

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 449**

51 Int. Cl.:

A61K 31/122	(2006.01)	A61K 9/19	(2006.01)
A61K 9/19	(2006.01)	A61K 9/10	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)	A61K 47/22	(2006.01)
A61K 47/22	(2006.01)	A61K 47/24	(2006.01)
A61K 47/24	(2006.01)	A61K 47/44	(2006.01)
A61K 47/44	(2007.01)	A61K 31/7068	(2006.01)
A61K 31/7068	(2006.01)		
A61K 31/122	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2013 PCT/US2013/043785**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2013 WO13181639**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2013 E 13797642 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 2854528**

54 Título: **Métodos de tratamiento de tumores sólidos que usan coenzima Q10**

30 Prioridad:

01.06.2012 US 201261654245 P

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

19.05.2020

73 Titular/es:

**BERG LLC (100.0%)
500 Old Connecticut Path, Building B
Framingham, MA 01701, US**

72 Inventor/es:

**NARAIN, NIVEN, RAJIN;
MCCOOK, JOHN, PATRICK;
SONG, PAUL, Y.;
NARAIN, NIVEN, RAJIN;
MCCOOK, JOHN, PATRICK y
SONG, PAUL, Y.**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 761 449 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

Métodos de tratamiento de tumores sólidos que usan coenzima Q10

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica n.º 61/654.245 presentada el 1 de junio de 2012.

10 Antecedentes

En la actualidad, el cáncer es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados. Un diagnóstico de cáncer normalmente involucra complicaciones graves en la salud. El cáncer puede provocar desfiguración, dolor crónico o agudo, lesiones, insuficiencia orgánica o incluso la muerte. Los cánceres comúnmente diagnosticados incluyen cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma, carcinoma, sarcoma, linfoma no de Hodgkin, leucemia, cáncer endometrial, cáncer de colon y recto, cáncer de próstata y cáncer de vejiga. Comúnmente, muchos cánceres (por ejemplo, cáncer de mama, leucemia, cáncer de pulmón o similares) se tratan con cirugía, quimioterapia, radiación o combinaciones de los mismos. Se sabe que los agentes quimioterapéuticos usados en el tratamiento contra el cáncer producen diversos efectos secundarios graves y desagradables en los pacientes. Por ejemplo, algunos agentes quimioterapéuticos provocan neuropatía, nefrotoxicidad (por ejemplo, hiperlipidemia, proteinuria, hipoproteinemia, combinaciones de los mismos, o similares), estomatitis, mucositis, alopecia, anorexia, esofagitis, amenorrea, inmunidad disminuida, anemia, pérdida de la audición de tono alto, cardiotoxicidad, fatiga, neuropatía o combinaciones de los mismos. A menudo, la quimioterapia no es eficaz o pierde eficacia después de un periodo de eficacia, ya sea durante el tratamiento o poco después de que el régimen de tratamiento concluya (es decir, el régimen de tratamiento no da como resultado una curación). Siguen siendo deseables métodos mejorados para el tratamiento de enfermedades oncológicas, incluyendo el cáncer, y composiciones capaces de administrar agentes bioactivos para ayudar en el tratamiento de enfermedades y otros estados.

Los métodos para el tratamiento de enfermedades oncológicas que implican el uso de coenzima Q10 se describen en la siguiente bibliografía: LOCKWOOD *et al.*, "Progress on therapy of breast cancer with vitamin Q10 and the regression of metastases", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, EE.UU., (19950101), vol. 12, n.º 1, doi: 10.1006/BBRC.1995.1952, ISSN 0006-291X, páginas 172 - 177; FOLKERS *et al.*, "Survival of Cancer Patients on Therapy with Coenzyme Q10", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, EE.UU., vol. 192, n.º 1, doi: 10.1006/BBRC.1993.1405, ISSN 0006-291X, (19930415), páginas 241 - 245, (19930415); documento EP 2 371 363 A; LOCKWOOD *et al.*, "Partial and Complete Regression of Breast Cancer in Patients in Relation to Dosage of Coenzyme Q10", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, EE.UU., (19950101), vol. 199, n.º 3, doi: 10.1006/BBRC.1994.1401, ISSN 0006-291X, (19940331), páginas 1504 - 1508.

Sumario de la invención

La invención proporciona composiciones para el tratamiento de un cáncer en un sujeto mediante la administración de un compuesto de coenzima Q10 (CoQ10), en las que el sujeto ha fallado al menos un (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) régimen quimioterapéutico anterior para ese cáncer tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta.

En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el sujeto ha fallado en el tratamiento contra el cáncer con al menos dos regímenes quimioterapéuticos anteriores. Es decir, en determinadas realizaciones, el sujeto ha fallado en 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más regímenes de tratamiento. En determinadas realizaciones, el sujeto ha fallado en el tratamiento contra el cáncer con al menos tres regímenes quimioterapéuticos anteriores. En determinadas realizaciones, el sujeto ha fallado en el tratamiento contra el cáncer con al menos cuatro regímenes quimioterapéuticos anteriores. En determinadas realizaciones, el sujeto ha fallado en el tratamiento contra el cáncer con al menos cinco regímenes quimioterapéuticos anteriores.

En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el cáncer es un cáncer resistente.

En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el fallo con al menos un régimen quimioterapéutico comprende el crecimiento del tumor durante o después del tratamiento con el régimen quimioterapéutico. En determinadas realizaciones de la invención, el fallo con al menos un régimen quimioterapéutico comprende una toxicidad que limita la dosis debida al régimen quimioterapéutico. En determinadas realizaciones de la invención, el fallo con al menos un régimen quimioterapéutico comprende una toxicidad de grado IV debida al régimen quimioterapéutico.

- 5 En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el sujeto demuestra un beneficio clínico como resultado de la administración del compuesto de CoQ10. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el beneficio clínico es uno o más beneficios clínicos seleccionados del grupo que consiste en enfermedad estable según los criterios RECIST 1.1, respuesta parcial según los criterios RECIST 1.1 y respuesta completa según los criterios RECIST 1.1.
- 10 En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el sujeto no muestra una toxicidad que limita la dosis en respuesta como resultado de la administración del compuesto de CoQ10. Por ejemplo, el sujeto no muestra una toxicidad de grado III como resultado de la administración del compuesto de CoQ10. En determinadas realizaciones, el sujeto no muestra una toxicidad de grado IV como resultado de la administración del compuesto de CoQ10.
- 15 En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el cáncer comprende un tumor en estadio III. En determinadas realizaciones, el cáncer comprende un tumor en estadio IV. En determinadas realizaciones, el cáncer es metastásico. En determinadas realizaciones, el cáncer comprende un tumor sólido. En determinadas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en un sarcoma, un carcinoma y un melanoma.
- 20 En los métodos de la invención tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el cáncer es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, liposarcoma mixoide, cáncer bucal y cáncer de útero.
- 25 En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el sujeto ha fallado en el tratamiento con uno o más de adriamicina, ifosfamida, etopósido, vincristina, gemzar, taxotere y Th-302. En determinadas realizaciones de la invención, el sujeto ha fallado en el tratamiento con uno o más de un inhibidor de topoisomerasa I, un inhibidor de topoisomerasa II, un inhibidor mitótico, un agente alquilante, un compuesto de platino y un antimetabolito.
- 30 En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el compuesto de CoQ10 se administra al menos una vez por semana. En determinadas realizaciones, el compuesto de CoQ10 se administra al menos dos veces por semana. En determinadas realizaciones, el compuesto de CoQ10 se administra al menos tres veces por semana. En determinadas realizaciones, el compuesto de CoQ10 se administra una vez por semana. En determinadas realizaciones, el compuesto de CoQ10 se administra dos veces por semana. En determinadas realizaciones, el compuesto de CoQ10 se administra tres veces por semana.
- 35 En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el compuesto de CoQ10 se administra a una dosis seleccionada del grupo que consiste en al menos 5,6 mg/kg/dosis, al menos 11,2 mg/kg/dosis, al menos 22,5 mg/kg/dosis, al menos 33 mg/kg/dosis, al menos 44 mg/kg/dosis, al menos 58,7 mg/kg/dosis, al menos 78,2 mg/kg/dosis, al menos 104,3 mg/kg/dosis y al menos 139 mg/kg/dosis. En determinadas realizaciones, el compuesto de CoQ10 se administra a una dosis de al menos 50 mg/kg/dosis, al menos 75 mg/kg/dosis, al menos 100 mg/kg/dosis, al menos 125 mg/kg/dosis, al menos 150 mg/kg/dosis, al menos 200 mg/kg/dosis.
- 40 En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el compuesto de CoQ10 se administra a una dosis de no más de 500 mg/kg/dosis, no más de 400 mg/kg/dosis, no más de 300 mg/kg/dosis.
- 45 En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el compuesto de CoQ10 se administra a una dosis que no da como resultado una toxicidad de grado III en el sujeto. En determinadas realizaciones, el compuesto de CoQ10 se administra a una dosis que no da como resultado una toxicidad de grado IV en el sujeto.
- 50 En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, se administran al sujeto al menos 12 dosis del compuesto de CoQ10. Es decir, en determinadas realizaciones se administran al sujeto al menos 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 o más dosis.
- 55 En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el sujeto se trata con CoQ10 durante al menos 4 semanas. En determinadas realizaciones, el sujeto se trata con CoQ10 durante al menos 8 semanas. Es decir, en determinadas realizaciones, el sujeto se trata con CoQ10 durante al menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 o más semanas.
- 60 En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el sujeto se ha tratado con menos de 8 regímenes quimioterapéuticos anteriores. Es decir, en determinadas realizaciones, el sujeto se ha tratado con 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ó 1 régimen quimioterapéutico anterior.
- 65

En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el compuesto de CoQ10 se administra mediante inyección o infusión. En determinadas realizaciones de la invención, el compuesto de CoQ10 se administra por vía intravenosa. En determinadas realizaciones de la invención, el compuesto de CoQ10 se administra por vía tópica. En determinadas realizaciones de la invención, el compuesto de CoQ10 se administra por inhalación.

En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el sujeto es humano.

En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el compuesto de CoQ10 se formula como una nanodispersión.

En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el compuesto de CoQ10 se proporciona para la administración intravenosa en una formulación de CoQ10 que comprende:

una disolución acuosa ;

un compuesto de CoQ10 dispersado en la nanodispersión de partículas; y

al menos un agente estabilizador de la dispersión y un reductor de la opsonización;

en la que la nanodispersión del compuesto de CoQ10 se dispersa en nanopartículas que tienen un tamaño de partícula medio de menos de 200 nm. En determinadas realizaciones, el agente estabilizador de la dispersión se selecciona del grupo que consiste en aceite de ricino pegilado, Cremophor® EL, Cremophor® RH 40, vitamina E pegilada, vitamina E TPGS y dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC). En determinadas realizaciones, el agente estabilizador de la dispersión es DMPC. En determinadas realizaciones, el reductor de la opsonización se selecciona del grupo que consiste en poloxámeros y poloxaminas. En determinadas realizaciones, el reductor de la opsonización es poloxámero 188. En determinadas realizaciones, el reductor de la opsonización es poloxámero 188 y el agente estabilizador de la dispersión es DMPC.

En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, la formulación de CoQ10 tiene un peso por volumen del compuesto de CoQ10, DMPC y poloxámero 188 del 4%, el 3% y el 1,5%, respectivamente.

En determinadas realizaciones de la invención, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, el compuesto de CoQ10 se administra al sujeto con un agente adicional. En determinadas realizaciones, el agente adicional es un agente quimioterapéutico.

Otras realizaciones se proporcionan *infra*.

Breve descripción de los dibujos

Diversas realizaciones de la presente divulgación se describirán en el presente documento a continuación con referencia a las figuras, en las que:

La figura 1 muestra una curva de supervivencia libre de progresión del ensayo en fase 1 descrito en el presente documento.

Las figuras 2A y B muestran imágenes de CT (tomografía computarizada) de una mujer de 62 años con liposarcoma mixoide con enfermedad metastásica al mediastino, corazón y pulmones (A) antes y (B) después del tratamiento con 4 ciclos de coenzima Q10 a una dosis de 56,8 mg/kg/dosis. Las mediciones del tumor se indican en la figura 2A.

Las figuras 3A y B muestran imágenes de CT de una mujer de 62 años con fibrosarcoma polimorfo del hueso ilíaco izquierdo con metástasis ósea difusa (A) antes y (B) después del tratamiento con 6 ciclos de coenzima Q10. Las mediciones del tumor se indican en las figuras 3A y B.

La figura 4 ilustra la semivida y la $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ de CoQ10, en la formulación C31510 asociada con el final de la infusión.

La figura 5 muestra la proporcionalidad de la dosis de coenzima Q10 en la formulación C31510. Para el AUC, la proporcionalidad de la dosis no es estrictamente proporcional a la dosis, tal como se observa por la intersección que no pasa por el origen.

La Figura 6 muestra que la $C_{m\acute{a}x}$ para CoQ10 5 administrada en la formulación C31510 y la dosificación proporcionada sólo se relaciona con la exposición máxima, no con la exposición total.

La Figura 7 muestra la ausencia de diferencias en la farmacocinética entre hombres y mujeres.

Descripción detallada y realizaciones preferidas

I. Definiciones

Los términos “cáncer” o “tumor” son bien conocidos en la técnica y se refieren a la presencia, por ejemplo, en un sujeto, de células que poseen características típicas de células que provocan cáncer, tales como proliferación incontrolada, inmortalidad, potencial metastásico, crecimiento y velocidad de proliferación rápidos, muerte celular/apoptosis disminuida y determinados rasgos morfológicos característicos.

Tal como se usa en el presente documento, “cáncer” se refiere a todos los tipos de cáncer o neoplasma o tumores malignos encontrados en humanos, incluyendo, pero no limitados a: leucemias, linfomas, melanomas, carcinomas y sarcomas. Tal como se usa en el presente documento, los términos o el lenguaje “cáncer”, “neoplasma” y “tumor”, se usan indistintamente y en forma o bien singular o bien plural, se refieren a células que han sufrido una transformación maligna que las hace patológicas para el organismo huésped. Las células cancerosas primarias (es decir, células obtenidas cerca del sitio de la transformación maligna) pueden distinguirse fácilmente de las células no cancerosas mediante técnicas bien establecidas, particularmente por examen histológico. La definición de una célula cancerosa, tal como se usa en el presente documento, no solamente incluye una célula cancerosa primaria sino también células madre cancerosas, así como células progenitoras cancerosas o cualquier célula derivada de una célula cancerosa ancestral. Esto incluye células cancerosas con metástasis, y cultivos *in vitro* y líneas celulares derivadas de células cancerosas. En determinadas realizaciones, el cáncer no es un cáncer del sistema nervioso central (SNC), es decir, no es un cáncer de un tumor presente en al menos uno de la médula espinal, el cerebro y el ojo. En determinadas realizaciones, el cáncer primario no es un cáncer del SNC.

Un “tumor sólido” es un tumor que puede detectarse por la masa del tumor; por ejemplo, mediante procedimientos tales como exploración CAT, formación de imágenes de MR (resonancia magnética), rayos X, ecografía o palpación, y/o que puede detectarse debido a la expresión de uno o más antígenos específicos de cáncer en una muestra obtenida de un paciente. El tumor no necesita tener dimensiones medibles.

Los criterios específicos para la estadificación del cáncer dependen del tipo de cáncer específico según el tamaño del tumor, las características histológicas, los marcadores tumorales y otros criterios conocidos por los expertos en la técnica. Generalmente, las etapas del cáncer pueden describirse de la siguiente manera:

Estadio 0 Carcinoma *in situ*

Los números más altos del estadio I, estadio II y estadio III indican una enfermedad más extensa: tamaño del tumor más grande y/o propagación del cáncer más allá del órgano en el que se desarrolló por primera vez hasta cerca de los ganglios linfáticos y/o tejidos u órganos adyacentes a la ubicación del tumor primario

Estadio IV El cáncer se ha diseminado a los tejidos y órganos distantes.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento” se refirieren preferiblemente a una acción para obtener un resultado clínico beneficioso o deseado incluyendo, pero no limitados a, el alivio o la mejora de uno o más signos o síntomas de una enfermedad o un estado (por ejemplo, regresión, parcial o completa), disminuyendo el alcance de la enfermedad, la estabilidad (es decir, no empeoramiento, consecución de la enfermedad estable) del estado de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de enfermedad, la velocidad o el tiempo de progresión disminuidos, y la remisión (ya sea parcial o total). “Tratamiento” de un cáncer también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada en ausencia de tratamiento. El tratamiento no tiene que ser curativo. En determinadas realizaciones, los tratamientos incluyen uno o más de una disminución del dolor o un aumento en la calidad de vida (QOL) a juzgar por una persona calificada, por ejemplo, un médico tratante, por ejemplo, usando herramientas aceptadas para la evaluación del dolor y la QOL. En determinadas realizaciones, el tratamiento no incluye uno o más de una disminución en el dolor o un aumento en la calidad de vida (QOL) a juzgar por un sujeto calificado, por ejemplo, un médico tratante, por ejemplo, usando herramientas aceptadas para la evaluación del dolor y QOL.

Los criterios RECIST son criterios de evaluación clínicamente aceptados usados para proporcionar un enfoque convencional a una medición del tumor sólido y proporcionar definiciones para una evaluación objetiva del cambio en el tamaño del tumor para su uso en ensayos clínicos. Estos criterios también pueden usarse para monitorizar la respuesta de un sujeto sometido a tratamiento para un tumor sólido. Los criterios RECIST 1.1 se comentan en detalle en Eisenhauer *et al.*, New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (versión 1.1). *Eur. J. Cancer.* 45:228-247, 2009. Los criterios de respuesta para las lesiones diana incluyen:

Respuesta Completa (CR): desaparición de todas las lesiones diana. Cualquier ganglio linfático patológico (ya sea diana o no) debe tener una reducción en el eje corto de <10 mm.

Respuesta Parcial (PR): al menos una disminución del 30% en la suma de los diámetros de lesión diana, tomando como referencia la suma de diámetros en el estudio basal.

5 Enfermedades Progresivas (PD): al menos una disminución del 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña en el estudio (esto incluye la suma basal si esta es la más pequeña en el estudio). Además del aumento relativo del 20%, la suma también debe demostrar un aumento absoluto de al menos 5 mm. (Nota: la aparición de una o más lesiones nuevas también se considera como progresión).

10 Enfermedad Estable (SD): ni reducción suficiente para calificar como PR ni aumento suficiente para calificar como PD, tomando como referencia la suma de los diámetros más pequeña en el estudio.

15 Los criterios RECIST 1.1 también consideran lesiones no diana que se definen como lesiones que pueden medirse, pero no es necesario medirlas, y sólo deben evaluarse cualitativamente en los momentos deseados. Los criterios de respuesta para lesiones no diana incluyen:

20 Respuesta Completa (CR): desaparición de todas las lesiones no diana y normalización de los niveles del marcador tumoral. Todos los ganglios linfáticos deben ser de tamaño no patológico (eje corto <10 mm).

No CR/no PD: persistencia de una o más lesiones no diana y/o mantenimiento de nivel del marcador tumoral por encima de los límites normales.

25 Enfermedad Progresiva (PD): *progresión inequívoca* (énfasis en la original) de lesiones no diana existentes. El aspecto de una o más lesiones nuevas también se considera progresión. Para lograr la “progresión inequívoca” en base a la enfermedad no diana, debe haber un nivel general de empeoramiento considerable de la enfermedad no diana de tal manera que, incluso en presencia de SD o PR en la enfermedad diana, la carga tumoral global haya aumentado lo suficiente como para merecer la suspensión del tratamiento. Un “incremento” modesto en el tamaño de una o más lesiones no diana normalmente no es suficiente para calificar como un estado de progresión inequívoca. Por tanto, la designación de la progresión general únicamente sobre la base del cambio en la enfermedad no diana frente a SD o PR en la enfermedad diana será extremadamente rara.

30 “Agente quimioterapéutico” se entiende como un fármaco usado para el tratamiento contra el cáncer. Los agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, moléculas pequeñas, hormonas y análogos de hormonas y productos biológicos (por ejemplo, anticuerpos, fármacos peptídicos, fármacos de ácido nucleico).

35 Un “régimen quimioterapéutico” es un protocolo de dosificación aceptado para uso clínico para el tratamiento contra el cáncer, que incluye la administración de uno o más agentes quimioterapéuticos a un sujeto en cantidades específicas en un horario específico.

40 Un “sujeto que ha fallado en un régimen quimioterapéutico” es un sujeto con cáncer que no responde o cesa en la respuesta al tratamiento con un régimen quimioterapéutico según los criterios RECIST 1.1 (véase, Eisenhauer *et al.*, 2009 y tal como se comentó anteriormente), es decir, no logra una respuesta completa, una respuesta parcial o una enfermedad estable en la lesión diana; o no logra una respuesta completa o la clasificación no CR/no PD de las lesiones no diana, ya sea durante o después de la finalización del régimen quimioterapéutico, o bien solo o bien en combinación con cirugía y/o terapia de radiación que, cuando sea posible, a menudo son métodos clínicos indicados en combinación con quimioterapia. Un régimen quimioterapéutico fallado da como resultado, por ejemplo, el crecimiento del tumor, el aumento de la carga tumoral y/o la metástasis tumoral. Un régimen quimioterapéutico fallado, tal como se usa en el presente documento, incluye un régimen de tratamiento que se terminó debido a una toxicidad que limita la dosis, por ejemplo, una toxicidad de grado III o de grado IV que no puede resolverse para permitir la continuación o la reanudación del tratamiento con el agente o régimen quimioterapéutico que provocó la toxicidad. Un régimen quimioterapéutico fallado incluye un régimen de tratamiento que no da como resultado al menos una enfermedad estable para todas las lesiones diana y no diana durante un periodo extendido, por ejemplo, al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 12 meses, al menos 18 meses, o cualquier periodo inferior a una curación definida en el contexto clínico. Un régimen quimioterapéutico fallado incluye un régimen de tratamiento que da como resultado una enfermedad progresiva de al menos una lesión diana durante el tratamiento con el agente quimioterapéutico, o da como resultado una enfermedad progresiva de menos de 2 semanas, de menos de 1 mes, de menos de 2 meses, de menos de 3 meses, de menos de 4 meses, de menos de 5 meses, de menos de 6 meses, de menos de 12 meses o de menos de 18 meses después del término del régimen de tratamiento, o de menos de cualquier periodo menor que una curación definida en el contexto clínico.

55 Un régimen quimioterapéutico fallado no incluye un régimen de tratamiento, en el que el sujeto tratado por un cáncer logra una curación definida en el contexto clínico, por ejemplo, 5 años de respuesta completa después del término del régimen de tratamiento, y en el que se diagnostica posteriormente al sujeto con un cáncer distinto, por ejemplo más de 5 años, más de 6 años, más de 7 años, más de 8 años, más de 9 años, más de 10 años, más de 11 años,

más de 12 años, más de 13 años, más de 14 años o más de 15 años después del término del régimen de tratamiento. Por ejemplo, un sujeto que padeció un cáncer pediátrico puede desarrollar cáncer posteriormente en su vida después de curarse del cáncer pediátrico. En un sujeto de este tipo, el régimen quimioterapéutico para tratar el cáncer pediátrico se considera que ha sido exitoso.

5 Un “cáncer resistente” es un tumor maligno para el que la cirugía no es eficaz, o bien que inicialmente no dio respuesta a una quimioterapia o radioterapia, o bien que no responde a la quimioterapia o radioterapia con el tiempo.

10 Una “cantidad terapéuticamente eficaz” es aquella cantidad suficiente para tratar una enfermedad en un sujeto. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse en una o más administraciones.

15 Los términos “administrar”, “que administra” o “administración” incluyen cualquier método de administración de una composición o un agente farmacéutico a un sistema del sujeto o a una región en particular en o sobre un sujeto. En determinadas realizaciones, el agente se administra por vía oral. En determinadas realizaciones, el agente se administra de forma parenteral. En determinadas realizaciones, el agente se administra por inyección o infusión. En determinadas realizaciones, el agente se administra por vía tópica que incluye la vía transmucosa. En determinadas realizaciones, el agente se administra por inhalación. En determinadas realizaciones de la invención, un agente se administra mediante administración parenteral, incluyendo inyecciones intravenosa, intramuscular, subcutánea, intramedular, así como por intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intranasal o intraocular. En una realización, las composiciones que se proporcionan en el presente documento pueden administrarse inyectándolas directamente en un tumor. En una realización, las composiciones que se proporcionan en el presente documento pueden administrarse inyectando directamente a un tumor. En algunas realizaciones, las formulaciones de la invención pueden administrarse mediante inyección intravenosa o infusión intravenosa. En determinadas realizaciones, la formulación de la invención puede administrarse mediante infusión continua. En determinadas realizaciones, la administración no es oral. En determinadas realizaciones, la administración es sistémica. En determinadas realizaciones, la administración es local. En algunas realizaciones, pueden combinarse una o más vías de administración, tales como, por ejemplo, intravenosa e intratumoral, o intravenosa y por vía oral, o intravenosa y oral, intravenosa y tópica, o intravenosa y transdérmica o transmucosa. La administración de un agente puede realizarla un número de personas trabajando en conjunto. La administración de un agente incluye, por ejemplo, la prescripción de un agente que va a administrarse a un sujeto y/o proporcionar instrucciones, directamente o a través de alguien más, para tomar un agente específico, ya sea por autoadministración, por ejemplo, como una administración oral, administración subcutánea, administración intravenosa a través de una línea central, etc.; o por administración por un profesional entrenado, por ejemplo, administración intravenosa, administración intramuscular, administración intratumoral, etcétera.

20 Tal como se usa en el presente documento, “infusión continua” se entiende como la administración de una dosis de la formulación de forma continua durante al menos 24 horas. La administración continua se facilita normalmente mediante el uso de una bomba implantable o una bomba externa. Una formulación puede administrarse mediante infusión continua en dosis múltiples, separadas, con un descanso de uno o más días entre dosis de infusión continua.

25 Tal como se usa en el presente documento, componente “farmacéuticamente aceptable” es uno que es adecuado para el uso con humanos y/o animales sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) acorde con una razón beneficio/riesgo razonable.

30 Tal como se usa en el presente documento, una “formulación” se entiende como un principio activo, por ejemplo, CoQ10, un metabolito de CoQ10, un precursor biosintético de CoQ10 o un compuesto relacionado con CoQ10, en combinación con cualquier portador farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, formulaciones acuosas, formulaciones de liposomas, suspensiones, emulsiones, microemulsiones, nanoemulsiones, nanosuspensiones, formulaciones para vías de administración específicas, tales como formulaciones en crema, loción y ungüento para la administración tópica, formulaciones sólidas para la administración oral y formulaciones líquidas para inyección o inhalación.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término “cantidad terapéuticamente eficaz y segura” se refiere a la cantidad de un componente que es suficiente para producir una respuesta terapéutica deseada sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica) acorde con una razón beneficio/riesgo razonable cuando se usa de la manera de esta invención. Por “cantidad terapéuticamente eficaz” se entiende una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz para producir la respuesta terapéutica deseada. La cantidad específica, segura y eficaz, o cantidad terapéuticamente eficaz, variará con factores tales como el estado particular que está tratándose, la condición física del paciente, el tipo de mamífero o animal que está tratándose, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si la hay) y las formulaciones específicas empleadas y la estructura de los compuestos o sus derivados. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, etc., del paciente que va a tratarse.

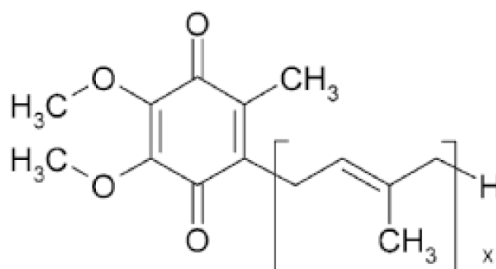
- 5 El término “efecto terapéutico” se refiere a un efecto local o sistémico en animales, particularmente mamíferos y más particularmente humanos, provocado por una sustancia farmacológica activa. Por tanto, el término significa cualquier sustancia destinada para su uso en el diagnóstico, la curación, la mitigación, el tratamiento o la prevención de enfermedades o en el potenciamiento de las condiciones y el desarrollo físico o mental deseables en un animal o humano. La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de una sustancia de este tipo que produce algún efecto local o sistémico deseado en una razón beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento. En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto dependerá de su índice terapéutico, solubilidad, y similares.
- 10 Los “episodios adversos” o “AE” se caracterizan por el grado dependiendo de la gravedad. Algunos AE (por ejemplo, náuseas, recuentos sanguíneos bajos, dolor, coagulación de la sangre reducida) pueden tratarse de manera que el régimen quimioterapéutico específico pueda continuarse o restablecerse. Algunos episodios adversos (por ejemplo, pérdida de la función cardíaca, hepática o renal; náuseas) pueden no ser tratables, lo que requiere la terminación del tratamiento con el fármaco. La determinación del grado de AE y las intervenciones adecuadas pueden determinarse por los expertos en la técnica. Los Criterios de Terminología Comunes para Episodios Adversos v.40 (CTCAE) (fecha de publicación: 28 de mayo de 2009) proporcionan una escala de clasificación de episodios adversos de la siguiente manera:
- 15
- 20 Grado 1 Leve; asintomático o síntomas leves; sólo observaciones clínicas o de diagnóstico; intervención no indicada.
- Grado 2 Moderado; intervención mínima, local o no invasiva indicada; de acuerdo con la edad, limitación en las actividades de la vida diaria (ADL) para el uso adecuado de instrumentos.
- 25 Grado 3 Severo o médicamente significativo pero no potencialmente mortal de manera inmediata; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; discapacitante, autocuidado que limita las ADL.
- Grado 4 Consecuencias potencialmente morales; intervención urgente indicada.
- 30 Grado 5 Muerte relacionada con episodios adversos.
- 35 Tal como se usa en el presente documento, “administración conjunta” o “terapia combinada” se entiende como la administración de dos o más principios activos usando formulaciones separadas o una formulación farmacéutica única, o la administración consecutiva en cualquier orden de manera que haya un periodo de tiempo mientras ambos (o todos) los principios activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas. La administración conjunta no requiere que los agentes se administren al mismo tiempo, a la misma frecuencia o por la misma vía de administración. Tal como se usa en el presente documento, “administración conjunta” o “terapia combinada” incluye la administración de un compuesto de CoQ10 con uno o más agentes antineoplásicos, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos o la administración de dos o más compuestos de CoQ10. En el presente documento se proporcionan ejemplos de agentes anticancerígenos, incluyendo agentes quimioterapéuticos.
- 40 Tal como se usa en el presente documento, el término “supervivencia” se refiere a la continuación de la vida de un sujeto que se ha tratado por una enfermedad o un estado, por ejemplo, el cáncer. El tiempo de supervivencia puede definirse desde un punto arbitrario tal como el momento de entrada en un ensayo clínico, el momento de finalización o fallo o un régimen de tratamiento más temprano, el tiempo de diagnóstico, etc.
- 45 Tal como se usa en el presente documento, el término “sujeto” se refiere a animales humanos y no humanos, incluidos sujetos veterinarios. El término “animal no humano” incluye todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos y no mamíferos, tales como primates no humanos, ratones, conejos, ovejas, perros, gatos, caballos, vacas, pollos, anfibios y reptiles. En una realización preferida, el sujeto es un humano y puede referirse como un paciente.
- 50 Los artículos “un”, “una” y “el/la” se usan en el presente documento para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo a menos que se indique claramente lo contrario por contraste. A modo de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento.
- 55 El término “que incluye” se usa en el presente documento para significar, y se usa indistintamente con, la frase “que incluye, pero no se limita a”.
- El término “o” se usa en el presente documento para significar, y se usa indistintamente con, el término “y/o”, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.
- 60 El término “tal como” se usa en el presente documento para significar, y se usa indistintamente, con la frase “tal como, pero no se limita a”.
- 65 A menos que se indique específicamente lo contrario o sea evidente a partir del contexto, tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” se entiende dentro de un intervalo de tolerancia normal en la técnica, por ejemplo, dentro de 2 desviaciones estándar de la media. Aproximadamente puede entenderse como

dentro del 10%, el 9%, el 8%, el 7%, el 6%, el 5%, el 4%, el 3%, el 2%, el 1%, el 0,5%, el 0,1 %, el 0,05%, o el 0,01% del valor indicado. A menos que de otro modo sea evidente a partir del contexto, todos los valores numéricos proporcionados en el presente documento pueden modificarse por el término aproximadamente.

- 5 Se entenderá que los intervalos proporcionados en el presente documento estarán abreviados para todos los valores dentro del intervalo. Por ejemplo, se entenderá que un intervalo de 1 a 50 incluye cualquier número, combinación de números o subintervalo del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 ó 50.
- 10 La mención de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en el presente documento incluye las definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de los grupos mencionados. La mención de una realización para una variable o un aspecto en el presente documento incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualquier otra realización o partes de la misma.
- 15 Cualesquiera de las composiciones o los métodos proporcionados en el presente documento pueden combinarse con uno o más de cualesquiera de las composiciones y los métodos proporcionados en el presente documento.

II. Compuestos de coenzima Q10

- 20 El compuesto de CoQ10 tiene la siguiente estructura:



- 25 en la que x es 10. El compuesto de CoQ10 incluye la versión completamente oxidada, también conocido como ubiquinona, la versión parcialmente oxidada, también conocida como semiquinona o ubisemiquinona, o la versión completamente reducida, también conocida como ubiquinol; o cualquier mezcla o combinación de las mismas. En determinadas realizaciones, el compuesto de CoQ10 para el tratamiento de cáncer es ubiquinona. En determinadas realizaciones, el compuesto de CoQ10 para el tratamiento de cáncer es ubiquinol.
- 30 En la presente invención, el agente terapéutico es coenzima Q10 (CoQ10). La coenzima Q10, también referida en el presente documento como CoQ10, se conoce también como ubiquinona o ubidecarenona. La CoQ10 se reconoce en la técnica y además se describe en la Publicación Internacional n.º WO 2005/069916 (n.º de sol. PCT/US2005/001581), el documento WO 2008/116135 (n.º de sol. PCT/US08/57786), el documento WO2010/132507 (n.º de sol. PCT/US2010/034453), el documento WO 2011/112900 (n.º de sol. PCT/US2011/028042) y el documento WO2012/174559 (n.º de sol. PCT/US2012/043001). La CoQ10 es una de una serie de poliprenil-2,3-dimetoxi-5-metilbenzoquinonas (ubiquinona) presentes en los sistemas mitocondriales de transporte de electrones de las células eucariotas. Las células humanas producen CoQ10 exclusivamente y se encuentra en las células y las membranas mitocondriales de todas las células humanas, con los niveles más altos en los órganos con altos requerimientos de energía, tales como el hígado y el corazón. Se ha estimado que la reserva corporal de CoQ10 es de aproximadamente 2 gramos, de los cuales más del 50% es endógena. Se requieren aproximadamente 0,5 gramos de CoQ10 cada día de la dieta o la biosíntesis. La CoQ10 se produce en cantidades de toneladas en el mercado de los suplementos en todo el mundo y puede obtenerse a partir de Kaneka, con plantas de Pasadena, Texas y Takasagoshi, Japón.
- 45 Los compuestos relacionados con la coenzima Q10 incluyen, pero no se limitan a, benzoquinonas, isoprenoides, farnesoles, acetato de farnesilo, pirofosfato de farnesilo, l-fenilalanina, d-fenilalanina, dl-fenilalanina, l-tirosina, d-tirosina, dl-tirosina, 4-hidroxi-fenilpiruvato, 4-hidroxi-fenilactato, 4-hidroxi-cinamato, dipéptidos y tripéptidos de tirosina o fenilalanina, 3,4-dihidroximandelato, 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol, 3-metoxi-4-hidroximandelato, ácido vanílico, fenilacetato, piridoxina, S-adenosil metionina, pantenol, ácido mevalónico, isopentil pirofosfato, fenilbutirato, 4-hidroxi-benzoato, decaprenil pirofosfato, beta-hidroxibutirato, 3-hidroxi-3-metil-glutarato, acetilcarnitina, acetoacetilcarnitina, acetilglicina, acetoacetilglicina, carnitina, ácido acético, ácido pirúvico, 3-hidroxi-3-metilglutarilcarnitina, todas las formas isoméricas de serina, alanina, cisteína, glicina, treonina, hidroxiprolina, lisina, isoleucina y leucina, incluso ácidos grasos de número de carbonos C4 a C8 (ácidos butírico, caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico y esteárico) sales de carnitina y glicina, por ejemplo, palmitoilcarnitina y palmitoilglicina, y 4-hidroxi-benzoato polipreniltransferasa, cualquier sal de estos compuestos, así como cualquier combinación de los mismos, y similares.
- 55

Los metabolitos y precursores biosintéticos de CoQ10 incluyen, pero no se limitan a, aquellos compuestos que se forman entre la conversión química/biológica de tirosina y aceti-CoA a ubiquinol. Los compuestos intermedios de la ruta de biosíntesis de la coenzima incluyen tirosina, acetil-CoA, 3-hexaprenil-4-hidroxibenzoato, 3-hexaprenil-4,5-dihidroxibenzoato, 3-hexaprenil-4-hidroxi-5-metoxibenzoato, 2-hexaprenil-6-metoxi-1,4-benzoquinona, 2-hexaprenil-3-metil-6-metoxi-1,4-benzoquinona, 2-hexaprenil-3-metil-5-hidroxi-6-metoxi-1,4-benzoquinona, 3-octaprenil-4-hidroxibenzoato, 2-octaprenilfenol, 2-octaprenil-6-metoxifenol, 2-octaprenil-3-metil-6-metoxi-1,4-benzoquinona, 2-octaprenil-3-metil-5-hidroxi-6-metoxi-1,4-benzoquinona, 2-decaprenil-3-metil-6-metoxi-1,4-benzoquinona, 2-decaprenil-6-metoxifenol, 3-decaprenil-4-hidroxi-5-metoxibenzoato, 3-decaprenil-4,5-hidroxibenzoato, 3-decaprenil-4-hidroxibenzoato, 4-hidroxifenilpiruvato, 4-hidroxifenillactato, 4-hidroxibenzoato, 4-hidroxicinamato, y hexaprenidifosfato.

III. Composiciones

La presente divulgación proporciona composiciones que contienen un compuesto de CoQ10 para el tratamiento y la prevención contra el cáncer tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta. En el tratamiento de un paciente que muestra un cáncer tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de CoQ10. Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad del compuesto que da como resultado al menos enfermedad estable o una prolongación de la supervivencia en un paciente.

Las vías adecuadas de administración de las composiciones de la presente invención pueden incluir administración parenteral, incluyendo inyecciones intravenosa, intramuscular, subcutánea, intramedular, así como inyecciones intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intranasal o intraocular, sólo por nombrar algunas. En una realización, las composiciones que se proporcionan en el presente documento pueden administrarse mediante inyección directamente a un tumor. En algunas realizaciones, las formulaciones de la invención pueden administrarse mediante inyección intravenosa o infusión intravenosa. En algunas realizaciones, la formulación se administra mediante infusión continua. En una realización, las composiciones de la invención se administran mediante inyección intravenosa. En una realización, las composiciones de la invención se administran mediante infusión intravenosa. Cuando la vía de administración es, por ejemplo, infusión intravenosa, se proporcionan realizaciones en el presente documento en las que la infusión i.v. comprende el principio activo CoQ10 a aproximadamente una concentración de 40 mg/ml. Cuando la composición se administra mediante infusión i.v., puede estar diluida en una disolución acuosa farmacéuticamente aceptable, tal como una solución salina tamponada con fosfato o solución salina normal. En algunas realizaciones, pueden combinarse una o más vías de administración, tales como, por ejemplo, intravenosa e intratumoral, o intravenosa y por vía oral, o intravenosa y oral, o intravenosa y tópica, transdérmica o transmucosa.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse a un sujeto en cualquier formulación adecuada. Estas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como disoluciones líquidas (por ejemplo, disoluciones inyectables e infundibles), dispersiones o suspensiones, comprimidos, pastillas, polvos, cremas, lociones, linimentos, ungüentos o pastas, gotas para la administración en el ojo, oído o nariz, liposomas y supositorios. La forma preferida depende del modo previsto de administración y aplicación terapéutica.

En determinadas realizaciones, un compuesto de CoQ10 puede prepararse con un portador que protegerá contra la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes, parches transdérmicos y sistemas de administración microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etileno, acetato de vinilo, polianhídridos, poli(ácido glicólico), colágeno, poliortoésteres y poli(ácido láctico). Muchos métodos para la preparación de tales formulaciones están patentados o generalmente son conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1978.

Por ejemplo, un compuesto de CoQ10 puede formularse para la administración parenteral, por ejemplo, para inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intratumoral. Las composiciones pueden administrarse en un solo bolo, inyecciones múltiples o mediante infusión continua (por ejemplo, por vía intravenosa o mediante diálisis peritoneal). Para la administración parenteral, las composiciones pueden formularse en una forma esterilizada libre de pirógenos.

El uso de portadores farmacéuticamente aceptables para formular los compuestos descritos en el presente documento, para la práctica de la presente invención, en dosificaciones adecuadas para la administración sistémica, está dentro del alcance de la presente invención. Con la elección adecuada del portador y la práctica de fabricación adecuada, las composiciones de la presente invención, en particular, las formuladas como disoluciones, pueden administrarse por vía parenteral, tal como mediante inyección intravenosa.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos compuestos puede determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la

DL50 (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE50 (la dosis terapéutica eficaz en el 50% de la población). La razón de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la razón DL50/DE50. Pueden ser deseables los compuestos que muestran índices terapéuticos mayores. Pueden usarse los datos obtenidos de estos ensayos de cultivo celular y estudios en animales en la formulación de un intervalo de dosificaciones para su uso en humanos. La dosificación de tales compuestos puede estar en una gama de concentraciones circulantes que incluye la DE50 con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de esta gama dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración usada.

Las composiciones farmacéuticas para su uso según la presente invención incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr su finalidad prevista. La determinación de las cantidades eficaces está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento. Además de los principios activos, estas composiciones farmacéuticas pueden contener portadores farmacéuticamente aceptables que incluyen excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Las preparaciones formuladas para la administración intravenosa pueden estar en forma de disoluciones de dispersión coloidal.

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones oleosas para inyección adecuadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas.

IV. Formulaciones

El principio activo, por ejemplo, un compuesto de CoQ10, puede administrarse en cualquier portador farmacéuticamente aceptable para la vía de administración deseada. Tal como se usa en el presente documento, las formulaciones que incluyen compuestos de CoQ10 se formulan para cualquier vía de administración a menos que se indique claramente lo contrario. En realizaciones preferidas, las formulaciones son para la administración mediante inyección, infusión o por vía tópica. En determinadas realizaciones, los compuestos de CoQ10 no se administran por vía oral.

Las formulaciones terapéuticas preferidas para su uso en los métodos de la invención comprenden el principio activo CoQ10 en una formación de micropartículas, por ejemplo, para administración intravenosa. Tales formulaciones intravenosas se proporcionan, por ejemplo, en el documento WO2011/112900 (n.º de sol. PCT/US2011/028042), y una formulación intravenosa a modo de ejemplo, tal como se describe en el documento WO2011/112900 (n.º de sol. PCT/US2011/028042) se usa en los ejemplos expuestos a continuación. A través de la homogeneización a alta presión, las partículas del principio activo CoQ10 se reducen para producir partículas que sean lo suficientemente pequeñas para pasar a través de un filtro para esterilización de 200 nm. Las partículas que son lo suficientemente pequeñas para pasar a través de un filtro de esterilización de 200 nm pueden inyectarse por vía intravenosa. Estas partículas son mucho más pequeñas que los glóbulos sanguíneos y, por tanto, no van a embolizar los capilares. Los glóbulos rojos, por ejemplo, son discos de 6 micrómetros x 2 micrómetros. Las partículas se dispersan hacia y están encerradas o rodeadas por un agente estabilizador. Aunque no se desea estar sujeto a ninguna teoría, se cree que los agentes estabilizadores son atraídos por el agente terapéutico hidrófobo de tal manera que las partículas dispersas del agente terapéutico hidrófobo están rodeadas por el agente estabilizador formando una suspensión o una emulsión. Las partículas dispersas en la suspensión o emulsión comprenden un agente estabilizador de superficie y un núcleo que consiste en el agente terapéutico hidrófobo, por ejemplo, un compuesto de CoQ10, en una forma de partículas sólidas (suspensión) o en una forma líquida inmiscible (emulsión). Las partículas dispersas pueden afianzarse en las regiones lipófilas de un liposoma.

Los sistemas coloidales dispersados permiten tener una alta carga de fármaco en la formulación sin el uso de codisolventes. Además, se logran niveles altos y relativamente reproducibles en plasma sin la dependencia de los portadores de lipoproteínas de baja densidad endógenos. Más importante aún, las formulaciones permiten tener niveles de fármaco altos y sostenidos en tumores sólidos, debido a la acumulación pasiva de las partículas coloidales del agente terapéutico hidrófobo.

Una formulación intravenosa preferida comprende sustancialmente una fase continua de agua y sólidos dispersos (suspensión) o un líquido inmiscible dispersado (emulsión). Los sistemas coloidales dispersados, en los que las partículas están compuestas en gran parte del propio agente activo (fármaco), a menudo pueden administrar más fármaco por unidad de volumen que los sistemas de solubilización continuos, si el sistema puede hacerse adecuadamente estable.

Como medio de formulación, la disolución acuosa puede consistir en disolución de Hank, disolución de Ringer,

solución salina tamponada con fosfato (PBS), tampón salino fisiológico u otras sales o combinaciones adecuadas para conseguir el pH y la osmolalidad adecuados para formulaciones administradas por vía parenteral. Pueden usarse disoluciones acuosas para diluir las formulaciones para su administración a la concentración deseada. Por ejemplo, pueden usarse disoluciones acuosas para diluir una formulación para administración intravenosa a partir de una concentración de aproximadamente el 4% p/v hasta una concentración más baja para facilitar la administración de dosis inferiores de CoQ10. La disolución acuosa puede contener sustancias que aumentan la viscosidad de la disolución, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano.

El principio activo CoQ10 se dispersa en la disolución acuosa de manera que se forma una dispersión coloidal en la que las partículas de nanodispersión del agente terapéutico hidrófobo están cubiertas o encerradas o cercadas por los agentes estabilizadores de la dispersión para formar nanodispersiones de las partículas del principio activo CoQ10. Las partículas del principio activo CoQ10 nanodispersadas tienen un núcleo formado por el agente terapéutico hidrófobo que está rodeado por el agente estabilizador. De manera similar, en determinados aspectos, el agente estabilizador es un fosfolípido que tiene una parte tanto hidrófila como lipófila. Los fosfolípidos forman liposomas u otras nanopartículas tras la homogenización. En determinados aspectos, estos liposomas son liposomas unilamelares bicapa, mientras que en otras realizaciones los liposomas son liposomas multilamelares bicapa. Las partículas del principio activo CoQ10 dispersadas se dispersan en la parte lipófila de la estructura bicapa del liposoma formado a partir de fosfolípidos. En otros determinados aspectos, el núcleo del liposoma, como el núcleo de la nanodispersión de las partículas del principio activo CoQ10, está formado por el agente terapéutico hidrófobo, y la capa externa está formada por la estructura bicapa del fosfolípido. En determinadas realizaciones, las dispersiones coloidales se tratan mediante un procedimiento de liofilización mediante el cual la dispersión de nanopartículas se convierte en un polvo seco.

En algunas realizaciones, la formulación para inyección o infusión usada es una dispersión coloidal acuosa estéril al 4% que contiene CoQ10 en una nanosuspensión tal como se preparó en el documento WO2011/112900. En determinadas realizaciones, la formulación incluye una disolución acuosa; un principio activo hidrófobo, CoQ10, dispersado para formar una nanodispersión coloidal de partículas; y al menos uno de un agente estabilizador de la dispersión y un reductor de la opsonización; en la que la nanodispersión coloidal del principio activo se dispersa en las partículas de la nanodispersión que tienen un tamaño medio de menos de 200 nm.

En determinadas realizaciones, el agente estabilizador de la dispersión incluye, pero no se limita a, aceite de ricino pegilado, Cremphor® EL, Cremophor® RH 40, vitamina E pegilada, vitamina E TPGS y dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC).

En determinadas realizaciones, el reductor de la opsonización es un poloxámero o poloxaminas.

En determinadas realizaciones, la nanodispersión coloidal es una suspensión o una emulsión. Opcionalmente, una nanodispersión coloidal está en una forma cristalina o una forma fundida superenfriada.

En determinadas realizaciones, la formulación para inyección o infusión incluye un lioprotector, tal como un azúcar nutritivo que incluye, pero no se limita a, lactosa, manosa, maltosa, galactosa, fructosa, sorbosa, rafinosa, ácido neuramínico, glucosamina, galactosamina, N-metilglucosamina, manitol, sorbitol, arginina, glicina y sacarosa, o cualquier combinación de los mismos.

En determinadas realizaciones, la formulación para inyección o infusión incluye una disolución acuosa; un principio activo hidrófobo dispersado para formar una nanodispersión coloidal de partículas; y al menos un agente estabilizador de la dispersión y un reductor de la opsonización. La nanodispersión coloidal del principio activo se dispersa en las partículas de nanodispersión que tienen tamaños de menos de 200 nm. En algunas realizaciones, el agente estabilizador de la dispersión se selecciona de fosfolípidos naturales o semisintéticos. Por ejemplo, los agentes estabilizadores adecuados incluyen aceite de ricino polietoxilado (a/k/a pegilado) (Cremophor® EL), aceite de ricino hidrogenado polietoxilado (Cremophor® RH 40), tocoferol succinato de polietilenglicol (vitamina E pegilada, vitamina E TPGS), ésteres de ácidos grasos de sorbitano (Spans®), ácidos biliares y sales de ácidos biliares o dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC). En algunas realizaciones, el agente estabilizador es DMPC.

En determinadas realizaciones, la formulación es adecuada para administración parenteral, incluyendo inyección intravenosa, intraperitoneal, ortotópica, intracraneal, intramuscular, subcutánea e intramedular, así como inyección intratecal, intraventricular directa, intranasal o intraocular. En determinadas realizaciones, la formulación contiene CoQ10, dimiristoilfosfatidilcolina y poloxámero 188 en una razón 4:3:1,5, respectivamente, que está diseñada para estabilizar la nanosuspensión de las partículas. En algunas realizaciones, la formulación incluye solución salina tamponada con fosfato que contiene fosfato de sodio dibásico, fosfato de potasio monobásico, cloruro de potasio, cloruro de sodio y agua para inyección. En determinadas realizaciones, la dispersión coloidal acuosa estéril al 4% que contiene CoQ10 en una nanosuspensión se diluye en la solución salina tamponada con fosfato proporcionada, por ejemplo, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20 u otra proporción adecuada comprendida por dos valores cualesquiera.

En algunas realizaciones, la formulación es una formulación tópica. Se proporcionan formulaciones tópicas de

compuestos de CoQ10, por ejemplo en el documento WO2010/132507 (n.º de sol. de PCT PCT/US2010/034453), el documento WO2008116135 (n.º de sol. de PCT PCT/US2008/116135) y el documento WO2005/069916 (n.º de sol. de PCT PCT/US2005/001581).

5 Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel, tales como linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para la administración en el ojo, el oído o la nariz. Las gotas, según la presente divulgación, pueden incluir disoluciones o suspensiones estériles acuosas u oleosas, y pueden prepararse disolviendo el principio activo en una disolución acuosa adecuada de un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado, y en algunas realizaciones, incluye un principio activo de superficie. Entonces, la disolución resultante puede clarificarse y esterilizarse mediante filtración y transferirse al envase mediante una técnica aséptica. Los ejemplos de los agentes bactericidas y fungicidas adecuados para su inclusión en las gotas son nitrato o acetato fenilmercurio (0,002%), cloruro de benzalconio (0,01%) y acetato de clorhexidina (0,01%). Los disolventes adecuados para la preparación de una disolución oleosa pueden ser glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

15 Las lociones, según la presente divulgación, incluyen aquellas adecuadas para la aplicación en la piel o el ojo. Cualquier loción para el ojo puede incluir una disolución estéril acuosa, que opcionalmente contenga un bactericida, y puede prepararse mediante métodos similares a los de la preparación de gotas. Las lociones o los linimentos para la aplicación a la piel también pueden incluir un agente para acelerar el secado y para enfriar la piel, tal como un alcohol, y/o un humectante tal como glicerol o un aceite tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

20 5 Las cremas, los ungüentos o las pastas útiles en los métodos de la invención son formulaciones semisólidas del principio activo para aplicación externa. Pueden prepararse mezclando el principio activo en una forma finamente dividida o en polvo, solo o en disolución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de maquinaria adecuada, con una base grasa o no grasa. La base puede incluir hidrocarburos tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abeja, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural tal como aceite de almendra, maíz, cacahuete, ricino u oliva; grasa de lana o sus derivados, o un ácido graso tal como ácido esteárico u oleico junto con un alcohol tal como propilenglicol o macrogeles. La formulación puede incorporar cualquier principio activo de superficie adecuado tal como un activo de superficie aniónico, catiónico o no iónico, tal como ésteres de sorbitano o derivados de polioxietileno de los mismos. También pueden incluirse agentes de suspensión tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices síliceas, y otros componentes tales como lanolina.

35 En algunas realizaciones, el componente restante de un vehículo de administración tópica puede ser agua o una fase acuosa, en realizaciones agua purificada, por ejemplo desionizada, glicerina, propilenglicol, etoxidiglicol, fenoxietanol y polímeros de ácido acrílico reticulados. Tales composiciones de vehículo de administración pueden contener agua o una fase acuosa en una cantidad de desde aproximadamente el 50 hasta aproximadamente el 95 por ciento, en base al peso total de la composición. La cantidad de agua específica presente no es crucial, sin embargo, es ajustable para obtener la viscosidad deseada (por lo general, de aproximadamente 50 cps a aproximadamente 10.000 cps) y/o la concentración de los otros componentes. El vehículo de administración tópica puede tener una viscosidad de al menos aproximadamente 30 centipoises.

45 Las formulaciones tópicas también pueden incluir una fase oleosa incluyendo, por ejemplo, una fase oleosa que, a su vez, puede incluir emolientes, alcoholes grasos, emulsificadores, combinaciones de los mismos, y similares. Por ejemplo, una fase oleosa podría incluir emolientes tales como benzoatos de alquilo C12-15 (comercialmente disponibles como FINSOLV™ de Finetex Inc. (Edison, NJ)), triglicéridos caprílico-cáprico (comercialmente disponibles de Hüls como MIGLYOL™ 812), y similares. Otros emolientes adecuados que pueden usarse incluyen aceites de origen vegetal (aceite de maíz, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite de nuez de macadamia, etc.); diversos ésteres sintéticos incluyendo capratos, linoleatos, dilinoleatos, isoestearatos, fumaratos, sebacatos, lactatos, citratos, estearatos, palmitatos, y similares; triglicéridos de cadena media sintéticos, aceites de silicona o polímeros; alcoholes grasos tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetearílico, alcohol laurílico, combinaciones de los mismos, y similares; y emulsificadores incluyendo estearato de glicerilo, estearato de PEG-100, estearato de glicerilo, estearato de glicerilo SE, ácidos grasos neutralizados o parcialmente neutralizados incluyendo esteárico, palmítico, oleico y similares; extractos de aceites vegetales que contienen ácidos grasos, Cetareth®-20, Ceteth®-20, estearato de PEG-150, laurato de PEG-8, oleato de PEG-8, estearato de PEG-8, estearato de PEG-20, estearato de PEG-40, diestearato de PEG-150, diestearato de PEG-8, combinaciones de los mismos, y similares; u otros materiales no polares aceptables para uso cosmético o farmacéutico para la emoliencia de la piel dentro del alcance de los expertos en la técnica, combinaciones de los mismos, y similares.

60 Las formulaciones tópicas también pueden incluir un concentrado liposomal que incluye, por ejemplo, un fosfolípido tal como lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina y combinaciones de los mismos, al menos un agente bioactivo lipófilo, y al menos un solubilizante. El concentrado liposomal puede estar en combinación con al menos un portador farmacéuticamente aceptable que posee al menos un potenciador de la permeación en una cantidad de desde aproximadamente el 0,5% en peso hasta aproximadamente el 20% en peso de la composición. El

fosfolípido puede estar presente en la composición en una cantidad de desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 20% en peso de la composición, y el agente bioactivo puede estar presente en una cantidad de desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 20% en peso de la composición.

5 Los potenciadores transdérmicos para la penetración de la piel también pueden usarse para facilitar la administración de CoQ10. Son ilustrativos sulfóxidos tales como etoxidiglicol, 1,3-butilenglicol, isopentildiol, 1,2-pentanodiol, propilenglicol, 2-metilpropan-2-ol, propan-2-ol, etil-2-hidroxiopropanoato, hexan-2,5-diol, di(2-hidroxiopropil)éter, pentan-2,4-diol, acetona, polioxietileno(2)metil éter, ácido 2-hidroxiopropiónico, ácido 2-hidroxiocetanoico, propan-1-ol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, butan-1,4-diol, dipelargonato de propilenglicol, éter
10 estearílico de polioxipropileno 15, alcohol octílico, éster de polioxietileno de alcohol oleílico, alcohol oleílico, alcohol laurílico, adipato de dioctilo, adipato de dicaprilato, adipato de diisopropilo, sebacato de diisopropilo, sebacato de dibutilo, sebacato de dietilo, sebacato de dimetilo, sebacato de dioctilo, suberato de dibutilo, azelato de dioctilo, sebacato de dibencilo, ftalato de dibutilo, azelato de dibutilo, miristato de etilo, azelato de dimetilo, miristato de butilo, succinato de dibutilo, ftalato de didecilo, oleato de decilo, caproato de etilo, salicilato de etilo, palmitato de isopropilo,
15 laurato de etilo, pelargonato de 2-etil-hexilo, isoestearato de isopropilo, laurato de butilo, benzoato de bencilo, benzoato de butilo, laurato de hexilo, caprato de etilo, caprilato de etilo, estearato de butilo, salicilato de bencilo, ácido 2-hidroxiocetanoico, sulfóxido de dimetilo, metil sulfonil metano, n,n-dimetilacetamida, n,n-dimetilformamida, 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, 5-metil-2-pirrolidona, 1,5-dimetil-2-pirrolidona, 1-etil-2-pirrolidona, óxidos de fosfina, ésteres de azúcar, alcohol tetrahidrofurfural, urea, dietil-m-toluamida, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, y
20 combinaciones de los mismos.

Los solubilizantes, particularmente para la administración tópica, pueden incluir, pero no se limitan a, dextranos de polioxialquileño, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, éteres de alcoholes grasos de oligoglucósidos, ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de polioxietilenos, ésteres de ácidos grasos polietoxilados de sorbitano, ésteres de ácidos grasos de poli(óxido de etileno), éteres de alcoholes grasos de poli(óxido de etileno),
25 éteres de alquifeno de poli(óxido de etileno), copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, aceites etoxilados y combinaciones de los mismos.

Las formulaciones tópicas pueden incluir emolientes, incluyendo, pero no limitados a, benzoatos de alquilo C12-15, triglicéridos caprílico-cáprico, aceites de origen vegetal, capratos, linoleatos, dilinoleatos, isoestearatos, fumaratos, sebacatos, lactatos, citratos, estearatos, palmitatos, triglicéridos de cadena media sintéticos, aceites de silicona, polímeros y combinaciones de los mismos; el alcohol graso se selecciona del grupo que consiste en alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetearílico, alcohol laurílico y combinaciones de los mismos; y el emulsificador se
30 selecciona del grupo que consiste en estearato de glicerilo, estearato de polietilenglicol 100, ácidos grasos neutralizados, ácidos grasos parcialmente neutralizados, estearato de polietilenglicol 150, laurato de polietilenglicol 8, oleato de polietilenglicol, estearato de polietilenglicol 8, estearato de polietilenglicol 20, estearato de polietilenglicol 40, diestearato de polietilenglicol 150, diestearato de polietilenglicol 8 y combinaciones de los mismos.

Las formulaciones tópicas pueden incluir una fase de neutralización que comprende uno o más de agua, aminas, lactato de sodio y ácido láctico.
40

La fase acuosa además puede incluir opcionalmente uno o más de fase acuosa que comprende el potenciador de la permeación opcionalmente en combinación con un modificador de la viscosidad seleccionado del grupo que consiste en polímeros de ácido acrílico reticulados, pululano, manano, escleroglucanos, polivinilpirrolidona, poli(alcohol
45 vinílico), goma guar, goma guar de hidroxipropilo, goma xantana, goma arábica, goma de Arabia, tragacanto, galactano, goma de algarrobo, goma de karaya, goma garrofín, carragenina, pectina, amilopectina, agar, semilla de membrillo, almidón de arroz, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, extracto de algas, dextrano, succinoglucano, carboximetil almidón, almidón de metilhidroxipropilo, alginato de sodio, ésteres de propilenglicol de ácido algínico, poli(acrilato de sodio), polietilacrilato, poli(acrilamida), polietilenimina, bentonita, silicato de aluminio y
50 magnesio, laponita, hectonita, y ácido silícico anhidro.

Las formulaciones tópicas también pueden incluir un pigmento tal como dióxido de titanio.

En una realización, una formulación tópica para uso en los métodos de la invención incluye una fase oleosa que comprende benzoatos de alquilo C12-15 o triglicérido cáprico/caprílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, estearato de glicerilo y estearato de polietilenglicol 100, en una cantidad de desde aproximadamente el 5% hasta
55 aproximadamente el 20% en peso de la composición; una fase acuosa que comprende glicerina, propilenglicol, etoxidiglicol, fenoxietanol, agua y un polímero de ácido acrílico reticulado, en una cantidad de desde aproximadamente el 60 hasta aproximadamente el 80% en peso de la composición; una fase de neutralización que comprende agua, trietanolamina, lactato de sodio y ácido láctico, en una cantidad de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 15% en peso de la composición; un pigmento que comprende dióxido de titanio en una cantidad de desde aproximadamente el 0,2% hasta aproximadamente el 2% en peso de la composición; y un concentrado liposomal que comprende un éster de ácido graso polietoxilado de sorbitano, coenzima Q10, una lecitina o fosfatidilcolina, fenoxietanol, propilenglicol y agua, en una cantidad de desde aproximadamente el 0,1%
65 hasta aproximadamente el 30% en peso de la composición, en la que el propilenglicol y el etoxidiglicol están presentes en una cantidad combinada de desde el 3% en peso hasta aproximadamente el 15% en peso de la

composición, y la coenzima Q10 está presente en una cantidad de desde aproximadamente el 0,75% en peso hasta aproximadamente el 10% en peso de la composición. Otras formulaciones para su uso en los métodos de la invención se proporcionan, por ejemplo, en el documento WO2008/116135 (solicitud PCT n.º PCT/US08/57786) y en el documento WO2010/132507 (PCT/US2010/034453).

En una realización, una formulación tópica para su uso en los métodos de la invención es una crema de CoQ10 al 3% tal como se describe en el documento US 2011/0027247.

En una realización, el compuesto de CoQ10 al 3% comprende:

(1) una fase A que tiene benzoato de alquilo C12-15 o triglicérido cáprico/caprílico a aproximadamente el 4,0% p/p de la composición, alcohol cetílico a aproximadamente el 2,00% p/p de la composición, alcohol estearílico a aproximadamente el 1,5% p/p, estearato de glicerilo y PEG-100 a aproximadamente el 4,5% p/p;

(2) una fase B que tiene glicerina a aproximadamente el 2,00% p/p, propilenglicol a aproximadamente el 1,5% p/p, etoxidiglicol a aproximadamente el 5,0% p/p, fenoxietanol a aproximadamente el 0,475% p/p, una dispersión de carbómero a aproximadamente el 40% p/p, agua purificada a aproximadamente el 16,7% p/p;

(3) una fase C que tiene trietanolamina a aproximadamente el 1,3% p/p, ácido láctico a aproximadamente el 0,5% p/p, disolución de lactato de sodio a aproximadamente el 2,0% p/p, agua a aproximadamente el 2,5% p/p;

(4) una fase D que tiene dióxido de titanio a aproximadamente el 1,0% p/p; y

(5) una fase E que tiene un concentrado de CoQ10 al 21% a aproximadamente el 15,0% p/p.

Una composición de concentrado de CoQ10 al 21% (la fase E en la crema al 3% anterior) puede prepararse mediante la combinación de las fases A y B tal como se describe a continuación. La fase A incluye ubidecarenona USP (CoQ10) al 21% p/p y polisorbato 80 NF al 25% p/p. La fase B incluye propilenglicol USP al 10,00% p/p, fenoxietanol NF al 0,50% p/p, lecitina NF (PHOSPHOLIPON 85G) al 8,00% p/p y agua purificada USP al 35,50% p/p. Todos los porcentajes en peso son respecto al peso de toda la composición del concentrado de CoQ10 al 21%. Los porcentajes y detalles adicionales se enumeran en la siguiente tabla.

Tabla 1

Fase	Nombre comercial	Nombre INCI	Porcentaje
A	RITABATO 80	POLISORBATO 80	25,000
A	UBIDECARENONA	UBIQUINONA	21,000
B	AGUA PURIFICADA	AGUA	35,500
B	PROPILENGLICOL	PROPILENGLICOL	10,000
B	FENOXIETANOL	FENOXIETANOL	0,500
B	PHOSPHOLIPON 85G	LECITINA	8,000
Total			100,000

Se colocan el fenoxietanol y el propilenglicol en un recipiente adecuado y se mezclan hasta que se vuelva transparente. Se añade la cantidad de agua requerida a un segundo recipiente (tanque de mezclado 1). Se calienta el tanque de mezclado 1 entre 45 y 55°C mientras se mezcla. Se añade la disolución de fenoxietanol/propilenglicol al agua y se mezcla hasta que se vuelva transparente y uniforme. Cuando el contenido de la fase acuosa en el tanque de mezclado 1 esté dentro del intervalo de 45 a 55°C, se añade Phospholipon G con mezclado de bajo a moderado. Mientras se evita la formación de espuma, se mezcla el contenido del tanque de mezclado 1 hasta que el Phospholipon 85G se disperse uniformemente. Se añade polisorbato 89 a un recipiente adecuado (tanque de mezclado 2) y se calienta entre 50 y 60°C. Después se añade ubidecarenona al tanque de mezclado 2. Mientras se mantiene la temperatura entre 50 y 60°C, se mezcla el tanque de mezclado 2 hasta que se disuelve toda la ubidecarenona. Después de que toda la ubidecarenona se haya disuelto, se transfiere lentamente la fase acuosa al tanque de mezclado 2. Cuando todos los materiales se hayan combinado, se homogeneiza el contenido hasta que la dispersión esté en calma y uniforme. Teniendo cuidado de no sobrecalentar, se mantiene la temperatura entre 50 y 60°C. Después, se detiene la homogenización y se transfiere el contenido del tanque de mezclado 2 a un recipiente adecuado para su almacenamiento.

En algunas realizaciones, una formulación para cualquier vía de administración para su uso en la invención puede incluir desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 20% (p/p) de CoQ10, más preferiblemente entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 15% e incluso más preferiblemente entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 10% (p/p) de CoQ10. En determinadas realizaciones, una formulación para cualquier vía de administración para su uso en la invención puede incluir desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10% (p/p) de CoQ10. En determinadas realizaciones, una formulación para cualquier vía de administración para su uso en la invención puede incluir desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el

- 8% (p/p) de CoQ10. En determinadas realizaciones, una formulación para cualquier vía de administración para su uso en la invención puede incluir desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 7% (p/p) de CoQ10. En determinadas realizaciones, una formulación para cualquier vía de administración para su uso en la invención puede incluir desde aproximadamente el 3% hasta aproximadamente el 6% (p/p) de CoQ10. En determinadas realizaciones, una formulación para cualquier vía de administración para su uso en la invención puede incluir desde aproximadamente el 3% hasta aproximadamente el 5% (p/p) de CoQ10. En determinadas realizaciones, una formulación para cualquier vía de administración para su uso en la invención puede incluir desde aproximadamente el 3,5% hasta aproximadamente el 4,5% (p/p) de CoQ10. En ciertas realizaciones, una formulación para cualquier vía de administración para su uso en la invención puede incluir desde aproximadamente el 3,5% hasta aproximadamente el 5% (p/p) de CoQ10. En una realización, una formulación incluye aproximadamente el 4% (p/p) de CoQ10. En una realización, una formulación incluye aproximadamente el 8% (p/p) de CoQ10. En diversas realizaciones, la formulación incluye aproximadamente el 0,1%, el 0,2%, el 0,3%, el 0,4%, el 0,5%, el 1%, el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9%, el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14%, el 15%, el 16%, el 17%, el 18%, el 19% o el 20% (p/p) de CoQ10, o cualquier intervalo comprendido por dos valores cualesquiera de los citados. En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden prepararse como un porcentaje en peso con respecto a volumen en lugar de un porcentaje en peso con respecto a peso. Dependiendo de la formulación, la concentración de CoQ10 puede ser la misma, o aproximadamente la misma, en el porcentaje p/p y p/v de las formulaciones. La CoQ10 puede obtenerse a partir de Kaneka Q10 como Kaneka Q10 (ubidecarenona USP) en forma de polvo (Pasadena, Texas, EE.UU.). La CoQ10 que se usa en los métodos que se ejemplifican en el presente documento tienen las siguientes características: los disolventes residuales cumplen con el requisito 467 de la USP; el contenido de agua es de menos del 0,0%, de menos del 0,05% o de menos del 0,2%; el residuo de la ignición es el 0,0%, menos del 0,05%, o menos del 0,2%; el contenido de metales pesados es de menos del 0,002%, o de menos del 0,001%; la pureza es de entre el 98-100% o el 99,9% o el 99,5%.
- En determinadas realizaciones, la concentración de CoQ10 en la formulación es de 1 mg/ml a 150 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 en la formulación es de 5 mg/ml a 125 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 en la formulación es de 10 mg/ml a 100 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 en la formulación es de 20 mg/ml a 90 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 es de 30 mg/ml a 80 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 es de 30 mg/ml a 70 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 es de 30 mg/ml a 60 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 es de 30 mg/ml a 50 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 es de 35 mg/ml a 45 mg/ml. Debe entenderse que los intervalos adicionales que tengan cualquiera de los valores anteriores así como los límites superior o inferior también están destinados a ser parte de esta invención, por ejemplo, de 10 mg/ml a 50 mg/ml, o de 20 mg/ml a 60 mg/ml.
- En determinadas realizaciones, la concentración de CoQ10 en la formulación es aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 ó 95 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 en la formulación es de aproximadamente 50 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 en la formulación es de aproximadamente 60 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 en la formulación es de aproximadamente 30 mg/ml. En una realización preferida, la concentración de CoQ10 en la formulación es de aproximadamente 40 mg/ml. Debe entenderse que los intervalos que tengan cualquiera de los valores anteriores así como los límites superior e inferior también están destinados a ser parte de esta invención, por ejemplo, entre 37 mg/ml y 47 mg/ml, o entre 31 mg/ml y 49 mg/ml.
- Se entenderá que pueden prepararse de manera similar formulaciones que contienen precursores, metabolitos y compuestos relacionados de CoQ10.

V. Tratamiento de cáncer

- Las formulaciones de la presente divulgación pueden utilizarse para el tratamiento de tumores sólidos en los que el sujeto ha fallado al menos un régimen quimioterapéutico anterior. Por consiguiente, la presente invención proporciona composiciones para su uso en métodos de tratamiento de cáncer en un sujeto, en las que el sujeto ha fallado al menos un régimen quimioterapéutico anterior para el cáncer, que comprende administrar las formulaciones de la invención al sujeto en una cantidad suficiente para tratar el cáncer, tratando de este modo el cáncer, en las que el cáncer es tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta. Las formulaciones de la invención también pueden utilizarse para inhibir el crecimiento de células tumorales en un sujeto, en las que el sujeto ha fallado al menos un régimen quimioterapéutico anterior, tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta. Por consiguiente, la invención proporciona además composiciones para su uso en métodos para inhibir el crecimiento de células tumorales en un sujeto, en las que el sujeto ha fallado al menos un régimen quimioterapéutico anterior, que comprende administrar las formulaciones de la invención al sujeto, de tal manera que se inhiba el crecimiento de células tumorales, en las que el tumor que está asociado con cáncer es tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta. En una realización preferida, la inhibición del crecimiento del tumor incluye lograr al menos tener la enfermedad estable de la lesión primaria mediante los criterios RECIST 1.1. En determinadas realizaciones, el sujeto es un sujeto humano.
- Tales formulaciones pueden incluir el agente terapéutico hidrofóbico, CoQ10, en un portador farmacéuticamente

aceptable. En algunas realizaciones, una formulación de este tipo puede incluir desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 20% (p/p) de CoQ10, más preferiblemente entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 15% y aún más preferiblemente entre aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 10% (p/p) de CoQ10. En una realización, una formulación incluye aproximadamente el 4% (p/p) de CoQ10. En una realización, una formulación incluye aproximadamente el 8% (p/p) de CoQ10. En diversas realizaciones, la formulación incluye aproximadamente el 0,1%, el 0,2%, el 0,3%, el 0,4%, el 0,5%, el 0,6%, el 0,7%, el 0,8%, el 0,9%, el 1%, el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9%, el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14%, el 15%, el 16%, el 17%, el 18%, el 19% o el 20% (p/p) de CoQ10, o cualquier intervalo abarcado por estos valores. En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden prepararse como un porcentaje en peso con respecto a volumen en lugar de un porcentaje en peso con respecto a peso. Dependiendo de la formulación, la concentración de CoQ10 puede ser la misma o aproximadamente la misma en las formulaciones de porcentaje en p/p y p/v. Tal como ya se señaló también en el presente documento, las composiciones de la presente divulgación pueden estar en una forma líquida, capaces de introducirse en un sujeto por cualquier medio o vía de administración dentro del alcance de los expertos en la técnica. Por ejemplo, las composiciones pueden administrarse por vías de administración que incluyen, pero no se limitan a, intravenosa, intratumoral, combinaciones de las mismas, y similares.

En determinadas realizaciones de la invención, se proporcionan composiciones para su uso para tratar o prevenir cáncer en un humano administrando por vía intravenosa una formulación de CoQ10 al humano de tal forma que se produzca el tratamiento o la prevención, en las que al humano se le administra una dosis de la formulación de tal manera que, preferiblemente, la CoQ10 se administra en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg/kg/dosis a aproximadamente 10.000 mg/kg/dosis, de aproximadamente 5 mg/kg/dosis a aproximadamente 5.000 mg/kg/dosis, de aproximadamente 10 mg/kg/dosis a aproximadamente 3.000 mg/kg/dosis. En una realización, la formulación se administra de tal manera que, preferiblemente, la CoQ10 se administra en el intervalo de aproximadamente 10 mg/kg/dosis a aproximadamente 1.400 mg/kg/dosis. En una realización, la formulación se administra de tal manera que, preferiblemente, la CoQ10 se administra en el intervalo de aproximadamente 10 mg/kg/dosis a aproximadamente 650 mg/kg/dosis. En una realización, la formulación se administra de tal manera que, preferiblemente, la CoQ10 se administra en el intervalo de aproximadamente 10 mg/kg/dosis a aproximadamente 200 mg/kg/dosis. En diversas realizaciones, la formulación se administra de tal manera que, preferiblemente, la CoQ10 se administra a una dosis de aproximadamente 2 mg/kg/dosis, 5 mg/kg/dosis, 10 mg/kg/dosis, 15 mg/kg/dosis, 20 mg/kg/dosis, 25 mg/kg/dosis, 30 mg/kg/dosis, 35 mg/kg/dosis, 40 mg/kg/dosis, 45 mg/kg/dosis, 50 mg/kg/dosis, 55 mg/kg/dosis, 56 mg/kg/dosis, 57 mg/kg/dosis, 58 mg/kg/dosis, 59 mg/kg/dosis, 60 mg/kg/dosis, 65 mg/kg/dosis, 70 mg/kg/dosis, 75 mg/kg/dosis, 76 mg/kg/dosis, 77 mg/kg/dosis, 78 mg/kg/dosis, 79 mg/kg/dosis, 80 mg/kg/dosis, 85 mg/kg/dosis, 90 mg/kg/dosis, 95 mg/kg/dosis, 100 mg/kg/dosis, 101 mg/kg/dosis, 102 mg/kg/dosis, 103 mg/kg/dosis, 104 mg/kg/dosis, 105 mg/kg/dosis, 106 mg/kg/dosis, 107 mg/kg/dosis, 108 mg/kg/dosis, 109 mg/kg/dosis, 110 mg/kg/dosis, 120 mg/kg/dosis, 130 mg/kg/dosis, 140 mg/kg/dosis, 150 mg/kg/dosis, 160 mg/kg/dosis, 170 mg/kg/dosis, 180 mg/kg/dosis, 190 mg/kg/dosis o 200 mg/kg/dosis. En diversas realizaciones, la formulación se administra de tal manera que, preferiblemente, la CoQ10 se administra en una dosis de al menos 2 mg/kg/dosis, 5 mg/kg/dosis, 10 mg/kg/dosis, 15 mg/kg/dosis, 20 mg/kg/dosis, 25 mg/kg/dosis, 30 mg/kg/dosis, 35 mg/kg/dosis, 40 mg/kg/dosis, 45 mg/kg/dosis, 50 mg/kg/dosis, 55 mg/kg/dosis, 56 mg/kg/dosis, 57 mg/kg/dosis, 58 mg/kg/dosis, 59 mg/kg/dosis, 60 mg/kg/dosis, 65 mg/kg/dosis, 70 mg/kg/dosis, 75 mg/kg/dosis, 76 mg/kg/dosis, 77 mg/kg/dosis, 78 mg/kg/dosis, 79 mg/kg/dosis, 80 mg/kg/dosis, 85 mg/kg/dosis, 90 mg/kg/dosis, 95 mg/kg/dosis, 100 mg/kg/dosis, 101 mg/kg/dosis, 102 mg/kg/dosis, 103 mg/kg/dosis, 104 mg/kg/dosis, 105 mg/kg/dosis, 106 mg/kg/dosis, 107 mg/kg/dosis, 108 mg/kg/dosis, 109 mg/kg/dosis, 110 mg/kg/dosis, 120 mg/kg/dosis, 130 mg/kg/dosis, 140 mg/kg/dosis, 150 mg/kg/dosis, 160 mg/kg/dosis, 170 mg/kg/dosis, 180 mg/kg/dosis, 190 mg/kg/dosis o 200 mg/kg/dosis, en la que la dosis no da como resultado en ninguna toxicidad limitante. Debe entenderse que los intervalos que tienen alguno de estos valores como límites superior e inferior también están destinados a ser parte de esta invención, por ejemplo, de aproximadamente 50 mg/kg/dosis a aproximadamente 200 mg/kg/dosis, o de aproximadamente 650 mg/kg/dosis a aproximadamente 1400 mg/kg/dosis, o de aproximadamente 55 mg/kg/dosis a aproximadamente 110 mg/kg/dosis. En una realización, la dosis administrada es al menos de aproximadamente 1 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 5 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 10 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 12,5 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 20 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 25 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 30 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 35 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 40 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 45 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 50 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 55 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 60 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 75 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 100 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 125 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 150 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 175 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 200 mg/kg/dosis, al menos aproximadamente 300 mg/kg/dosis, o al menos aproximadamente 400 mg/kg/dosis. En determinadas realizaciones, la dosis administrada es no más de aproximadamente 20 mg/kg/dosis, aproximadamente 25 mg/kg/dosis, aproximadamente 30 mg/kg/dosis, aproximadamente 35 mg/kg/dosis, aproximadamente 40 mg/kg/dosis, aproximadamente 45 mg/kg/dosis, aproximadamente 50 mg/kg/dosis, aproximadamente 55 mg/kg/dosis, aproximadamente 60 mg/kg/dosis, aproximadamente 75 mg/kg/dosis, aproximadamente 100 mg/kg/dosis, aproximadamente 125 mg/kg/dosis, aproximadamente 150 mg/kg/dosis, aproximadamente 175 mg/kg/dosis, aproximadamente 200 mg/kg/dosis, aproximadamente 300 mg/kg/dosis, aproximadamente 400 mg/kg/dosis, aproximadamente 500 mg/kg/dosis, aproximadamente 600 mg/kg/dosis, aproximadamente 700 mg/kg/dosis,

aproximadamente 800 mg/kg/dosis, aproximadamente 900 mg/kg/dosis, aproximadamente 1000 mg/kg/dosis, aproximadamente 1100 mg/kg/dosis, aproximadamente 1200 mg/kg/dosis, o aproximadamente 1300 mg/kg/dosis. Se entiende que cualquiera de los valores de límite inferior y valores de límite superior pueden combinarse para crear un intervalo. En determinadas realizaciones, la dosis administrada es de al menos 75 mg/kg/dosis o 100 mg/kg/dosis, o el equivalente en ratas a aproximadamente, al menos, 12,2 ó 16,2 mg/kg/día en humanos, o al menos 85 mg/kg durante un periodo semanal, o al menos 113 mg/kg durante un periodo semanal.

En una realización, la formulación de CoQ10 se administra una vez por semana. En una realización, la formulación de CoQ10 se administra dos veces por semana. En una realización, la formulación de CoQ10 se administra 3 veces por semana. En una realización, la formulación de CoQ10 se administra cuatro veces por semana. En otra realización, la formulación de CoQ10 se administra 5 veces por semana. En una realización, la formulación de CoQ10 se administra una vez al día. En algunas realizaciones, en las que la formulación es una formulación i.v. administrada mediante infusión, la dosificación se administra mediante infusión en un plazo de aproximadamente 1 hora, en un plazo de aproximadamente 2 horas, en un plazo de aproximadamente 3 horas, en un plazo de aproximadamente 4 horas, o más. En una realización, la formulación i.v. se administra mediante infusión en un plazo de aproximadamente 4 horas, por ejemplo, de aproximadamente 3,5 horas a aproximadamente 4,5 horas. En determinadas realizaciones, la formulación se administra en un plazo de 4 o más horas. En determinadas realizaciones, la formulación se administra en un plazo de 8 o más horas. En determinadas realizaciones, la formulación se administra en un plazo de 12 horas o más. En determinadas realizaciones, la formulación se administra en un plazo de 18 o más horas. En determinadas realizaciones, la formulación se administra en un plazo de 24 o más horas. En determinadas realizaciones, la formulación se administra en un plazo de aproximadamente 24 horas.

En determinadas realizaciones, la formulación de CoQ10 puede administrarse en uno o más ciclos. Por ejemplo, la formulación de CoQ10 puede administrarse durante 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más semanas consecutivamente, y después no se administra durante un periodo de 1, 2, 3, 4 o más semanas, proporcionando un ciclo de administración. En determinadas realizaciones, los ciclos se administran sin un descanso entre ciclos. En determinadas realizaciones, al final de uno o más ciclos, se evalúa al paciente para determinar la eficacia del tratamiento, la toxicidad y para evaluar si el tratamiento debe continuarse, modificarse o finalizarse. El número de ciclos de administración depende, por ejemplo, de la respuesta del sujeto, la gravedad de la enfermedad, otras intervenciones terapéuticas usadas en el sujeto, o cualquier respuesta adversa del sujeto. En determinadas realizaciones, la formulación de CoQ10 se administra siempre que el sujeto muestre al menos una respuesta estable al tratamiento sin episodios adversos graves, por ejemplo, toxicidades limitadas por la dosis, toxicidades de grado IV o toxicidades persistentes de grado III que no puedan mitigarse mediante el uso de otras intervenciones.

En otra realización, la formulación de CoQ10 se administra en forma de una formulación de CoQ10 i.v. a una dosificación de entre aproximadamente 10 mg/kg/dosis y aproximadamente 10.000 mg/kg/dosis de CoQ10, de aproximadamente 20 mg/kg/dosis a aproximadamente 5000 mg/kg/dosis, de aproximadamente 50 mg/kg/dosis a aproximadamente 3000 mg/kg/dosis, de aproximadamente 100 mg/kg/dosis a aproximadamente 2000 mg/kg/dosis, de aproximadamente 200 mg/kg/dosis a aproximadamente 1000 mg/kg/dosis, de aproximadamente 300 mg/kg/dosis a aproximadamente 500 mg/kg/dosis, o de aproximadamente 55 mg/kg/dosis a aproximadamente 110 mg/kg/dosis, en la que la formulación de CoQ10 comprende entre aproximadamente el 1% y el 10% de CoQ10 (p/v). En una realización, la formulación de CoQ10 comprende aproximadamente el 4% de CoQ10 (p/v). En una realización, la formulación de CoQ10 i.v. comprende aproximadamente el 8% de CoQ10 (p/v). En otras realizaciones, la formulación de CoQ10 i.v. comprende aproximadamente el 0,1%, el 0,2%, el 0,3%, el 0,4%, el 0,5%, el 0,6%, el 0,7%, el 0,8%, el 0,9%, el 1%, el 1,5%, el 2%, el 2,5%, el 3%, el 3,5%, el 4%, el 4,5%, el 5%, el 5,5%, el 6%, el 6,5%, el 7%, el 7,5%, el 8%, el 8,5%, el 9%, el 9,5% o el 10% de CoQ10 (p/v). Debe entenderse que los intervalos que tienen cualquiera de estos valores así como los límites superior e inferior también están destinados a ser parte de esta invención.

En el tratamiento de cáncer, las formulaciones pueden estar en un portador farmacéuticamente aceptable que puede administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto ya sea en monoterapia, en combinación con al menos otro agente antineoplásico, por ejemplo, un agente quimioterapéutico, para una indicación dada, en combinación con radioterapia, después de intervención quirúrgica para eliminar radicalmente un tumor, en combinación con otros tratamientos alternativos y/o complementarios aceptables para cáncer, y similares.

En la presente invención, la formulación es para su uso en el tratamiento de un cáncer tal como se especifica en la reivindicación 1 adjunta en un sujeto, en la que el sujeto ha fallado al menos un régimen quimioterapéutico.

En determinadas realizaciones, el efecto que la CoQ10 puede tener sobre las células cancerosas puede depender, en parte, de diversos estados del flujo metabólico y oxidativo mostrados por las células cancerosas. La CoQ10 puede usarse para interrumpir y/o interferir con la conversión de una dependencia de células oncogénicas de la glucólisis y la utilidad de lactato aumentada. En lo que se refiere a un estado de cáncer, esta interferencia con el flujo glucolítico y oxidativo del microambiente tumoral puede influir en la apoptosis y angiogénesis de una manera que reduzca la viabilidad o capacidad proliferativa de una célula cancerosa. En algunas realizaciones, la interacción de CoQ10 con factores del flujo glucolítico y oxidativo puede potenciar la capacidad de CoQ10 para ejercer su efecto

apoptótico restaurativo en el cáncer.

Tal como se describe en el presente documento, la administración de CoQ10, reduce el tamaño del tumor, inhibe el crecimiento del tumor y/o prolonga el tiempo de supervivencia de un sujeto portador de un tumor que ha fallado al menos en un régimen quimioterapéutico anterior en comparación con un control apropiado. Por consiguiente, esta invención también se refiere a composiciones para su uso en un método para tratar tumores en un humano u otro animal que ha fallado al menos en un régimen quimioterapéutico anterior administrando a tal humano o animal una cantidad eficaz, no tóxica, de CoQ10, por ejemplo, administrando una dosis eficaz mediante administración i.v. O, por ejemplo, administrando una dosis eficaz mediante administración tópica. Un experto en la técnica será capaz, por experimentación de rutina con la guía que se proporciona en el presente documento, de determinar qué cantidad sería eficaz, no tóxica, de CoQ10 para el propósito de tratar tumores malignos en un sujeto que ha fallado al menos en un régimen quimioterapéutico anterior. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente activa de CoQ10 puede variar según factores tales como el estadio de la enfermedad (por ejemplo, estadio I frente a estadio IV), la edad, el sexo, las complicaciones médicas (por ejemplo, estados o enfermedades inmunosuprimidas) y el peso del sujeto, y la capacidad de CoQ10 para provocar una respuesta deseada en el sujeto. El régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, pueden administrarse varias dosis divididas diariamente, puede administrarse la dosis mediante infusión continua o puede reducirse la dosis proporcionalmente tal como se indica por las exigencias de la situación terapéutica.

En determinadas realizaciones de la invención, las composiciones de la invención son para su uso en métodos que incluyen además un régimen de tratamiento que incluye cualquiera de o una combinación de cirugía, radiación, quimioterapia, por ejemplo, terapia hormonal, terapia con anticuerpos, terapia con factores de crecimiento, citocinas, y terapia antiangiogénica.

Los cánceres para el tratamiento usando las composiciones de la invención son cáncer de colon y rectal, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cánceres bucales, cáncer de útero y liposarcoma mixoide.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “cáncer”, “neoplasma” y “tumor” se usan de manera indistinta y en su forma singular o plural, se refieren a células que han experimentado una transformación maligna que las hacen patológicas para el organismo huésped. Las células cancerosas primarias (es decir, células obtenidas cerca del sitio de la transformación maligna) pueden distinguirse fácilmente de células no cancerosas mediante técnicas bien establecidas, particularmente por examen histológico. La definición de una célula cancerosa, tal como se usa en el presente documento, incluye no sólo una célula cancerosa primaria, sino cualquier célula obtenida de una célula cancerosa ancestral. Estas incluyen células cancerosas con metástasis, y cultivos *in vitro* y líneas celulares obtenidas de células cancerosas. Cuando se hace referencia a un tipo de cáncer que normalmente se manifiesta como un tumor sólido, un tumor “clínicamente detectable” es uno que es detectable en la base de la masa del tumor; por ejemplo, mediante procedimientos tales como exploración CAT, proyección de imágenes MR, rayos X, ecografía o palpación, y/o que es detectable por la expresión de uno o más antígenos específicos de cáncer en una muestra obtenida de un paciente.

El término “sarcoma” se refiere generalmente a un tumor que se compone de una sustancia de tipo tejido conectivo embrionario y generalmente está compuesto de células estrechamente empaquetadas incorporadas en una sustancia fibrilar u homogénea.

Se considera que el término “melanoma” significa un tumor que surge del sistema melanocítico de la piel y otros órganos. Los melanomas incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, melanoma acral lentiginoso, melanoma amelanótico, melanoma juvenil benigno, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma de Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma maligno lentigo, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungual y melanoma de propagación superficial.

El término “carcinoma” se refiere a un nuevo crecimiento maligno compuesto de células epiteliales que tiende a infiltrarse en los tejidos circundantes y da lugar a metástasis. Los carcinomas incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, carcinoma acinar, carcinoma acinoso, carcinoma adenoquístico, carcinoma quístico adenoideo, carcinoma adenomatoso, carcinoma de la corteza adrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma de células basales, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma de células basoescamosas, carcinoma bronquioalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogénico, carcinoma cerebriforme, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriónico, carcinoma coloideo, comedocarcinoma, carcinoma corpus, carcinoma cribriforme, carcinoma “en cuirasse”, carcinoma cutáneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma ductal, carcinoma duro, carcinoma embrionario, carcinoma encefaloideo, carcinoma epidermoideo, carcinoma epitelial adenoideo, carcinoma exofítico, carcinoma *ex ulcere*, carcinoma fibroso, carcinoma gelatiniforme, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, carcinoma de células granulosas, carcinoma de la matriz del cabello, carcinoma hematoideo, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Hurthle, carcinoma del hialino, carcinoma hipemefroideo, carcinoma embrionario infantil, carcinoma *in situ*, carcinoma intraepidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krompecher, carcinoma de células de Kulchitzky, carcinoma de células grandes, carcinoma lenticular, carcinoma lenticular, carcinoma lipomatoso, carcinoma linfoepitelial, carcinoma medular, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma molle, carcinoma

5 mucinoso, carcinoma mucíparo, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoideo, carcinoma mucoso, carcinoma de la mucosa, carcinoma mixomatodes, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células en avena, carcinoma osificante, carcinoma osteoideo, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma de células espinosas (prickle), carcinoma pultáceo, carcinoma de células renales del riñón, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomatodes, carcinoma schneideriano, carcinoma escirroso, carcinoma escrotal, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma simple, carcinoma de células pequeñas, carcinoma solanoideo, carcinoma de células esferoidales, carcinoma de células escamosas, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma *string*, carcinoma telangiectásico, carcinoma telangiectodes, carcinoma de células de transición, carcinoma de la tuberosidad, carcinoma tuberoso, carcinoma verrugoso y carcinoma veloso.

15 Cánceres adicionales incluyen, por ejemplo, enfermedad de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, rabdomiosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores de pulmón de células pequeñas, tumores encefálicos primarios, cáncer de estómago, cáncer de colon, insulanoma pancreático maligno, carcinoide maligno, cáncer de vejiga urinaria, lesiones de la piel premalignas, cáncer de testículo, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer de esófago, cáncer del aparato genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer cervicouterino, cáncer de endometrio, cáncer de la corteza adrenal, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, sarcoma uterino, liposarcoma mixoide, leiomioma, condrosarcoma, osteosarcoma, adenocarcinoma de colon, carcinoma de células escamosas cervicouterinas, carcinoma de células escamosas de las amígdalas, cáncer papilar de tiroides, cáncer quístico de las adenoides, sarcoma de células sinoviales, histiocitoma fibroso maligno, sarcoma desmoplásico, carcinoma hepatocelular, sarcoma de células escamosas, colangiocarcinoma y cáncer de mama triple negativo.

25 VI. Tratamiento de cáncer después del fallo en un régimen quimioterapéutico

30 Las composiciones de la invención y los métodos proporcionados en el presente documento son para el tratamiento de cáncer en un sujeto, en los que el sujeto ha fallado anteriormente en al menos un (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) régimen quimioterapéutico para el cáncer. Un sujeto que ha fallado un régimen quimioterapéutico no logra al menos tener la enfermedad estable o pierde la estabilidad de la enfermedad tal como se define por los criterios de RECIST 1.1 después de un periodo corto en al menos una lesión diana durante o después del tratamiento con el régimen quimioterapéutico. En determinadas realizaciones, un periodo corto es menos de 6 meses. En determinadas realizaciones, un periodo corto es menos de 5 meses. En determinadas realizaciones, un periodo corto es menos de 4 meses. En determinadas realizaciones, un periodo corto es menos de 3 meses. En determinadas realizaciones, un periodo corto es menos de 2 meses. En determinadas realizaciones, un periodo corto es menos de 1 mes. En determinadas realizaciones, un periodo corto es menos de 2 semanas. Un sujeto que ha fallado un régimen quimioterapéutico incluye un sujeto que tiene enfermedad progresiva durante o poco después del final del tratamiento con un agente quimioterapéutico. En una realización preferida, el sujeto que ha fallado en un régimen quimioterapéutico todavía tiene, o se sospecha que tiene, el tumor primario. Se entiende que puede que no sea posible o deseable identificar específicamente el tumor primario, particularmente cuando se presentan sujetos con enfermedad metastásica. En una realización preferida, el sujeto que ha fallado en un régimen quimioterapéutico todavía tiene un tumor en el sitio del tumor primario, es decir, en el órgano en el que surgió el tumor primario. En determinadas realizaciones, el tumor primario es un tumor sólido.

45 Un sujeto que ha fallado en la quimioterapia no se ha curado del cáncer que está tratándose o según una definición clínica, por ejemplo, logrando la remisión completa en lesiones diana o no diana por los criterios RECIST 1.1 durante un periodo prolongado después del término del tratamiento del cáncer, por ejemplo, durante al menos un año, al menos 5 años, al menos 10 años. Por ejemplo, un sujeto tratado para un cáncer pediátrico que se cura, es decir, que ha logrado la remisión completa, tiene una mayor probabilidad de padecer un cáncer distinto más tarde en la vida. Un sujeto satisfactoriamente tratado para un cáncer (es decir, un sujeto que ha logrado la remisión clínica durante un tiempo suficiente para considerarse curado, por ejemplo, al menos 5 años de remisión clínica) que más tarde desarrolla un segundo cáncer no se considera que ha fallado en el primer régimen quimioterapéutico.

50 Un sujeto que ha fallado en un régimen quimioterapéutico también puede haber estado sometido a otros tratamientos para el cáncer junto con quimioterapia incluso cirugía para la resección del tumor y/o terapia de radiación. El sujeto puede haber sido sometido a un trasplante de médula ósea u otros procedimientos. Se entiende que el fallo en un régimen quimioterapéutico puede deberse, al menos en parte, al fallo de una o más intervenciones diferentes de la quimioterapia.

60 El fallo en un régimen quimioterapéutico puede dar como resultado que el padezca una toxicidad que limita la dosis, por ejemplo, una toxicidad de grado IV o una toxicidad de grado menor que no pueda tolerarse por el sujeto con otras intervenciones, por ejemplo, agentes antinúcleos, estimuladores de la producción de glóbulos rojos, agentes para normalizar la coagulación, agentes para reducir la respuesta inmune/alérgica, etc., dependiendo de la toxicidad específica. Se entiende que tales toxicidades que limitan la dosis pueden dar como resultado un régimen quimioterapéutico acortado o incompleto que está administrándose al sujeto, dando como resultado una eficacia del agente reducida.

VII. Terapias combinada

En determinadas realizaciones, las formulaciones de la invención, por ejemplo, las formulaciones de CoQ10, pueden usarse en terapia combinada con al menos un antineoplásico adicional, por ejemplo, un agente quimioterapéutico. En realizaciones preferidas, la CoQ10 se administra en una cantidad que sería terapéuticamente eficaz si se administrara sola, es decir, la CoQ10 se administra y/o actúa como un agente terapéutico, y no predominantemente como un agente para mejorar los efectos secundarios de otras quimioterapias u otros tratamientos de cáncer. La CoQ10 y/o las formulaciones farmacéuticas de la misma y los otros agentes terapéuticos pueden actuar de manera aditiva o, más preferiblemente, de manera sinérgica. En una realización, la CoQ10 y/o una formulación de la misma se administra de manera concurrente con la administración de un antineoplásico adicional (por ejemplo, un quimioterapéutico). En otra realización, un compuesto y/o una formulación farmacéutica del mismo se administra antes o después de la administración de otro agente terapéutico, en la que ambos agentes están presentes en el sujeto al mismo tiempo o tienen actividad terapéutica en el sujeto al mismo tiempo. En una realización, el compuesto de CoQ10 y el antineoplásico adicional (por ejemplo, el quimioterapéutico) actúan de manera sinérgica. En una realización, el compuesto de CoQ10 y el antineoplásico adicional (por ejemplo, el quimioterapéutico) actúan de manera aditiva.

En una realización, las composiciones de la invención son para su uso en métodos terapéuticos que comprenden además la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, uno o más antineoplásicos, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, por ejemplo, antineoplásicos de molécula pequeña, antineoplásicos biológicos que incluyen agentes terapéuticos basados tanto en proteínas como en ácidos nucleicos. Por ejemplo, en una realización, un antineoplásico adicional para su uso en la invención es un agente quimioterapéutico.

En general, los agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña pertenecen a diversas clases que incluyen, por ejemplo: 1. Inhibidores de topoisomerasa II (antibióticos citotóxicos), tales como antraciclinas/antracenodionas, por ejemplo, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorubicina, las antraquinonas, por ejemplo, mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas, por ejemplo, etopósido y tenipósido; 2. Agentes que afectan a la formación de microtúbulos (inhibidores mitóticos), tales como alcaloides vegetales (por ejemplo, un compuesto que pertenece a una familia de moléculas alcalinas, moléculas que contienen nitrógeno de origen vegetal que son biológicamente activas y citotóxicas), por ejemplo, taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel, y alcaloides de la vinca, por ejemplo, vinblastina, vincristina y vinorelbina, y derivados de podofilotoxina; 3. Agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas, compuestos etilenimina, sulfonatos de alquilo y otros compuestos con una acción alquilante tales como nitrosoureas, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida y melfalano; 4. Antimetabolitos (inhibidores de nucleósidos), por ejemplo, folatos, por ejemplo, ácido fólico, fluopirimidinas, análogos de purina o pirimidina tales como 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, metotrexato y edatrexato; 5. Inhibidores de topoisomerasa I, tales como topotecano, irinotecano y 9-nitrocampotecina, derivados de camptotecina y ácido retinoico; y 6. Compuestos/complejos de platino, tales como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; Los agentes quimioterapéuticos a modo de ejemplo para uso en los métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, amifostina (etioli), cisplatino, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, mecloretamina (mostaza nitrogenada), estreptozocina, ciclofosfamida, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), doxorubicina (adriamicina), doxorubicina liposomal (doxil), gemcitabina (gemzar), daunorubicina, daunorubicina liposomal (daunoxome), procarbazona, mitomicina, citarabina, etopósido, metotrexato, 5-fluorouracilo (5-FU), vinblastina, vincristina, bleomicina, paclitaxel (taxol), docetaxel (taxotere), aldesleucina, asparaginasa, busulfano, carboplatino, cladribina, camptotecina, CPT-11, 10-hidroxi-7-etil-campotecina (SN38), dacarbazina, S-I capecitabina, ftorafur, 5'-desoxiflurouridina, UFT, eniluracilo, desoxicitidina, 5-azacitosina, 5-azadesoxicitosina, alopurinol, 2-cloroadenosina, trimetrexato, aminopterina, metileno-10-deazaaminopterina (MDAM), oxaliplatino, picoplatino, tetraplatino, satraplatino, platino-DACH, ormaplatino, CI-973, JM-216, y análogos de los mismo, epirubicina, fosfato de etopósido, 9-aminocampotecina, 10,11-metilendioxicampotecina, karenitecina, 9-nitrocampotecina, TAS 103, vindesina, mostaza de L-fenilalanina, ifosfamidemefosfamida, perfosfamida, trofosfamida carmustina, semustina, eptilones A-E, tomudex, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, amsacrina, fosfato de etopósido, karenitecina, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, amantadina, rimantadina, lamivudina, zidovudina, bevacizumab, trastuzumab, rituximab, 5-fluorouracilo, capecitabina, pentostatina, trimetrexato, cladribina, floxuridina, fludarabina, hidroxiurea, ifosfamida, idarrubicina, mesna, irinotecano, mitoxantrona, topotecano, leuprolida, megestrol, melfalano, mercaptopurina, plicamicina, mitotano, pegaspargasa, pentostatina, pipobromano, plicamicina, estreptozocina, tamoxifeno, tenipósido, testolactona, tioguanina, tiotepa, mostaza de uracilo, vinorelbina, clorambucilo, cisplatino, doxorubicina, paclitaxel (taxol), bleomicina, mTor, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y combinaciones de los mismos que son fácilmente evidentes para un experto en la técnica basándose en el tratamiento habitual apropiado para un tumor o cáncer particular.

En otra realización, un agente quimioterapéutico adicional para su uso en las terapias combinadas de la invención es un agente biológico.

Los agentes biológicos (también denominados productos biológicos) son los productos de un sistema biológico, por ejemplo, un organismo, una célula o un sistema recombinante. Los ejemplos de tales agentes biológicos incluyen moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, moléculas de ácido nucleico antisentido), interferones, interleucinas, factores estimuladores de colonias, anticuerpos, por ejemplo, anticuerpos monoclonales, agentes antiangiogénesis y

citocinas. Los agentes biológicos a modo de ejemplo se describen con más detalle a continuación y en general pertenecen a diversas clases que incluyen, por ejemplo: 1. Hormonas, análogos de hormonas y complejos hormonales, por ejemplo, estrógenos y análogos de estrógenos, progesterona, análogos de progesterona y progestinas, andrógenos, adrenocorticosteroides, antiestrógenos, antiandrógenos, antitestosteronas, inhibidores de esteroides adrenales y hormonas antiluteinizantes; y 2. Enzimas, proteínas, péptidos, anticuerpos policlonales y/o monoclonales, tales como interleucinas, interferones, factores estimuladores de colonias, etcétera.

En una realización, el agente biológico es un interferón. Los interferones (IFN) son un tipo de agente biológico que se produce de manera natural en el cuerpo. Los interferones también se producen en el laboratorio y se proporcionan a pacientes de cáncer en la terapia biológica. Han demostrado mejorar el modo en el que un sistema inmunitario del paciente de cáncer actúa contra las células cancerosas.

Los interferones pueden funcionar directamente sobre las células cancerosas para retardar su crecimiento, o pueden provocar que las células cancerosas se conviertan en células con comportamiento normal. Algunos interferones también pueden estimular linfocitos T citotóxicos (NK), linfocitos T y macrófagos que son tipos de glóbulos blancos en el torrente sanguíneo que ayudan a combatir las células cancerosas.

En una realización, el agente biológico es una interleucina. Las interleucinas (IL) estimulan el crecimiento y la actividad de muchas células inmunes. Son proteínas (citocinas y quimiocinas) que se producen de manera natural en el cuerpo, pero también pueden prepararse en el laboratorio. Algunas interleucinas estimulan el crecimiento y la actividad de células inmunes, tales como linfocitos, que funcionan para destruir las células cancerosas.

En otra realización, el agente biológico es un factor estimulador de colonias. Los factores estimuladores de colonias (CSF) son proteínas proporcionadas a pacientes para estimular las células madre dentro de la médula ósea para producir más células sanguíneas. El cuerpo constantemente necesita nuevos glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas, especialmente cuando el cáncer está presente. Los CSF se proporcionan, junto con la quimioterapia, para ayudar a estimular el sistema inmunitario. Cuando los pacientes de cáncer reciben quimioterapia, se suprime la capacidad de la médula ósea para producir nuevas células sanguíneas, haciendo a los pacientes más propensos a desarrollar infecciones. Las partes del sistema inmunitario no pueden funcionar sin células sanguíneas, por tanto los factores estimuladores de colonias fomentan a las células madre de la médula ósea para producir glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos.

Con una producción de células apropiada, otros tratamientos de cáncer pueden continuar permitiendo a los pacientes recibir con seguridad dosis más altas de quimioterapia.

En otra realización, el agente biológico es un anticuerpo. Los anticuerpos, por ejemplo, anticuerpos monoclonales, son agentes, producidos en el laboratorio, que se unen a las células cancerosas.

Los agentes de anticuerpos monoclonales no destruyen células sanas. Los anticuerpos monoclonales logran su efecto terapéutico a través de diversos mecanismos. Pueden tener efectos directos en la producción de apoptosis o muerte celular programada. Pueden bloquear los receptores del factor de crecimiento, deteniendo eficazmente la proliferación de células tumorales. En células que expresan anticuerpos monoclonales, pueden provocar la formación de anticuerpos antiidiotipo.

Los ejemplos de anticuerpos que pueden usarse en el tratamiento combinado de la invención incluyen anticuerpos anti-CD20, como pueden ser, pero no se limitan a, cetuximab, tositumomab, rituximab e ibritumomab. Los anticuerpos anti-HER2 también pueden usarse en combinación con el compuesto de CoQ10 para el tratamiento de cáncer. En una realización, el anticuerpo anti-HER2 es trastuzumab (herceptin). Otros ejemplos de anticuerpos que pueden usarse en combinación con CoQ10 para el tratamiento de cáncer incluyen anticuerpos anti-CD52 (por ejemplo, alemtuzumab), anticuerpos anti-CD-22 (por ejemplo, epratuzumab) y anticuerpos anti-CD33 (por ejemplo, gemtuzumab ozogamicina). Los anticuerpos anti-VEGF también pueden usarse en combinación con el compuesto de CoQ10 para el tratamiento de cáncer. En una realización, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab. En otras realizaciones, el agente biológico es un anticuerpo anti-EGFR, por ejemplo, cetuximab. Otro ejemplo es el anticuerpo anti-glicoproteína 17-1A edrecolomab. Otros numerosos anticuerpos antitumorales son conocidos en la técnica y se entenderán por los expertos en la técnica abarcada por la presente invención.

En otra realización, el agente biológico es una citocina. La terapia de citocinas usa proteínas (citocinas) para ayudar al sistema inmunitario del sujeto a reconocer y destruir aquellas células que son cancerosas. Las citocinas se producen de manera natural en el cuerpo por el sistema inmunitario, pero también pueden producirse en el laboratorio. Esta terapia se usa con melanoma avanzado con terapia adyuvante (terapia dada después o además del tratamiento de cáncer primario). La terapia de citocinas alcanza todas las partes del cuerpo para destruir células cancerosas y prevenir el crecimiento de tumores.

En otra realización, el agente biológico es una proteína de fusión. Por ejemplo, puede usarse Apo2L/TRAIL humana recombinante (GENETECH) en una terapia combinada. Apo2/TRAIL es el primer agonista del receptor pro-apoptótico dual diseñado para activar ambos receptores pro-apoptóticos DR4 y DR5, que están involucrados en la

regulación de la apoptosis (muerte celular programada).

En una realización, el agente biológico es una molécula de ácido nucleico terapéutica. Los agentes terapéuticos de ácido nucleico son bien conocidos en la técnica. Los agentes terapéuticos de ácido nucleico incluyen ácidos nucleicos tanto monocatenarios como bicatenarios (es decir, agentes terapéuticos de ácido nucleico que tienen una región complementaria de al menos 15 nucleótidos de longitud) que son complementarios a una secuencia diana en una célula. Los ácidos nucleicos terapéuticos pueden dirigirse esencialmente contra cualquier secuencia de ácido nucleico diana en una célula. En determinadas realizaciones, el agente terapéutico de ácido nucleico está dirigido contra una secuencia de ácido nucleico que codifica para un estimulador de la angiogénesis, por ejemplo, VEGF, FGF o del crecimiento del tumor, por ejemplo, el EGFR.

Los agentes terapéuticos de ácido nucleico antisentido son agentes terapéuticos de ácido nucleico monocatenario, normalmente de aproximadamente 16 a 30 nucleótidos de longitud, y son complementarios a una secuencia de ácido nucleico diana en la célula diana, ya sea en cultivo o en un organismo.

En otro aspecto, el agente es una molécula de ARN antisentido monocatenario. Una molécula de ARN antisentido es complementaria a una secuencia dentro del ARNm diana. El ARN antisentido puede inhibir la traducción de una manera estequiométrica por emparejamiento de bases con el ARNm y obstruir físicamente la maquinaria de traducción, véase Dias, N. *et al.*, (2002) *Mol Cancer Ther.* 1: 347-355. La molécula de ARN antisentido puede tener de aproximadamente 15 a 30 nucleótidos que son complementarios al ARNm diana. Las patentes dirigidas a los ácidos nucleicos antisentido, las modificaciones químicas y los usos terapéuticos se proporcionan, ejemplo, en la patente estadounidense n.º 5.898.031 que se refiere a modificar químicamente compuestos terapéuticos que contienen ARN, y en la patente estadounidense n.º 6.107.094 que se refiere a los métodos de uso de estos compuestos como agente terapéutico. La patente estadounidense n.º 7.432.250 que se refiere a métodos de tratamiento de pacientes mediante la administración de compuestos similares a ARN modificados químicamente, monocatenarios; y la patente estadounidense n.º 7.432.249 que se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos similares a ARN modificados químicamente, monocatenarios. La patente estadounidense n.º 7.629.321 se refiere a los métodos de escisión de ARNm diana usando un oligonucleótido monocatenario que tiene una pluralidad de nucleósidos de ARN y al menos una modificación química. Todo el contenido de cada una de las patentes enumeradas en este párrafo se incorpora en el presente documento mediante referencia.

Los agentes terapéuticos de ácido nucleico para su uso en los métodos de la invención también incluyen agentes terapéuticos de ácido nucleico bicatenario. Un "agente de ARNi", "agente de ARNi bicatenario", molécula de ARN bicatenario (ARNbc), también conocida como "agente de ARNbc", "ARNbc", "ARNip", "agente de ARNip", tal como se usa indistintamente en el presente documento, se refiere a un complejo de moléculas de ácido ribonucleico, que tiene una estructura dúplex que comprende dos cadenas de ácido nucleico anti-paralelas y sustancialmente complementarias, tal como se define a continuación. Tal como se usa en el presente documento, un agente de ARNi también puede incluir dsRNA (véase, por ejemplo, la publicación de patente estadounidense 20070104688.).

En general, la mayoría de los nucleótidos de cada cadena son ribonucleótidos, pero tal como se describe en el presente documento, cada una o ambas cadenas también puede incluir uno o más no ribonucleótidos, por ejemplo, un desoxirribonucleótido y/o un nucleótido modificado. Además, tal como se usa en esta memoria descriptiva, un "agente de ARNi" puede incluir ribonucleótidos con modificaciones químicas; un agente de ARNi puede incluir modificaciones sustanciales en múltiples nucleótidos. Tales modificaciones pueden incluir todos los tipos de modificaciones divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica. Cualquiera de tales modificaciones, tal como se usa en una molécula de tipo ARNip, están abarcadas por el "agente de ARNi" para los propósitos de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones. Los agentes de ARNi que se usan en los métodos de la invención incluyen agentes con modificaciones químicas tal como se divulga, por ejemplo, en la solicitud provisional estadounidense n.º 61/561.710, presentada el 18 de noviembre de 2011, la solicitud internacional n.º PCT/US2011/051597, presentada el 15 de septiembre de 2010 y la publicación PCT WO 2009/073809.

Los agentes biológicos adicionales a modo de ejemplo para su uso en los métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, gefitinib (Iressa), anastrozol, dietilestilbestrol, estradiol, Premarin, raloxifeno, progesterona, noretinodrel, estisterona, dimestisterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, noretisterona, metilttestosterona, testosterona, dexametasona, prednisona, cortisol, solumedrol, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, aminoglutetimida, testolactona, droloxifeno, anastrozol, bicalutamida, flutamida, nilutamida, goserelina, flutamida, leuprólido, triptorelina, aminoglutetimida, mitotano, goserelina, cetuximab, erlotinib, imatinib, tositumomab, alemtuzumab, trastuzumab, gemtuzumab, rituximab, ibritumomab tiuxetan, Bevacizumab, Denileukin difitox, daclizumab, interferón alfa, interferón beta, anti-4-1BB, anti-4-1BBL, anti-CD40, anti-CD 154, anti-OX40, anti-OX40L, anti-CD28, anti-CD80, anti-CD86, anti-CD70, anti-CD27, anti-HVEM, anti-LIGHT, anti-GITR, anti-GITRL, anti-CTLA-4, OX40L soluble, 4-1BBL soluble, CD154 soluble, GITRL soluble, LIGHT soluble, CD70 soluble, CD80 soluble, CD86 soluble, CTLA4-Ig soluble, GVAX®, y combinaciones de los mismos que son fácilmente evidentes para un experto en la técnica basándose en la normas asistenciales apropiadas para un tumor o cáncer particular. Las formas solubles de los agentes pueden prepararse como, por ejemplo, proteínas de fusión, uniendo operativamente el agente con, por ejemplo, la región Fc de la Ig.

5 Cabe señalar que puede administrarse más de un antineoplásico adicional (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos), por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más, en combinación con las formulaciones de CoQ10 proporcionadas en el presente documento. Por ejemplo, en una realización pueden administrarse dos agentes quimioterapéuticos adicionales en combinación con CoQ10. Por ejemplo, en una realización, puede administrarse un agente quimioterapéutico de molécula pequeña, un agente biológico quimioterapéutico y CoQ10. Las dosis y vías de administración apropiadas de los agentes quimioterapéuticos proporcionados en el presente documento son conocidas en la técnica.

10 Se hará referencia ahora en detalle a realizaciones preferidas de la invención. Si bien la invención se describirá junto con las realizaciones preferidas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a esas realizaciones preferidas. Por el contrario, se pretende cubrir alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan estar incluidas dentro del espíritu y alcance de la invención tal como se define por las reivindicaciones adjuntas.

15 Ejemplos

Ejemplo 1 - Tratamiento de cáncer en humanos con coenzima Q10 después de fallar con agentes quimioterapéuticos

20 Se realizó un ensayo en fase I de la coenzima Q10 (formulación i.v. de C31510) para determinar la dosis máxima tolerada (DMT), los correlatos seguridad/farmacodinámica (PK) y para comenzar la farmacodinámica (PD) de exploración. También se realizó el estudio para examinar la eficacia preliminar (usando los criterios RECIST 1.1), el beneficio clínico global y la supervivencia libre de progresión. Se realizó un análisis provisional en los participantes del estudio.

25 *Población del estudio*

Edad (media) = 54

Varones/Mujeres 14/17

30 3 cánceres de páncreas en Etapa IV

3 sarcomas de útero en Etapa IV

35 3 liposarcomas mixoides en Etapa IV

3 leiomiomas en Etapa IV

40 2 condrosarcomas en Etapa IV

2 osteosarcomas en Etapa IV

2 angiosarcomas

45 1 adenocarcinoma de colon en Etapa IV

1 células escamosas del cérvix en Etapa IV

50 1 células escamosas de las amígdalas en Etapa IV

1 tiroides papilar en Etapa IV

1 adenoides quístico en Etapa IV

55 1 sarcoma de células sinoviales en Etapa IV

1 histiocitoma fibroso maligno en Etapa IV

1 sarcoma desmoplásico en Etapa IV

60 1 carcinoma hepatocelular en Etapa IV

1 sarcoma de células escamosas en Etapa IV

65 1 colangiocarcinoma en Etapa III

1 carcinoma apendicular

1 sarcoma polimorfo

5 Todos los pacientes de este grupo inicial tenían enfermedad avanzada que había sido resistente a uno o más regímenes quimioterapéuticos en el momento de la inscripción.

La inscripción y el tratamiento estaban en curso en el momento de este análisis provisional, con 42 sujetos inscritos en el estudio. Los resultados en este ejemplo son para los 31 sujetos enumerados anteriormente.

10

Diseño del estudio

15 Se utilizó un diseño de aumento de la dosis, en fase I, 3 x 3 normalizado con pacientes (n = 31) con tumores sólidos avanzados. La CoQ10 se administra como una nanosuspensión estéril en la formulación intravenosa preferida proporcionada en el presente documento usando el siguiente diseño de aumento de la dosis.

Cohorte	Dosis de COQ10	Volumen de solución salina normal	Medicamento para un sujeto de 70 kg
1	5,62 mg/kg	100 ml	9,84 ml
2	11,25 mg/kg	250 ml	19,7 ml
3	22,5 mg/kg	500 ml	39,4 ml
4	33,0 mg/kg	500 ml	58,7 ml
5	44,0 mg/kg	500 ml	77,0 ml
6	58,7 mg/kg	500 ml	102,7 ml
7	78,2 mg/kg	500 ml	136,6 ml
8	104,3 mg/kg	500 ml	182,5 ml
9	139 mg/kg	NA	243,3 ml

20 En el estudio, se administró la coenzima Q10 como una infusión i.v. de cuatro horas tres días a la semana durante 28 días (un ciclo) hasta la progresión clínica. La información farmacocinética (PK) se calculó con los datos de recolecciones en serie del suero. La respuesta tumoral se determinó usando RECIST 1.1. El beneficio clínico (disminución de dolor, aumento de la calidad de vida) se evaluó por el médico tratante.

Toxicidades

25 No se observaron toxicidades significativas (es decir, grado III o grado IV) en el momento del análisis. No se observaron toxicidades limitantes de la dosis y no se identificó la dosis máxima tolerada (DMT). En el primer análisis provisional, la dosis más alta administrada fue de 104,3 mg/kg por dosis.

30 A partir del primer análisis provisional, se observaron toxicidades menores que se abordaron fácilmente. Específicamente, 23 pacientes (74,1%) desarrollaron una elevación asintomática de grado I de la INR y 14 pacientes (45,1%) tuvieron una elevación de grado II de la INR superior a 2,0; cuatro sujetos (12,9%) tenían una INR mayor que 3 y dos sujetos (6%) tenían una INR mayor que 5, lo cual no dio lugar a la retirada del ensayo. En todos sujetos, la INR se normalizó rápidamente con una inyección intramuscular de vitamina K. Nueve de los pacientes (29,0%) informaron tener cefalea durante la primera semana de tratamiento que se alivió con acetaminofeno.

35

Resultados de la población - Análisis provisional

40 Los 42 pacientes inscritos, todos con tumores sólidos avanzados, se asignaron a 8 cohortes de dosis (5,62 mg/kg, 11,25 mg/kg, 22,5 mg/kg, 33 mg/kg, 44 mg/kg, 58,7 mg/kg, 78,2 mg/kg, 104,3 mg/kg). A partir del primer análisis, los sujetos no se habían dosificado a la dosis máxima prevista de 139 mg/kg. El ensayo estaba todavía en curso y reclutando a sujetos en el primer análisis provisional y no se había alcanzado una DMT. En el momento de este análisis, 31 de los sujetos (73,8%) completaron con éxito al menos un ciclo y se consideran evaluables.

45 Los sujetos recibieron una mediana de 2 ciclos (1-10) y se mantuvieron en tratamiento durante un promedio de 90 días. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 2 meses (figura 1). Diecinueve pacientes (61,2%) tuvieron un beneficio clínico y se mantuvieron en tratamiento durante un promedio de 16 semanas. Estos resultados demuestran la eficacia del compuesto de CoQ10 en el tratamiento de cáncer en sujetos que han fallado más de un régimen quimioterapéutico.

50 *Resultados de los pacientes individuales*

Una mujer de 62 años de edad con liposarcoma mixoide con enfermedad metastásica hacia el mediastino, el corazón y los pulmones se trató con al menos los 58,6 mg/kg/dosis. Los regímenes de tratamiento previos habían incluido adriamicina, ifosfamida, etopósido, vincristina, gemzar y taxotere. Cuatro ciclos de tratamiento (infusión i.v.

de cuatro horas tres días a la semana durante 28 días (un ciclo)) con coenzima Q10 dieron como resultado una resolución de su lesión del mediastino anterior. Las imágenes del antes y después se proporcionan en las figuras 2A y B, respectivamente.

5 Una mujer de 62 años de edad con fibrosarcoma polimorfo del ileo izquierdo con metástasis ósea difusa que avanzaba a través de tratamientos con Th-302 + adriamicina, después de 7 ciclos, se inscribió en el ensayo. Ella tenía una respuesta menor a una dosis en aumento de CoQ10 después de 6 ciclos de dosis en aumento (desde 22,5 mg/kg/dosis hasta 58,7 mg/kg/dosis) con una mejora significativa del dolor. También se observó la reducción del tumor tal como se muestra en las figuras 3A y B. La respuesta duró más de 10 meses.

10

Resumen

15 Los datos provisionales de este estudio en fase I indican que la coenzima Q10 se tolera bien, sin toxicidad limitante de la dosis hasta la fecha. Se observó comúnmente una elevación asintomática en la INR y cefaleas durante la primera semana de tratamiento. No hubo toxicidades de grado 3/4. En el momento de este análisis, el ensayo todavía estaba abierto y no se había alcanzado una DMT. Se observó una respuesta parcial y una respuesta menor y la mayoría de los pacientes inscritos en este ensayo tuvo una mayor supervivencia libre de progresión y/o un beneficio clínico. Tomados juntos, hay un fundamento convincente para el desarrollo clínico de CoQ10 para el tratamiento de tumores sólidos. Estos resultados demuestran la eficacia de CoQ10 en el tratamiento de cáncer en
20 sujetos que han fallado más de un régimen quimioterapéutico.

Ejemplo 2 - Análisis farmacocinético

25 Se realizaron también los análisis farmacocinético y farmacodinámico durante el estudio. La farmacocinética es lineal (figura 4). El $T_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{a}x}$ se asociaron con el final de la infusión. El $t_{1/2}$ osciló entre 21,8 y 13,3 horas, con poca o ninguna dependencia de la dosis (véase la figura 5). No hubo diferencias entre sexos en cuanto a los parámetros normalizados por dosis y el área de superficie corporal (figura 6).

30 Ejemplo 3 - Análisis en curso de los resultados del tratamiento de cáncer en humanos con la coenzima Q10 después del fallo con agentes quimioterapéuticos

La inscripción, el tratamiento y el análisis continuaron después del primer análisis provisional proporcionado en el ejemplo 1. Se identificó un total de 63 sujetos candidatos, 50 de los cuales entraron en el ensayo. Las características de la población total de sujetos que ingresaron en el ensayo fueron las siguientes:

35

Todos los sujetos tenían tumores sólidos.

Varones/mujeres: 25/25

40 Mediana de la edad (intervalo): 56 (19-94)

Caucásicos: 42

45 Asiáticos: 6

Negros: 1

Hawaianos nativos: 1

50 Las características de la enfermedad de la población total de sujetos que ingresaron en el ensayo se presentan en la siguiente tabla. La mayoría tenía sarcomas que involucraban una extremidad; otros tipos de tumor incluyeron carcinomas hepáticos/biliares, de páncreas y de útero. La mayoría de los sujetos tenía enfermedad avanzada en etapa IV (44%) y/o metastásica (84%). Casi todos los sujetos tuvieron cirugía previa (98%) y/o radiación.

Parámetro	Datos	n	%
Sitio del tumor primario	Extremidad	17	34%
	Hepático/Biliar	5	10%
	Páncreas	4	8%
	Útero	4	8%
Histología	Sarcoma	31	62%
	Adenocarcinoma	9	18%
	Carcinoma	8	16%
Estadio al comienzo del estudio	I	3	6%
	II	15	30%
	III	7	14%

	IV	22	44%
	Desconocido	3	6%
Enfermedad metastásica	No	8	16%
	Sí	42	84%
Número de terapias previas	0	1	2%
	1-3	24	48%
	4-6	20	40%
	8-10	5	10%
Mejor respuesta al tratamiento previo*	Respuesta completa	12	6%
	Respuesta parcial	3	1,5%
	Enfermedad estable	119	61%
	Enfermedad progresiva	44	23%
	Desconocida	13	7%
	No disponible	3	1,5%
Razón de la salida del tratamiento previo*	Enfermedad progresiva	80	41%
	Régimen completado	78	40%
	Toxicidad	32	16%
	Otros	4	2%
Radiación previa	No	16	32%
	Sí	34	68%
	- Paliativa	48	69%
	- Adyuvante	14	20%
	- Curativa	7	10%
Cirugía previa#	No	1	2%
	Sí	49	98%
	- De diagnóstico	77	38%
	- Paliativa	68	34%
	- Curativa	56	28%

* Como la mayor parte de los sujetos se trataron con múltiples terapias previas, el número de respuestas es mayor que el número de sujetos inscritos.

Como muchos sujetos se habían sometido a múltiples procedimientos quirúrgicos, el número de cirugías es mayor que el número de sujetos inscritos.

5 Se realizó una evaluación exploratoria de actividad antitumoral durante el estudio usando los criterios de respuesta en tumores sólidos (RECIST) modificados, v1.1. Los tumores se midieron al inicio del estudio o como exploración, al final de los tratamientos del ciclo 1 y ciclo 2, y después de eso una vez cada 2 ciclos de tratamiento (2 meses) en ausencia de progresión rápida de la enfermedad, desde el punto de vista clínico.

10 En el estudio, se expusieron 50 sujetos a 9 dosificaciones de CoQ10 que oscilaban entre 5,62 mg/kg y 139 mg/kg. Para la población total, la mediana de la duración del tratamiento fue de 7,29 semanas (intervalo: 0,29-53,6 semanas). La mayoría de los sujetos (52%) completó el ciclo 1 (tratados 3 veces por semana durante 4 semanas).

15 Trece (13) sujetos aumentaron desde su nivel de dosis inicial asignado hasta una dosis más alta del medicamento del estudio después de demostrar tolerabilidad aceptable de CoQ10 en la formulación de nanosuspensión. Sólo 1 sujeto de la cohorte 9 (139 mg/kg) tuvo una reducción de la dosis debido a una infección de grado 3 de una herida abierta presente al inicio del estudio en la tibia. El sujeto perdió 9 dosis de medicamento del estudio durante su hospitalización para el tratamiento con antibióticos. La formulación de CoQ10 se reanudó a una dosis reducida de 104,3 mg/kg para 8 dosis antes de que el sujeto interrumpiera el tratamiento debido a la retención del estudio iniciada por el patrocinador. Las exposiciones al tratamiento con la formulación de CoQ10 durante el estudio se resumen en la tabla.

	C1 completado			Dosis reducida	
	Sí	%	N=50	Sí	No
Cohorte 1 - 5,62 mg/kg (n=3)	2	67	4	0	3
Cohorte 2 - 11,25 mg/kg (n=6)	5	83	10	0	6
Cohorte 3 - 22,5 mg/kg (n=7)	6	86	12	0	7
Cohorte 4 - 33,0 mg/kg (n=6)	3	50	6	0	6
Cohorte 5 - 44,0 mg/kg (n=5)	3	60	6	0	5
Cohorte 6 - 58,7 mg/kg (n=3)	2	67	4	0	3
Cohorte 7 - 78,2 mg/kg (n=7)	1	14	2	0	6
Cohorte 8 - 104,3 mg/kg (n=8)	4	50	8	0	10
Cohorte 9 - 139 mg/kg (n=5)	0	0	0	1	3

25

- Una pluralidad de sujetos (23, 46%) tuvo una mejor respuesta de enfermedad estable frente a la administración intravenosa de la nanosuspensión de CoQ10. La enfermedad estable se logró en una variedad de tipos de tumor, incluidos: carcinomas de páncreas, de colon, de recto, del conducto biliar, bucal y hepático, así como sarcomas del útero, las extremidades y retroperitoneales. Uno de los sujetos (2%) con sarcoma de la extremidad tuvo una respuesta parcial que duró al menos 6 meses y no se había documentado progresión antes de retirarse voluntariamente del estudio. Quince sujetos (30%) tuvieron una mejor respuesta de la progresión de la enfermedad. La mejor respuesta de los sujetos se resume en la siguiente tabla:

Mejor respuesta	n	%
Enfermedad progresiva	15	30%
Enfermedad estable	23	46%
Respuesta parcial	1	2%
Respuesta completa	0	0%
Desconocida	1	2%
No evaluable	10	20%

- Los sujetos se retiraron del estudio debido a una variedad de razones, las cuales se resumen en la siguiente tabla:

Razón principal para la retirada	n	%
Toxicidad intolerable	4	8%
Preferencia personal del paciente por cualquier razón	8	16%
Enfermedad intercurrente	3	6%
Enfermedad progresiva	26	52%
Desconocida	5	10%
Retención de seguridad del patrocinador	3	6%

- Estos resultados demuestran que la mayoría de los sujetos evaluables (60%, 24 de 40 sujetos evaluables, 23 al menos con enfermedad estable, uno con al menos una respuesta parcial) que completaron al menos un ciclo de tratamiento con CoQ10 lograron una respuesta clínicamente importante según los criterios RECIST 1.1 durante el estudio. Este resultado es especialmente importante ya que todos los sujetos habían fallado al menos un régimen quimioterapéutico previo, casi todos los sujetos se habían tratado con al menos una intervención quirúrgica, y muchos se habían sometido a tratamientos de radiación previos. Por otra parte, debido al formato de aumento de la dosis del ensayo, algunos de los sujetos en el ensayo recibieron dosis menores de CoQ10 que resultaron ser tolerables.

Ejemplo 4 - Análisis de los resultados del tratamiento de cáncer en humanos con coenzima Q10 después del fallo con agentes quimioterapéuticos

- Los sujetos se clasificaron según la mejor respuesta en el ensayo clínico. De los 50 sujetos inscritos en el estudio, 39 sujetos tuvieron resultados evaluables, 10 sujetos tuvieron resultados no evaluables y un sujeto tuvo un resultado desconocido. De los 39 sujetos evaluables, 2 lograron un mejor resultado de respuesta parcial, 22 lograron un mejor resultado de enfermedad estable y 15 lograron un mejor resultado de enfermedad progresiva. Cabe señalar que ambos sujetos que obtuvieron una respuesta parcial tenían la enfermedad en etapa IV. El número de tratamientos previos al estudio (intervalo, mediana y promedio) y el número de dosis recibidas en el estudio (intervalo, mediana y promedio) se calcularon para los sujetos evaluables y se proporcionan en la siguiente tabla:

Mejor respuesta	N.º de tratamientos previos con otros regímenes			N.º de dosis recibidas en el estudio		
	Intervalo	Mediana	Promedio	Intervalo	Mediana	Promedio
Progresión clínica (n=15)	2-10	3	4,1	4-34	12	15,1
Enfermedad estable (n=22)	1-8	4-5	3,8	12-81	26-28	33,8
Respuesta parcial (n=2)	1-2	NA	1,5	66-123	NA	94,5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para su uso en el tratamiento de un cáncer en un sujeto, en la que el sujeto ha fallado en el tratamiento para el cáncer con al menos un régimen quimioterapéutico, comprendiendo la composición coenzima Q10 (CoQ10), en la que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer bucal, cáncer de útero y liposarcoma mixoide.
- 10 2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el sujeto ha fallado en el tratamiento para el cáncer con al menos dos regímenes quimioterapéuticos previos.
3. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el cáncer es un cáncer resistente.
- 15 4. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el fallo con al menos un régimen quimioterapéutico comprende el crecimiento del tumor durante o después del tratamiento con el régimen quimioterapéutico.
- 20 5. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el fallo con al menos un régimen quimioterapéutico comprende una toxicidad que limita la dosis debida al régimen quimioterapéutico.
- 25 6. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el sujeto demuestra uno o más beneficios clínicos como resultado de la administración de la CoQ10, y en la que el uno o más beneficios clínicos se seleccionan del grupo que consiste en enfermedad estable de acuerdo con los criterios RECIST 1.1, respuesta parcial de acuerdo con los criterios RECIST 1.1 y respuesta completa de acuerdo con los criterios RECIST 1.1.
- 30 7. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el sujeto no muestra una toxicidad que limita la dosis en respuesta como resultado de la administración de la CoQ10.
8. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el cáncer comprende un tumor en estadio III.
9. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el cáncer comprende un tumor en estadio IV.
- 35 10. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el cáncer es metastásico.
11. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el cáncer es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de páncreas y cáncer de hígado.
- 40 12. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el cáncer es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en: cáncer de páncreas, cáncer de útero, liposarcoma mixoide, cáncer de colon y cáncer de hígado.
- 45 13. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el sujeto ha fallado en el tratamiento con un régimen quimioterapéutico que comprende al menos un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en adriamicina, ifosfamida, etopósido, vincristina, gemzar, taxotere y Th-302.
- 50 14. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el sujeto ha fallado en el tratamiento con un régimen quimioterapéutico que comprende al menos un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de topoisomerasa I, un inhibidor de topoisomerasa II, un inhibidor mitótico, un agente alquilante, un compuesto de platino y un antimetabolito.
- 55 15. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que la CoQ10 se administra a una dosis seleccionada del grupo que consiste en al menos 5,6 mg/kg/dosis, al menos 11,2 mg/kg/dosis, al menos 22,5 mg/kg/dosis, al menos 33 mg/kg/dosis, al menos 44 mg/kg/dosis, al menos 50 mg/kg/dosis, al menos 58,7 mg/kg/dosis, al menos 75 mg/kg/dosis, al menos 78,2 mg/kg/dosis, al menos 100 mg/kg/dosis, al menos 104,3 mg/kg/dosis, al menos 125 mg/kg/dosis, al menos 139 mg/kg/dosis, al menos 150 mg/kg/dosis y al menos 200 mg/kg/dosis.
- 60 16. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que se administran al menos 12, 15, 26 ó 33 dosis de la composición al sujeto.
17. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el sujeto ha fallado 8 o menos regímenes quimioterapéuticos o 5 o menos regímenes quimioterapéuticos.
- 65 18. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición se administra mediante inyección o infusión.

19. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el sujeto es humano.
- 5 20. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la CoQ10 se formula como una nanodispersión.
21. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la CoQ10 se proporciona para administración intravenosa en una formulación de CoQ10 que comprende:
- 10 una disolución acuosa ;
- una CoQ10 dispersada en una nanodispersión de partículas; y
- 15 al menos uno de un agente estabilizador de la dispersión y un reductor de la opsonización;
- en la que la nanodispersión de la CoQ10 se dispersa en nanopartículas que tienen un tamaño de partícula medio de menos de 200 nm.
22. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición se administra al sujeto con un agente adicional.
- 20 23. Composición para su uso según la reivindicación 22, en la que el agente adicional es un agente quimioterapéutico, un antineoplásico de moléculas pequeñas o un antineoplásico biológico que incluye agentes terapéuticos basados tanto en proteínas como en ácidos nucleicos.
- 25 24. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el cáncer es cáncer de páncreas.
25. Composición para su uso según la reivindicación 23, en la que el agente adicional es gemcitabina.
- 30

FIG. 1

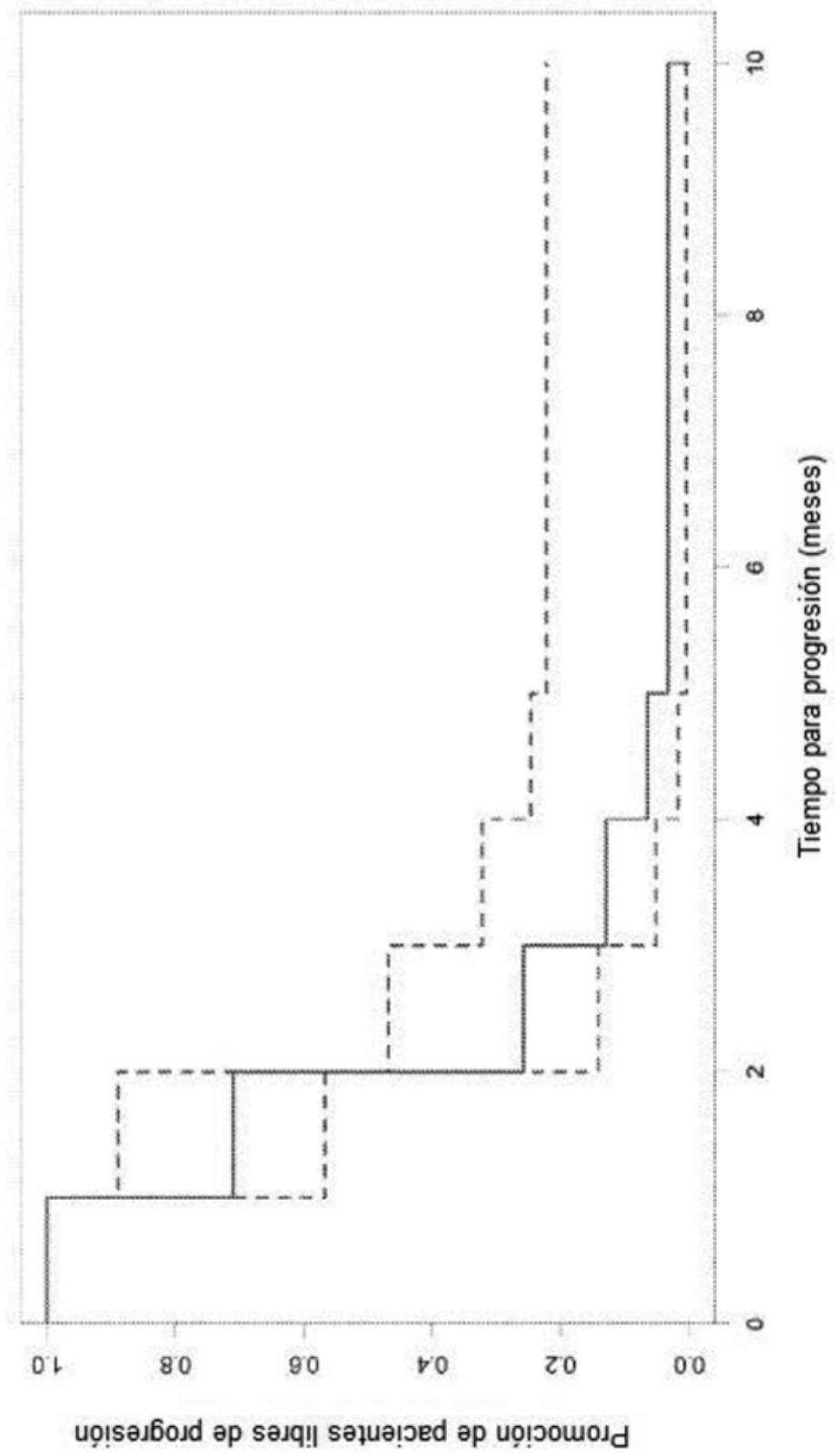


FIG. 2A

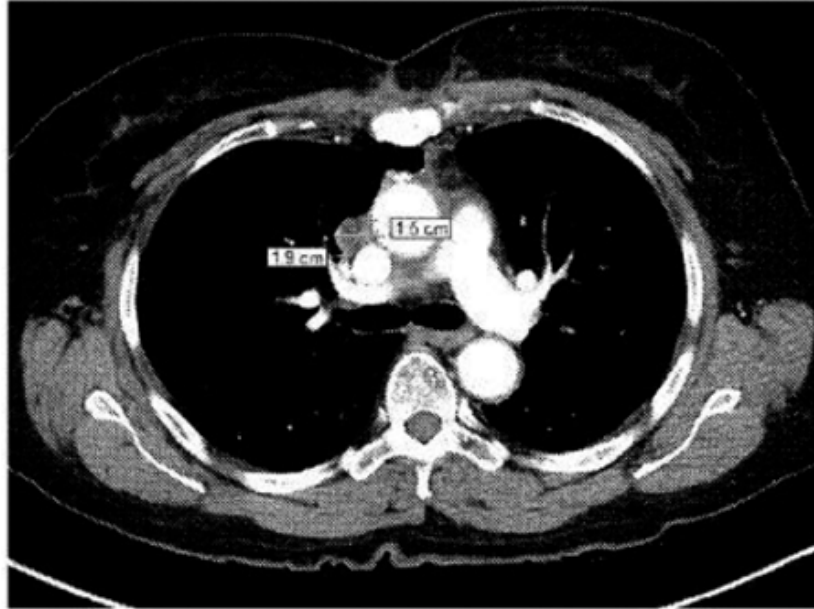


FIG. 2B

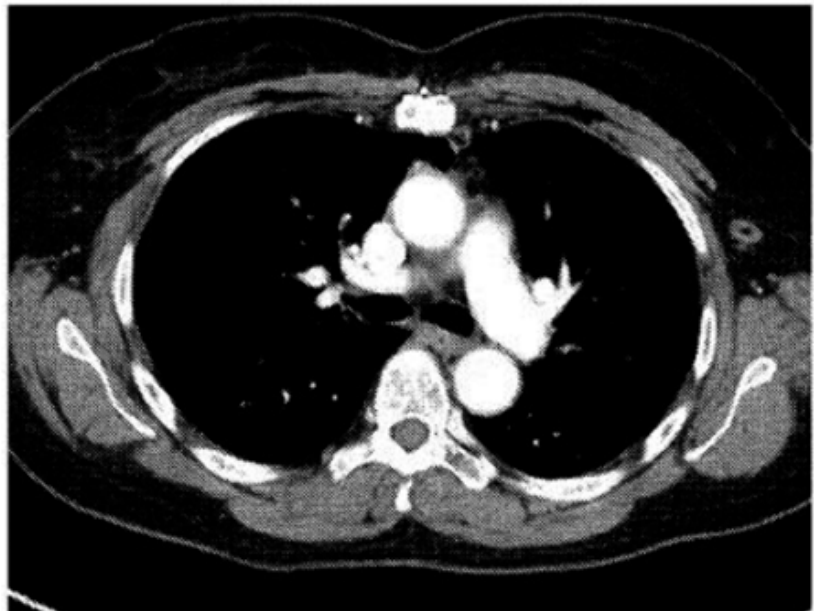


FIG. 3A

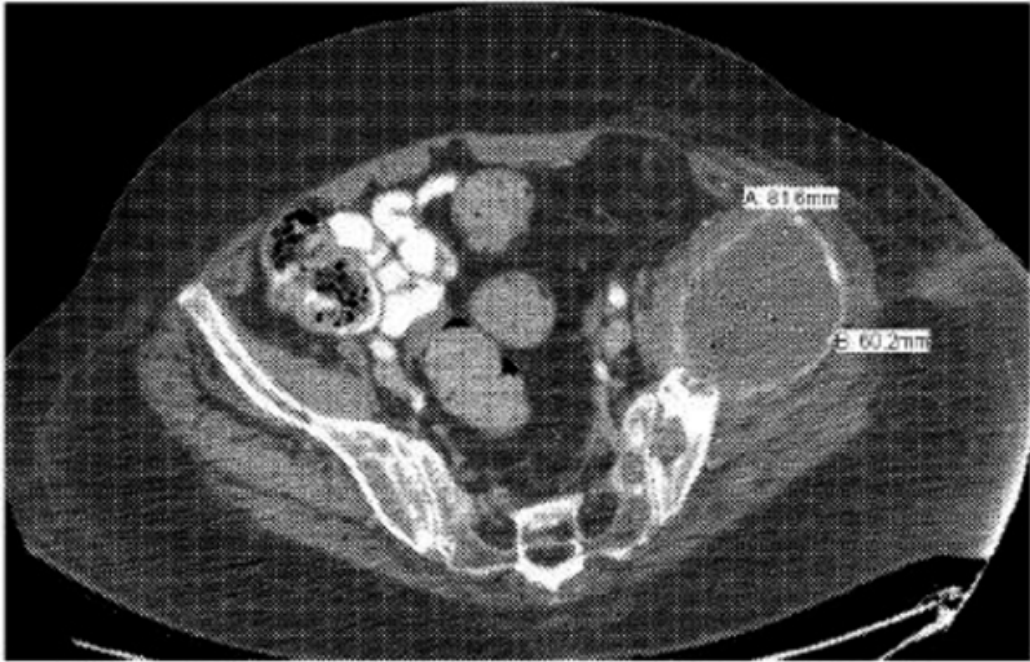


FIG. 3B

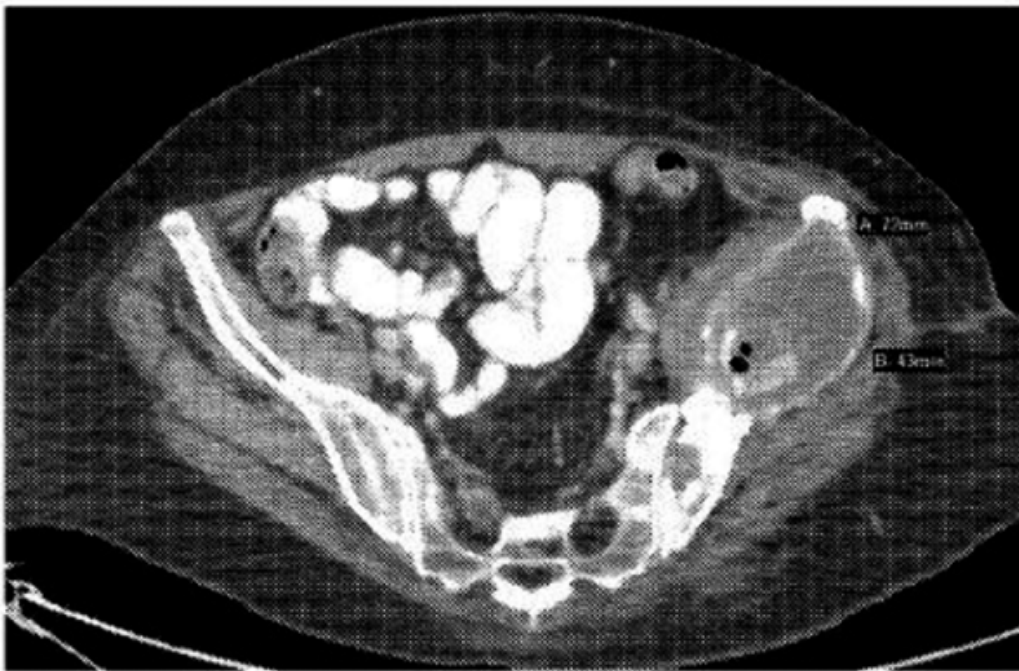


FIG. 4

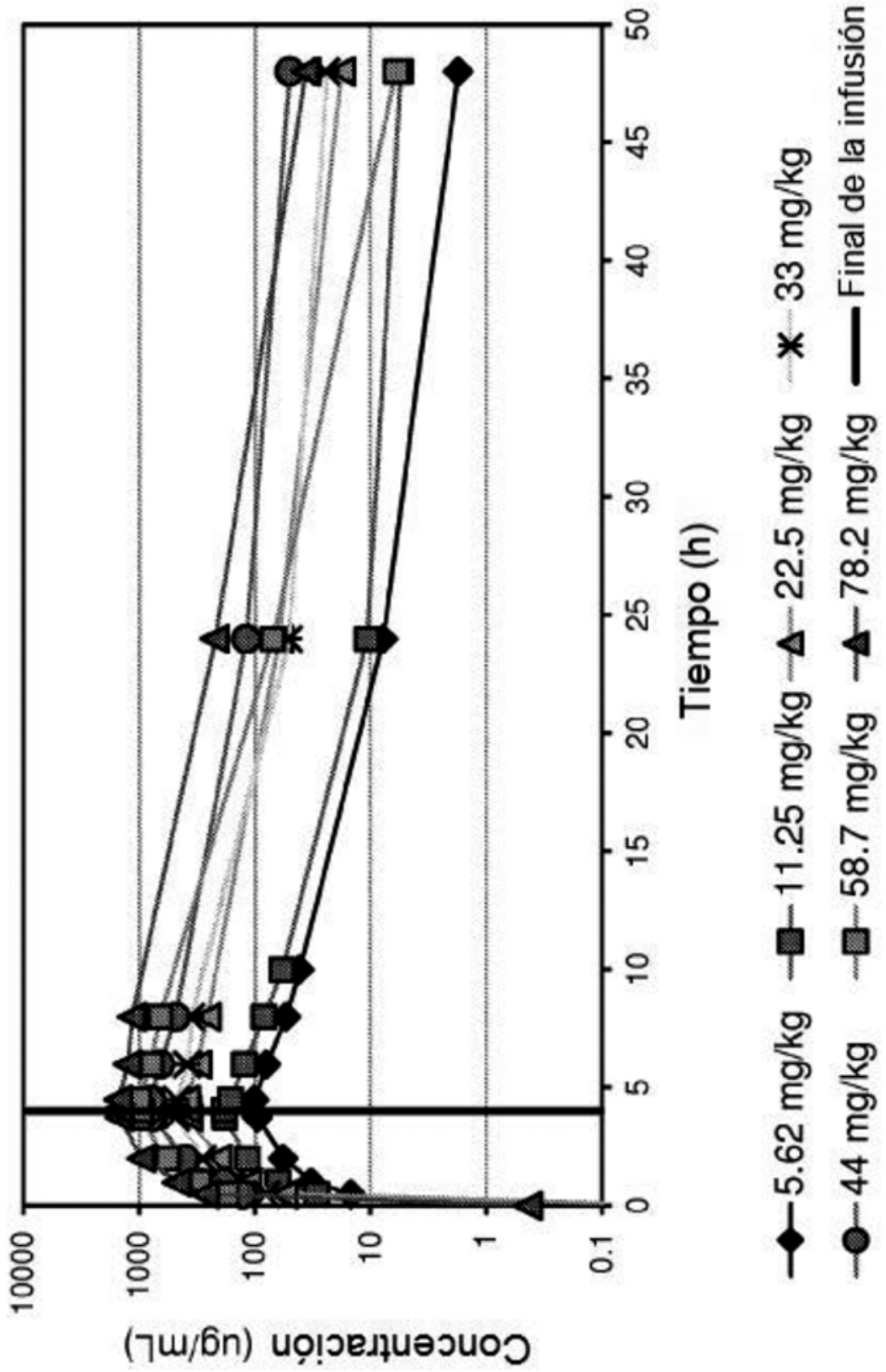


FIG. 5

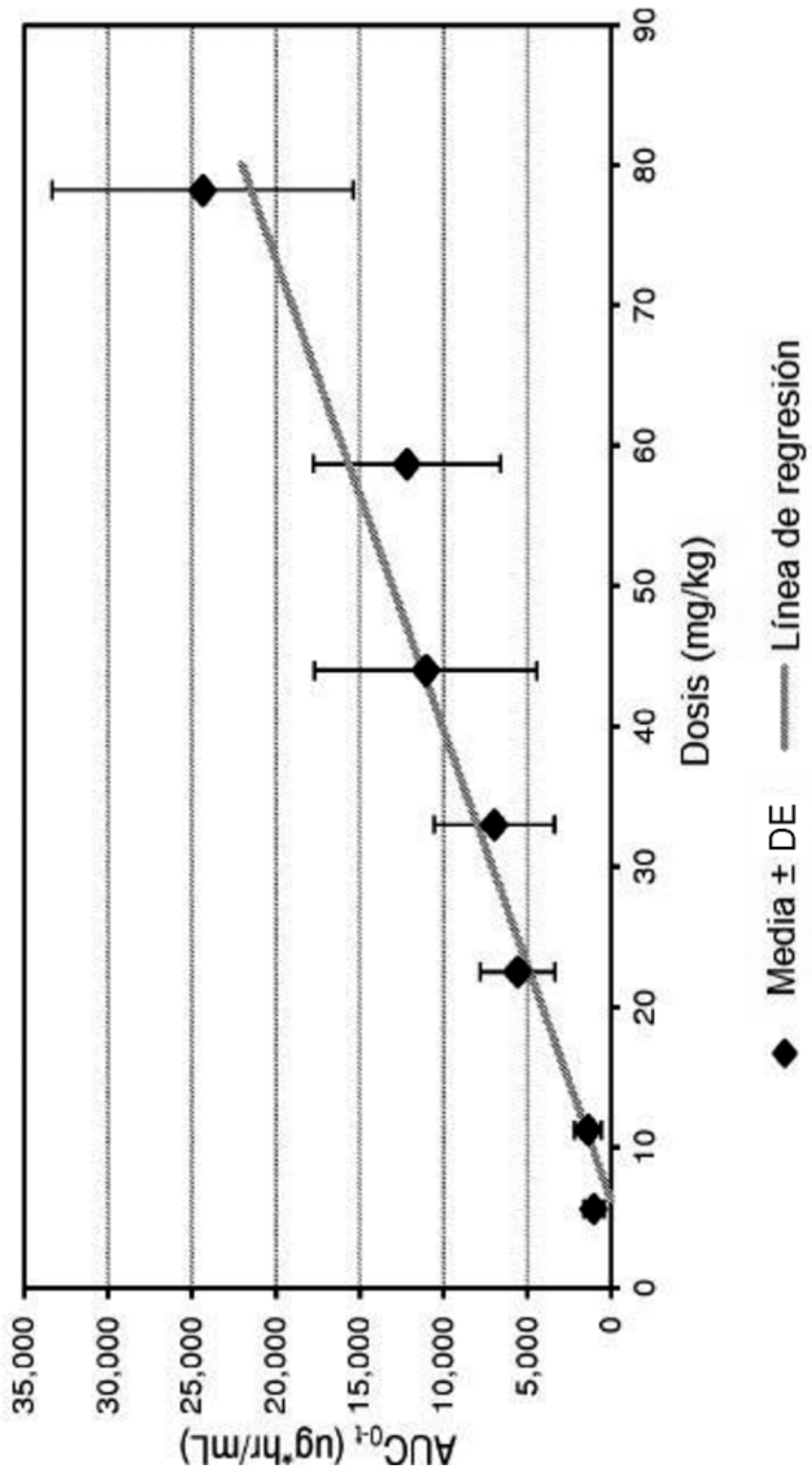


FIG. 6

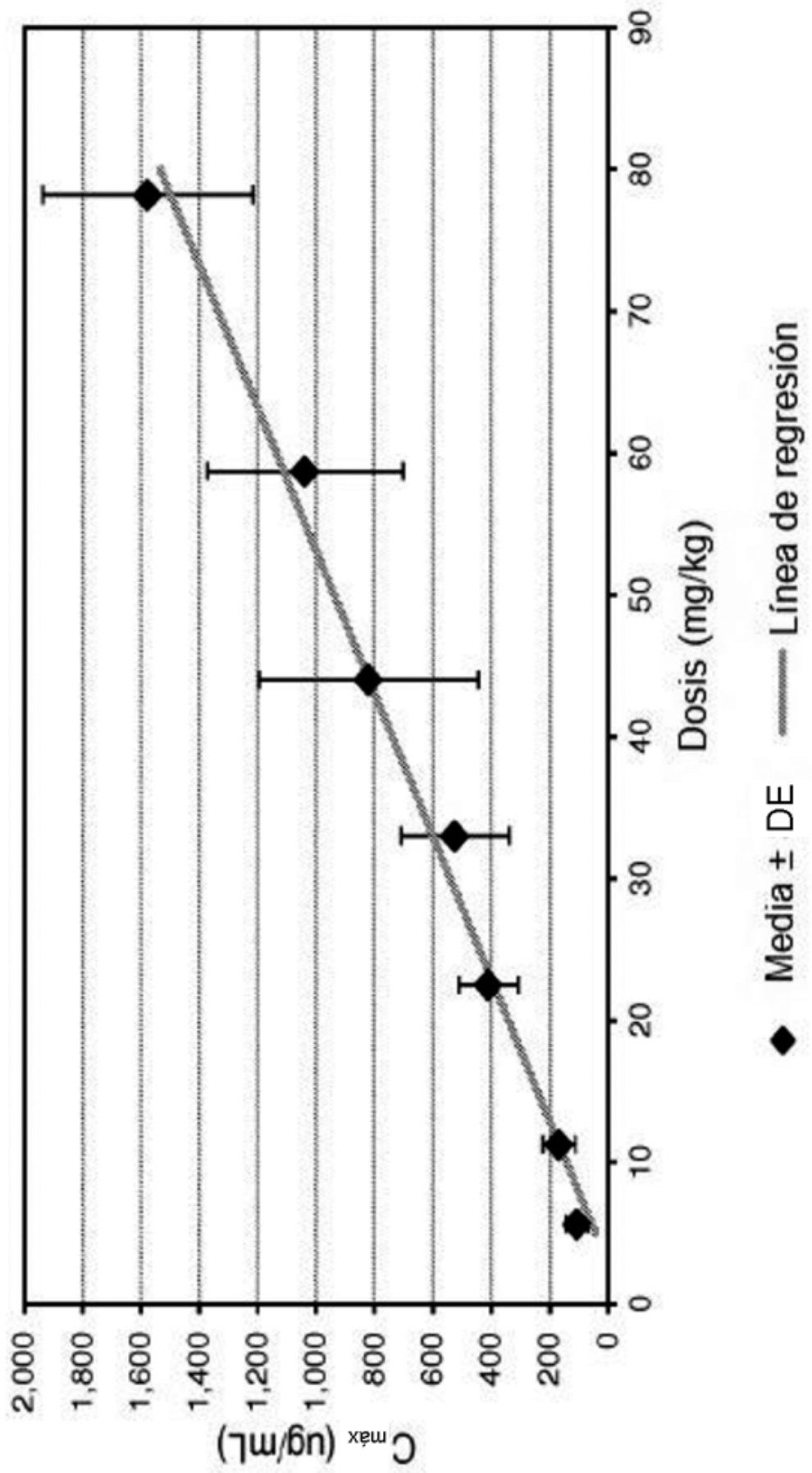


FIG. 7

