 % de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos un 99,9 % de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer pancreático, melanoma y cáncer cerebral. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, de esófago, colorrectal, de cabeza y cuello y neoplasias hematológicas. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de hígado. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer en fase inicial. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer en fase avanzada. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral. En algunas realizaciones, la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg diariamente. En algunas realizaciones, la composición se administra diariamente o dos veces al día.

25 La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol.

30 En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 50 % de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 80 % de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 99 % de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos un 99,9 % de S-oxprenolol.

35 La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol e instrucciones para usar la composición farmacéutica para tratar el cáncer.

40 **Breve descripción de las figuras**

La figura 1 es un diagrama del estudio de diseño que implica el Modelo de Hepatoma de Yoshida para caquexia cancerosa.

45 La figura 2 es un gráfico que muestra el porcentaje de supervivencia de poblaciones de rata a las que se administró S-oxprenolol o R-oxprenolol. El tamaño de la muestra en la población se indica mediante "n." "CRI" se refiere a cociente de riesgos instantáneos. "IC" se refiere a intervalo de confianza. "IC 95 %" es intervalo de confianza al 95 %. "p" se refiere a valor p.

50 La figura 3 es un gráfico que muestra el porcentaje de supervivencia de poblaciones de rata a las que se administró S-oxprenolol o una mezcla racémica de oxprenolol. El tamaño de la muestra en la población se indica mediante "n." "CRI" se refiere a cociente de riesgos instantáneos. "IC" se refiere a intervalo de confianza. "IC 95 %" es intervalo de confianza al 95 %.

55 La figura 4 es un gráfico que muestra el porcentaje de supervivencia de poblaciones de rata a las que se administraron diversas dosis del S-oxprenolol. También se proporcionó la comparación con placebo (plac) y S-pindolol. El tamaño de la muestra en la población se indica mediante "n." "CRI" se refiere a cociente de riesgos instantáneos. "IC" se refiere a intervalo de confianza. "IC 95 %" es intervalo de confianza al 95 %. "p" se refiere a valor p.

60 La figura 5 es un gráfico que muestra el porcentaje de supervivencia de poblaciones de rata a las que se administraron diversas dosis del S-oxprenolol. El tamaño de la muestra en la población se indica mediante "n." "CRI" se refiere a cociente de riesgos instantáneos. "IC" se refiere a intervalo de confianza. "IC 95 %" es intervalo de confianza al 95 %. "p" se refiere a valor p.

65 La figura 6 es un gráfico que muestra el porcentaje de supervivencia de poblaciones de rata a las que se administraron diversas dosis del R-oxprenolol. El tamaño de la muestra en la población se indica mediante "n." "CRI" se refiere a cociente de riesgos instantáneos. "IC" se refiere a intervalo de confianza. "IC 95 %" es intervalo de confianza al 95 %. "p" se refiere a valor p.

La figura 7 es un gráfico que muestra el cambio de peso corporal (en gramos ("g")) de poblaciones de rata a las

que se administró S-oxprenolol o R-oxprenolol. También se proporcionó la comparación con placebo (P). Los dos asteriscos (**) indican $p < 0,01$. Los tres asteriscos (***) indican $p < 0,001$.

La figura 8 es un gráfico que muestra el cambio de peso corporal (en gramos ("g")) de poblaciones de rata a las que se administró S-oxprenolol o una mezcla racémica de oxprenolol. El asterisco (*) indica que el valor p es menor de 0,05 frente al placebo.

La figura 9 es un gráfico que muestra el cambio de peso corporal (en gramos ("g")) de poblaciones de rata a las que se administraron diversas dosis del S-oxprenolol. También se proporcionó la comparación con placebo y S-pindolol. El asterisco (*) indica que el valor p es menor de 0,05. Los dos asteriscos (**) indican que el valor p es menor de 0,01. Los tres asteriscos (***) indican que el valor p es menor de 0,001.

La figura 10 es un gráfico que muestra el cambio de masa corporal magra (en gramos ("g")) de poblaciones de rata a las que se administraron diversas dosis del S-oxprenolol o R-oxprenolol. También se proporcionó la comparación con placebo (P). El asterisco (*) indica $P < 0,05$ frente a placebo. Los dos asteriscos (**) indican $p < 0,01$ frente a placebo.

La figura 11A es un gráfico que muestra el cambio de masa corporal magra (en gramos ("g")) de poblaciones de rata a las que se administró S-oxprenolol o una mezcla racémica de oxprenolol. La figura 11B es un gráfico que muestra el cambio de masa corporal magra (en gramos ("g")) de poblaciones de rata a las que se administró S-oxprenolol o una mezcla racémica de oxprenolol que incluye el factor de días con vida. El asterisco (*) indica que el valor p es menor de 0,05. Los dos asteriscos (**) indican que el valor p es menor de 0,01.

La figura 12A es un gráfico que muestra el cambio de masa corporal magra (en gramos ("g")) de poblaciones de rata a las que se administraron diversas dosis del S-oxprenolol, S-pindolol o placebo. La figura 12B es un gráfico que muestra el cambio de masa corporal magra (en gramos ("g")) de poblaciones de rata a las que se administró S-oxprenolol, S-pindolol o placebo que incluye el factor de días con vida. El asterisco (*) indica que el valor p es menor de 0,05 frente a placebo. Los tres asteriscos (***) indican que el valor p es menor de 0,001 frente a placebo.

La figura 13A es un gráfico que muestra la masa de músculo gastrocnemio (en gramos por 100 gramos de masa muscular magra ("g/100 g magra")) en poblaciones de rata a las que se administraron diversas dosis de S-oxprenolol o R-oxprenolol al final del estudio. La figura 13B es un gráfico que muestra la masa de músculo tibial anterior (en gramos por 100 gramos de masa muscular magra ("g/100 g magra")) en poblaciones de rata a las que se administraron diversas dosis de S-oxprenolol o R-oxprenolol al final del estudio. La figura 13C es un gráfico que muestra la masa de músculo sóleo (en gramos por 100 gramos de masa muscular magra ("g/100 g magra")) en poblaciones de rata a las que se administraron diversas dosis de S-oxprenolol o R-oxprenolol al final del estudio. La figura 13D es un gráfico que muestra la masa de músculo extensor largo de los dedos (ELD) (en gramos por 100 gramos de masa muscular magra ("g/100 g magra")) en poblaciones de rata a las que se administraron diversas dosis de S-oxprenolol o R-oxprenolol al final del estudio. También se proporcionó la comparación con placebo (P) y simulación (S). El asterisco (*) indica $p < 0,05$ frente a placebo. Los dos asteriscos (**) indican $p < 0,01$ frente a placebo. Los tres asteriscos (***) indican $p < 0,001$ frente a placebo.

La figura 14 es un gráfico que muestra el cambio de masa corporal magra (en gramos ("g")) de poblaciones de rata a las que se administró S-oxprenolol o R-oxprenolol. También se proporcionó la comparación con placebo (P). El asterisco (*) indica $p < 0,05$ frente a placebo. Los dos asteriscos (**) indican $p < 0,01$ frente a placebo. Los tres asteriscos (***) indican $p < 0,001$ frente a placebo.

La figura 15A es un gráfico que muestra el peso de tejido adiposo blanco (TAB) (en gramos ("g")) de poblaciones de rata a las que se administraron diversas dosis de S-oxprenolol o R-oxprenolol al final del estudio. La figura 15B es un gráfico que muestra el peso de tejido adiposo pardo (TAP) (en gramos ("g")) de poblaciones de rata a las que se administraron diversas dosis de S-oxprenolol o R-oxprenolol al final del estudio. También se proporcionó la comparación con placebo (P) y simulación (S). El asterisco (*) indica $p < 0,05$ frente a placebo. Los dos asteriscos (**) indican $p < 0,01$ frente a placebo. Los tres asteriscos (***) indican $p < 0,001$ frente a placebo.

La figura 16A es un gráfico que muestra el peso de tejido adiposo blanco (TAB) (en gramos ("g")) de poblaciones de rata a las que se administró S-oxprenolol o una mezcla racémica de oxprenolol al final del estudio. La figura 16B es un gráfico que muestra el peso de tejido adiposo pardo (TAP) (en gramos ("g")) de poblaciones de rata a las que se administró S-oxprenolol o una mezcla racémica de oxprenolol al final del estudio. El asterisco (*) indica que el valor p es menor de 0,05 frente a placebo. Los tres asteriscos (***) indican que el valor p es menor de 0,001 frente a placebo. El signo de almohadilla (#) indica que el valor p es menor de 0,05 frente a 20 mg de S-oxprenolol.

La figura 17 es un gráfico que muestra la ingesta de alimento (gramos de alimento por 24 horas ("g/24h")) de poblaciones de rata a las que se administraron diversas dosis de S-oxprenolol o R-oxprenolol. También se proporcionó la comparación con placebo (P) y simulación (S). Los dos asteriscos (**) indican $p < 0,01$ frente a placebo. Los tres asteriscos (***) indican $p < 0,001$ frente a placebo.

La figura 18 es un gráfico que muestra la actividad locomotora (recuentos por 24 horas ("recuentos/24h")) de poblaciones de rata a las que se administraron diversas dosis de S-oxprenolol o R-oxprenolol. También se proporcionó la comparación con placebo (P) y simulación (S). Los tres asteriscos (***) indican $p < 0,001$ frente a placebo.

La figura 19A es un gráfico que muestra el cambio de volumen tumoral (en ml) de poblaciones de rata a las que se administraron dosis del S-oxprenolol o R-oxprenolol. También se proporcionó la comparación con placebo (P). La figura 19B es un gráfico que muestra el cambio de células totales en un tumor de poblaciones de rata a las que se administraron diversas dosis del S-oxprenolol o R-oxprenolol. También se proporcionó la comparación con placebo (P). El asterisco (*) indica $p < 0,05$ frente a placebo.

La figura 20 es un gráfico que muestra el efecto de S-oxprenolol, R-oxprenolol o doxorubicina sobre el crecimiento tumoral, según lo evaluado por incorporación de BrdU y el ensayo XTT con diversas células tumorales,

concretamente, Kelly (neuroblastoma), Hela-93 (carcinoma del cuello uterino) y B16V (melanoma).

La figura 21 es un gráfico que muestra el cambio de peso corporal (en gramos ("g")) de poblaciones de rata a las que se administró el 75 % de S-oxprenolol (sox)/ el 25 % de R-oxprenolol (rox); el 90 % de S-oxprenolol (sox)/el 10 % de R-oxprenolol (rox); o placebo. El asterisco (*) indica $p < 0,05$ frente a placebo.

La figura 22A es un gráfico que muestra el cambio de masa corporal magra (en gramos ("g")) de poblaciones de rata a las que se administró el 75 % de S-oxprenolol (sox)/ el 25 % de R-oxprenolol (rox); el 90 % de S-oxprenolol (sox)/el 10 % de R-oxprenolol (rox); o placebo. La figura 22B es un gráfico que muestra el cambio de masa grasa (en gramos ("g")) de poblaciones de rata a las que se administró el 75 % de S-oxprenolol (sox)/ el 25 % de R-oxprenolol (rox); el 90 % de S-oxprenolol (sox)/el 10 % de R-oxprenolol (rox); o placebo.

La figura 23 es un gráfico que muestra la masa de músculo cardíaco (en gramos ("g")) en poblaciones de rata a las que se administró el 75 % de S-oxprenolol (sox)/ el 25 % de R-oxprenolol (rox); el 90 % de S-oxprenolol (sox)/el 10 % de R-oxprenolol (rox); o placebo al final del estudio.

La figura 24 es un gráfico que muestra el peso de tejido adiposo pardo (TAP) (en gramos ("g")) de poblaciones de rata a las que se administró el 75 % de S-oxprenolol (sox)/ el 25 % de R-oxprenolol (rox); el 90 % de S-oxprenolol (sox)/el 10 % de R-oxprenolol (rox); o placebo al final del estudio. El asterisco (*) indica $p < 0,05$ frente a placebo.

La figura 25 es un gráfico que muestra la masa de músculo tibial anterior (en miligramos ("mg")) en poblaciones de rata a las que se administró el 75 % de S-oxprenolol (sox)/ el 25 % de R-oxprenolol (rox); el 90 % de S-oxprenolol (sox)/el 10 % de R-oxprenolol (rox); o placebo al final del estudio.

20 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona el uso de composiciones de S-oxprenolol enantioméricamente enriquecidas para conseguir resultados beneficiosos en individuos que tienen cáncer, tales como tratar el cáncer, prolongar la supervivencia, prevenir la pérdida de peso corporal, mejorar la calidad de vida, y/o tratar la atrofia muscular progresiva. También se proporcionan composiciones farmacéuticas de oxprenolol que están enriquecidas enantioméricamente para S-oxprenolol para uso en el tratamiento de cáncer de hígado.

La presente invención se basa en el sorprendente descubrimiento de que el S-oxprenolol, pero no el R-oxprenolol, mejoraba significativamente la supervivencia en animales que tenían cáncer en un experimento en que a un animal se le inocularon con células de carcinoma hepatocelular en un modelo animal de hepatoma bien establecido. Los inventores descubrieron sorprendentemente que el S-oxprenolol, cuando se proporciona en formas aisladas en la misma cantidad que las presentes en una mezcla racémica, presentaba un efecto mejorado sobre la supervivencia respecto a la mezcla racémica. Se observaron efectos diferenciales similares de las composiciones sobre la prevención de la pérdida de peso corporal, la conservación de la masa corporal magra y la conservación de la masa grasa en los animales. Estos efectos diferenciales sugieren que el S-oxprenolol es significativamente más eficaz en el tratamiento del cáncer y en la prolongación de la supervivencia cuando está presente en una composición enantioméricamente enriquecida. Además, estos efectos diferenciales se observaron en animales que no desarrollaron caquexia o antes de que los animales desarrollaran caquexia, lo que sugiere que al menos parte del efecto de S-oxprenolol que se observó puede ser independiente y/o además de su efecto sobre el tratamiento de la caquexia cancerosa.

Por tanto, la presente invención en un aspecto proporciona métodos para tratar el cáncer, prolongar la supervivencia, prevenir la pérdida de peso corporal, prevenir y/o tratar la atrofia muscular progresiva, o mejorar la calidad de vida en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol.

En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de cáncer de hígado, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol.

Definiciones

Los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique otra cosa. Cualquier término sin definir tiene su significado reconocido en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" es una solución para obtener resultados beneficiosos o deseados incluyendo resultados clínicos. Para los fines de la presente invención, los beneficios o resultados clínicos deseados incluyen, pero sin limitación, uno o más de los siguientes: aliviar uno o más síntomas que resultan de la enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, mejorar el estado de la enfermedad, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia. También está abarcada por "tratamiento" una reducción de las consecuencias patológicas del cáncer. Los métodos de la invención contemplan uno cualquiera o más de estos aspectos de tratamiento.

El término "individuo" se refiere a un mamífero e incluye, pero sin limitación, ser humano, bovino, caballo, felino, canino, roedor o primate. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar cáncer. Un individuo "en riesgo" puede o no tener una enfermedad detectable, y puede o no haber presentado una enfermedad detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en el presente documento. "En riesgo" denota que un individuo tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de cáncer. Un individuo que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar cáncer que un individuo sin estos factores de riesgo.

"Entorno adyuvante" se refiere a un entorno clínico en el que un individuo ha tenido antecedentes de cáncer, y en general (pero no necesariamente) ha respondido a la terapia, que incluye, pero sin limitación, cirugía (*por ejemplo*, resección quirúrgica), radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, debido a sus antecedentes de cáncer, estos individuos se consideran en riesgo de desarrollo de la enfermedad. El tratamiento o la administración en el "entorno adyuvante" se refiere a un modo de tratamiento posterior. El grado de riesgo (por ejemplo, cuando un individuo en el entorno adyuvante se considera como de "alto riesgo" o "bajo riesgo") depende de varios factores, generalmente el alcance de la enfermedad cuando se trató por primera vez.

"Entorno neoadyuvante" se refiere a un entorno clínico en que el método se realiza antes de la terapia primaria/definitiva.

Tal como se usa en el presente documento, "retrasar" el desarrollo de una enfermedad significa diferir, impedir, ralentizar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad. Este retraso puede ser de diferentes períodos de tiempo, dependiendo de los antecedentes de la enfermedad y/o del individuo que se trate. Como es evidente para un experto en la materia, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, incluir la prevención, en el sentido de que el individuo no desarrolla la enfermedad. Un método que "retrasa" el desarrollo de una enfermedad es un método que reduce la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en un marco de tiempo dado y/o reduce el alcance de la enfermedad en un marco de tiempo dado, en comparación con no usar el método. Dichas comparaciones se basan normalmente en estudios clínicos, usando un número estadísticamente significativo de sujetos.

Tal como se usa en el presente documento, por "terapia de combinación" se entiende que un primer agente se administre junto con otro agente. "Junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento, tal como la administración de una composición de nanopartículas descrita en el presente documento además de la administración del otro agente al mismo individuo. Por tanto, "junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante o después de la otra modalidad de tratamiento al individuo. Se considera que dichas combinaciones son parte de un único régimen de tratamiento.

La expresión "cantidad eficaz" usado en el presente documento se refiere a una cantidad de un compuesto o composición suficiente para tratar un trastorno, afección o enfermedad especificado, tal como mejorar, paliar, aliviar y/o retrasar uno o más de sus síntomas.

La expresión "administración simultánea", tal como se usa en el presente documento, significa que una primera terapia y una segunda terapia en una terapia de combinación se administran con una separación temporal de no más de aproximadamente 15 minutos, tal como no más de aproximadamente 10, 5 o 1 minuto. Cuando la primera y la segunda terapia se administran simultáneamente, la primera y la segunda terapia pueden estar contenidas en la misma composición (por ejemplo, una composición que comprende tanto una primera como una segunda terapia) o en composiciones separadas (por ejemplo, una primera terapia en una composición y una segunda terapia está contenida en otra composición).

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "administración secuencial" significa que la primera terapia y la segunda terapia en una terapia de combinación se administran con una separación temporal de no más de aproximadamente 15 minutos, tal como no más de aproximadamente cualquiera de 20, 30, 40, 50, 60 o más minutos. Cualquiera de la primera terapia o la segunda terapia puede administrarse en primer lugar. Las primera y segunda terapias están contenidas en composiciones separadas, que pueden estar contenidas en los mismos o en diferentes envases o kits.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "administración concurrente" significa que la administración de la primera terapia y la de la segunda terapia en una terapia de combinación se solapan entre sí.

Tal como se usa en el presente documento, Por "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente compatible" se entiende un material que no es indeseable biológicamente o de otra manera, por ejemplo, el material puede incorporarse en una composición farmacéutica administrada a un individuo sin provocar ninguna interacción o efecto biológico indeseable significativo en de una manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables han cumplido preferentemente los estándares exigidos de ensayos toxicológicos y de fabricación y/o se incluyen en la guía de excipientes elaborada por la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense.

"Supervivencia libre de progresión" (SLP) indica la cantidad de tiempo durante y después del tratamiento en la que el cáncer no crece. La supervivencia libre de progresión incluye la cantidad de tiempo en que los individuos han

experimentado una respuesta completa o una respuesta parcial, así como la cantidad de tiempo que los individuos han experimentado una enfermedad estable. En algunas realizaciones, un individuo tiene la capacidad de aceptar más ciclos de quimioterapia durante la supervivencia libre de progresión.

- 5 El término "isómeros" o "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

10 El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular.

El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros con dos o más centros de asimetría y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí.

- 15 El término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla equimolar de dos enantiómeros se denomina "mezcla racémica" o un "racemato".

20 La expresión "enantioméricamente enriquecida" significa que a la mezcla racémica (es decir, mezcla de los enantiómeros 50/50) ha sido purificada de modo que un enantiómero constituya más del 50 % de la cantidad total del compuesto presente. Por ejemplo, una composición que está enantioméricamente enriquecida para S-oxprenolol es una composición en la que más del 50 % del oxprenolol es el enantiómero S de oxprenolol (S-oxprenolol).

25 El grado de enriquecimiento enantiomérico de una composición puede determinarse mediante "exceso enantiomérico", o ee. El "exceso enantiomérico" representa el porcentaje de un enantiómero en exceso respecto al otro. Por ejemplo, una composición que tiene una mezcla 75:25 de S-oxprenolol y R-oxprenolol tiene un $75 - 25 = 50$ % de ee, mientras que una mezcla racémica 50:50 tiene un $50 - 50 = 0$ % de ee. El valor de ee será un número de 0 a 100, siendo 0 racémico y siendo 100 un único enantiómero puro.

30 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es aceptable para administración a un sujeto, tal como un mamífero (sales con contraiones que tienen una seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación dado). Dichas sales pueden derivarse de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto, sales que se derivan de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la materia e incluyen, a modo de ejemplo únicamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, las sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tal como clorhidrato, bromhidrato, formiato, tartrato, besilato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

40 La expresión "sal del mismo" significa un compuesto formado cuando un protón de un ácido se reemplaza por un catión, tal como un catión metálico o un catión orgánico y similares. Cuando sea aplicable, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no es necesario para las sales de compuestos intermedios que no están destinados a la administración al sujeto. A modo de ejemplo, las sales de los presentes compuestos incluyen aquellas en las que el compuesto está protonado por un ácido inorgánico u orgánico para formar un catión, con la base conjugada del ácido inorgánico u orgánico como el componente aniónico de la sal.

45 "Solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico o una mezcla de ambos. Algunos ejemplos de disolventes incluyen, pero sin limitación, metanol, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y agua. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

50 Se apreciará que la expresión "o una sal o solvato del mismo" pretende incluir todas las permutaciones de sales y solvatos, tales como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto en cuestión.

55 Tal como se usa en el presente documento, "junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento. Por tanto, "junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante o después de la administración de otra modalidad de tratamiento al individuo.

60 Tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno", "una", y "el" o "la", incluyen referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) realizaciones que se refieren a ese valor o parámetro per se. Por ejemplo, una descripción que hace referencia a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X."

65 Se entiende que aspectos y variaciones de la invención descrita en el presente documento incluyen "que consiste" y/o "que consiste esencialmente en" aspectos y variaciones.

Métodos de la presente invención

La presente solicitud en un aspecto proporciona métodos de tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento del cáncer en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de prolongación de la supervivencia de un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prolongación de la supervivencia en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prolongación de la supervivencia de un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el método prolonga la supervivencia del individuo en al menos cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 o 24 meses.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de prolongación de la supervivencia libre de progresión en un individuo con cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prolongación de la supervivencia libre de progresión en un individuo con cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prolongación de la supervivencia libre de progresión en un individuo con cáncer, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de alivio de uno o más síntomas asociados con cáncer en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente

para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de alivio de uno o más síntomas asociados con cáncer en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de alivio de uno o más síntomas asociados con cáncer en un individuo, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de la pérdida de peso corporal de un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de la pérdida de peso corporal en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de la pérdida de peso corporal de un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el peso corporal del individuo no es superior a aproximadamente el 20 % (por ejemplo no superior a aproximadamente cualquiera del 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, o 5 %) del peso corporal total. En algunas realizaciones, la pérdida de peso corporal se evalúa durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes a 2 años (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 meses).

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de atrofia muscular progresiva en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de atrofia muscular progresiva en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de atrofia muscular progresiva en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, la atrofia muscular progresiva del individuo no es superior a aproximadamente el 10 % (por ejemplo no superior a aproximadamente cualquiera del 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, o 5 %) del peso corporal total. En algunas realizaciones, la atrofia muscular progresiva se evalúa durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes a 2 años (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 meses). En algunas realizaciones, el método causa una reducción de la atrofia muscular progresiva, es decir, una ralentización de la pérdida de músculo en el individuo. En algunas realizaciones, el método causa una reversión de la atrofia muscular progresiva, es decir, un aumento del peso muscular en el individuo.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de la pérdida de masa corporal magra en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de la pérdida de masa corporal magra en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de la pérdida de masa corporal magra en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de la pérdida de masa corporal magra en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, la pérdida de masa corporal magra del individuo no es superior a aproximadamente el 10 % (por ejemplo no superior a aproximadamente cualquiera del 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6%, o 5%) de la masa corporal magra total. En algunas realizaciones, la pérdida de masa corporal magra se evalúa durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes a 2 años (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 meses).

En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención (o retraso) del desarrollo de caquexia cancerosa en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención (o retraso) del desarrollo de caquexia en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención (o retraso) del desarrollo de caquexia cancerosa en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa.

En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa, y los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para mejorar uno o más síntomas de caquexia cancerosa en un individuo que tiene cáncer, comprendiendo los métodos administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de mejora de uno o más síntomas de caquexia cancerosa en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de un método de mejora de uno o más síntomas de caquexia cancerosa en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas

realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa. Los síntomas de caquexia incluyen pero sin limitación, pérdida de peso, atrofia muscular, cansancio, debilidad y pérdida del apetito.

5 En algunas realizaciones, se proporciona un método de mejora de la calidad de vida de un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un
10 método de mejora de la calidad de vida de un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de mejora de la calidad de vida de un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral)
15 al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente
20 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa. La mejora de la calidad de vida se puede evaluar, por ejemplo, mediante la ingesta de alimento, la actividad locomotora, la mejora del cansancio o la disnea o las puntuaciones de evaluación global del paciente, en las puntuaciones de baterías cortas de rendimiento físico, en la evaluación clínica estándar del rendimiento funcional, la fuerza muscular, la velocidad de la marcha, la fuerza de la
25 pierna y la fuerza de agarre de la mano, la prueba de marcha de 6 minutos en pasillo, la potencia para subir escaleras, la capacidad para tolerar ciclos de quimioterapia y otras pruebas o instrumentos o cuestionarios que evalúan la calidad de vida del paciente.

30 En algunas realizaciones, se proporciona un método de aumento de la ingesta de alimento de un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un
35 método de aumento de la ingesta de alimento de un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de aumento de la ingesta de alimento de un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar (tal como administrar por vía
40 oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente
45 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa.

50 En algunas realizaciones, se proporciona un método de aumento de la actividad locomotora de un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un
55 método de aumento de la actividad locomotora de un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de aumento de la actividad locomotora de un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal
60 farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En
65 algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de mejora del cansancio o la disnea de un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de mejora del cansancio o la disnea de un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de mejora del cansancio o la disnea de un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de la pérdida de grasa corporal en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de la pérdida de grasa corporal en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de la pérdida de grasa corporal en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, la pérdida de grasa corporal del individuo no es superior a aproximadamente el 10 % (por ejemplo no superior a aproximadamente cualquiera del 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 % o 5 %) de la grasa corporal total. En algunas realizaciones, la pérdida de grasa corporal se evalúa durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 mes a 2 años (por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 meses).

El tejido adiposo aparece como dos tipos: tejido adiposo blanco y tejido adiposo pardo. Las células del tejido adiposo blanco contienen una sola gota grande de grasa, lo que obliga a que el núcleo quede comprimido en un borde delgado en la periferia. Tienen receptores para la insulina, hormonas de crecimiento, norepinefrina y glucocorticoides. El tejido adiposo blanco se utiliza como almacén de energía. El tejido adiposo blanco también actúa como un aislante térmico, ayudando a mantener la temperatura corporal. Las células del tejido adiposo pardo contienen numerosas gotas más pequeñas y un mayor número de mitocondrias (que contienen hierro), lo que le da un color pardo a la célula. La grasa parda también contiene más capilares que la grasa blanca, ya que tiene una mayor necesidad de oxígeno que la mayoría de los tejidos. Los métodos proporcionados en el presente documento son útiles para prevenir la pérdida tanto del tejido adiposo blanco como del tejido adiposo pardo en un individuo que tiene cáncer.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de provisión de efectos cardioprotectores en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de la atrofia progresiva de músculo cardíaco en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de provisión de efectos cardioprotectores en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de

- S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de la atrofia progresiva de músculo cardiaco en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de provisión de efectos cardioprotectores en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de la atrofia progresiva de músculo cardiaco en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa. Los efectos cardioprotectores incluyen uno o más de los siguientes: prevenir y tratar la fibrilación auricular y la fibrilación ventricular, mejorar las arritmias, mejorar la función diastólica del corazón y prevenir y tratar la fibrosis del corazón. Los métodos descritos en el presente documento son, por lo tanto, útiles para uno o más de estos efectos cardioprotectores.
- En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de muerte súbita y/o muerte cardiovascular en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de muerte súbita y/o muerte cardiovascular en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de muerte súbita y/o muerte cardiovascular en un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa.
- Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles para uno o más de los siguientes: 1) prevenir la pérdida de músculo esquelético asociada al cáncer; 2) tratar el cansancio asociado al cáncer; 3) tratar la debilidad muscular asociada al cáncer; 4) fortalecer el músculo esquelético en un individuo que tiene cáncer; 5) tratamiento de la atrofia muscular progresiva asociada al cáncer; 6) tratar la disnea asociada con cambios musculares en el cáncer; y 7) mejorar la resistencia al cansancio del músculo en el cáncer. El músculo esquelético incluye, pero sin limitación, músculo gastrocnemio, músculo tibial, músculo sóleo y músculo extensor largo de los dedos (ELD), cuádriceps, isquiotibiales, músculos posturales, músculos de la mano, tríceps, bíceps, músculo masetero y otros músculos de la mandíbula y músculo intercostal y otros músculos respiratorios. La presente solicitud abarca cualquiera de estos métodos.
- En algunas realizaciones, al individuo se le ha diagnosticado o se sospecha que tiene cáncer. En algunas realizaciones, el individuo exhibe uno o más síntomas asociados al cáncer. En algunas realizaciones, el individuo tiene una masa tumoral baja. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano. En algunas realizaciones, el individuo tiene al menos cualquiera de 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 o 85 años de edad. En algunas realizaciones, el individuo no tiene más de aproximadamente cualquiera de 35, 30, 20, 15, 10, 5 o 1 año de edad. En algunas realizaciones, el individuo es masculino. En algunas realizaciones, el individuo es femenino. En algunas realizaciones, el individuo tiene una única lesión en la presentación. En algunas realizaciones, el individuo tiene múltiples lesiones en la presentación. En algunas realizaciones, el individuo ha sido tratado previamente para el cáncer. En algunas realizaciones, el individuo no ha sido tratado previamente para el cáncer.
- El cáncer descrito en el presente documento puede ser de cualquier fase. En general, los cánceres se pueden evaluar de acuerdo con el agrupamiento global por fases, perfilado de la siguiente manera:

Fase ()	Carcinoma <i>in situ</i>
Fase I	Los cánceres están localizados en una parte del cuerpo
Fase II	Los cánceres están localmente avanzados
Fase III	Los cánceres también están localmente avanzados. Si un cáncer se designa como en fase II o fase III puede depender del tipo específico de cáncer; por ejemplo, en la enfermedad de Hodgkin, la fase II indica los ganglios linfáticos afectados en un solo lado del diafragma, mientras que la fase III indica los ganglios linfáticos afectados por encima y por debajo del diafragma. Los criterios específicos para las fases II y III, por lo tanto, difieren según el diagnóstico.
Fase IV	Los cánceres a menudo han metastatizado, se han diseminado a otros órganos o por todo el cuerpo

En algunas realizaciones, el cáncer es tratable quirúrgicamente. En algunas realizaciones, el cáncer no es tratable quirúrgicamente.

5 En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer en fase inicial, tal como fase 0, fase I o fase II. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer en fase avanzada, tal como fase III o fase IV. En algunas realizaciones, el cáncer está en fase IIIA. En algunas realizaciones, el cáncer está en fase IIIB o fase IV. En algunas realizaciones, el cáncer está en fase IV.

10 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer en fase inicial, cáncer no metastásico, cáncer primario, cáncer avanzado, cáncer localmente avanzado, cáncer metastásico, cáncer en remisión o cáncer recurrente. En algunas realizaciones, el cáncer es operable localizado, inoperable localizado o inoperable. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer progresivo. En algunas realizaciones, el cáncer es sustancialmente resistente a la terapia hormonal. En algunas realizaciones, el cáncer es positivo para HER2. En algunas realizaciones, el cáncer es negativo para HER2. En algunas realizaciones, el cáncer es positivo para el receptor de estrógenos y/o el receptor de progesterona. En algunas realizaciones, el cáncer es negativo para el receptor de estrógenos y/o el receptor de progesterona.

20 Los métodos proporcionados en el presente documento se pueden poner en práctica en un entorno adyuvante. Como alternativa, los métodos se pueden poner en práctica en un entorno neoadyuvante, es decir, el método puede llevarse a cabo antes de la terapia primaria/definitiva. En algunas realizaciones, el método es una terapia de primera línea. En algunas realizaciones, el método es una terapia de segunda línea.

25 Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles para tratar y proporcionar efectos beneficiosos a individuos que tienen un cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el cáncer es adenocarcinoma. En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma.

30 En algunas realizaciones, el cáncer es uno cualquiera de los siguientes: cáncer biliar (por ejemplo, colangiocarcinoma), cáncer de vejiga, cáncer de mama (por ejemplo, adenocarcinoma de mama, carcinoma papilar de mama, cáncer de mama, carcinoma medular de mama), cáncer de cerebro (por ejemplo, glioblastoma, meningioma; glioma, por ejemplo, astrocitoma, oligodendroglioma; meduloblastoma), cáncer del cuello uterino (por ejemplo, adenocarcinoma del cuello uterino), cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de recto, adenocarcinoma colorrectal), cáncer de esófago, cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma de estómago), tumor del estroma gastrointestinal (TEGI), cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de boca (por ejemplo, carcinoma de células escamosas bucal (CCEB)), cáncer de riñón (por ejemplo, nefroblastoma, también conocido como tumor de Wilms, carcinoma de células renales), cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer hepatocelular (CHC), hepatoma maligno), cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma broncogénico, cáncer de pulmón microcítico (CPM), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), adenocarcinoma de pulmón), leucemia (por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC)), linfoma (por ejemplo, linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma folicular, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBGB), linfoma de células del manto (LCM)), mieloma múltiple (MM), síndrome mielodisplásico (SMD), trastorno mieloproliferativo (TMP) (por ejemplo, policitemia vera (PV), trombocitopenia esencial (TE), metaplasia mieloide agnógena (MMA) también conocida como mielofibrosis primaria (MFP), leucemia mielocítica crónica (LMC), leucemia neutrofilica crónica (LNC), síndrome hipereosinofílico (SHE)), neuroblastoma, neurofibroma (por ejemplo, neurofibromatosis (NF) tipo 1 o tipo 2, schwannomatosis), cáncer neuroendocrino (por ejemplo, tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (TNE-GEP), tumor carcinoide), osteosarcoma, cáncer de ovario (por ejemplo, cistadenocarcinoma, carcinoma embrionario de ovario, adenocarcinoma de ovario), cáncer pancreático (por ejemplo, adenocarcinoma pancreático, neoplasia papilar-mucinoso intraductal (NPMI)), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata), cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas (CCE), queratoacantoma (QA), melanoma, carcinoma de células basales (CCB)) y sarcoma de tejidos blandos (por ejemplo, histiocitoma fibroso maligno (HFM), liposarcoma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico (TMVNP), condrosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, mixosarcoma).

5 En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de mama, meduloblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico (CPM), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)), leucemia (por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC)), linfoma (por ejemplo, linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH)), mieloma múltiple (MM), trastorno mieloproliferativo crónico (mielofibrosis primaria, policitemia vera, trombocitopenia esencial), osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma de células basales (BCC) y condrosarcoma.

10 En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer que es difícil de tratar. Los ejemplos de cánceres que son difíciles de tratar incluyen, pero sin limitación, cáncer de cerebro (tal como glioblastoma), cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer pancreático y cáncer de piel (tal como melanoma).

15 En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer que es o que se sabe que está asociado con caquexia. Los ejemplos de cánceres que están asociados con caquexia incluyen, pero sin limitación, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, de esófago, colorrectal, de cabeza y cuello y neoplasias hematológicas.

20 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de hígado, tal como hepatocarcinoma ("CHC"), hepatoblastoma, colangiocarcinoma, angiosarcoma, hemangiosarcoma o linfoma del hígado. En algunas realizaciones, el cáncer de hígado (tal como CHC) es cáncer de hígado (tal como CHC) en fase inicial, no metastásico, primario, avanzado, localmente avanzado, metastásico, cáncer de hígado en remisión o recurrente (tal como CHC recurrente). En algunas realizaciones, el cáncer de hígado (tal como CHC) es localizado operable (es decir, tumores que están confinados a una parte del hígado que permite una extirpación quirúrgica completa), localizado inoperable (es decir, los tumores localizados pueden ser inoperables dado que están involucradas estructuras de vasos sanguíneos cruciales o dado que el hígado está afectado), o inoperable (es decir, los tumores involucran a todos los lóbulos del hígado y/o se han extendido para involucrar a otros órganos (por ejemplo, el pulmón, los ganglios linfáticos, el hueso). En algunas realizaciones, el cáncer de hígado (tal como CHC) es, de acuerdo con las clasificaciones de TNM, un tumor en fase I (un único tumor sin invasión vascular), un tumor en fase II (un único tumor con invasión vascular o tumores múltiples, ninguno mayor de 5 cm), un tumor en fase III (tumores múltiples, cualquiera mayor de 5 cm o tumores que involucran a la rama principal de venas portales o hepáticas), un tumor en fase IV (tumores con invasión directa de órganos adyacentes distintos de la vesícula biliar, o perforación del peritoneo visceral), tumor N1 (metástasis en los ganglios linfáticos regionales) o tumor M1 (metástasis a distancia). En algunas realizaciones, el cáncer de hígado (tal como CHC) es, de acuerdo con los criterios de clasificación por fases de la AJCC (American Joint Commission on Cancer), CHC en fase T1, T2, T3 o T4. En algunas realizaciones, el cáncer de hígado es uno cualquiera de carcinomas de células hepáticas, variantes fibrolaminares de CHC, y colangiocarcinomas hepatocelulares mixtos.

35 En algunas realizaciones, El individuo es de ascendencia asiática. En algunas realizaciones, el individuo es positivo para HBsAg. En algunas realizaciones, el individuo es negativo para HBsAg. En algunas realizaciones, el individuo tiene cirrosis hepática subyacente. En algunas realizaciones, el individuo no tiene la cirrosis hepática subyacente. En algunas de las realizaciones, el individuo está predispuesto genéticamente o de otro modo (por ejemplo, teniendo un factor de riesgo) a desarrollar cáncer de hígado (tal como CHC). Estos factores de riesgo incluyen, pero sin limitación, edad, sexo, raza, dieta, antecedentes de enfermedad anterior, presencia de una enfermedad precursora (por ejemplo, infección viral por hepatitis B o hepatitis C, cirrosis hepática), consideraciones genéticas (por ejemplo, hereditarias) y exposición medioambiental. En algunas realizaciones, los individuos en riesgo de cáncer de hígado (tal como CHC) incluyen, por ejemplo, aquellos que tienen parientes que han padecido cáncer de hígado (tal como CHC), y aquellos cuyo riesgo se determina mediante el análisis de marcadores genéticos o bioquímicos.

50 Por tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de cáncer de hígado (tal como CHC) en un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de cáncer de hígado (tal como CHC) en un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de cáncer de hígado (tal como CHC) en un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de prolongación de la supervivencia de un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prolongación de la supervivencia en un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prolongación de la supervivencia de un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el método prolonga la supervivencia del individuo en al menos cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 o 24 meses.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de la pérdida de peso corporal de un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (comprendiendo por ejemplo un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol). En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención (o retraso) del desarrollo de caquexia cancerosa en un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (comprendiendo por ejemplo un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol). En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de la pérdida de masa corporal magra en un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (comprendiendo por ejemplo un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol). En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de la pérdida de grasa corporal en un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (comprendiendo por ejemplo un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de alivio de uno o más síntomas asociados con cáncer de hígado (tal como CHC) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de alivio de uno o más síntomas asociados con cáncer de hígado (tal como CHC) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de alivio de uno o más síntomas asociados con cáncer de hígado (tal como CHC) en un individuo, que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de prolongación de la supervivencia libre de progresión en un individuo con cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un

exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prolongación de la supervivencia libre de progresión en un individuo con cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prolongación de la supervivencia libre de progresión en un individuo con cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de la atrofia muscular progresiva en un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, un método de tratamiento de la atrofia muscular progresiva en un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, un método de tratamiento de la atrofia muscular progresiva en un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el método causa una reducción de la atrofia muscular progresiva, es decir, una ralentización de la pérdida de músculo. En algunas realizaciones, el método causa una reversión de la atrofia muscular progresiva, es decir, un aumento del peso muscular.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de mejora de la calidad de vida en un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, un método de mejora de la calidad de vida en un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, un método de mejora de la calidad de vida en un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de aumento de la ingesta de alimento de un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, un método de aumento de la ingesta de alimento de un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, un método de aumento de la ingesta de alimento de un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de aumento de la actividad locomotora de un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, un método de aumento de la actividad locomotora de un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, un método de aumento de la actividad locomotora de un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa.

En algunas realizaciones, se proporciona un método de mejora del cansancio o la disnea en un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, un método de mejora del cansancio o la disnea en un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, un método de mejora del cansancio o la disnea en un individuo que tiene cáncer de hígado (tal como CHC), que comprende administrar (tal como administrar por vía oral) al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol (por ejemplo comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en el que la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 160 mg (tal como de aproximadamente 80 a aproximadamente 160 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg). En algunas realizaciones, el individuo no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa. En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más síntomas de caquexia cancerosa.

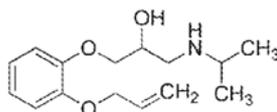
En algunas realizaciones, el individuo que está siendo tratado no tiene más de aproximadamente 18 años de edad. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un cáncer en un individuo que tiene cáncer pediátrico, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol, en el que el individuo no tiene más de aproximadamente 18 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona un método de promoción del crecimiento en un individuo que tiene cáncer, en el que el individuo no tiene más de aproximadamente 18 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prevención de la pérdida de crecimiento en un individuo que tiene cáncer, en el que el individuo no tiene más de aproximadamente 18 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de atrofia muscular progresiva en un individuo que tiene cáncer, en el que el individuo no tiene más de aproximadamente 18 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona un método de prolongación de la supervivencia de un individuo que tiene cáncer, en el que el individuo no tiene más de aproximadamente 18 años de edad. En algunas realizaciones, se proporciona un método de mejora de la calidad de vida en un individuo que tiene cáncer, en el que el individuo no tiene más de aproximadamente 18 años de edad. En algunas realizaciones, el individuo no tiene más

- de aproximadamente cualquiera de 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 año de edad. En algunas realizaciones, el individuo tiene de aproximadamente 9 a aproximadamente 15 años de edad. En algunas realizaciones, el individuo tiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 9 años de edad. En algunas realizaciones, el individuo tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 años de edad. En algunas realizaciones, el individuo
- 5 no tiene más de aproximadamente 1 año de edad, tal como de aproximadamente 6 meses de edad a aproximadamente 1 año de edad, menos de aproximadamente 6 meses de edad, o menos de aproximadamente 3 meses de edad. En algunas realizaciones, la composición comprende una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la composición está enriquecida enantioméricamente para S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos
- 10 aproximadamente el 10 % (tal como al menos aproximadamente uno cualquiera del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %) de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % (por ejemplo al menos aproximadamente el 99,9 %) de S-oxprenolol.
- 15 En algunas realizaciones, el individuo que no tiene más de aproximadamente 18 años de edad para los métodos descritos en el presente documento tiene un tumor sólido. En algunas realizaciones, el tumor sólido es sarcoma. En algunas realizaciones, el tumor sólido es carcinoma (tal como adenocarcinoma). En algunas realizaciones, el tumor sólido es un tumor neuroendocrino. En algunas realizaciones, el tumor sólido es un cáncer del tejido conectivo. En algunas realizaciones, el tumor sólido es un cáncer que se origina a partir de células mesenquimáticas (por ejemplo,
- 20 células progenitoras de músculo esquelético). En algunas realizaciones, el tumor sólido es un tumor de tejidos blandos (tal como sarcoma de tejidos blandos). En algunas realizaciones, el tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en: neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, retinoblastoma, tumor del SNC, tumor de Wilms, y sarcoma de Ewing. En algunas realizaciones, el tumor sólido es un tumor abdominal, un tumor de tejidos blandos, un tumor óseo, o un tumor ocular. En algunas realizaciones, el tumor sólido es un tumor cerebral. En algunas realizaciones, el tumor
- 25 sólido es melanoma. En algunas realizaciones, el tumor sólido es un sarcoma de tejidos blandos, tal como rhabdomyosarcoma. En algunas realizaciones, el tumor sólido es neuroblastoma. En algunas realizaciones, el tumor sólido es osteosarcoma. En algunas realizaciones, el tumor sólido es retinoblastoma. En algunas realizaciones, el tumor sólido es un retinoblastoma hereditario.
- 30 En algunas realizaciones, el individuo que no tiene más de 18 años de edad para los métodos descritos en el presente documento tiene un tumor del sistema nervioso central (SNC), tal como un astrocitoma, un glioma del tronco encefálico, un ependimoma, un tumor de células germinales, o un meduloblastoma. Los tumores del sistema nervioso central infantiles no suelen diseminarse fuera del cerebro y la médula espinal. En algunas realizaciones, el tumor del SNC es un tumor del SNC recurrente.
- 35 En algunas realizaciones, el individuo que no tiene más de 18 años de edad para los métodos descritos en el presente documento tiene un tumor de Wilms (también conocido como nefroblastoma). En algunas realizaciones, el individuo tiene un tumor Wilms en fase I. En algunas realizaciones, el individuo tiene un tumor Wilms en fase II. En algunas realizaciones, el individuo tiene un tumor Wilms en fase III. En algunas realizaciones, el individuo tiene un tumor Wilms
- 40 en fase IV. En algunas realizaciones, el individuo tiene un tumor Wilms en fase V. En algunas realizaciones, el individuo tiene un tumor Wilms recurrente.
- En algunas realizaciones, el individuo que no tiene más de 18 años de edad para los métodos descritos en el presente documento tiene sarcoma de tejidos blandos. En algunas realizaciones, el individuo tiene sarcoma de tejidos blandos
- 45 en fase I. En algunas realizaciones, el individuo tiene sarcoma de tejidos blandos en fase II. En algunas realizaciones, el individuo tiene sarcoma de tejidos blandos en fase III. En algunas realizaciones, el individuo tiene sarcoma de tejidos blandos en fase IV. En algunas realizaciones, el individuo tiene sarcoma de tejidos blandos recurrente.
- En algunas realizaciones, el individuo que no tiene más de aproximadamente 18 años de edad para los métodos descritos en el presente documento tiene sarcoma de Ewing. En algunas realizaciones, el individuo tiene sarcoma de Ewing localizado. En algunas realizaciones, el individuo tiene sarcoma de Ewing metastásico. En algunas realizaciones, el individuo tiene sarcoma de Ewing en fase 1. En algunas realizaciones, el individuo tiene sarcoma de Ewing en fase 2. En algunas realizaciones, el individuo tiene sarcoma de Ewing en fase 3. En algunas realizaciones,
- 50 el individuo tiene sarcoma de Ewing en fase 4. En algunas realizaciones, el individuo tiene sarcoma de Ewing recurrente.
- 55 En algunas realizaciones, el individuo que no tiene más de aproximadamente 18 años de edad para los métodos descritos en el presente documento tiene hepatoblastoma.
- 60 En algunas realizaciones, el individuo que no tiene más de aproximadamente 18 años de edad para los métodos descritos en el presente documento tiene una enfermedad hepática, tal como leucemia (por ejemplo leucemia aguda).

Composiciones de oxprenolol enriquecidas enantioméricamente

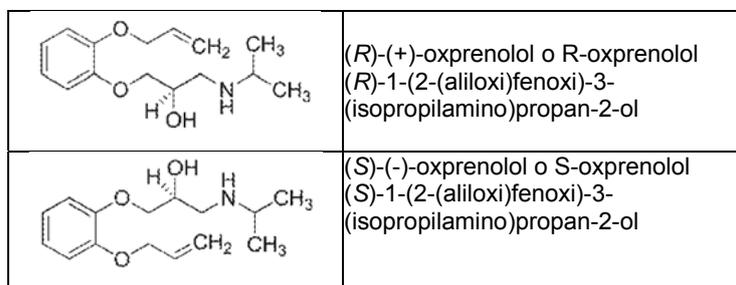
Los métodos descritos en el presente documento comprenden la administración de composiciones que comprenden oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que la composición está enantioméricamente enriquecida para S-oxprenolol (por ejemplo, comprendiendo un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol). La presente divulgación también proporciona composiciones de este tipo que son útiles para los métodos desvelados en el presente documento.

El oxprenolol es 1-[2-(aliloxi)fenoxi]-3-(isopropilamino)propan-2-ol. La estructura del oxprenolol se muestra a continuación.



El oxprenolol existe en formas ópticamente activas. Los compuestos ópticamente activos tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos "d" y "l" o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, significando (-) o 1 que el compuesto es "levógiro" y significando (+) o d que el compuesto es "dextrógiro". No hay correlación entre la nomenclatura para la estereoquímica absoluta y para la rotación de un enantiómero. Para una estructura química dada, estos compuestos, denominados "estereoisómeros", son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse "enantiómero", y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo una mezcla "enantiomérica" o "racémica".

El oxprenolol es un compuesto quiral. Como una mezcla racémica, hay una mezcla de (R)-(+)-oxprenolol y (S)-(-)-oxprenolol. Métodos analíticos, tales como HPLC, pueden usarse para la separación y la cuantificación de (R)-(+)-oxprenolol y (S)-(-)-oxprenolol en mezclas. Las estructuras de (R)-(+)-oxprenolol y (S)-(-)-oxprenolol se muestran a continuación.



Las composiciones descritas en el presente documento están enriquecidas enantioméricamente para S-oxprenolol. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 %, hasta el límite detectable de pureza, de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de cualquiera de aproximadamente un 1-4 %, 5-9 %, 10-11 %, 20-29 %, 30-39 %, 40-49 %, 50-59 %, 60-69 %, 70-79 %, 80-89 %, 90-99 % o 100 % de S-oxprenolol. En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 99 % o un 100 % de S-oxprenolol (es decir S-oxprenolol puro). En algunas realizaciones, la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente un 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,9 % o 100 % de S-oxprenolol (es decir, S-oxprenolol puro). Los métodos de preparación de composiciones enriquecidas enantioméricamente de oxprenolol se conocen en la técnica.

Se establecen dos rutas principales para obtener compuestos enriquecidos enantioméricamente: (1) síntesis asimétricas y (2) resoluciones racémicas. (R. A. Sheldon: The Industrial Síntesis de Optically Active Compounds, en Miklós Simonyi (editor), Problems and Wonders of Chiral Molecules, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1990, S. 349-386). Las síntesis dieron rendimientos medios-altos y un excelente exceso enantiomérico, pero las resoluciones están limitadas por un 50 % de rendimiento. Ambas tecnologías implican técnicas tales como la resolución cinética dinámica (DKR) y la extracción basada en membrana (Augustian J y col., Process Biochemistry Volumen 45, Tema 10, octubre de 2010, Páginas 1587-1604). Un método describe el enriquecimiento enantiomérico de oxprenolol hasta un 68 % de

exceso enantiomérico usando de una correa de rayón revestida de tris(3,5-dimetilfenil-carbamato) de celulosa (CTPC). (Yashima E. y col., Tetrahedron: Asymmetry Volumen 6, Tema 8, agosto de 1995, Páginas 1889-1890).

5 Las composiciones descritas en el presente documento en algunas realizaciones están presentes en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender además uno o más vehículos (o excipientes) farmacéuticamente aceptables. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es una sustancia que no es tóxica y, por lo demás, biológicamente adecuada para la administración a un sujeto. Dichos excipientes facilitan la administración de los compuestos descritos en el presente documento y son compatibles con el principio activo. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen estabilizantes, lubricantes, tensioactivos, diluyentes, 10 antioxidantes, aglutinantes, agentes colorantes, agentes de carga, emulsionantes o agentes modificadores del sabor. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es estéril.

También se proporcionan en este contexto formas de dosificación unitaria que comprenden composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Estas formas de dosificación unitaria pueden almacenarse en un 15 envase adecuado en dosis unitarias o múltiples y también pueden esterilizarse y sellarse adicionalmente. Las formas de dosificación unitaria se pueden proporcionar, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, viales y cualquier otra forma descrita en el presente documento.

20 En algunas realizaciones, se proporciona una composición (tal como una composición farmacéutica, por ejemplo una dosis unitaria) que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición está enantioméricamente enriquecida para S-oxprenolol (por ejemplo, comprendiendo un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 99 % de S-oxprenolol), en la que la cantidad de S-oxprenolol en la composición (tal como 25 composición farmacéutica) está incluida en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 70 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 80 a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 90 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 110 mg, de aproximadamente 110 a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 120 a 30 aproximadamente 130 mg, de aproximadamente 130 a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 140 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 160 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 20 a aproximadamente 160 mg, incluyendo por ejemplo de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mg, 80 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 90 a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 120 mg. En algunas realizaciones, la 35 composición es adecuada para administración oral.

En algunas realizaciones, la composición se proporciona en una forma de liberación lenta. Por ejemplo, el oxprenolol se puede administrar en una forma de liberación lenta. (Eur J Drug Metab Pharmacokinet. abril-junio de 1998;23(2):178-84; Bennett PN, Bennett J, Bradbrook I, Francis J, John VA, Rogers H, Turner P, Warrington SJ. Br J Clin Pharmacol. 1985;19 Supl 2:171S-175S; y Woods KL, Jack DB, Kendall MJ, Halsey A, O'Donnell ML, Warrington SJ, John VA. Br J Clin Pharmacol. 1985; 19 Supl 2:177S-184S.) 40

También se proporcionan artículos de fabricación que comprenden las composiciones, formulaciones y dosis unitarias descritas en el presente documento en un envase adecuado para su uso en los métodos de tratamiento, métodos de 45 administración y regímenes de dosificación descritos en el presente documento. Los envases adecuados para las composiciones descritas en el presente documento son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, viales (tales como viales sellados), recipientes (tales como recipientes sellados), ampollas, botellas, frascos, envases flexibles (por ejemplo, Mylar sellado o bolsas de plástico), y similares. Estos artículos de fabricación pueden además esterilizarse y/o sellarse. 50

Dosis y vía de administración

La dosis de las composiciones descritas en el presente documento administradas a un individuo (tal como un ser humano) puede variar con la composición particular, el método de administración y la fase particular del cáncer. La 55 cantidad debe ser suficiente para producir una respuesta deseable, tal como una respuesta terapéutica o profiláctica contra el cáncer. En algunas realizaciones, la cantidad de la composición es una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, esa cantidad de la composición es una cantidad profilácticamente eficaz. En algunas realizaciones, la cantidad de oxprenolol total en la composición está por debajo del nivel que induce un efecto toxicológico (*es decir*, un efecto por encima de un nivel de toxicidad clínicamente aceptable) o está en un nivel donde 60 un efecto secundario potencial puede controlarse o tolerarse cuando se administra la composición al individuo.

En algunas realizaciones, la cantidad de S-oxprenolol en la composición está incluida en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 mg, de 65 aproximadamente 20 a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 mg, de

aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 175 a aproximadamente 200 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de S-oxprenolol en la composición está incluida en cualquiera de los siguientes intervalos: de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 70 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 80 a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 90 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 110 mg, de aproximadamente 110 a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 120 a aproximadamente 130 mg, de aproximadamente 130 a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 140 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 a aproximadamente 160 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de S-oxprenolol en la composición es de aproximadamente 20 a aproximadamente 160 mg, incluyendo por ejemplo de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mg, 80 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 90 a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 120 mg.

En algunas realizaciones, la cantidad de S-oxprenolol la composición incluye al menos aproximadamente cualquiera de 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, o 20 mg/kg. En algunas realizaciones, la cantidad de S-oxprenolol la composición incluye menos de aproximadamente cualquiera de 35 mg/kg, 30 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 15 mg/kg, 10 mg/kg, 5 mg/kg, 2,5 mg/kg, 2 mg/kg, 1 mg/kg, 0,5 mg/kg, o 0,1 mg/kg.

Las frecuencias ejemplares de administración de dosis incluyen, pero sin limitación, semanalmente sin interrupción; semanalmente, tres de cada cuatro semanas; una vez cada tres semanas; una vez cada dos semanas; semanalmente, dos de cada tres semanas. En algunas realizaciones, la composición se administra aproximadamente una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, una vez cada 4 semanas, una vez cada 6 semanas o una vez cada 8 semanas. En algunas realizaciones, la composición se administra al menos aproximadamente cualquiera de 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x o 7x (*es decir*, diariamente) por semana. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son menores de aproximadamente cualquiera de 6 meses, 3 meses, 1 mes, 20 días, 15 días, 12 días, 10 días, 9 días, 8 días, 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días o 1 día. En algunas realizaciones, los intervalos entre cada administración son mayores de aproximadamente cualquiera de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses o 12 meses. En algunas realizaciones, no hay interrupción en el programa de administración de dosis. En algunas realizaciones, el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente una semana. En algunas realizaciones, la composición se administra diariamente. En algunas realizaciones, la composición se administra dos veces al día. En algunas realizaciones, la composición se administra al menos una vez (tal como al menos aproximadamente cualquiera de 2x, 3x o 4x) al día.

La administración de la composición puede prolongarse durante un periodo de tiempo prolongado, tal como de aproximadamente un mes hasta aproximadamente siete años o toda la vida. En algunas realizaciones, la composición se administra durante un periodo de al menos aproximadamente cualquiera de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 o 84 meses o toda la vida. En algunas realizaciones, la composición se administra durante un periodo de al menos un mes, en el que el intervalo entre cada administración no es mayor de aproximadamente una semana.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse a un individuo (tal como un ser humano) mediante diversas vías, incluyendo, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intraportal, intrapulmonar, oral, por inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transmucosal y transdérmica. En algunas realizaciones, puede usarse una formulación de liberación continua sostenida de la composición.

Una vez se ha producido la mejoría de la enfermedad del paciente, la dosis puede ajustarse para tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir en función de los síntomas, a un nivel en el que el efecto terapéutico o profiláctico deseado se mantiene. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el tratamiento puede finalizar. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas. Los pacientes también pueden requerir tratamiento crónico a largo plazo.

Formulaciones farmacéuticas y administración

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden formular como soluciones, emulsiones, suspensiones, dispersiones, o complejos de inclusión tales como ciclodextrinas en disolventes o vehículos farmacéuticos adecuados, o como píldoras, comprimidos, pastillas, supositorios, sobrecitos, grageas, gránulos, polvos, polvos para reconstitución, o cápsulas junto con vehículos sólidos de acuerdo con métodos convencionales conocidos en la técnica para la preparación de diversas formas de dosificación. Las composiciones farmacéuticas de las realizaciones pueden administrarse mediante una vía de administración adecuada, tal como vías oral, parenteral, rectal, nasal, tópica u ocular, o por inhalación. Preferentemente, las composiciones se formulan para administración intravenosa u oral.

Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma sólida, tal como un comprimido o cápsula, o como una solución, emulsión o suspensión. Los comprimidos orales pueden incluir el principio o principios activos mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables compatibles tales como diluyentes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Las cargas inertes adecuadas incluyen carbonato de sodio y de calcio, Fosfato de sodio y de calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Los excipientes orales líquidos ejemplares incluyen etanol, glicerol, agua y similares. Almidón, polivinilpirrolidona (PVP), glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina y ácido alginico son agentes disgregantes ejemplares. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden revestirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o pueden revestirse con un revestimiento entérico. Las formulaciones orales pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse como una embolada, electuario o pasta.

Las cápsulas para administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, el o los principios activos se pueden mezclar con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar mezclando el principio activo con agua, un aceite tal como aceite de cacahuate o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Un comprimido se puede crear por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos de compresión pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en forma fluida como polvo o gránulos, mezclados de forma opcional con un aglutinante (por ejemplo, povidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa), un lubricante, un diluyente inerte, un conservante, un disgregante (por ejemplo, glicolato de almidón sódico, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos creados por moldeo pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo de los mismos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado.

Los líquidos para administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o pueden liofilizarse o presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

Para uso parenteral, incluyendo vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, o subcutánea, las composiciones pueden proporcionarse en forma de soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o en un aceite aceptable por vía parenteral. Los vehículos acuosos adecuados incluyen la solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Dichas formas se pueden presentar en forma de dosis unitaria, tal como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas multidosis tales como viales de los que se puede extraer la dosis apropiada, o en una forma sólida o preconcentrada que se puede usar para preparar una formulación inyectable. Las formulaciones adecuadas para administración parenteral, incluyendo administración intravenosa, incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente.

Las formulaciones de dosificación individual preferentes son las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo.

Combinaciones de fármacos

Los métodos de las realizaciones comprenden administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de las realizaciones; opcionalmente, el compuesto puede administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, particularmente agentes terapéuticos que se sabe que son útiles para tratar un cáncer que afecta al sujeto.

Los principios activos adicionales pueden administrarse en una composición farmacéutica separada de un compuesto de las realizaciones o pueden incluirse con un compuesto de las realizaciones en una única composición farmacéutica. Los principios activos adicionales pueden administrarse simultáneamente con, antes o después de la administración de un compuesto de las realizaciones.

5 En determinadas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona entre el grupo que consiste en progestinas, corticoesteroides, metoclopramida, cannabinoides, talidomida, melatonina, clenbuterol, esteroides anabólicos, ácidos grasos omega 3, AINE, agentes beta-bloqueantes, agentes moduladores de 5HT, MSRA, ghrelina, hormona de crecimiento, IGF-1, anticuerpo contra miostatina, antagonista del receptor de activina y agentes que
10 inhiben los sistemas renina-angiotensina (tales como inhibidores de la renina, inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de angiotensina).

Kits

15 La presente solicitud también proporciona kits, medicamentos, composiciones y formas de dosificación unitaria para su uso en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

Los kits proporcionados en el presente documento incluyen uno o más recipientes que comprenden una cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento y/u otro agente o agentes, y en algunas realizaciones,
20 comprenden además instrucciones para su uso de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el presente documento. El kit puede comprender además una descripción de la selección del individuo adecuado para el tratamiento. Las instrucciones suministradas en los kits de la invención son normalmente instrucciones escritas en una etiqueta o en un prospecto (por ejemplo, una hoja de papel incluida en el kit), pero las instrucciones legibles por una máquina (por ejemplo, instrucciones en un disco de almacenamiento óptico u magnético) también son aceptables.

25 Por ejemplo, en algunas realizaciones, el kit comprende a) una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la composición está enantioméricamente enriquecida para S-oxprenolol, y b) instrucciones para administrar la composición para el tratamiento del cáncer (tal como cáncer de hígado).

30 Los kits de la invención están en un envase adecuado. Los envases adecuados incluyen, pero sin limitación, viales, botellas, frascos, envases flexibles (por ejemplo, Mylar sellado o bolsas de plástico), y similares. Los kits pueden proporcionar opcionalmente componentes adicionales tales como tampones e información interpretativa. La presente solicitud también proporciona artículos de fabricación, que incluyen viales (tales como viales sellados), botellas,
35 frascos, envases flexibles y similares.

Las instrucciones relacionadas con el uso de las composiciones generalmente incluyen información sobre la dosis, la posología y la vía de administración para el tratamiento previsto. Los recipientes pueden ser dosis unitarias, paquetes a granel (por ejemplo, paquetes de dosis múltiples) o dosis subunitarias. Por ejemplo, pueden proporcionarse kits que
40 contengan dosis suficientes de S-oxprenolol como se desvela en el presente documento para proporcionar un tratamiento eficaz de un individuo durante un período prolongado, tal como cualquiera de una semana, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses o más. Los kits también pueden incluir dosis unitarias múltiples de las composiciones farmacéuticas e instrucciones de uso y empaquetarse en cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias, por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias de formulación de compuestos.

También se proporcionan medicamentos, composiciones y formas de dosificación unitaria útiles para los métodos descritos en el presente documento. Por ejemplo, la presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una
50 composición que comprende S-oxprenolol para tratar el cáncer en un individuo que tiene cáncer. La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una composición que comprende S-oxprenolol para prolongar la supervivencia de un individuo que tiene cáncer. La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una composición que comprende S-oxprenolol para prevenir la pérdida de peso corporal de un individuo que tiene cáncer.

Por ejemplo, la presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una composición que comprende S-oxprenolol para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un individuo que tiene cáncer. La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una composición que comprende S-oxprenolol para la fabricación de un medicamento para prolongar la supervivencia de un individuo que tiene cáncer. La presente divulgación proporciona, en algunas realizaciones, una composición que comprende S-oxprenolol para la fabricación de un
60 medicamento para prevenir la pérdida de peso corporal de un individuo que tiene cáncer.

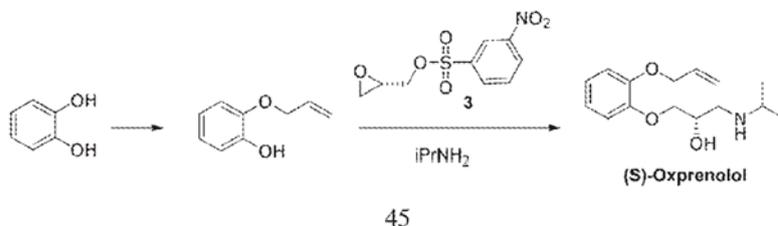
Los expertos en la materia reconocerán que son posibles varias realizaciones dentro del alcance y espíritu de esta invención. La invención se describirá a continuación con mayor detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

65

Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis de S-oxprenolol

5 La síntesis de S-oxprenolol se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1

10

Preparación de 2-(aliloxi)fenol

A una solución de catecol (1) (40,0 g, 0,364 mol) en acetona (160 ml) se le añadió carbonato potásico (50,0 g, 0,363 mol) por partes a temperatura ambiente, durante un periodo de 30 minutos. Después de la adición estaba completa, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añadió bromuro de alilo (31,0 ml, 0,358 mol) durante un periodo de 30 minutos, y la reacción se calentó a 60-70 °C durante 6 horas. La reacción se dejó enfriar, a continuación se añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla se separó. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó para dar 2-(aliloxi)fenol, (2) (46,2 g) como una mezcla 7:3 de material mono y bis alquilado. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,93-6,77 (m, 4H), 6,05 (m, 1H), 5,41 (dd, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,61 (d, 2H). LCMS: Tr 0,70 min, [M+H]⁺ 148,9, 70%.

20

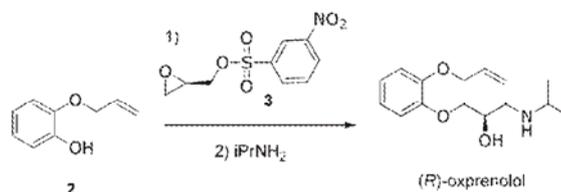
Preparación de S-oxprenolol

Se añadió CsF (22,8 g, 0,150 mol) a una solución de 2-(aliloxi)fenol (7,50 g, 0,050 mol) en DMF (100 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió nosilato de (S)-glicidilo (13,0 g, 0,050 mol) y la reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente, a continuación se añadió gota a gota a ⁱPrNH₂ (97 ml, 1,26 mol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y agua (200 ml) y los sólidos se retiraron por filtración. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml), a continuación salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (5-10 % de MeOH/DCM a continuación 5 % (17 % de NH₃/MeOH) en DCM) dio (S)-oxprenolol (4,67 g, 20 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,92-6,89 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 2H), 5,99 (m, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,87 (s a, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,85 (d, 2H), 3,80 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,48 (s a, 1H), 0,93 (d, 6H). LCMS: Tr 1,78 min, [M+H]⁺ 266,1, 100 %.

35

Ejemplo 2. Síntesis de R-oxprenolol

La síntesis de S-oxprenolol se muestra en el Esquema 2.



40

Esquema 2

Preparación de R-oxprenolol

45

Se añadieron CsF (2,95 g, 19,4 mmol) y K₂CO₃ (17,3 g, 125 mmol) a una solución de 2-(aliloxi)fenol (14,4 g, 96,2 mmol) en DMF (250 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió nosilato de (R)-glicidilo (25,0 g, 96,4 mmol) y la reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Se añadió ⁱPrNH₂ (190 ml, 2,21 mol) en una porción y la reacción se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1,0 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl (2,0 M, 3 x 300 ml). La capa acuosa ajustó su pH a pH 12 con NaOH (2,0 M) y se extrajo en EtOAc (2 x 500 ml). Esto se lavó con 1:1 agua/salmuera

50

(3 x 500 ml), a continuación con salmuera (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El sólido en bruto se trituró a partir de heptanos, se filtró y se secó al vacío a 40 °C durante una noche para dar (R)-oxprenolol (24,5 g, 69%) en forma de un sólido de color pardo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,92-6,89 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 2H), 5,99 (m, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,87 (s a, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,85 (d, 2H), 3,80 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,48 (s a, 1H), 0,93 (d, 6H).
LCMS: Tr 1,79 min, [M+H]⁺ 266.1,99%.

Ejemplo 3. Protocolo de estudio con modelo de hepatoma de Yoshida

10 Se inocularon células AH-130 de hepatoma ascítico de Yoshida (10⁸ células) en ratas Wistar macho de aproximadamente 200 gramos por inyección i.p. Como alternativa, los animales recibieron solo inyección de solución salina (simulación). El día después de la inoculación, los animales se distribuyeron aleatoriamente en diversos grupos y a continuación recibieron tratamiento dos veces al día con placebo o diversas composiciones de ensayo por sonda oral durante un período de hasta 17 días. Los criterios de valoración primarios del estudio incluyeron la evaluación del peso corporal, la composición corporal (con y sin tumor) y la supervivencia. La composición corporal se supervisó por RMN. Se usó ecocardiografía en casos para supervisar el estado del corazón. El peso del órgano se evaluó al final del estudio (o después de la muerte) como criterio de valoración secundario. Además, también se evaluaron la actividad locomotora y la ingesta de alimento. La figura 1 proporciona un diagrama que muestra el estudio de diseño. R y S-oxprenolol fueron fabricados a pedido por Peakdale Molecular, Peakdale Science Park, Sheffield Road, Chapel-en-le-Frith, High Peak SK23 0PG, R. U.

Ejemplo 4. Efecto de S-Oxprenolol o R-Oxprenolol sobre la supervivencia

25 Para estudiar el efecto de S-oxprenolol y R-oxprenolol sobre la supervivencia, se supervisó la supervivencia a lo largo del tiempo. La figura 2 muestra el porcentaje de supervivencia de ratas a las que se administró S-oxprenolol o R-oxprenolol a dosis de 25 mg/kg/día o 50 mg/kg/día. Como se muestra en la figura 2, las ratas que recibieron S-oxprenolol tuvieron una supervivencia más prolongada que las del grupo de placebo o las que recibieron R-oxprenolol. Las ratas que recibieron R-oxprenolol no mostraron una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia respecto a las del grupo de placebo.

30 La figura 3 muestra el porcentaje de supervivencia de ratas a las que se administró S-oxprenolol o una mezcla racémica de oxprenolol a dosis de 20 mg/kg/día y 40 mg/kg/día respectivamente. Dado que la mezcla racémica contiene un 50 % de S-oxprenolol y un 50 % de R-oxprenolol, la cantidad eficaz de S-oxprenolol en cada composición fue la misma. Como se muestra en la figura 3, las ratas que recibieron S-oxprenolol tuvieron una supervivencia más prolongada que las que recibieron la mezcla racémica, aunque la cantidad eficaz de S-oxprenolol en cada composición fue la misma.

40 La figura 4 muestra el porcentaje de supervivencia de ratas a las que se administró S-oxprenolol a dosis de 12,5, 25, 50, 70 o 100 mg/kg/día. Un grupo de control recibió S-pindolol a su dosis preferida de 3 mg/kg/día. La figura 5 muestra adicionalmente el porcentaje de supervivencia de ratas a las que se administró S-oxprenolol a dosis de 5, 12,5, 25 o 50 mg/kg/día. Como se muestra en las figuras 4 y 5, 50 mg/kg/día de S-oxprenolol tuvieron el mejor efecto sobre la supervivencia entre todas las dosis ensayadas. Además, como se muestra en la figura 4, el S-oxprenolol fue significativamente superior al placebo o al S-pindolol a su dosis preferida.

45 La figura 6 muestra el porcentaje de supervivencia de ratas a las que se administró R-oxprenolol a dosis de 5, 12,5, 25 o 50 mg/kg/día. Como se muestra en la figura 6, no se observó ningún beneficio de supervivencia estadísticamente significativo respecto al placebo en ratas a las que se administró R-oxprenolol.

Ejemplo 5. Efecto de S-Oxprenolol o R-Oxprenolol sobre el peso corporal

50 Para estudiar el efecto de los compuestos de ensayo sobre el peso corporal, se supervisó el peso corporal a lo largo del tiempo. El peso corporal de simulación fue 71,6±1,8 g.

55 La figura 7 muestra el cambio de peso corporal (en gramos) en ratas a las que se administró S-oxprenolol o R-oxprenolol a dosis de 5, 12,5, 25 o 50 mg/kg/día. Como se muestra en la figura 7, las ratas que recibieron S-oxprenolol tuvieron una pérdida de peso corporal menor que las del grupo de placebo y a las que se administró R-oxprenolol.

60 La figura 8 muestra el cambio de peso corporal (en gramos) de poblaciones de rata a las que se administró S-oxprenolol o una mezcla racémica de oxprenolol a dosis de 20 mg/kg/día y 40 mg/kg/día respectivamente. Dado que la mezcla racémica contiene un 50 % de S-oxprenolol y un 50 % de R-oxprenolol, la cantidad eficaz de S-oxprenolol en cada composición fue la misma. Como se muestra en la figura 8, las ratas que recibieron S-oxprenolol tuvieron una menor pérdida de peso corporal que las que recibieron la mezcla racémica, aunque la cantidad eficaz de S-oxprenolol en cada composición fue la misma.

65 La figura 9 muestra el cambio de peso corporal (en gramos) de ratas a las que se administró S-oxprenolol a dosis de 12,5, 25, 50, 70 o 100 mg/kg/día. Como se muestra en la figura 9, las ratas que recibieron 50 mg/kg/día o 100 mg/kg/día

del S-oxprenolol tuvieron la menor pérdida de peso corporal.

Ejemplo 6. Efectos de S-Oxprenolol o R-Oxprenolol sobre la conservación de la masa corporal magra

5 Para estudiar el efecto de los compuestos de ensayo sobre la masa corporal magra, la masa magra se determinó al final del estudio. La masa corporal magra de simulación fue $48,6 \pm 1,5$ gramos.

10 La figura 10 muestra el cambio de masa corporal magra (en gramos) de ratas a las que se administró S-oxprenolol o R-oxprenolol a dosis de 5, 12,5, 25 o 50 mg/kg/día. Como se muestra en la figura 10, las ratas que recibieron S-oxprenolol a dosis de 12,5 mg/kg/día o superiores tuvieron menos cambios de la masa corporal magra que las que recibieron R-oxprenolol.

15 La figura 11A muestra el cambio de masa corporal magra (en gramos) de ratas a las que se administró S-oxprenolol o una mezcla racémica de oxprenolol a dosis de 20 mg/kg/día y 40 mg/kg/día respectivamente. Dado que la mezcla racémica contiene un 50 % de S-oxprenolol y un 50 % de R-oxprenolol, la cantidad eficaz de S-oxprenolol en cada composición fue la misma. Como se muestra en la figura 11A, las ratas que recibieron S-oxprenolol tuvieron un menor cambio de peso corporal magro que las que recibieron la mezcla racémica, aunque la cantidad eficaz de S-oxprenolol en cada composición fue la misma.

20 Para tener en cuenta el hecho de que se observa una mayor pérdida de masa corporal magra en ratas que viven más tiempo, los resultados en la figura 11A se muestran adicionalmente en la figura 11B en términos de masa corporal magra/días con vida. Como se muestra en la figura 11B, incluso después de tener en cuenta los días con vida, las ratas que recibieron S-oxprenolol tuvieron un menor cambio de masa corporal magra que las que recibieron la mezcla racémica.

25 La figura 12A muestra el cambio de masa corporal magra (en gramos) de ratas a las que se administró S-oxprenolol a dosis de 12,5, 25, 50, 70 o 100 mg/kg/día. Un grupo de control recibió S-pindolol a su dosis preferida de 3 mg/kg/día. Como se muestra en la figura 12A, las ratas que recibieron 100 mg/kg/día de S-oxprenolol tuvieron el menor cambio de masa corporal magra en comparación con las ratas que recibieron otras dosis de S-oxprenolol. Para tener en cuenta el hecho de que se observa una mayor pérdida de masa corporal magra en ratas que viven más tiempo, los resultados en la figura 12A se muestran adicionalmente en la figura 12B en términos de masa corporal magra/días con vida. Como se muestra en la figura 12B, las ratas que recibieron 100 mg/kg/día de S-oxprenolol tuvieron el menor cambio de masa corporal magra/días con vida en comparación con las ratas que recibieron otras dosis de S-oxprenolol.

35 **Ejemplo 7. Efectos de S-oxprenolol y de R-oxprenolol sobre la atrofia del músculo esquelético y el peso del corazón**

Para estudiar el efecto de los compuestos de ensayo sobre la atrofia del músculo esquelético y el peso del corazón, la masa del músculo esquelético y el peso del corazón se determinaron al final del estudio.

40 Las figuras 13A-13D muestran la masa de diversos tipos de músculo esquelético (en gramos/100 gramos de músculo magro) de poblaciones de ratas a las que se administró S-oxprenolol o R-oxprenolol a dosis de 5, 12,5, 25 o 50 mg/kg/día. La figura 13A muestra los resultados para el músculo gastrocnemio. La figura 13B muestra los resultados para el músculo tibial anterior. La figura 13C muestra los resultados para el músculo sóleo. La figura 13D muestra los resultados para el músculo extensor largo de los dedos (ELD). Las figuras 13A-13D muestran que el S-oxprenolol reduce la atrofia progresiva de los músculos de las extremidades posteriores individuales independientemente de su composición de fibras musculares de contracción lenta y rápida (tipo de fibra mixta: gastrocnemio y tibial; tipo de fibra lenta: sóleo; tipo de fibra rápida: ELD). El R-oxprenolol no tiene este efecto protector. Una mayor masa muscular se asocia con una mejor función muscular.

50 **Ejemplo 8. Efectos de S-Oxprenolol o R-Oxprenolol sobre la conservación de la masa grasa**

Para estudiar el efecto de los compuestos de ensayo sobre la masa grasa, la masa grasa se determinó al final del estudio.

55 La figura 14 muestra el cambio de masa grasa (en gramos) de ratas a las que se administró S-oxprenolol o R-oxprenolol a dosis de 5, 12,5, 25 o 50 mg/kg/día. Como se muestra en la figura 14, las ratas que recibieron S-oxprenolol a 12,5 mg/kg/ día o más tuvieron menos pérdida de masa grasa que las del grupo de placebo o las que recibieron R-oxprenolol.

60 La figura 15A muestra el peso de tejido adiposo blanco (TAB) (en gramos) de ratas a las que se administró S-oxprenolol o R-oxprenolol a dosis de 5, 12,5, 25 o 50 mg/kg/día. Como se muestra en la figura 15A, el S-oxprenolol tenía mejores efectos en la reducción de la consunción de grasa que el R-oxprenolol.

65 La figura 15B muestra el cambio de peso de tejido adiposo pardo (TAP) (en gramos) de ratas a las que se administró S-oxprenolol o R-oxprenolol a dosis de 5, 12,5, 25 o 50 mg/kg/día. Como se muestra en la figura 15B, ambos

enantiómeros de oxprenolol protegen la masa de TAP y, por lo tanto, las ratas tratadas mantuvieron un mejor control de la termogénesis.

La figura 16A muestra el cambio de peso de tejido adiposo blanco (TAB) (en gramos) de ratas a las que se administró S-oxprenolol o una mezcla racémica de oxprenolol a dosis de 20 mg/kg/día o 40 mg/kg/día respectivamente. Dado que la mezcla racémica contiene un 50 % de S-oxprenolol y un 50 % de R-oxprenolol, la cantidad eficaz de S-oxprenolol en cada composición fue la misma. Como se muestra en la figura 16A, las ratas que recibieron S-oxprenolol tuvieron un mejor efecto en la conservación del tejido adiposo blanco que las que recibieron la mezcla racémica, incluso aunque la cantidad eficaz de S-oxprenolol en cada composición fue la misma.

La figura 16B muestra el peso de tejido adiposo pardo (TAP) (en gramos) de ratas a las que se administró S-oxprenolol o una mezcla racémica de oxprenolol a dosis de 20 mg/kg/día y 40 mg/kg/día respectivamente. Dado que la mezcla racémica contiene un 50 % de S-oxprenolol y un 50 % de R-oxprenolol, la cantidad eficaz de S-oxprenolol en cada composición fue la misma. Como se muestra en la figura 16B, las ratas que recibieron S-oxprenolol tuvieron un mejor efecto en la conservación del tejido adiposo pardo que las que recibieron la mezcla racémica, incluso aunque la cantidad eficaz de S-oxprenolol en cada composición fue la misma.

Ejemplo 9. Efecto de S-Oxprenolol o R-Oxprenolol sobre la calidad de vida

Para estudiar el efecto de los compuestos de ensayo sobre la calidad de vida, los parámetros de calidad de vida, tales como la ingesta de alimento y la actividad locomotora, se evaluaron el día 11.

La figura 17 muestra la ingesta de alimento de ratas a las que se administró S-oxprenolol o R-oxprenolol a dosis de 5 mg/kg/día o 25 mg/kg/día. Como se muestra en la figura 17, las ratas que recibieron S-oxprenolol o R-oxprenolol tuvieron mayor ingesta de alimento que las del grupo de placebo. Las ratas que recibieron 25 mg/kg/día de S-oxprenolol tuvieron una mayor ingesta de alimento que las que recibieron la misma cantidad de R-oxprenolol.

La figura 18 muestra la actividad locomotora de ratas a las que se administró S-oxprenolol o R-oxprenolol a dosis de 5 mg/kg/día o 25 mg/kg/día. Como se muestra en la figura 18, las ratas que recibieron S-oxprenolol o R-oxprenolol tuvieron mayor actividad locomotora que las del grupo de placebo. Las ratas que recibieron 25 mg/kg/día de S-oxprenolol tuvieron una mayor actividad locomotora que las que recibieron la misma cantidad de R-oxprenolol.

Ejemplo 10. Efecto de S-Oxprenolol o R-Oxprenolol sobre el crecimiento tumoral

Para estudiar el efecto de los compuestos de ensayo sobre el crecimiento tumoral, el crecimiento tumoral se evaluó al final del estudio.

La figura 19A muestra el volumen tumoral (en ml) de ratas a las que se administró S-oxprenolol o R-oxprenolol a dosis de 5, 12,5, 25 o 50 mg/kg/día. La figura 19B muestra el número total de células en un tumor de ratas a las que se administró S-oxprenolol o R-oxprenolol a dosis de 5, 12,5, 25 o 50 mg/kg/día. Como se muestra en las figuras 19A y 19B, las ratas que recibieron S-oxprenolol o R-oxprenolol no tuvieron ningún efecto significativo sobre el crecimiento tumoral en comparación con las del grupo de placebo.

El efecto de los compuestos de ensayo sobre el crecimiento tumoral también se evaluó en un experimento *in vitro* con diversas células tumorales, concretamente, Kelly (neuroblastoma), Hela-93 (carcinoma del cuello uterino) y B16V (melanoma). El crecimiento celular se evaluó mediante la incorporación de BrdU (a la izquierda de la figura 20) y el ensayo XTT (a la derecha de la figura 20). Se usó doxorubicina como control positivo. Como se muestra en la figura 20, ni S-oxprenolol ni R-oxprenolol mostraron ningún efecto inhibitorio sobre la proliferación de células tumorales.

Ejemplo 11. Efectos de la mezcla racémica de S-oxprenolol y R-oxprenolol

Los compuestos de ensayo como mezclas de enantiómeros en determinados porcentajes se ensayaron en una población de ratas.

Para estudiar el efecto de los compuestos de ensayo como mezclas de enantiómeros sobre el peso corporal, se supervisó el peso corporal a lo largo del tiempo. La figura 21 muestra el cambio de peso corporal (en gramos) de poblaciones de ratas a las que se administró un 75 % de S-oxprenolol/un 25 % de R-oxprenolol a dosis de 40 mg/kg/día; un 90 % de S-oxprenolol/un 10 % de R-oxprenolol a dosis de 40 mg/kg/día; o placebo. Como se muestra en la figura 21, las ratas que recibieron un 75 % de S-oxprenolol/un 25 % de R-oxprenolol o un 90 % de S-oxprenolol/un 10 % de R-oxprenolol tuvieron menos pérdida de peso corporal que las que recibieron el placebo.

Para estudiar el efecto de los compuestos de ensayo como mezclas de enantiómeros sobre la masa corporal magra, la masa magra se determinó al final del estudio. La figura 22A muestra el cambio de masa corporal magra (en gramos) de ratas a las que se administró un 75 % de S-oxprenolol/un 25 % de R-oxprenolol a dosis de 40 mg/kg/día; un 90 % de S-oxprenolol/un 10 % de R-oxprenolol a dosis de 40 mg/kg/día; o placebo. Como se muestra en la figura 22A, las ratas que recibieron un 75 % de S-oxprenolol/un 25 % de R-oxprenolol o un 90 % de S-oxprenolol/un 10 % de R-

oxprenolol tuvieron menos cambio de masa corporal magra que las que recibieron el placebo.

5 Para estudiar el efecto de los compuestos de ensayo como mezclas de enantiómeros sobre la masa grasa, la masa grasa se determinó al final del estudio. La figura 22B muestra el cambio de masa grasa (en gramos) de ratas a las que se administró un 75 % de S-oxprenolol/un 25 % de R-oxprenolol a dosis de 40 mg/kg/día; un 90 % de S-oxprenolol/un 10 % de R-oxprenolol a dosis de 40 mg/kg/día; o placebo. Como se muestra en la figura 22B, las ratas que recibieron un 75 % de S-oxprenolol/un 25 % de R-oxprenolol o un 90 % de S-oxprenolol/un 10 % de R-oxprenolol tuvieron menos pérdida de masa grasa que las que recibieron el placebo.

10 Para estudiar el efecto de los compuestos de ensayo como mezclas de enantiómeros sobre el peso del corazón, el peso del corazón se determinó al final del estudio. La figura 23 muestra la masa cardíaca (en miligramos) de poblaciones de ratas a las que se administró un 75 % de S-oxprenolol/un 25 % de R-oxprenolol a dosis de 40 mg/kg/día; un 90 % de S-oxprenolol/un 10 % de R-oxprenolol a dosis de 40 mg/kg/día; o placebo. Como se muestra en la figura 23, las ratas que recibieron un 75 % de S-oxprenolol/un 25 % de R-oxprenolol o un 90 % de S-oxprenolol/un 15 10 % de R-oxprenolol tuvieron más masa cardíaca que las que recibieron el placebo. Una mayor masa muscular se asocia con una mejor función muscular.

20 Para estudiar el efecto de los compuestos de ensayo como mezclas de enantiómeros sobre la masa grasa, la masa grasa se determinó al final del estudio. La figura 24 muestra el peso de tejido adiposo pardo (TAP) (en gramos) de ratas a las que se administró un 75 % de S-oxprenolol/un 25 % de R-oxprenolol a dosis de 40 mg/kg/día; un 90 % de S-oxprenolol/un 10 % de R-oxprenolol a dosis de 40 mg/kg/día; o placebo. Como se muestra en la figura 24, las ratas que recibieron un 75 % de S-oxprenolol/un 25 % de R-oxprenolol o un 90 % de S-oxprenolol/un 10 % de R-oxprenolol tuvieron más tejido adiposo pardo y mantuvieron un mejor control de la termogénesis que las que recibieron placebo.

25 Para estudiar el efecto de los compuestos de ensayo como mezclas de enantiómeros sobre la atrofia del músculo esquelético, la masa de músculo esquelético se determinó al final del estudio. La figura 25 muestra la masa de músculo tibial anterior (en miligramos) de poblaciones de ratas a las que se administró un 75 % de S-oxprenolol/un 25 % de R-oxprenolol a dosis de 40 mg/kg/día; un 90 % de S-oxprenolol/ un 10 % de R-oxprenolol a dosis de 40 mg/kg/día; o placebo. Una mayor masa muscular se asocia con una mejor función muscular.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer de hígado, en la que la composición comprende un exceso enantiomérico de S-oxprenolol.
2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición se administra a un individuo que no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa.
- 10 3. Una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer, de modo que se prolongue la supervivencia, se prevenga la pérdida de peso corporal, se mejore la calidad de vida y/o se prevenga y se trate la atrofia muscular progresiva, en la que la composición comprende un exceso enantiomérico de S-oxprenolol.
- 15 4. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la composición se administra a un individuo que no tiene ningún síntoma de caquexia cancerosa.
- 20 5. Una composición que comprende oxprenolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de caquexia cancerosa, en la que la composición comprende un exceso enantiomérico de S-oxprenolol.
6. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en la que el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de cerebro, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer colorrectal y cáncer de cabeza y cuello.
- 25 7. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición comprende un exceso enantiomérico de al menos un 10 % de S-oxprenolol.
8. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el cáncer es un cáncer en fase inicial.
- 30 9. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el cáncer es un cáncer en fase avanzada.
10. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la composición se administra por vía oral.
- 35 11. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el S-oxprenolol se administra en una cantidad de 80 a 160 mg diariamente.
- 40 12. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la composición se administra diariamente o dos veces al día.

Figura 1

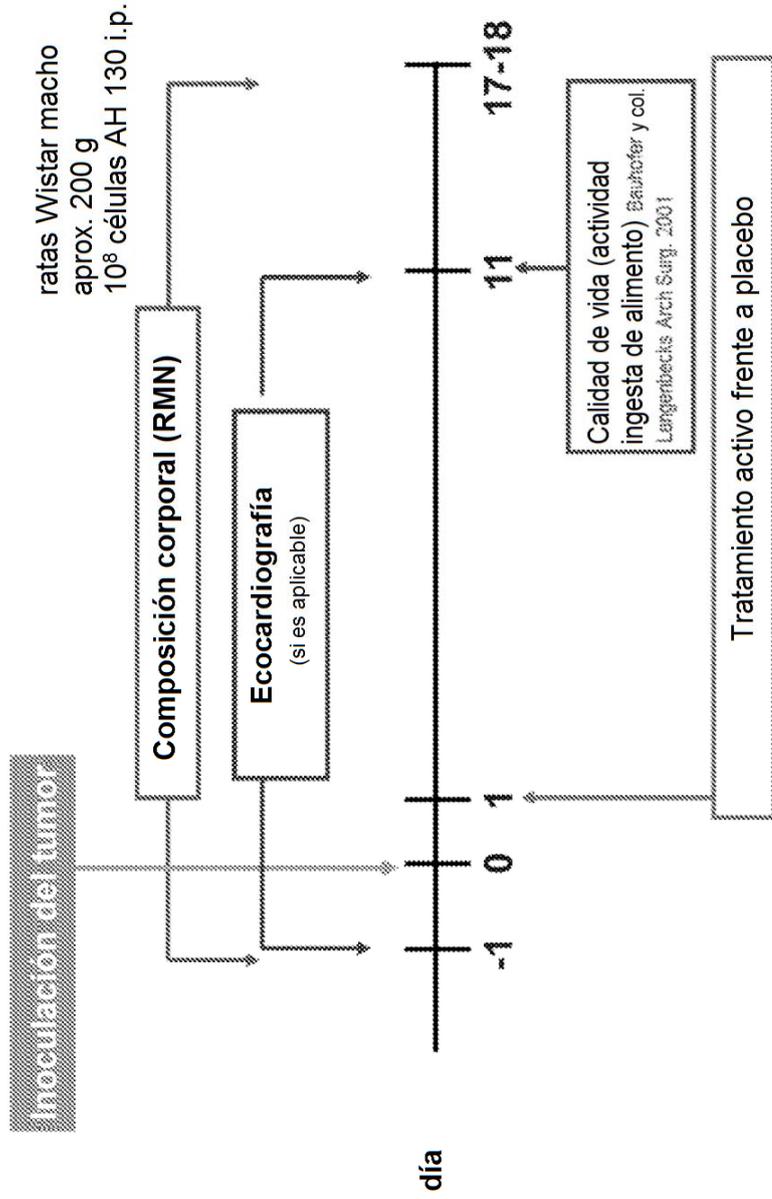


Figura 2

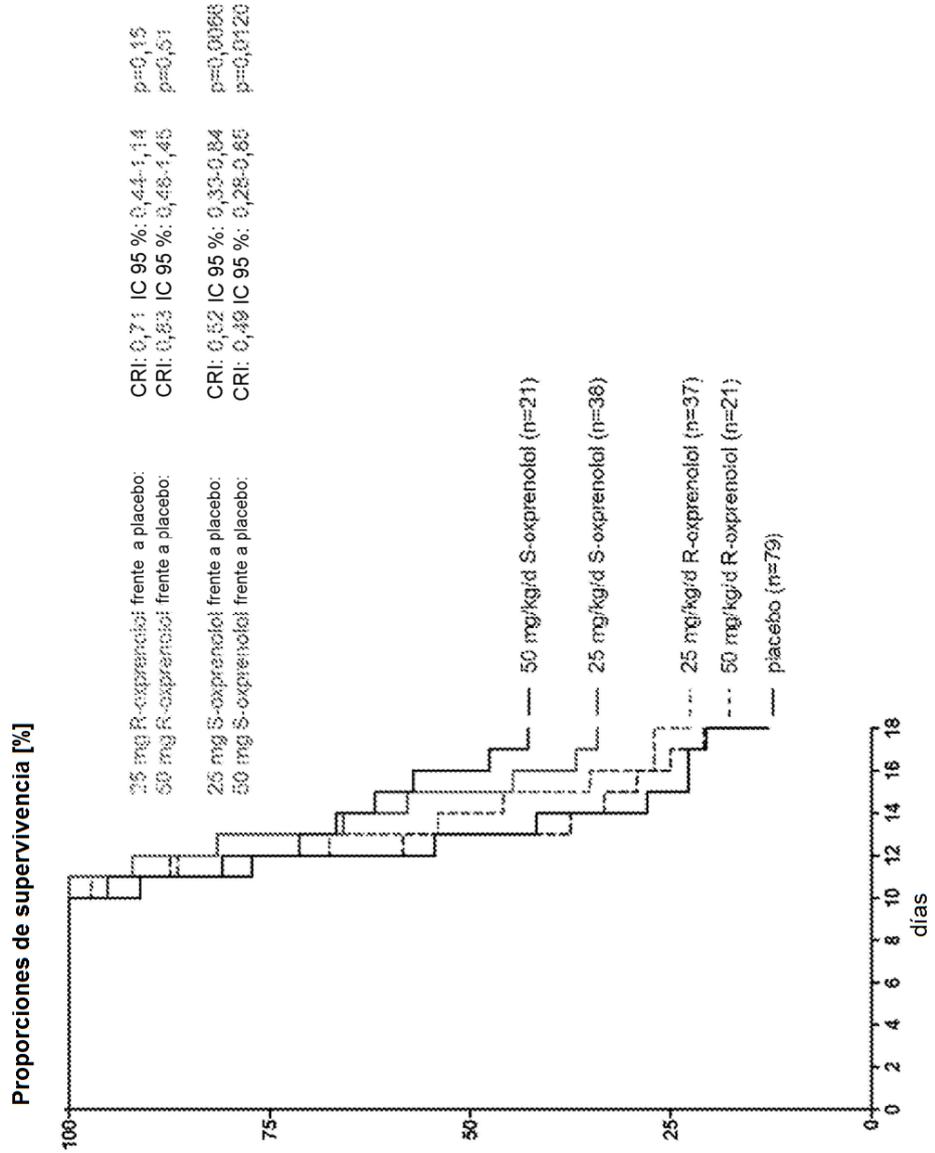
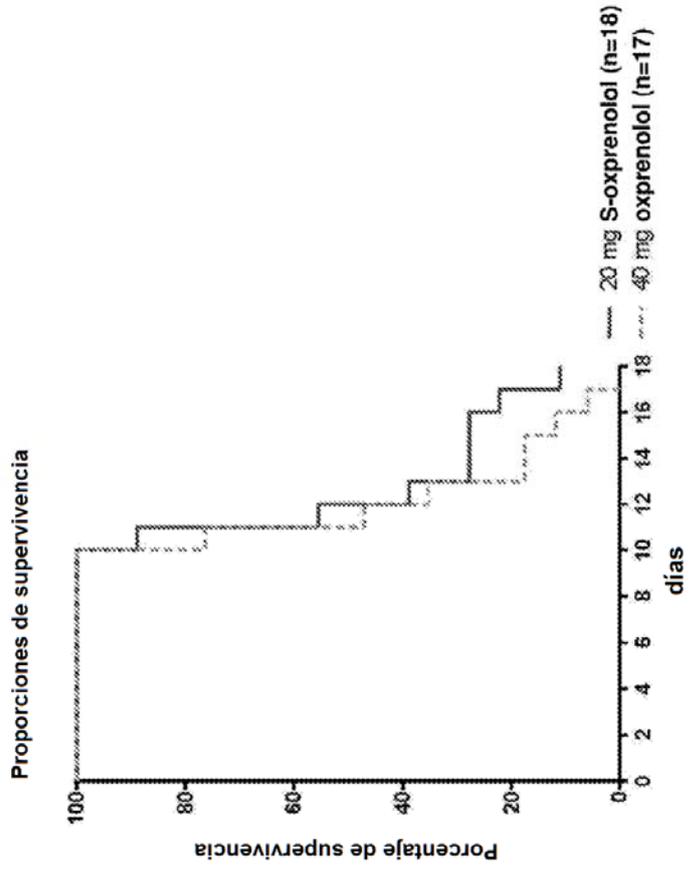


Figura 3



20 mg S-oxprenolol frente a 40 mg oxprenolol:

CRI: 0,58

Figura 4

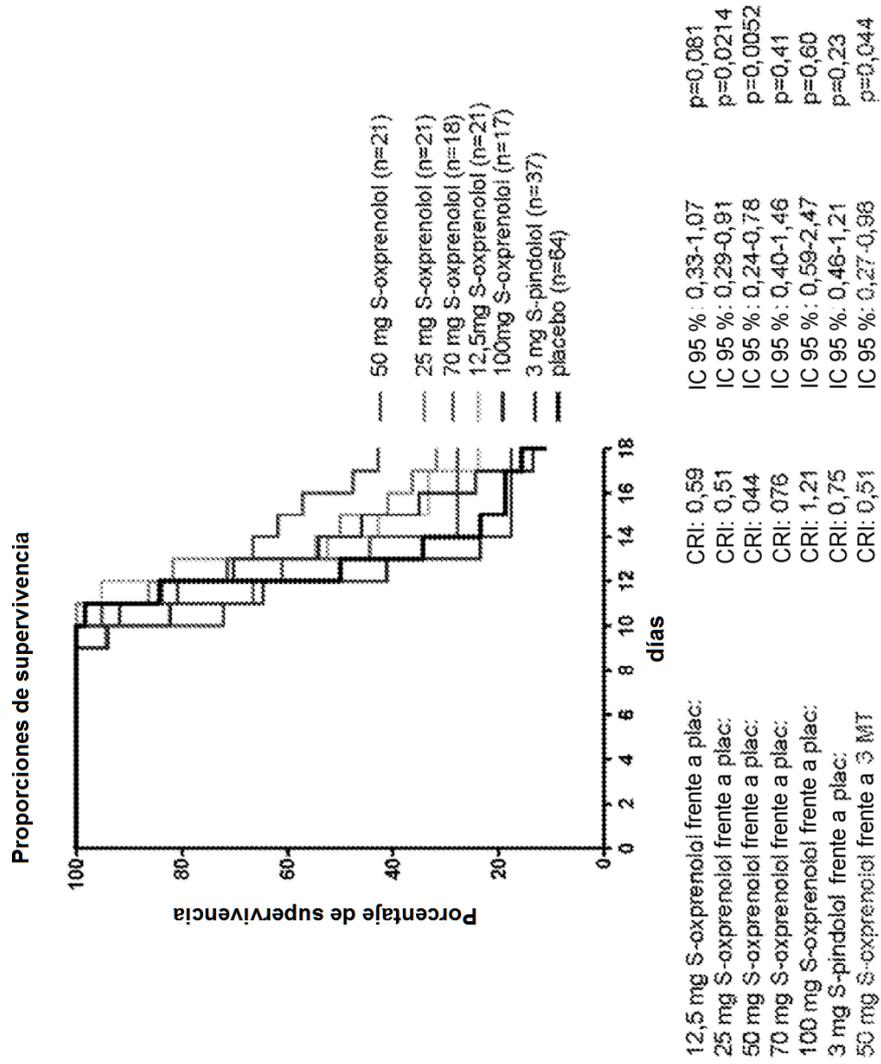


Figura 5

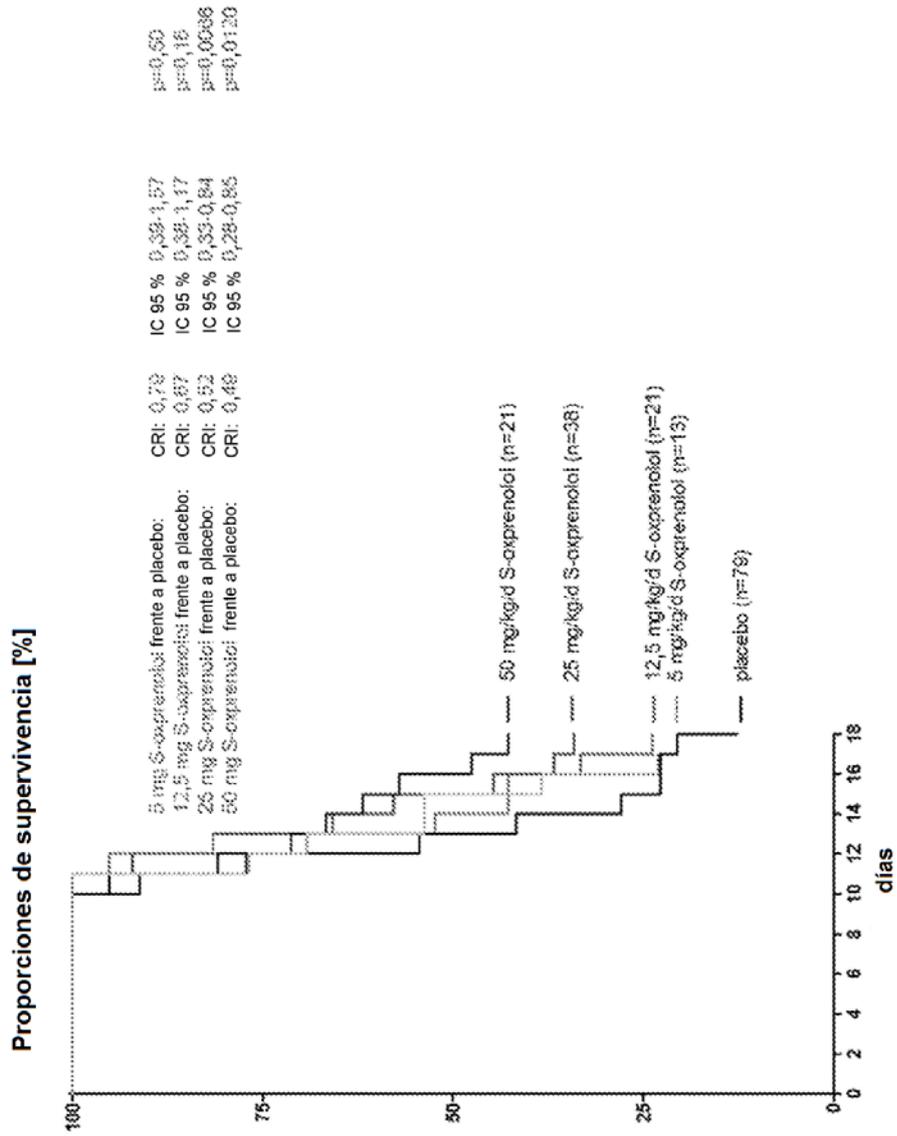


Figura 6

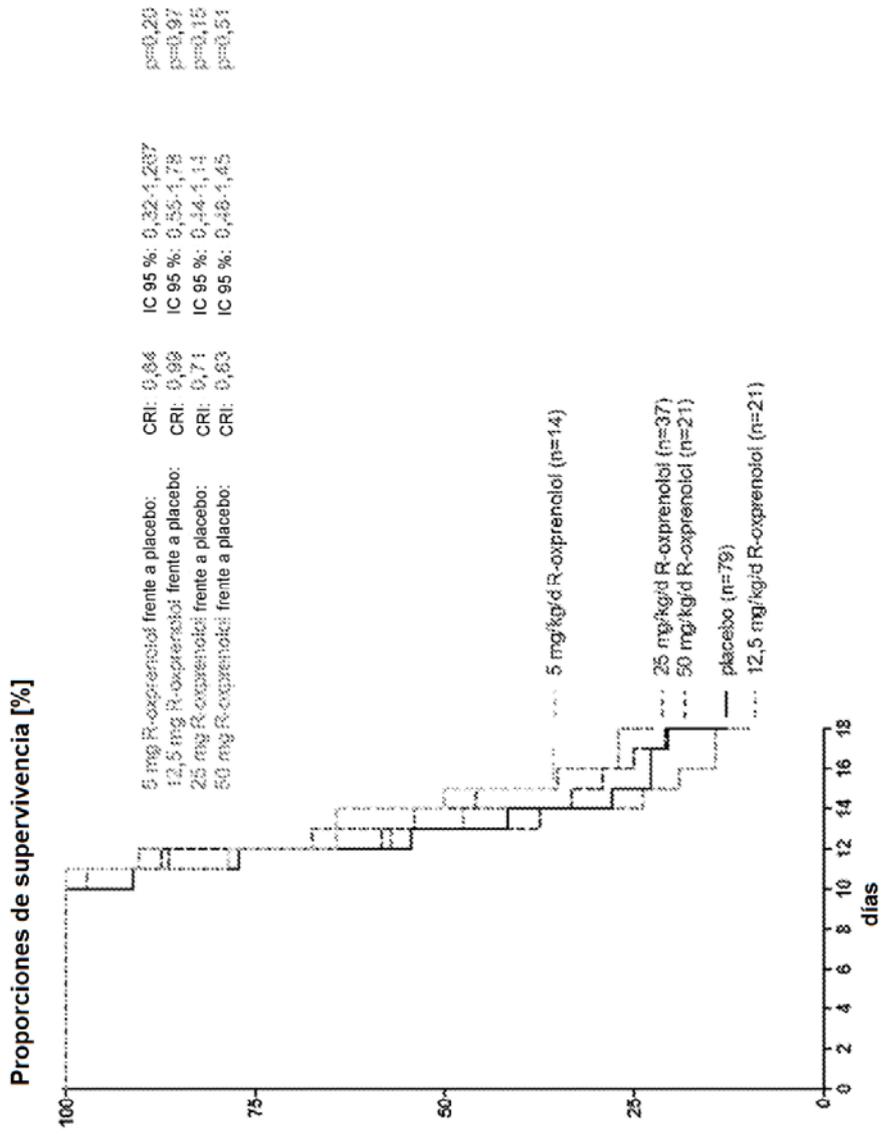


Figura 7

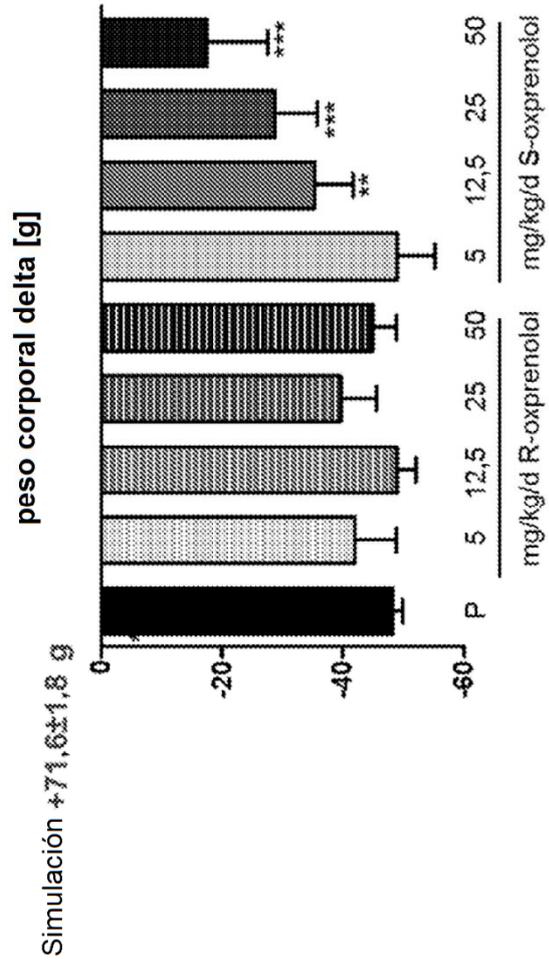


Figura 8

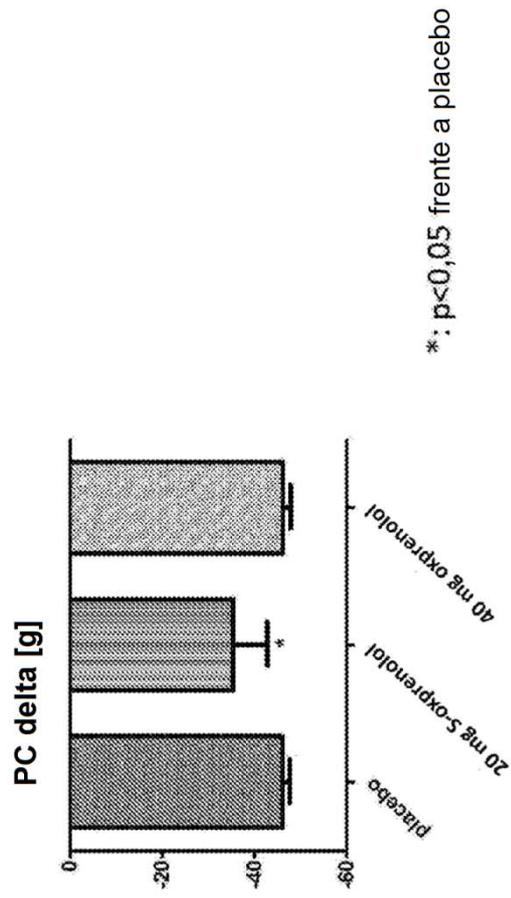


Figura 9

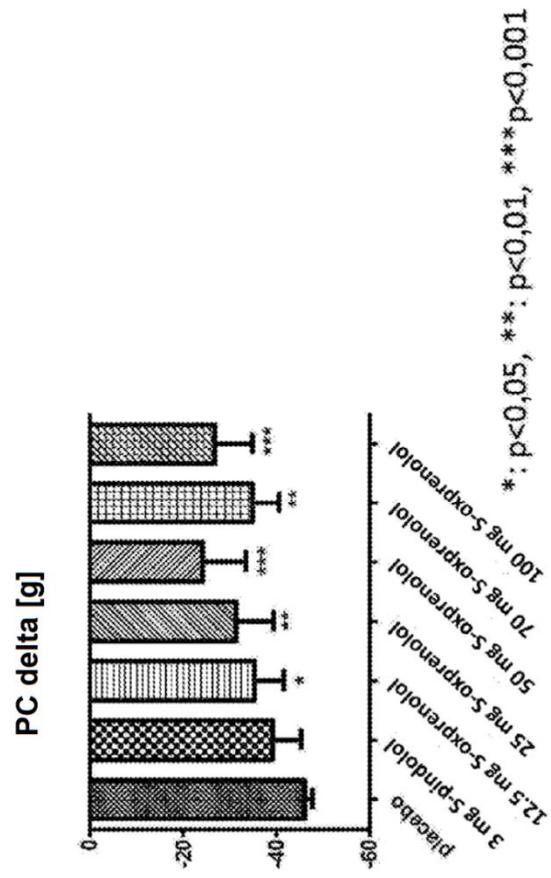


Figura 10

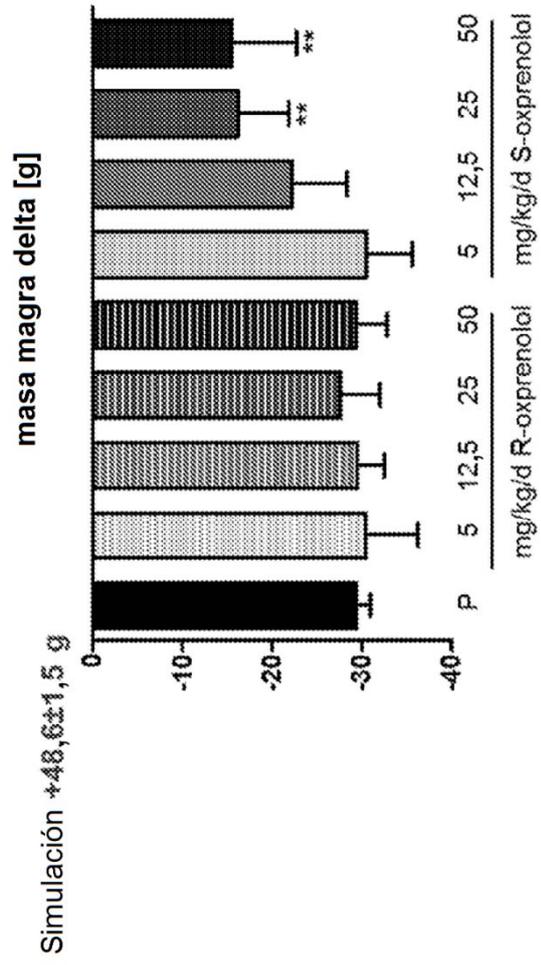


Figura 11

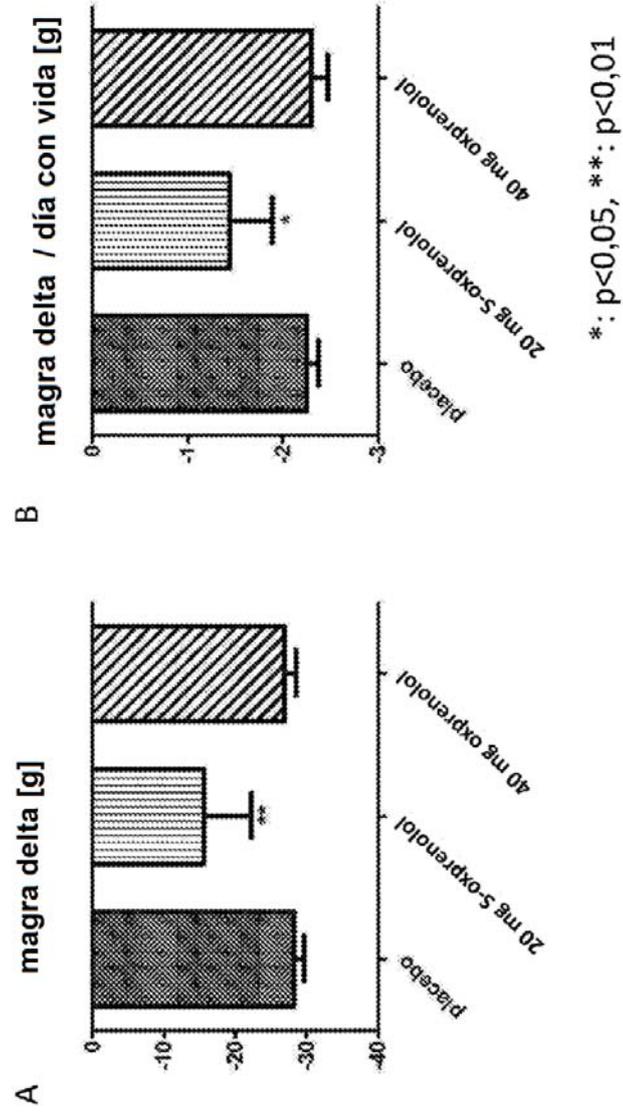
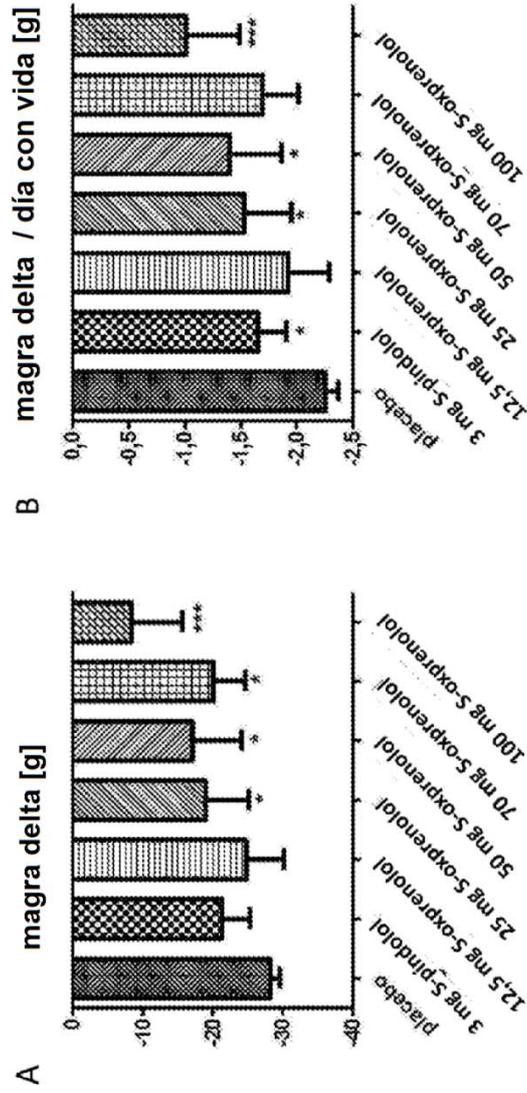


Figura 12



*: p<0,05, **: p<0,01, ***p<0,001 frente a placebo.

Figura 13

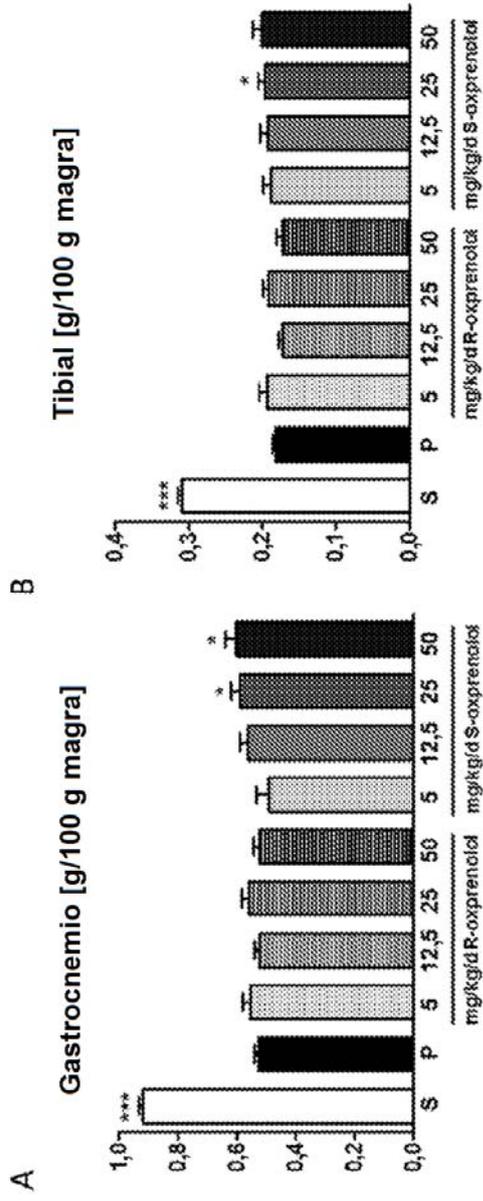


Figura 13

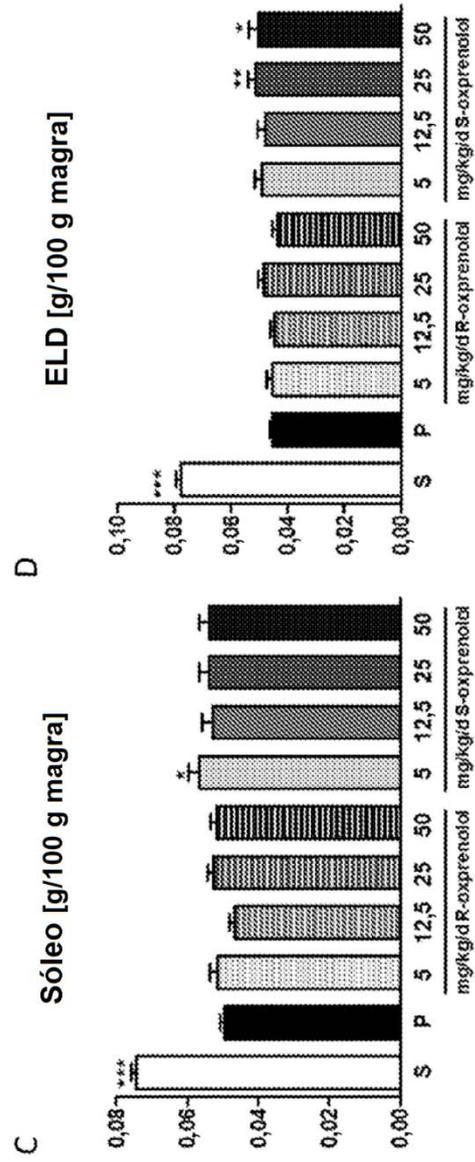


Figura 14

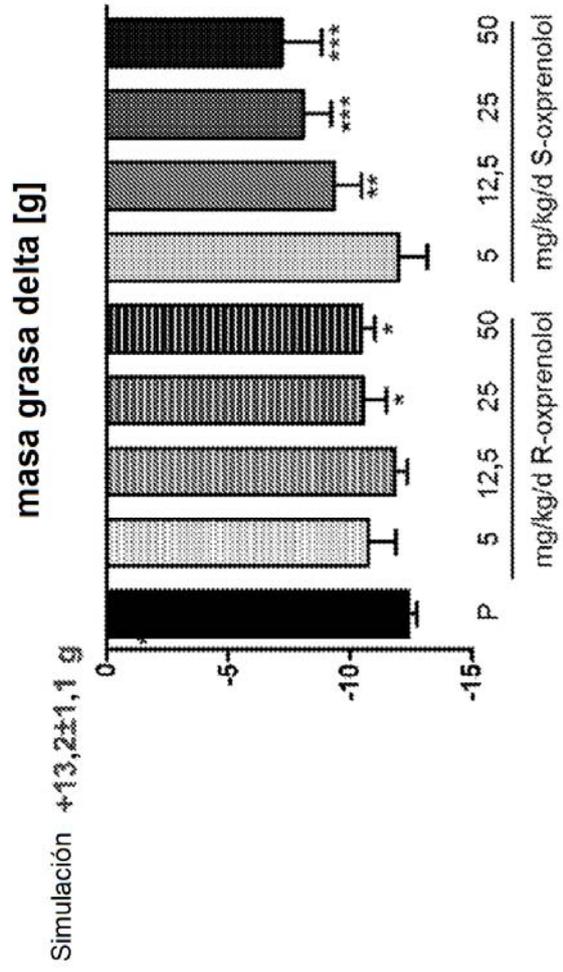


Figura 15

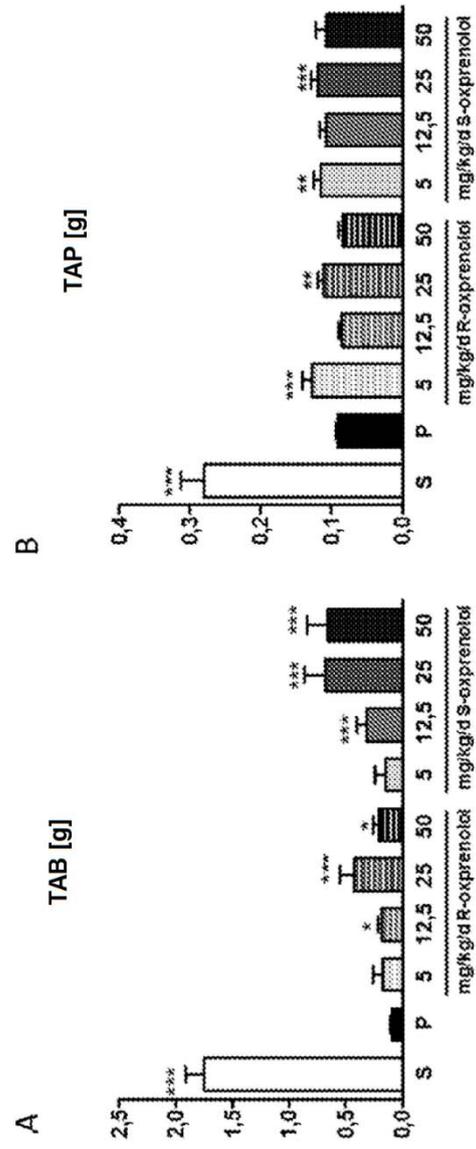
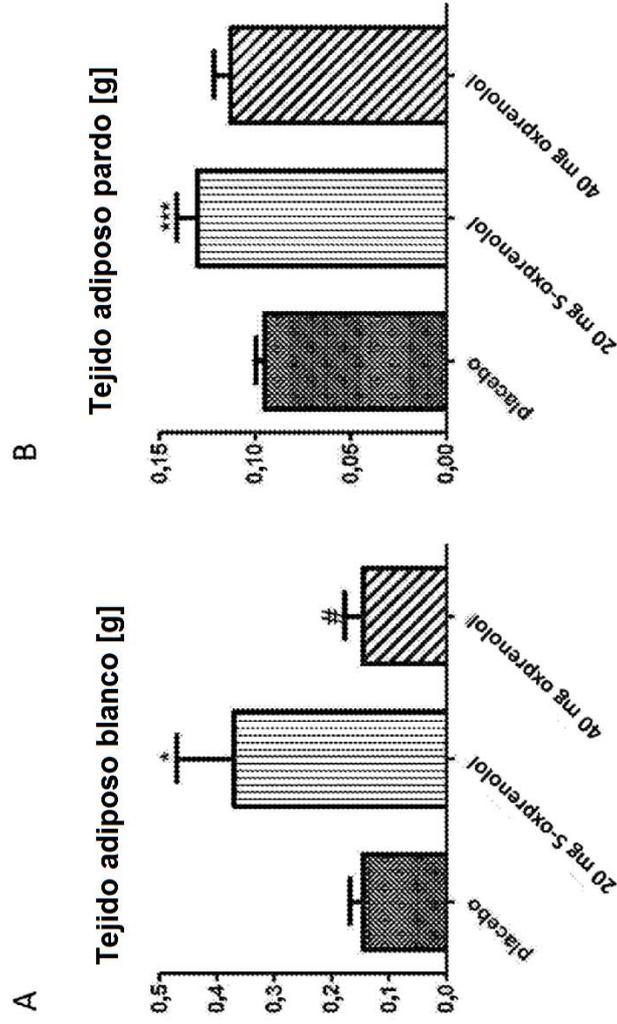


Figura 16



*: $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ frente a placebo
#: $p < 0,05$ frente a 20 mg S-oxprenolol

Figura 17

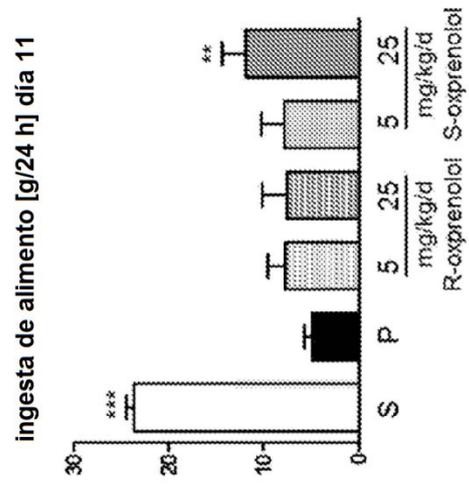


Figura 18

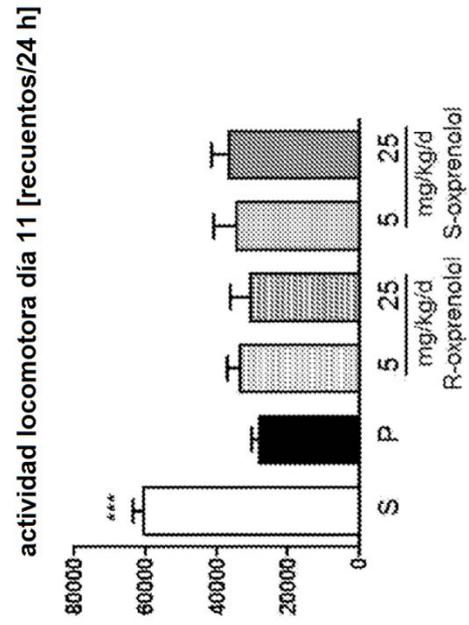


Figura 19

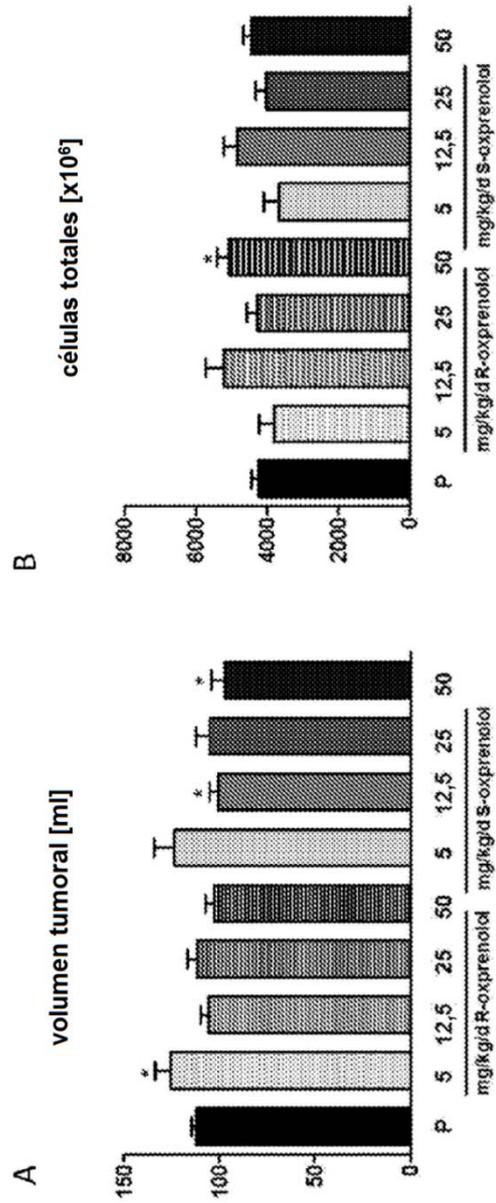
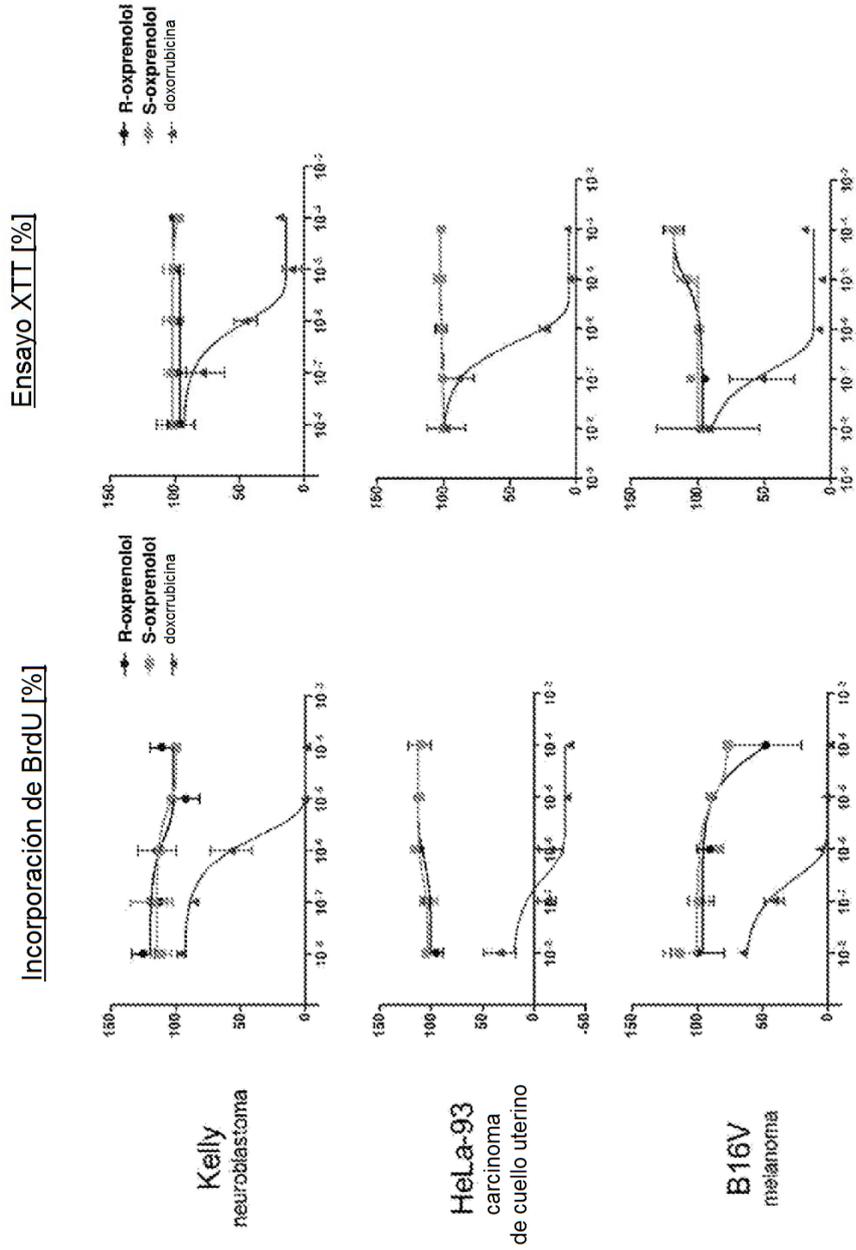


Figura 20



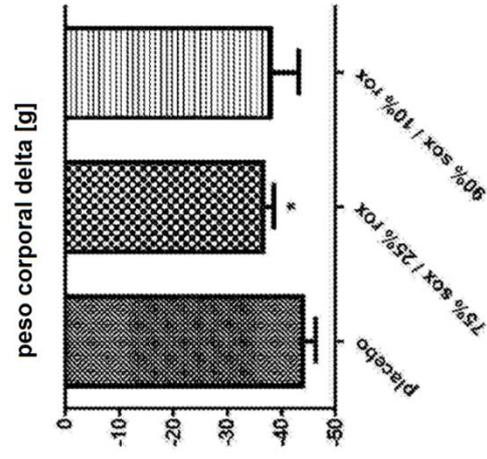
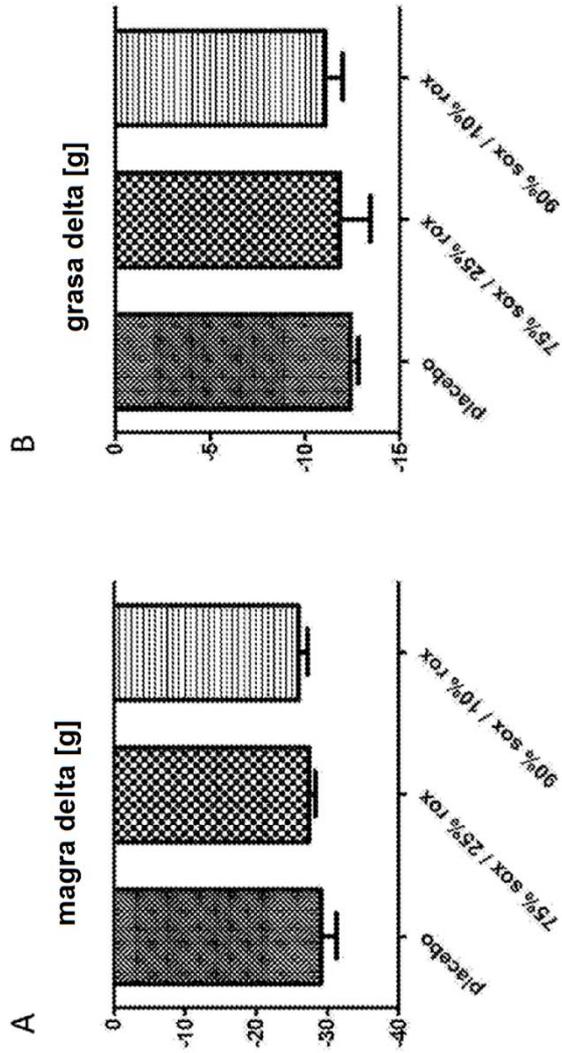


Figura 21

Figura 22



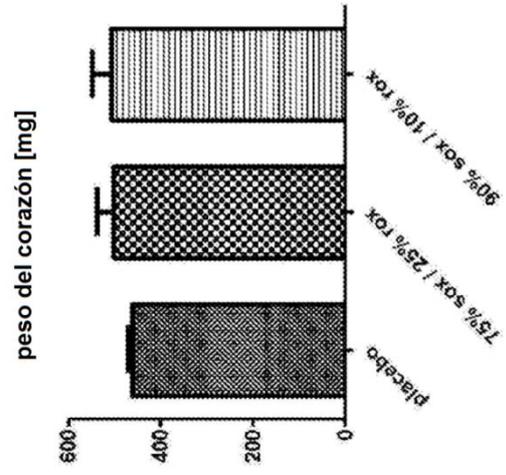


Figura 23

Figura 24

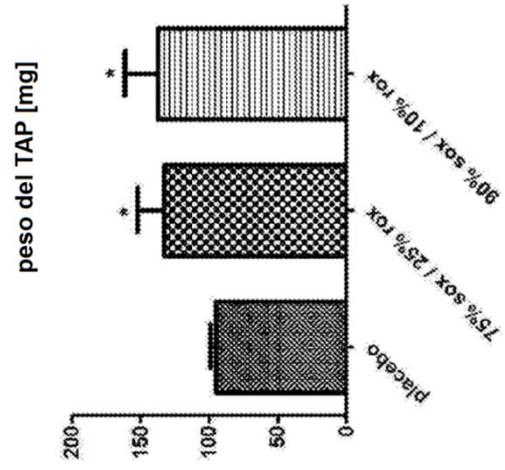


Figura 25

