

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 983**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2007 PCT/US2007/004001**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.08.2007 WO07097989**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2007 E 07750813 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2063881**

54 Título: **Composición y procedimiento para la administración segura y eficaz de halopiruvato para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

16.02.2006 US 773653 P

14.02.2007 US 706868

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

28.01.2020

73 Titular/es:

**KODISCOVERY, LLC (100.0%)
801 W. Baltimore Street, Suite 502 E & F
Baltimore, MD 21201, US**

72 Inventor/es:

KO, YOUNG HEE

74 Agente/Representante:

ARPE FERNÁNDEZ, Manuel

ES 2 738 983 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

Composición y procedimiento para la administración segura y eficaz de halopiruvato para el tratamiento del cáncer

5 CAMPO DE LA REVELACIÓN

[0001] Se revelan composiciones para uso en el tratamiento con halopiruvato de diversos tipos de cáncer. Por tanto la presente invención implica los campos de química, farmacología y biología.

10 ANTECEDENTES DE LA REVELACIÓN

[0002] Tal vez ninguna otra palabra o diagnóstico genere tanto miedo en un paciente como el cáncer. Cada año, cientos de miles de hombres, mujeres y niños en los Estados Unidos mueren de algún tipo de cáncer. En todo el mundo, millones mueren de cánceres, incluidos los óseos, vejiga, sangre (leucemias), cerebro, mama, colon, cuello uterino, esófago, intestino, riñón, hígado, pulmón, boca, nariz, nervios, ovarios, páncreas, próstata, piel, estómago, testículos, garganta, tiroides, útero y vagina.

[0003] A lo largo de los años, se han utilizado varios procedimientos para tratar el cáncer, incluida la radiación y la quimioterapia. El objetivo principal de estos tratamientos es matar todas las células cancerosas. Sin embargo, muchas células sanas se destruyen invariablemente en una carrera para matar las células cancerosas antes de que el (los) tratamiento (s) mate al paciente. Incluso hoy en día, los usos más medidos y cuantitativos de radiación y quimioterapia pueden causar enfermedades e incluso la muerte en algunos pacientes. Al mismo tiempo, en algunos tipos de cáncer, las células malignas siguen siendo difíciles de tratar. En consecuencia, la fisiología o fenotipos de las células cancerosas se han estudiado exhaustivamente para identificar nuevos objetivos que puedan ser atacados selectivamente para matar las células cancerosas sin afectar negativamente a las células sanas del paciente.

[0004] En la patente de EE. UU. nº 5.759.837 se sugirió que la ácido graso sintasa ("FAS") se sobreexpresa en carcinomas con un pronóstico desfavorable, mientras que en tejidos normales se identifica mucha menor expresión de FAS. La patente de EE.UU. nº 5.759.837 también declara que la inhibición de la síntesis de ácidos grasos es selectivamente tóxica para las células de carcinoma, mientras que las células normales con baja actividad de FAS son resistentes. Se enseña un posible procedimiento para tratar a los pacientes con cáncer en el que mediante células tumorales del paciente se inhibe la síntesis de ácidos grasos lo que da como resultado la interrupción del proceso de la enfermedad. Aunque uno de los inhibidores sugeridos era el 3-bromopiruvato ("3-BrPA"), no se proporcionaron experimentos que usen el 3-BrPA para el tratamiento del cáncer en animales, y no se mencionó cómo se puede formular para su utilización en seres humanos.

[0005] De manera significativa, uno de los fenotipos más comunes, profundos e intrigantes de tumores altamente malignos, conocidos durante más de siete décadas, es su capacidad para metabolizar la glucosa a altas tasas para sintetizar altos niveles de ATP para dar energía al crecimiento tumoral. En condiciones aeróbicas, más de la mitad del ATP producido en tales células tumorales se puede derivar a través de la glucólisis, en agudo contraste con las células normales, donde este valor suele ser inferior al 10% y la fosforilación oxidativa es el procedimiento predominante para la generación de ATP. En condiciones de hipoxia (baja tensión de oxígeno), frecuentemente presentes en el tumor, la tasa de glicolítica ya alta puede duplicarse, lo que permite que las células tumorales prosperen a medida que las células normales adyacentes se vuelven deficientes en crecimiento. Esta es una característica de la mayoría de los tumores en animales y humanos y generalmente ocurre en una etapa avanzada poco diferenciada en su progresión. De hecho, se sabe que existe una estrecha correlación entre los grados de diferenciación, la tasa de crecimiento y el metabolismo de la glucosa de los tumores, donde los que están más diferenciados exhiben el crecimiento más rápido y la tasa de glicolítica más alta. Cabe destacar el hecho de que este fenotipo único "altamente glicolítico" se usa clínicamente en todo el mundo en la tomografía por emisión de positrones ("PET") para detectar tumores, evaluar su grado de malignidad, predecir los tiempos de supervivencia y evaluar la efectividad relativa de varios tratamientos.

[0006] A pesar de la similitud entre el fenotipo altamente glicolítico y su uso generalizado clínicamente como herramienta de diagnóstico, solo recientemente se ha explotado como un objetivo importante para detener o ralentizar el crecimiento de las células cancerosas. Esto se debe a que la base molecular subyacente del fenotipo altamente glicolítico, que durante mucho tiempo se sospecha que involucra algún tipo de interacción mitocondrial-glicolítica, solo se ha entendido recientemente. Por lo tanto, los experimentos han demostrado un requisito para una forma unida de modo mitocondrial sobreexpresada de hexocinasa, ahora identificada como hexocinasa de tipo II.

[0007] La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos nº 20030087961 (Ko *et al.*) enseña que el 3-BrPA es un potente bloqueador de energía, que inhibe tanto fuentes de producción de ATP (glucólisis y mitocondria) de células tumorales *in vitro*, y cuando se administra por vía intra-arterial directamente a un sitio tumoral dentro del hígado de un animal experimental (conejo) tiene una impresionante capacidad de mortalidad en una sola inyección con no más del 10 al 16% de las células tumorales que permanecen vivas.

[0008] Una publicación posterior continuó sugiriendo el uso de un halopiruvato como un componente primario altamente efectivo en una composición farmacológica o régimen de tratamiento para el cáncer. Específicamente, Ko (Ko, YH *et al.*, Biochemical Biophysical Research Communications 324, 269-275, 2004) logró la erradicación completa de los carcinomas hepato-celulares ("HCC") avanzados "PET positivos" en un modelo de rata utilizando terapia 3-BrPA. Se realizaron inyecciones repetidas de una solución 2 mM en PBS 1X (solución salina tamponada con fosfato de potasio pH 7,5) directamente en el sitio del tumor. El tejido normal no se vio afectado, ya que tiene poca propensión a captar el 3-BrPA en contraste con los cánceres PET positivos que absorben el 3-BrPA y luego

causan el agotamiento del ATP celular seguido de muerte celular. (Los tumores PET positivos exhiben una exploración PET positiva que indica que presentan un metabolismo rápido de la glucosa que convierte este azúcar en ácido láctico que se transporta fuera de las células cancerosas en transportadores específicos a los que se hace referencia aquí como el "transportador de ácido láctico". Como el 3-BrPA es muy estructuralmente similar al lactato, el solicitante y otros propusieron que el 3-BrPA probablemente ingresase en las células cancerosas mediante el "transportador de ácido láctico", y una vez dentro debido a su fuerte naturaleza alquilante, inhibe tanto la glicólisis como la función mitocondrial, lo que da como resultado un agotamiento de ATP celular casi total y muerte celular rápida.)

[0009] En Ko (2004), las células tumorales se habían implantado externamente o en la cavidad abdominal. Por lo tanto, fue posible aplicar 3-BrPA en una solución recién preparada (es decir, en solución salina tamponada con fosfato) directamente en o cerca del sitio tumoral. Sin embargo, la mayoría de los cánceres humanos PET positivos se producen en órganos ubicados dentro del cuerpo, lo que enfatiza la necesidad de un cóctel terapéutico formulado para distribución en humanos.

SUMARIO DE LA REVELACIÓN

[0010] El alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Cualquier otro tema divulgado en la descripción se incluye solo con fines informativos.

[0011] A pesar del notable éxito logrado en los estudios animales anteriores que utilizan 3-bromopiruvato como agente anticanceroso, el inventor ha reconocido que es muy importante realizar modificaciones en el cóctel terapéutico antes del tratamiento de los seres humanos para asegurar que: 1) el 3-BrPA es estable en un entorno clínico; 2) que el 3-BrPA no sea doloroso (molesto) tras inyectarse; y 3) que el cóctel terapéutico a inyectar presente poco o ningún problema relacionado con toxicidad para el paciente. Para superar estos tres problemas potenciales mencionados anteriormente con 3-BrPA, es importante en primer lugar comprender la naturaleza de los problemas. Primeramente, el 3-BrPA es potencialmente inestable debido a solvólisis en soluciones acuosas que tiende a disociar (eliminar) el ion haluro, lo que hace que el agente sea ineficaz. En segundo lugar, debido a que el 3-BrPA es un ácido, tiene el potencial de causar molestias o dolor al inyectarse. Finalmente, el cóctel de inyección que contiene 3-BrPA como se utiliza en los estudios con animales mencionados anteriormente, aunque fue notablemente exitoso en los estudios con animales, sería inadecuado para el suministro en humanos ya que se usó una solución salina tamponada con fosfato de potasio, y se ha demostrado que el potasio exhibe toxicidad (hiperpotasemia) en algunos estudios en humanos (Wetli, CV y Davis, JH, J. American Medical Association, 240, 1339, 1978; Restuccio, A., American Journal of Emergency Medicine, 10, 171-173, 1992).

[0012] La presente invención proporciona un cóctel "madre" terapéutico de halopiruvato estable, no irritante, seguro y altamente eficaz para el tratamiento de cánceres, y especialmente cánceres en seres humanos, que se han diagnosticado por Tomografía de Emisión de Positrones positiva, es decir, "PET" positiva. Esto incluiría la gran mayoría de los cánceres humanos, particularmente aquellos que han alcanzado una etapa avanzada. La solvólisis, y por lo tanto la inactivación del halopiruvato, así como su dolor/molestias a modo de acidez, se ha minimizado en el cóctel terapéutico descrito aquí al reemplazar gran parte del agua con las moléculas de azúcar/azúcar, sorbitol, inositol y glicerol e incluyendo una mayor concentración de tampón que la utilizada anteriormente. En particular, se establece que el porcentaje de azúcar en la solución de cóctel tampón sea superior al 50%. Esto asegura que el halopiruvato se mantendrá estable durante un período de tiempo más prolongado tanto antes como después de su dilución e inyección en un paciente en el entorno clínico/hospitalario y, por lo tanto, también asegura que un mayor número de moléculas de halopiruvato intactas alcancen su(s) objetivo(s) tumoral(es). También reduce la posibilidad de dolor/molestias de la inyección. Además, al usar un tampón exento de potasio, por ejemplo, un tampón de fosfato de sodio, se eliminan los problemas potenciales del corazón y otros relacionados con la toxicidad del potasio.

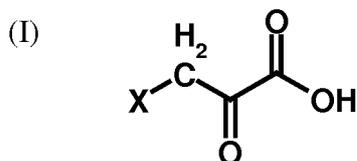
[0013] De manera muy significativa, el nuevo cóctel terapéutico descrito en esta solicitud se ha diseñado y formulado cuidadosamente para superar los tres problemas potenciales mencionados anteriormente. Específicamente, el agua se ha reemplazado de manera significativa con las moléculas de azúcar/similar a azúcar, sorbitol, inositol y glicerol para suprimir la solvólisis inducida por el agua y mejorar la estabilidad del 3-BrPA (tabla 1). Además, la concentración de tampón se ha aumentado para reducir la acidez y, por lo tanto, el dolor/molestias tras la inyección. Finalmente, al reemplazar el tampón de fosfato de potasio original con un tampón de fosfato de sodio, se elimina la posibilidad de toxicidad debida al potasio inyectado. Se ha demostrado que el 3-BrPA contenido en este nuevo cóctel terapéutico es altamente eficaz para matar la mayoría de las células cancerosas, incluidas las 7 líneas de celulares de cáncer humano diferentes probadas en cultivos de tejidos hasta la fecha. De hecho, el 3-BrPA en este novedoso cóctel terapéutico ha demostrado ser muy superior en esta capacidad a varios otros agentes anticancerosos (carboplatino, ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracilo, metotrexato y taxol) que se utilizan habitualmente clínicamente para tratar pacientes humanos con cáncer (tabla 2).

[0014] De acuerdo con la invención, la solución de cóctel de reserva terapéutica de halopiruvato comprende además un alto porcentaje de sorbitol y/u otro azúcar. El porcentaje de azúcar en la solución es superior al 50%.

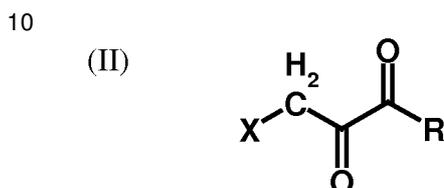
[0015] En otra realización de la revelación, la solución de cóctel "madre" de halopiruvato comprende además glicerol y un segundo azúcar.

[0016] En otra forma de realización de la descripción, la concentración de cóctel "madre" terapéutico del 3-halopiruvato será superior a 0,5 M. Luego, cuando el halopiruvato se añade a una solución diluida o un portador farmacéutico, cualquier disociación del haluro se reducirá. Esto permite un producto farmacéutico más eficaz porque la mayor parte del halopiruvato alcanzará las células cancerosas objetivo.

[0017] En otra realización de la revelación, otros inhibidores de la producción de ATP de células cancerosas están representados por la fórmula:



5 en donde X representa un haluro, un sulfonato, un carboxilato, un alcóxido o un óxido de amina.
 [0018] En otro aspecto, la descripción proporciona inhibidores selectivos de la producción de ATP representados por la fórmula general:



15 donde X representa un haluro, sulfonato, un carboxilato, un alcóxido u óxido de amina y R representa OR', H, N (R'')
 2, alquilo C1-C6, arilo C6-C12, heteroalquilo C1-C6, o un heteroarilo C6-C12. Independientemente, en otras
 realizaciones, R'' representa H, alquilo C1-C6 o arilo C6-C12. Independientemente, en aún otras realizaciones, R o
 R' representa H, metal alcalino, alquilo C1-C6, arilo C6-C12 o C (O)R''; y R'' representa H, alquilo C1-C20 o C6-C12
 arilo.

[0019] La presente invención proporciona como inhibidores composiciones farmacológicas que comprendan 3-
 20 halopiruvatos. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende preferiblemente uno o más de los
 inhibidores.

[0020] En otras realizaciones más, la composición farmacéutica comprende uno o más inhibidores, y un segundo
 agente quimioterapéutico. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende uno o más inhibidores, y
 un compuesto eliminador.

[0021] La presente invención proporciona además nuevos procedimientos terapéuticos para tratar un tumor
 25 canceroso que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición farmacéutica sujeto que
 comprende una cantidad eficaz de un 3-halopiruvato. En ciertas realizaciones, el procedimiento comprende
 administrar parenteralmente una composición objeto a un sujeto. En una realización, el procedimiento comprende la
 administración intra-arterial de una composición objeto a un sujeto. En una realización, el procedimiento comprende
 30 administrar una cantidad eficaz de una composición en cuestión directamente al suministro de sangre arterial del
 tumor canceroso. El suministro intra-arterial del inhibidor de la síntesis de ATP directamente al suministro de sangre
 del tumor se puede realizar junto con la embolización del tumor [es decir, ocluyendo (cerrando), o al menos
 reduciendo drásticamente, el flujo de sangre a uno o más vasos sanguíneos que abastecen el tumor] - es decir,
 "quimio-embolización". En una realización preferida, el inhibidor de la síntesis de ATP puede administrarse
 35 directamente al suministro sanguíneo del tumor sin embolización del tumor. Cuando sea necesaria la dilución del
 cóctel tampón inhibidor, el tampón puede prevenir o limitar la disociación del haluro.

[0022] En otra realización preferida de la revelación, el tumor canceroso puede ser un tumor hepático. En aún otras
 40 realizaciones, el procedimiento comprende la administración sistémica de una composición objeto a un sujeto. En
 ciertas realizaciones, los procedimientos para tratar un tumor canceroso comprenden administrar un objeto inhibidor
 y administrar un segundo agente a un sujeto. Dicha administración puede ser simultánea o secuencial. En una
 realización, el segundo agente puede ser un agente quimioterapéutico. En otra realización, el segundo agente puede
 ser un compuesto eliminador. En ciertas realizaciones, el segundo agente puede formularse en una composición
 farmacéutica separada. En otras realizaciones, el inhibidor y el segundo agente se formulan conjuntamente en una
 composición farmacéutica.

[0023] En otras realizaciones, esta revelación contempla un kit que incluye composiciones farmacológicas objeto,
 45 que incluyen los tampones, y opcionalmente instrucciones para su utilización. Los usos de tales kits incluyen, por
 ejemplo, aplicaciones terapéuticas. En ciertas realizaciones, las composiciones objeto contenidas en cualquier kit
 han sido liofilizadas y requieren rehidratación antes de usarse. En otras realizaciones, los diversos componentes,
 excepto el tampón básico necesario o agua esterilizada, se mantienen en una forma estéril seca.

[0024] Antes de continuar, se necesita una definición de los términos utilizados y su aplicabilidad a la revelación: el
 50 artículo "un(a)" se usa en el presente documento para referirse a uno(a) o más de uno(a) (es decir, a al menos
 uno(a)) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un
 elemento.

[0025] Los términos "biblioteca" o "biblioteca combinatoria" se refieren a una pluralidad de moléculas, que pueden
 55 denominarse "miembros", sintetizadas o preparadas de otra manera a partir de uno o más materiales de partida
 empleando reactivos o condiciones de reacción iguales o diferentes en cada reacción de la biblioteca. En general,
 los miembros de cualquier biblioteca muestran, al menos, cierta diversidad estructural, que a menudo resulta en

diversidad química y biológica. Dicha diversidad estructural en la preparación de bibliotecas de moléculas de coordinación puede incluir, a modo de ejemplo, diversidad de iones metálicos, diversidad de ligandos, diversidad de solvatación o diversidad de contra-iones. Una biblioteca puede contener cualquier número de miembros desde dos miembros diferentes a aproximadamente 108 miembros o más. En determinadas realizaciones, las bibliotecas de la presente revelación tienen más de aproximadamente 12, 50 y 90 miembros. En ciertas realizaciones de la presente revelación, los materiales de partida y algunos de los reactivos son los mismos, y la diversidad química en tales bibliotecas se logra variando al menos uno de los reactivos o condiciones de reacción durante la preparación de la biblioteca. Las bibliotecas combinatorias de la presente revelación pueden prepararse en solución o en fase sólida. Los detalles adicionales con respecto a las bibliotecas de la presente revelación se describen a continuación.

[0026] La "modulación" se refiere a la regulación positiva (es decir, la activación o estimulación), la regulación descendente (es decir, la inhibición o supresión) de una respuesta, o ambas combinadas o separadas.

[0027] Las frases "administración parenteral" y "administrada parenteralmente" como se utilizan en este documento significan modos de administración diferentes de la administración enteral y tópica, generalmente por inyección, e incluyen, sin limitación, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, Inyección e infusión intracardiácas, intradérmicas, intraperitoneales, intraestocales, subcutáneas, subcuticulares, intraarticulares, subcapsulares, subaracnoideas, intraespinales e intraesternales.

[0028] Un "paciente" o "sujeto" o "huésped" se refiere a un animal humano o no humano. Los "animales no humanos" de la revelación comprenden cualquier animal no humano que sea capaz de expresar los genes y productos génicos en cuestión. Tales animales no humanos incluyen vertebrados tales como roedores, primates no humanos, ovinos, bovinos, rumiantes, lagomorfos, porcinos, caprinos, equinos, caninos, felinos, aves, piscinas, etc. En ciertas realizaciones de la revelación, los animales son mamíferos. Mamíferos no humanos ejemplares son porcinos (por ejemplo, cerdos), murinos (por ejemplo, ratas, ratones y lagomorfos (por ejemplo, conejos)), y primates no humanos (por ejemplo, monos y monos).

[0029] La frase "farmacológicamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su utilización en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en proporción con una relación razonable de riesgo/beneficio.

[0030] La frase "portador farmacológicamente aceptable" como se utiliza en este documento significa un material, composición o vehículo farmacológicamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, o material de encapsulación de disolvente, involucrado en llevar o transportar el compuesto en cuestión desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo.

[0031] Las "sales farmacológicamente aceptables" se refieren a las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos relativamente no tóxicos.

[0032] La frase "inhibidor selectivo de la producción de ATP" se refiere a cualquier compuesto que sea capaz de modular específicamente la actividad de la hexocinasa u otra enzima (por ejemplo, glicolítica o mitocondrial) que se requiere en la producción rápida de ATP que proporciona un rápido crecimiento de un tumor canceroso. Por ejemplo, tales vías metabólicas incluyen la vía glicolítica y la fosforilación oxidativa.

[0033] Las frases "administración sistémica", "administrada sistémicamente", "administración periférica" y "administrada periféricamente" como se utiliza en este documento significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material distinto al directamente en el sistema nervioso central, de modo que se introduce en el sistema del paciente y, por lo tanto, está sujeto al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

[0034] "Agente terapéutico" o "terapéutico" se refiere a un agente capaz de tener un efecto biológico deseado sobre un huésped. Los agentes quimioterapéuticos y genotóxicos son ejemplos de agentes terapéuticos que, en general, se sabe que son de origen químico, a diferencia de los biológicos, o que producen un efecto terapéutico por un mecanismo de acción particular, respectivamente. Los ejemplos de agentes terapéuticos de origen biológico incluyen factores de crecimiento, hormonas y citoquinas. Una variedad de agentes terapéuticos es conocida en la técnica y puede identificarse por sus efectos. Ciertos agentes terapéuticos son capaces de regular la proliferación y diferenciación de glóbulos rojos. Ejemplos incluyen nucleótidos quimioterapéuticos, fármacos, hormonas, proteínas no específicas (no anticuerpo), oligonucleótidos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido que se unen a una secuencia de ácido nucleico diana (por ejemplo, secuencia de ARNm)), péptidos y peptidomiméticos.

[0035] El "efecto terapéutico" se refiere a un efecto local o sistémico en animales, particularmente en mamíferos, y más particularmente en seres humanos, producido por una sustancia farmacológicamente activa. Por lo tanto, el término significa cualquier sustancia destinada al uso en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades o en la mejora del desarrollo y las condiciones físicas o mentales deseables en un animal o humano. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de dicha sustancia que produce algún efecto local o sistémico deseado con una relación razonable de riesgo/beneficio aplicable a cualquier tratamiento. En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto dependerá de su índice terapéutico, solubilidad y similares. Por ejemplo, ciertos compuestos descubiertos por los procedimientos de la presente revelación pueden administrarse en una cantidad suficiente para producir un efecto local o sistémico deseado en una relación razonable de beneficio/riesgo aplicable a dicho tratamiento.

[0036] La frase "cantidad terapéuticamente eficaz", como se utiliza en este documento, significa la cantidad de un compuesto, material o composición que comprende un compuesto de la presente revelación que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado en al menos una subpoblación de células de un animal con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

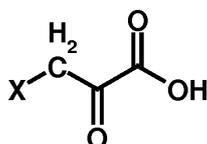
[0037] "Tratar" una enfermedad en un sujeto o "tratar" un sujeto que tiene una enfermedad se refiere a someter al sujeto a un tratamiento farmacéutico, por ejemplo, la administración de un fármaco, de manera que al menos un síntoma de la enfermedad disminuya o se prevenga.

[0038] La frase "aproximadamente", como se utiliza en el presente documento, pretende proporcionar flexibilidad a un punto final de rango numérico al proporcionar que un valor dado puede estar "un poco por encima" o "un poco por debajo" del punto final. El grado de flexibilidad de este término puede ser dictado por la variable particular y estaría dentro del conocimiento de los expertos en la técnica para determinar en base a la experiencia y la descripción asociada en este documento.

[0039] Otras características y ventajas de la revelación serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, y de las reivindicaciones.

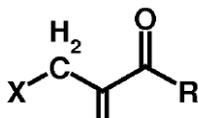
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA REVELACIÓN

[0040] Inhibidores de producción de ATP se representan con la fórmula general:



en la que X representa un haluro. En determinadas realizaciones, X puede ser un haluro seleccionado del grupo consistente en: fluoruro, bromuro, cloruro y yoduro. En una realización, el inhibidor puede ser un 3-halopiruvato. En ciertas realizaciones, el 3-halopiruvato se puede seleccionar del grupo consistente en: 3-fluoropiruvato, 3-cloropiruvato, 3-bromopiruvato y 3-yodopiruvato. En una realización, el 3-halopiruvato puede ser 3-bromopiruvato.

[0041] En otro aspecto, la descripción proporciona inhibidores selectivos de producción de ATP representados en la fórmula general:



en donde X representa un haluro, un sulfonato, un carboxilato, un alcóxido o un óxido de amina. En ciertas realizaciones, X puede ser un haluro seleccionado del grupo consistente en: fluoruro, bromuro, cloruro y yoduro. En otras realizaciones, X puede ser un sulfonato seleccionado del grupo que consiste en: triflato, mesilato y tosilato. En otra realización más, X puede ser un óxido de amina. En una realización, X puede ser óxido de dimetilamina. En ciertas realizaciones, R representa OR', H, N(R'')₂, alquilo C1-C6, arilo C6-C12, heteroalquilo C1-C6 o un heteroarilo C6-C12. Independientemente, en otras realizaciones, R'' representa H, alquilo C1-C6, o arilo C6-C12. Independientemente, en aún otras realizaciones, R o R' representa H, metal alcalino, alquilo C1-C6, arilo C6-C12 o C(O)R'''; y R'' representa H, alquilo C1-C20 o C6-C12 arilo.

[0042] Muchos o la mayoría de los inhibidores anteriores funcionan como análogos del ácido pirúvico o piruvato. Al igual que el 3-BrPA, inhiben la producción de ATP en las células. Más específicamente, sirven como inhibidores selectivos de la producción de ATP, afectando la ruta glicolítica y la fosforilación oxidativa. Una vez que la ruta glicolítica y la fosforilación oxidativa se cierran, la producción de ATP se detiene y las células son objeto de lisis y mueren. Cuando un paciente es tratado con uno o más de los inhibidores anteriores, las células cancerosas que tienen un aumento en la tasa de crecimiento y metabolismo mostrarán un aumento de muerte celular.

[0043] Mientras que algunos de los inhibidores, como el 3-fluoropiruvato o el 3 sulfonato piruvato pueden, en teoría, tener una menor tasa de disociación (es decir, del fluoruro o el sulfonato), otros compuestos, como el 3-bromopiruvato, el 3-cloropiruvato, o el piruvato de óxido de 3-amina, pueden presentar una tasa de disociación muy alta (es decir, del bromuro, cloruro u óxido de 3-amina). En la mayoría de las condiciones, una vez que la estructura en el carbono terciario se ha disociado, la estructura química restante se convierte en piruvato.

[0044] El inhibidor elegido se puede añadir preferiblemente al cóctel tampón para formar lo que se puede llamar el cóctel tampón de inhibidor o "cóctel terapéutico". Los componentes que forman el cóctel tampón evitan o limitan extremadamente la desasociación del compuesto inhibidor, es decir, la eliminación del bromuro u otro haluro, o la eliminación de, por ejemplo, un grupo sulfonato o óxido de 3-amina como se indicó anteriormente.

[0045] El cóctel se puede preparar como sigue:

En primer lugar, se puede preparar una solución de fosfato de sodio 0,5 M con un rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,75 M, y preferiblemente alrededor de 0,5 M a temperatura ambiente. El pH de la solución puede estar en el rango de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,8, pero preferiblemente es de aproximadamente 7,4. En una realización alternativa de la revelación, se puede usar carbonato de sodio en lugar de fosfato de sodio; sin embargo, el fosfato de sodio es más fisiológicamente aceptable.

[0046] Además, se puede incluir glicerol como parte de la solución. La cantidad de glicerol en la solución puede oscilar entre aproximadamente el 0% y aproximadamente el 3%, siendo aproximadamente el 1% la cantidad óptima de glicerol. En una realización, la cantidad de glicerol en la solución puede variar de aproximadamente el 0,1% a

aproximadamente el 3%. La sustitución del agua por glicerol sirve para limitar la solvólisis del 3-bromopiruvato y otros inhibidores estructurados similarmente. Los resultados finales de glicerol y los niveles de toxicidad a utilizar se encuentra por debajo de los niveles de toxicidad.

[0047] La solución también puede contener desde aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5% de inositol y desde aproximadamente el 30 a aproximadamente el 55% de sorbitol. El total del rango superior de los porcentajes de azúcares generalmente representa la solubilidad máxima de cada alcohol de azúcar. La gran cantidad de azúcar reduce en gran medida la solvólisis del inhibidor. Además, puede ser preferible utilizar un azúcar de cinco carbonos en grandes volúmenes, en contraposición de un azúcar de seis carbonos, para no provocar una respuesta de insulina que pueda promover el crecimiento del cáncer.

[0048] El gran volumen de azúcar ocupa un volumen en la solución de fosfato que normalmente sería agua, lo que a su vez habría producido solvólisis. Al tener un alto volumen de azúcar, la cantidad de agua se puede reducir, reduciendo así la cantidad de solvólisis.

[0049] En una realización preferida de la revelación, el cóctel "madre" terapéutico de halopiruvato puede comprender fosfato sódico 0,5 M (pH 7,4), el 1% de glicerol, el 4% de inositol y el 55% de sorbitol a temperatura ambiente (25° C) después de lo que la solución se puede enfriar en el hielo para mejorar la estabilidad y disminuir la velocidad de solvólisis.

[0050] Una vez que el cóctel se haya enfriado, el inhibidor (tal como el 3-bromopiruvato) se puede agregar en cantidades suficientes hasta una concentración final desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,75 M de inhibidor, y preferiblemente de aproximadamente 0,5 M. La solución puede ser agitar vigorosamente hasta que todo el 3-bromopiruvato se disuelva.

[0051] La solución madre se puede esterilizar, preferiblemente con una unidad de filtro de 0,22 micrómetros, y luego, preferiblemente, enfriarse para evitar solvólisis.

[0052] Esta solución madre puede diluirse rápidamente entre 500 y 1.000 veces con una solución salina a temperatura ambiente. La solución está lista para inyectar (i.p., i.v., s.c. o i.t.) en el sujeto donde i.p. es intraperitoneal; i.v. es intravenosa, s.c., es subcutánea e i.t., es intratumoral.

[0053] El inhibidor puede resistir la solvólisis desde una a tres horas. Dentro de ese período de tiempo, y preferiblemente dentro de los primeros 20 minutos, la solución puede inyectarse (i.p., i.v., s.c. o i.t.) al sujeto. En una realización, el 50% del inhibidor puede resistir la solvólisis durante dos horas. En otra realización, el 95% del inhibidor puede resistir la solvólisis durante dos horas.

[0054] En el ejemplo que se muestra en la tabla 1, un cóctel tampón compuesto por fosfato de sodio 0,5 M (pH 7,4), el 1% de glicerol, el 4% de inositol y el 55% de sorbitol manteniendo aproximadamente el 100% del 3-bromopiruvato intacto durante dos horas a 37 grados C. La tabla 1 muestra el índice de estabilidad relativa de cada uno de los componentes individuales del cóctel tampón y el índice de estabilidad relativa del cóctel tampón de ejemplo. También muestra el índice de estabilidad relativa del agua para comparación.

TABLA 1

ÍNDICE RELATIVO DE ESTABILIDAD DEL 3-BROMOPIRUVATO UTILIZANDO DIFERENTES AGENTES EN EL MEDIO		
Condición #	Agente(s), Concentración	Índice de estabilidad relativo
1	Solo agua	0,33
2	Glicerol, 1%	0,34
3	Inistol, 4%	0,44
4	Sorbitol, 55%	0,47
5	Fosfato de sodio, pH 7,4, 0,5 M	0,17
6	Los cuatro agentes anteriores	1,00

[0055] Como se utiliza aquí, el índice de estabilidad relativo se refiere a la fracción de 3-bromopiruvato que permanece en el medio después de 2 horas a 37 grados C. Se observará que la presencia de los cuatro agentes en el ejemplo mantiene el 3-bromopiruvato como una molécula intacta, altamente reactiva. Esto permite que muchas de estas moléculas entren en las células cancerosas (positivo PET) matándolas rápidamente. Debido a que el 3-bromopiruvato no entra en las células normales, o entra muy mal/lentamente, la mayoría de ellas se libra mientras que las células cancerosas mueren. Los agentes utilizados para estabilizar el 3-bromopiruvato, están disponibles comúnmente, son relativamente económicos y no tóxicos para humanos en los muy bajos niveles utilizados.

[0056] En realizaciones alternativas de la invención, otros alcoholes de azúcar que pueden ser sustituidos incluyen, pero no se limitan a eritritol, isomalt, lactitol, maltitol, sorbitol, xilitol, dulcitol, ribitol, inositol y combinaciones de los mismos. Se ha encontrado que los inhibidores de la invención son agentes anticancerosos muy potentes. Por ejemplo, la capacidad del 3-bromopiruvato para inhibir la proliferación de células pulmonares humanas en 24 horas en relación con la de otros agentes anticancerosos bien conocidos comúnmente utilizados como terapia contra el cáncer en seres humanos se muestra en la tabla 2. El 3-bromopiruvato se disolvió en el cóctel tampón referido en la tabla 1, condición # 6, es decir, un cóctel tampón compuesto de fosfato de sodio 0,5 M (pH 7,4), el 1% de glicerol, el 4% de inositol y el 55% de sorbitol.

TABLA 2

Capacidad de agente anticanceroso 3-Bromopiruvato para inhibir la proliferación de células pulmonares humanas en 24 horas respecto de otros agentes anticancerosos bien conocidos comúnmente utilizados como terapia de cáncer en humanos		
Condición #	Agente anticanceroso en 50µM para 24 horas	% Inibición de proliferación de células
1	Ninguno (Control)	0
2	3-Bromopiruvato	92,5
3	Carboplatino	4,5
4	Ciclofosfamida	0
5	Doxorrubicina	39,60
6	5-Fluorouracilo	17,80
7	Metotrexato	28
8	Paclitaxel	0*

- 5 **[0057]** Se observará en la tabla 2 que, en las condiciones utilizadas, el 3-bromopiruvato es mucho más eficaz que los otros seis agentes anticancerosos comúnmente utilizados para tratar el cáncer humano. (También se han realizado estudios similares con varias otras líneas celulares de cáncer humano). Es interesante observar que Paclitaxel promovió la proliferación de células de cáncer de pulmón humano en las condiciones utilizadas en este experimento, un hallazgo inquietante considerando el uso generalizado de este agente para tratar a las mujeres con
- 10 **[0058]** En determinadas realizaciones de la invención, las composiciones farmacológicas descritas anteriormente pueden comprender uno o más de los inhibidores, y un segundo agente quimioterapéutico.
- 15 **[0059]** El término agente quimioterapéutico incluye, sin limitación, agentes basados en platino, tales como carboplatino y cisplatino; agentes alquilantes de la mostaza nitrogenada; agentes alquilantes de nitrosourea, tales como carmustina (BCNU) y otros agentes alquilantes; antimetabolitos, tales como metotrexato; antimetabolitos análogos de purina; antimetabolitos análogos de pirimidina, como fluorouracilo (5-FU) y gemcitabina; antineoplásicos hormonales, como goserelina, leuprolida y tamoxifeno; antineoplásicos naturales, tales como taxanos (por ejemplo, docetaxel y paclitaxel), aldesleucina, interleucina-2, etopósido (VP-16), interferón alfa y tretinoína (ATRA); antibióticos antineoplásicos naturales, tales como bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina y mitomicina; y los antineoplásicos naturales alcaloides de vinca, tales como vinblastina y vincristina.
- 20 **[0060]** Además, los siguientes fármacos adicionales también se pueden usar en combinación con el agente antineoplásico, incluso aunque no se consideran agentes antineoplásicos en sí mismos: dactinomicina; daunorrubicina HCl; docetaxel; doxorrubicina HCl; epoetina alfa; etopósido (VP-16); ganciclovir sódico; sulfato de gentamicina; alfa interferon; acetato de leuprolide; meperidina HCl; metadona HCl; ranitidina HCl; sulfato de vinblastina; y zidovudina (AZT). Por ejemplo, el fluorouracilo se ha formulado recientemente junto con la epinefrina y el colágeno bovino para formar una combinación particularmente eficaz.
- 25 **[0061]** Además, también se puede usar la siguiente lista de aminoácidos, péptidos, polipéptidos, proteínas, polisacáridos y otras moléculas grandes: interleucinas 1 a 18, incluidos mutantes y análogos; interferones o citoquinas, como interferones α , β y γ ; hormonas, como la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) y análogos y la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH); factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor de liberación de la hormona del crecimiento (GHRF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor homólogo del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFHF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y factor de crecimiento de insulina (IGF); factor de necrosis tumoral α y β (TNF- α & β); factor 2 inhibidor de invasión (IIF-2); proteínas morfogenéticas óseas 1-7 (BMP 1-7); somatostatina; Lhimosina- α -1; γ -globulina; superóxido dismutasa (SOD); factores de complemento; factores anti-angiogénesis; materiales antigénicos; y pro-fármacos.
- 30 **[0062]** Los agentes quimioterapéuticos preferidos para utilización con las composiciones y procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, altretamina, asparaginasa, BCG, sulfato de bleomicina, busulfano, carboplatino, carmusina, clorambucilo, cisplatino, claladribina, 2-clorodeoxadenosina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina imidazol carboxamida, dactinomicina, daunorrubicina, dunomicina dexametasona, doxorrubicina, etopósido, floxuridina, fluorouracilo, fluoxamidona, flutaramina, goserelina, hidrourrurina, flutarracina, flutarrabina, flutarrabina, clorhidrato de alfa 2a, interferón alfa 2a, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, interferón alfa n3, irinotecano, leucovorin cálcico, leuprolide, levamisola, lomustina, megestrol, melfalán, L-sarcosilina, clorhidrato de melfalán, MESNA, mecloroetamina, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, mercaptopurina, paclitaxel, plicamicina, prednisona, procarbacin, estreptozocina, tamoxifeno, 6-tioguanina, tiotepa, vinblastina, vincristina y tartrato de vinorelbina.
- 35 **[0063]** Todos los fármacos y aditivos anteriores pueden añadirse individualmente o en combinación, siempre que no haya interacción negativa entre los distintos fármacos o entre ellos.
- 40 **[0064]** El(los) fármaco(s) anticanceroso(s) se puede(n) añadir a la solución salina antes o después de que dicho cóctel tampón se haya agregado a dicha solución salina. Alternativamente, el fármaco anticanceroso puede añadirse a dicho cóctel tampón antes o después de añadir dicho inhibidor de producción de ATP a dicho tampón.
- 45 **[0065]** En otra realización preferida, la composición de la revelación puede comprender otras sustancias biológicamente activas, preferiblemente un fármaco terapéutico o pro-fármaco, por ejemplo, otros agentes
- 50

quimioterapéuticos, compuestos eliminadores, antibióticos, antivíricos, antihongos, anti-inflamatorios, vasoconstrictores y anticoagulantes, antígenos útiles para aplicaciones de vacunas contra el cáncer o pro-fármacos correspondientes.

5 **[0066]** Los compuestos eliminadores ejemplares incluyen, pero no se limitan a compuestos que contienen tiol, tales como glutatión, tiourea y cisteína; alcoholes tales como manitol, fenoles sustituidos; quinonas, fenoles sustituidos, arilaminas y compuestos nitro.

[0067] Se pueden usar diversas formas de agentes quimioterapéuticos y u otros agentes biológicamente activos. Estas incluyen, sin limitación, formas tales como moléculas sin cargar, complejos moleculares, sales, éteres, ésteres, amidas, y similares, que se activan biológicamente cuando se implantan, inyectan o introducen de otro modo en el

10 **[0068]** Los procedimientos de la presente revelación se pueden usar para tratar cualquier tumor canceroso que sea positivo PET y, por lo tanto, se espera que tenga una alta tasa de glicolíticos. Los tumores altamente glicolíticos pueden localizarse en casi cualquier tejido, como por ejemplo, cerebro, colon, urogenital, pulmón, renal, próstata, páncreas, hígado, esófago, estómago, hematopoyético, mama, timo, testículo, ovario, piel, médula ósea o tejido

15 **[0069]** Las composiciones farmacológicas de la presente revelación pueden formularse especialmente para la administración en forma sólida o líquida, incluidas las adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), pastas de aplicación lingual; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento o un parche o aerosol de liberación controlada aplicado a la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como pesario, crema o espuma; (5) sublingualmente; (6) ocularmente; (7) transdérmicamente; o (8) nasalmente.

20 **[0070]** Por supuesto, habrá que realizar los ajustes apropiados a la solución o inhibidor propuesto cuando dicho inhibidor se use para diferentes partes del cuerpo. Por ejemplo, una aplicación tópica de los inhibidores podría incluir una composición de cóctel diferente congruente con la metodología contenida en este documento.

25 **[0071]** En ciertas realizaciones, el procedimiento comprende administrar parenteralmente una cantidad eficaz de una composición farmacéutica en cuestión a un sujeto. En una realización, el procedimiento comprende la administración intra-arterial de una composición en cuestión a un sujeto. En una realización, el procedimiento comprende la administración intravenosa (sistémica) de una composición en cuestión a un sujeto. En otras realizaciones, el procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de una composición en cuestión directamente al suministro de sangre arterial de un tumor canceroso en un sujeto o directamente al tumor. En una realización, el procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de una composición objeto directamente al suministro de sangre arterial del tumor canceroso usando un catéter. En realizaciones en las que se usa un catéter para administrar una composición en cuestión, la inserción del catéter puede ser guiada u observada mediante

30 fluoroscopia u otro procedimiento conocido en la técnica mediante el cual se puede observar y/o guiar la inserción del catéter. En otra realización, el procedimiento comprende la quimio-embolización. Por ejemplo, un procedimiento de quimio-embolización puede comprender bloquear un vaso que alimenta al tumor canceroso con una composición que comprende un material similar a la resina mezclado con una base de aceite (por ejemplo, alcohol polivinílico en etiodol) y uno o más agentes quimioterapéuticos. En aún otras realizaciones, el procedimiento comprende la administración intraperitoneal o subcutánea a un sujeto.

35 **[0072]** En ciertas realizaciones, y como se indicó anteriormente, los procedimientos para tratar un tumor canceroso comprenden administrar a un sujeto uno o más inhibidores selectivos de la revelación junto con un segundo agente. Tales procedimientos en ciertas realizaciones comprenden administrar composiciones farmacológicas que comprenden uno o más inhibidores junto con otros agentes quimioterapéuticos o compuestos eliminadores. La terapia conjuntiva incluye la administración secuencial, simultánea y separada o la administración conjunta del compuesto activo de manera que los efectos terapéuticos del primer compuesto administrado no hayan desaparecido por completo cuando se administra el tratamiento posterior. En una realización, el segundo agente puede ser un agente quimioterapéutico. En otra realización, el segundo agente puede ser un compuesto eliminador.

40 En ciertas realizaciones, el segundo agente puede formularse en una composición farmacológica separada. En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender tanto un inhibidor como un segundo agente.

45 **[0073]** En otras realizaciones, los procedimientos para tratar un tumor canceroso comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición en cuestión directamente a los vasos sanguíneos del hígado, de la cabeza, del cuello, de las glándulas o de los huesos. Por ejemplo, los vasos sanguíneos como las arterias hepática, femoral, cerebral, carótida o vertebral pueden infundirse, inyectarse, quimio-embolizarse o cateterizarse para administrar las composiciones en cuestión a un tumor canceroso. En otras realizaciones, los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición en cuestión directamente a los vasos sanguíneos en un tumor canceroso en la cabeza, el cuello o los huesos. Tales procedimientos son bien conocidos y se usan en la técnica. Por ejemplo, Gobin, Y. P., et al. (2001) Radiology 218: 724-732 enseña un procedimiento para la quimioterapia interarterial para tumores cerebrales. Moser, et al. (2002) Head Neck 24: 566-74 revisa el uso de catéteres intra-arteriales para el tratamiento quimioterapéutico del cáncer de cabeza y cuello. Wang, M. Q., et al. (2001) J. Vase. Entrevista Radiol. 12: 731-7 enseña un procedimiento para inyectar las arterias femorales, así como un procedimiento de quimio-embolización para tratar el osteosarcoma. Kato, T., et al. (1996) Cancer Chemother Pharmacol 37 (4): 289-96 revisa el uso de infusión intra-arterial de fármacos anticancerosos microencapsulados (quimio-embolización) para tratar tumores cancerosos en el hígado, riñón, órganos intrapélvicos, pulmón, cabeza, cuello, y huesos. Hermann, K., et al. (2000) Radiology 215: 294-9; Kemeny, N. E., (1999) Baillieres Best Pract Res

Clin Gastroenterol 13: 593-610 procedimientos ejemplares de procedimientos intra-arteriales y de embolización para el tratamiento del cáncer de hígado.

[0074] En general, la quimioembolización o la terapia de inyección directa intra-arterial o intravenosa que utiliza composiciones farmacológicas de la presente revelación se puede realizar típicamente de una manera similar, independientemente de la ubicación. Brevemente, la angiografía (un mapa de ruta de los vasos sanguíneos), o más específicamente en ciertas realizaciones, la arteriografía del área a embolizar puede realizarse primero inyectando contraste radiopaco a través de un catéter insertado en una arteria o vena (dependiendo del sitio) para ser embolizado o inyectado) y tomándose una radiografía. El catéter se puede insertar por vía percutánea o mediante cirugía. El vaso sanguíneo puede luego embolizarse mediante reflujo de composiciones farmacológicas de la presente revelación a través del catéter, hasta que se observa que cesa el flujo. La oclusión se puede confirmar repitiendo el angiograma. En realizaciones en las que se usa inyección directa, el vaso sanguíneo se infunde luego con una composición farmacéutica de la revelación en la dosis deseada.

[0075] La terapia de embolización generalmente da como resultado la distribución de composiciones que contienen inhibidores a lo largo de los intersticios del tumor o la masa vascular a tratar. El volumen físico de las partículas embólicas que obstruyen la luz arterial da como resultado la oclusión del suministro de sangre. Además de este efecto, la presencia de uno o varios factores anti-angiogénicos evita la formación de nuevos vasos sanguíneos para alimentar el tumor o la masa vascular, lo que aumenta el efecto desvitalizador de corte del suministro sanguíneo. La administración intrarterial o intravenosa directa generalmente resulta en la distribución de composiciones que contienen inhibidores a lo largo de los intersticios del tumor o la masa vascular a tratar también. Sin embargo, generalmente no se espera que el suministro de sangre se ocluya con este procedimiento.

[0076] En un aspecto de la presente revelación, los tumores primarios y secundarios de hígado u otros tejidos pueden tratarse utilizando embolización o terapia de inyección directa intra-arterial o intravenosa. En resumen, un catéter se inserta a través de la arteria femoral o braquial y se hace avanzar hacia la arteria hepática dirigiéndolo a través del sistema arterial bajo guiado fluoroscópico. El catéter avanza hasta la ramificación de la arteria hepática en la medida de lo necesario para permitir el bloqueo completo de los vasos sanguíneos que irrigan el tumor o tumores, a la vez que evitan la mayor cantidad posible de ramas arteriales que suministran a estructuras normales. Idealmente, esta será una rama segmentaria de la arteria hepática, pero podría ser que toda la arteria hepática distal hasta el origen de la arteria gastroduodenal, o incluso varias arterias separadas, a bloquear dependiendo de la extensión del tumor y su suministro de sangre individual. Una vez alcanzada la posición deseada del catéter, la arteria se emboliza mediante inyección de composiciones (como se describió anteriormente) a través del catéter arterial hasta que el flujo en la arteria que a bloquear cesa, preferiblemente incluso después de la observación durante 5 minutos. La oclusión de la arteria se puede confirmar inyectando contraste radiopaco a través del catéter y mostrando mediante fluoroscopia o película de rayos X que el vaso que anteriormente se llenaba de contraste ya no lo hace. En realizaciones en las que se usa inyección directa, la arteria se infunde inyectando composiciones (como se describió anteriormente) a través del catéter arterial en una dosis deseada. Se puede repetir el mismo procedimiento con cada arteria de alimentación a ocluir.

[0077] Para su utilización en terapia de embolización, las composiciones de la presente revelación pueden ser preferiblemente no tóxicas, trombogénicas, fáciles de inyectar mediante catéteres vasculares, radiopacos, de efecto rápido y permanente, estériles y fácilmente disponibles en diferentes formas o tamaños en el momento del procedimiento. Además, las composiciones preferiblemente dan como resultado la liberación lenta (idealmente, durante un período de varias semanas hasta meses) de un inhibidor y/o un segundo agente. Composiciones particularmente preferidas pueden tener un tamaño predecible de 15 a 200 micrómetros después de ser inyectadas en el sistema vascular. Preferiblemente, no deben agruparse en partículas mayores, ya sea en solución o una vez inyectadas. Además, las composiciones preferidas no deben cambiar de forma o propiedades físicas.

[0078] En la mayoría de las realizaciones, las composiciones farmacológicas en cuestión incorporarán la sustancia o sustancias a administrar en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico incorporado u otro material como parte de un tratamiento profiláctico o terapéutico. La concentración deseada de compuesto activo en la partícula dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de la tasa de administración del compuesto. Se debe tener en cuenta que los valores de dosificación también pueden variar con la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos pueden ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones. Típicamente, la dosificación se determinará usando técnicas conocidas por un experto en la técnica.

[0079] Para las composiciones en cuestión, la presente descripción contempla un intervalo de dosificación. La presente revelación contempla realizaciones que liberan al menos esas cantidades durante un período de tres semanas, al menos el doble de esas cantidades durante un período de seis semanas, etc. (por ejemplo, otras frecuencias de liberación apropiadas).

[0080] La dosificación puede basarse en la cantidad de composición por kg de peso corporal del paciente. Por ejemplo, se contempla un rango de cantidades de composiciones, que incluyen aproximadamente 0,001, 0,01, 0,1, 0,5, 1, 10, 15, 20, 25, 50 mg o más de tales composiciones por kg de peso corporal del paciente. Los expertos en la técnica conocerán otras cantidades y se determinarán fácilmente.

[0081] En determinadas realizaciones, la dosificación de los compuestos en cuestión generalmente estará comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal, específicamente en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 10 mg por kg, y más específicamente en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1 mg por kg. En una

realización, la dosis puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,3 mg hasta aproximadamente 0,6 mg por kg. En otra realización, la dosis puede estar comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,4 mg hasta aproximadamente 0,5 mg por kg.

[0082] De manera alternativa, la dosis de la descripción en cuestión puede determinarse en relación a las concentraciones en plasma de la composición. Por ejemplo, se puede usar la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo desde el instante 0 a infinito (AUC (0-4)). Las dosis para la presente revelación incluyen aquellas que producen los valores anteriores a C_{max} y AUC (0-4) y otras dosis que resultan en valores mayores o menores para esos parámetros.

[0083] Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos de las composiciones farmacológicas de esta revelación pueden variarse para obtener una cantidad de ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada en un paciente, una composición y un modo de administración en particular, ello sin ser tóxico para el paciente.

[0084] El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular de la presente revelación empleado, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, o metabolismo del compuesto particular que se esté empleando, la duración del tratamiento, otros medicamentos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, el estado, la salud general y la historia clínica previa del paciente que está siendo tratado, y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

[0085] Un médico o veterinario con experiencia ordinaria en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar las dosis de los compuestos de la revelación empleados en la composición farmacéutica a niveles más bajos que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta lograr el efecto deseado.

[0086] En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la revelación será la cantidad del compuesto que sea la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente.

[0087] Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse en dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria.

[0088] El tiempo preciso de administración y la cantidad de cualquier compuesto particular que haga más efectivo el tratamiento de un paciente dado dependerá de la actividad, la farmacocinética y la biodisponibilidad de un compuesto particular, la condición fisiológica del paciente (incluida la edad, el sexo, tipo y etapa de la enfermedad, condición física general, capacidad de respuesta a una dosis y tipo de medicamento dados), vía de administración y similares. Las pautas presentadas en el presente documento pueden usarse para optimizar el tratamiento, por ejemplo, determinando el tiempo y/o la cantidad de administración óptimos, que no requerirán más que una experimentación rutinaria consistente en controlar al sujeto y ajustar la dosis y/o el momento.

[0089] Mientras se trata al sujeto, la salud del paciente puede controlarse midiendo uno o más de los índices relevantes en momentos predeterminados durante un período de 24 horas. El tratamiento, incluido suplemento, cantidades, tiempos de administración y formulación, se puede optimizar de acuerdo con los resultados de dicho control. El paciente puede ser reevaluado periódicamente para determinar el grado de mejoría midiendo los mismos parámetros, la primera reevaluación ocurre típicamente al final de cuatro semanas desde el inicio de la terapia, y las reevaluaciones subsiguientes ocurren cada cuatro a ocho semanas durante la terapia y luego cada tres meses siguientes. La terapia puede continuarse durante varios meses o incluso años, con un mínimo de un mes como duración típica de la terapia para humanos. Ajustes en la(s) cantidad(s) de agente administrado y posiblemente en el instante de la administración se pueden realizar a partir de estas reevaluaciones.

[0090] El tratamiento puede iniciarse con dosis más pequeñas menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosis puede aumentarse en pequeños aumentos hasta lograr el efecto terapéutico óptimo.

[0091] La utilización combinada de varios compuestos de la presente revelación, o alternativamente otros agentes quimioterapéuticos, puede reducir la dosis requerida para cualquier componente individual debido a que el inicio y la duración del efecto de los diferentes componentes pueden ser complementarios. En dicha terapia combinada, los diferentes agentes activos pueden administrarse juntos o por separado, y simultáneamente o en diferentes momentos dentro del día.

[0092] La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos en cuestión pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la LD₅₀ (dosis letal al 50%) y la ED₅₀ (dosis media eficaz). Se prefieren las composiciones que exhiban grandes índices terapéuticos. Aunque se pueden usar compuestos que exhiben efectos secundarios tóxicos, debe tenerse cuidado para diseñar un sistema de administración que dirija los compuestos al sitio deseado para reducir los efectos secundarios.

[0093] Los datos obtenidos a partir de los ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden usar para formular un rango de dosis a utilizar en humanos. La dosis de cualquier suplemento, o alternativamente de cualquiera de sus componentes, se encuentra preferiblemente dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen la ED₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. Para los agentes de la presente revelación, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un rango de concentración circulante de plasma que incluya la IC₅₀ (es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición de los síntomas a mitad del máximo)

determinada en el cultivo celular. Dicha información se puede usar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos. Los niveles en plasma se pueden medir, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

5 **[0094]** El cóctel para los inhibidores se puede preparar justo antes de su uso, o puede ser parte de un kit. El cóctel o tampón líquido se puede vender en "forma seca" junto con el filtro y el inhibidor, o se puede vender una versión estéril líquida del tampón, con o sin un inhibidor ya agregado. La disolución se llevaría a cabo en el momento de su uso.

10 **[0095]** Cuando vayan a ser utilizados más de un inhibidor que requiera el tampón, el inhibidor o inhibidores adicionales se pueden agregar al cóctel al mismo tiempo que se agrega el primer inhibidor. Si se van a usar medicamentos adicionales para combatir el cáncer, esos medicamentos se pueden agregar a la mezcla diluida, justo antes de usarlos.

REIVINDICACIONES

1. Composición para uso en el tratamiento del cáncer, que comprende:
- 5 a) un cóctel tampón que tiene al menos dos azúcares y un tampón; y
 b) al menos un inhibidor, en donde el inhibidor es un 3-halopiruvato seleccionado de entre el grupo consistente en: 3-fluoropiruvato, 3-cloropiruvato, 3-bromopiruvato, 3-yodopiruvato y combinaciones de los mismos, en donde el porcentaje de azúcar en la solución de cóctel tampón es superior al 50%.
- 10 2. Composición para uso en el tratamiento del cáncer de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho tampón es un tampón exento de potasio compuesto de un tampón de fosfato de sodio.
3. Composición para uso en el tratamiento del cáncer según la reivindicación 1, en la que dichos, al menos dos azúcares, resultan ser tres azúcares.
- 15 4. Composición para uso en el tratamiento del cáncer de acuerdo con la reivindicación 3, en la que los tres azúcares son azúcares de cinco carbonos seleccionadas independientemente del grupo consistente en manitol, eritritol, isomalt, lactitol, maltitol, sorbitol, xilitol dulcitol, ribitol, inositol, y combinaciones de los mismos.
- 20 5. Composición para uso en el tratamiento del cáncer de acuerdo con la reivindicación 3, en la que cada uno de dichos azúcares se puede añadir en un volumen de hasta una solubilidad máxima de dicho azúcar.
6. Composición para uso en el tratamiento del cáncer según la reivindicación 3, en la que al menos uno de dichos azúcares es glicerol.
- 25 7. Composición para uso en el tratamiento del cáncer de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dichos azúcares son glicerol, inositol y sorbitol, estando dicho glicerol contenido en un intervalo de aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 3% y estando dicho inositol contenido en un intervalo de aproximadamente el 1% hasta alrededor el 5%.
- 30 8. Composición para uso en el tratamiento del cáncer de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un agente anticanceroso adicional seleccionado del grupo que consiste en: agentes a base de platino, agentes alquilantes de la mostaza nitrogenada, agentes alquilantes de nitrosourea, antimetabolitos, antimetabolitos análogos de pirimidina, hormonas antineoplásicos, antineoplásicos naturales, antineoplásicos naturales antibióticos, antineoplásicos naturales, antibióticos antineoplásicos, antibióticos, clorhidratos de alfa, etopósido (VP-16), gancicloviracina HCl, ranitidina HCl, vinblastina sulfato, zidovudina, interleuquinas 1 a 18, mutantes y análogos de las interleucinas 1 a 18, interferones, citoquinas, hormonas, análogos de hormonas, factores de crecimiento, factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de liberación de la hormona de crecimiento (GHRF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor homólogo al factor de crecimiento de fibroblastos (FGFHF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento de insulina (IGF), factor de necrosis tumoral- α y β (TNF- α y β), factor de inhibición de la invasión-2 (IIF-2), proteínas morfogenéticas óseas 1 -7 (BMP 1-7), somatostatina, timosina- α -1, γ -globulina, superóxido dismutasa (SOD), factores del complemento, factores antiangiogénicos, materiales antigénicos, profármacos, altretamina, asparaginasa, BCG, sulfato de bleomicina, busulfan, carboplatino, carmustina, clorambucil, cisplatina, quadina, hidroplotina, clorhidrato, clorhidrato, citarabina, dacarbazina, amiancubina, dopartacina, clorhidrato, dopartamina, dactinomicina, daunorrubicina, daunorrubicina, daunorrucina, goserelina, hidroxurea, idarubicina HCL, ifosfamida, interferón alfa, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, interferón alfa n3, irinotecán, leucovorina calcio, leuprolida, lisona, lomustina, megestrol, melfalan, L-sarcosilina, hidroclouro de melfalan, MESNA, mecloroetamina, metrotexato, mitomina, mitroxantona, mercaptopurina, platicaxel, plicacimina, prednisona, procarbazona, estreptoocina, tamoxifeno, 6-tioguanina, tiotepa, vinblastina, vincristina, tartrato de vinorelbina y combinaciones de los mismos.
- 45 9. Composición para uso en el tratamiento del cáncer de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el cóctel tampón inhibidor retiene al menos el 50% del inhibidor en forma activa después de 2 horas.
- 50 10. Composición para uso en el tratamiento del cáncer de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el cóctel tampón inhibidor retiene al menos el 95% del inhibidor en forma activa después de 2 horas.
- 55 11. Procedimiento para fabricar una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en el tratamiento del cáncer, que comprende etapas de:
- 60 a) preparar el cóctel tampón conteniendo al menos dos azúcares y el tampón;
 b) añadir el, al menos un, inhibidor a dicho cóctel tampón, formando un cóctel tampón inhibidor; y
 c) diluir dicho cóctel tampón inhibidor añadiendo dicho cóctel tampón inhibidor en una solución salina.
12. Utilización de una composición para fabricar un medicamento para el tratamiento del cáncer, comprendiendo la composición:
- 65 a) un cóctel tampón que tiene al menos dos azúcares y un tampón; y

b) al menos un inhibidor, donde el inhibidor es un 3-halopiruvato seleccionado del grupo que consiste en: 3-fluoropiruvato, 3-cloropiruvato, 3-bromopiruvato, 3-yodopiruvato y combinaciones de los mismos, en donde el porcentaje de azúcar en la solución de cóctel tampón es superior al 50%.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 La lista de referencias citada por el solicitante lo es solamente para utilidad del lector, no formando parte de los documentos de patente europeos. Aún cuando las referencias han sido cuidadosamente recopiladas, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citado en la descripción

- 10 • US 5759837 A [0004] • US 20030087961 A, Ko [0007]

Bibliografía de patentes citada en la descripción

- KO, Y.H. y otros *Biochemical Biophysical Research Communications*, 2004, vol. 324, 269-275 [0008]
- WETLI, C.V.; DA VIS, J. H. *J. American Medical Association*, 1978, vol. 240, 1339 [0011]
- RESTUCCIO, A. *American Journal of Emergency Medicine*, 1992, vol. 10, 171-173 [0011]
- GOBIN, Y. P y otros. *Radiology*, 2001, vol. 218, 724-732 [0073]
- MOSER y otros. *Head Neck*, 2002, vol. 24, 566-74 [0073]
- WANG, M. Q. y otros al. *J. Vase. Interv. Radiol.*, 2001, vol. 12, 731-7 [0073]
- KATO, T. y otro. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1996, vol. 37 (4), 289-96 [0073]
- HERMANN, K. y otros. *Radiology*, 2000, vol. 215, 294-9 [0073]
- KEMENY, N. E. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 1999, vol. 13, 593-61 O [0073]