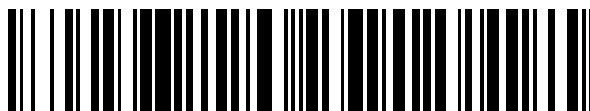


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 451**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/122** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 35/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2012 PCT/US2012/032178**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2012 WO12138765**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2012 E 12767439 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2694463**

54 Título: **Tratamiento de tumores del sistema nervioso central con coenzima Q10**

30 Prioridad:

**04.04.2011 US 201161471659 P**

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

**25.05.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JIMENEZ, JOAQUIN J.;  
NARAIN, NIVEN RAJIN;  
SARANGARAJAN, RANGAPRASAD y  
MCCOOK, JOHN PATRICK**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

**Observaciones:**

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

ES 2 762 451 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

Tratamiento de tumores del sistema nervioso central con coenzima Q10

5 **Antecedentes**

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) incluyen tumores presentes en el cerebro, la médula espinal o el revestimiento alrededor de tales estructuras (por ejemplo, meninges y células de Schwann) o el ojo. Los tumores del SNC pueden categorizarse como tumores del SNC primarios o tumores del SNC secundarios. Los tumores del SNC primarios son neoplasias que se originan en el SNC. Los tumores del SNC secundarios, la forma más común de tumores cerebrales, se originan fuera del SNC y resultan de la metástasis del tumor primario al SNC. Los tumores del SNC secundarios pueden o bien afectar al cerebro directamente (es decir, afectación parenquimatosa) o afectar al revestimiento (es decir, afectación leptomeníngea y meníngea). En adultos, los tumores sólidos que han demostrado metastatizar al SNC incluyen cáncer de pulmón, de mama, adenocarcinoma de sitio primario desconocido, melanoma, cáncer renal y de colon. En niños, los tumores sólidos primarios que más comúnmente metastatizan al SNC incluyen sarcoma, tumor de Wilm, neuroblastoma y tumor de células germinales. Además de los tumores sólidos, los tumores malignos hemáticos que pueden metastatizar al SNC incluyen leucemia linfoblástica aguda, linfoma no hodgkiniano de alto grado y menos comúnmente leucemia mieloide aguda.

El tratamiento de tumores del SNC primarios y secundarios depende de la multiplicidad, la ubicación y el grado del tumor. El tratamiento de tumores del SNC secundarios también puede depender del estado del tumor sistémico. El tratamiento puede incluir cualquiera de resección quirúrgica, radiocirugía estereotáctica (SRS), radioterapia de cerebro completo (WBRT) y quimioterapia o alguna combinación de la mismas. El tratamiento de tumores cerebrales se enfrenta a un desafío único en comparación con otros tipos de cánceres, debido al hecho de que no sólo se desarrollan dentro de estructuras cubiertas por hueso, por lo que tienen un espacio limitado para expandirse, sino que también se incrustan profundamente dentro de un órgano que tiene una multitud de funciones vitales. Por tanto, incluso un tumor benigno puede ser mortal si está en un área del cerebro que controla funciones del cuerpo críticas tales como la respiración o la circulación sanguínea. El tratamiento empieza normalmente con resección quirúrgica y luego continúa con radiación o quimioterapia. La cirugía se enfrenta con el riesgo de extirpar tejidos circundantes que pueden tener funciones cerebrales vitales, mientras que tanto la radiación como la quimioterapia pueden dañar a los tejidos normales que están cerca o a lo largo de la ruta del tratamiento. De hecho, la cirugía habitualmente no se recomienda si el tumor se encuentra en regiones de hemisferios cerebrales que controlan el habla, la visión, el movimiento o la capacidad intelectual. Además, el uso de radiación en niños menores de tres años a menudo está prohibido dado que es un periodo de tiempo crítico de desarrollo cerebral. La eficacia de la quimioterapia está algo limitada debido a la duración limitada y frecuente de los efectos y la falta de direccionamiento y selectividad de los fármacos.

La incapacidad de muchos agentes quimioterápicos convencionales de cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) ha limitado históricamente su uso en el tratamiento de tumores del SNC. La BHE está formada por las complejas uniones estrechas entre las células endoteliales de los capilares del cerebro y su baja actividad endocítica (Potschka *et al.*, Journal of Pharm. and Exp. Therapeutics 306(1):124-131, julio de 2003). Esto da como resultado una pared capilar que se comporta como una bicapa lipídica continua y evita el paso de sustancias polares e insolubles en lípidos. Además, se piensa que los transportadores de múltiples fármacos dependientes de ATP tales como glucoproteína P (Pgp; ABCB1) y proteína de resistencia a múltiples fármacos MRP2 (ABCC2), que se encuentran en las membranas de células endoteliales capilares del cerebro, desempeñan un papel importante en la función de la BHE limitando la penetración de fármacos en el cerebro. Por tanto, es un obstáculo para fármacos que pueden combatir enfermedades que afectan al SNC.

El documento US2011027247 (A1) divulga métodos y formulaciones para tratar trastornos oncológicos en humanos usando coenzima Q10.

El documento EP1908459 (A1) se refiere a una composición para prevenir el cáncer, que es eficaz para prevenir el cáncer o prevenir cáncer recurrente después de terapia. Esta divulgación también se refiere a un producto farmacéutico, alimento y bebida, y cosmético para prevenir el cáncer. Según esta divulgación, una composición que contiene coenzima Q tiene un efecto preventivo del cáncer.

El documento WO2005069916 (A2) divulga que las formulaciones tópicas de CoQ10 reducen la tasa de crecimiento tumoral en un sujeto animal. En los experimentos descritos en este documento, la CoQ10 demostró aumentar la tasa de apoptosis en un cultivo de células de cáncer de piel pero no en células normales. Se notificó en este documento que el tratamiento de animales que portan tumores con una formulación tópica de CoQ10 reducía la tasa de crecimiento tumoral en los animales.

**Sumario de la invención**

La invención proporciona composiciones para su uso en el tratamiento de un sujeto con un tumor del sistema nervioso central (SNC) que comprende la administración de coenzima Q10 (CoQ10), en las que el sujeto presenta al

menos una anomalía del SNC como resultado del tumor, en las que la anomalía del SNC y el tratamiento se definen en las reivindicaciones.

5 La invención proporciona composiciones para su uso en el tratamiento de un tumor del sistema nervioso central (SNC) en un sujeto que presenta al menos una anomalía del SNC que comprende administrar al sujeto una composición que comprende CoQ10, tratando de ese modo el tumor del SNC, en las que la anomalía del SNC y el tratamiento se definen en las reivindicaciones.

10 En determinadas realizaciones, la anomalía del SNC es uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de una cefalea, una convulsión, un cambio en la memoria, especialmente pérdida de la memoria a corto plazo, un cambio en el temperamento, aparición repentina de ataques de pánico inducidos por situaciones familiares, un cambio en la función intelectual, incapacidad para hacer matemáticas o encontrar objetos a simple vista; confusión, desorientación, perderse en un lugar familiar; visión borrosa, pérdida de visión, pérdida de visión periférica, visión doble, mareo, problemas de audición, zumbido en los oídos, ruido en los oídos, convulsión, control muscular disminuido, falta de coordinación, sensación disminuida, debilidad, parálisis, paraplejía, tetraplejía, dificultad para caminar o cambio en la marcha, dificultad para hablar y problemas de equilibrio. En determinadas realizaciones, el tratamiento da como resultado una mejora de al menos una anomalía del SNC. En determinadas realizaciones, al menos una anomalía del SNC comprende al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 15, o al menos 20 anomalías en el SNC. En determinadas realizaciones, al menos una anomalía del SNC comprende 2-10 anomalías en el SNC, 3-10 anomalías en el SNC, 4-10 anomalías en el SNC, 5-10 anomalías en el SNC, 5-15 anomalías en el SNC, 6-15 anomalías en el SNC, 7-15 anomalías en el SNC, 8-20 anomalías en el SNC, 10-20 anomalías en el SNC.

25 En determinadas realizaciones, el tumor es un tumor primario. En determinadas realizaciones, el tumor es un tumor metastásico.

30 La invención proporciona composiciones para su uso en la prevención o el tratamiento de un tumor del SNC secundario de un cáncer primario en un sujeto que presenta al menos una anomalía del SNC que comprende administrar al sujeto una composición que comprende CoQ10, previniendo o tratando de ese modo el tumor del SNC secundario, en las que la anomalía del SNC y el tratamiento son tal como se definen en las reivindicaciones.

En determinadas realizaciones, el tumor primario es un tumor pediátrico. En determinadas realizaciones, el tumor pediátrico es una leucemia.

35 En determinadas realizaciones, el tumor primario se trató con radiación del SNC. En determinadas realizaciones, el tumor primario se trató mediante administración de un agente quimioterápico al SNC. En determinadas realizaciones, la administración de quimioterapia al SNC comprende administración intratecal del agente quimioterápico.

40 En determinadas realizaciones, los métodos en los que las composiciones son para su uso comprenden además monitorizar al sujeto para controlar el desarrollo de un tumor del SNC secundario.

45 En determinadas realizaciones, el sujeto está en remisión para el tumor primario. En determinadas realizaciones, el tumor secundario se identifica al menos un año después de que se concluya el tratamiento. En determinadas realizaciones, el tumor secundario se identifica al menos tres años después de que se concluya el tratamiento. En determinadas realizaciones, el tumor secundario se identifica al menos cinco años después de que se concluya el tratamiento. En determinadas realizaciones, el tumor secundario se identifica al menos diez años después de que se concluya el tratamiento.

50 En determinadas realizaciones, el tumor del SNC se encuentra en el sujeto en una ubicación seleccionada del grupo que consiste en cerebro, médula espinal, revestimiento del cerebro, revestimiento de la médula espinal y ojo, o una combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, el tumor del SNC es un tumor seleccionado del grupo que consiste en un tumor del tejido neuroepitelial, un tumor de los nervios craneales y paraespinales, un tumor de las meninges, un tumor del sistema hematopoyético, un tumor de células germinales, un tumor de la región selar, un tumor linfático, un tumor leucémico, un tumor melanocítico, un tumor de carcinoma y un tumor de sarcoma.

55 En determinadas realizaciones, el tumor es un tumor leucémico. En determinadas realizaciones, el tumor leucémico se selecciona del grupo que consiste en tumor clorleucémico, tumor de leucemia linfoblástica aguda (LLA), tumor de leucemia mielógena aguda (LMA), tumor de leucemia promielógena aguda y tumor de leucemia de linaje mixto.

60 En determinadas realizaciones, la CoQ10 se administra por vía oral.

En determinadas realizaciones, la CoQ10 se administra por vía tópica.

65 En determinadas realizaciones, la CoQ10 se administra por vía parenteral.

En determinadas realizaciones, la CoQ10 se administra mediante inyección o infusión.

En determinadas realizaciones, la CoQ10 se administra mediante una vía seleccionada del grupo que consiste en administración subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratumoral, intratecal, intracraneal, intraperitoneal, transcutánea, intramedular, intratecal, intraventricular, intraperitoneal, intraocular e intranasal.

En determinadas realizaciones, la CoQ10 no se administra directamente al SNC. En determinadas realizaciones, la CoQ10 no se administra por vía intratecal, intratumoral, intracraneal, intramedular o intraocular.

En determinadas realizaciones, las composiciones definidas anteriormente son para su uso en métodos, que comprenden además la administración de un agente adicional. En determinadas realizaciones, el agente adicional es para el tratamiento del tumor primario o el tumor secundario. En determinadas realizaciones, el agente para el tratamiento del tumor primario o el tumor secundario es un agente quimioterápico. En determinadas realizaciones, el sujeto se trata adicionalmente con radioterapia. En determinadas realizaciones, el sujeto se trata adicionalmente con cirugía.

En determinadas realizaciones, el sujeto es humano.

En determinadas realizaciones, se administra CoQ10 a una dosis de al menos 50 mg/kg, a una dosis de al menos 75 mg/kg, a una dosis de al menos 100 mg/kg, a una dosis de al menos 125 mg/kg, a una dosis de al menos 150 mg/kg, a una dosis de al menos 200 mg/kg, a una dosis de no más de 500 mg/kg, a una dosis de no más de 400 mg/kg, a una dosis de no más de 300 mg/kg.

En determinadas realizaciones, se administra CoQ10 tres veces por semana. En determinadas realizaciones, se administra CoQ10 al menos tres veces por semana.

En determinadas realizaciones, se administra CoQ10 mediante infusión intravenosa.

En determinadas realizaciones, se proporciona CoQ10 en una formulación de CoQ10 intravenosa que comprende:

una disolución acuosa;

CoQ10 dispersada en una nanodispersión de partículas; y

al menos uno de un agente de estabilización 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.

En determinadas realizaciones, el agente de estabilización 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 reductor de la opsonización se selecciona del grupo que consiste en poloxámeros y poloxaminas, por ejemplo, poloxámero 188. En determinadas realizaciones, la formulación de CoQ10 tiene un peso por volumen de la CoQ10, DMPC y poloxámero 188 del 4%, el 3% y el 1,5%, respectivamente.

En determinadas realizaciones, la CoQ10 se administra por vía tópica.

En determinadas realizaciones, la CoQ10 para administración tópica es una crema de CoQ10 al 3% que comprende:

(1) una fase A que tiene benzoato de alquilo C12-15 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 concentrado de CoQ10 al 21% a aproximadamente el 15,0% p/p.

La invención proporciona composiciones para su uso en los métodos divulgados en el presente documento.

La invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento de un tumor del sistema nervioso central (SNC) en un sujeto que presenta al menos una anomalía del SNC, comprendiendo la composición CoQ10, tratando de ese modo el tumor del SNC, en la que la anomalía del SNC y el tratamiento son tal como se definen en las reivindicaciones.

La invención proporciona una composición para su uso en la prevención o el tratamiento de un tumor del SNC secundario de un cáncer primario en un sujeto que presenta al menos una anomalía del SNC, comprendiendo la composición CoQ10, previniendo o tratando de ese modo el tumor del SNC secundario, en la que la anomalía del SNC y el tratamiento se definen en las reivindicaciones.

### Breve descripción de los dibujos

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

Figuras 1A y B: Aparición de paraplejia en ratas Fischer 344. Desarrollo de paraplejia tras el tratamiento para leucemia con lipopolisacárido (A), y el mismo animal tras el tratamiento con CoQ10 (B).

Figura 2: Curvas de mortalidad para animales tratados con o sin CoQ10. Se observa una disminución en la mortalidad debido a los tumores del SNC de una manera dependiente de la dosis con CoQ10.

Figuras 3A y B: Obtención de imágenes de IRM de lesiones que representan el cloroma en el área espinal antes (A) y después del tratamiento con CoQ10 (B) en el mismo animal.

Figura 4: Efecto a largo plazo de CoQ10 sobre leucemia en el SNC. Se aleatorizaron 300 animales parapléjicos con leucemia en el SNC manifiesta en dos grupos de 150 animales cada uno: uno recibió solución salina tamponada con fosfato (PBS) y el otro grupo recibió 100 mg/kg de CoQ10 una vez al día empezando el día 1 hasta el día 28 (primer ciclo). Un segundo ciclo de 100 mg/kg de CoQ10 una vez al día empezó el día 35 y continuó hasta el día 62. Los animales recibieron dos ciclos de 28 días cada uno de CoQ10. Los días 173 y 195 tal como se indica mediante \*, se sacrificaron 5 animales para análisis de necropsia y patología.

### Descripción detallada y realizaciones preferidas

#### I. Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, un “tumor del sistema nervioso central (SNC)” se entiende como un tumor presente en al menos uno de la médula espinal, el cerebro y el ojo. El tumor puede ser un tumor primario, es decir, un tumor derivado de una célula del SNC. El tumor puede ser un tumor metastásico que se originó en un sitio remoto, es decir, un sitio fuera del SNC. Un tumor del SNC también puede metastatizar desde un sitio en el SNC hasta otro sitio dentro del SNC, por ejemplo, desde el cerebro hasta la columna vertebral. Un tumor del SNC puede incluir uno o más de un tumor de tejido neuroepitelial, un tumor de los nervios craneales y/o paraespinales, un tumor de las meninges, un tumor del sistema hematopoyético, un tumor de células germinales, un tumor de la región selar, un linfoma, una leucemia, un melanoma, un carcinoma y un tumor de sarcoma. Los tumores leucémicos incluyen, por ejemplo, tumores cloroleucémicos, tumores de leucemia linfoblástica aguda (LLA), tumores de leucemia mielógena aguda (LMA), tumores de leucemia promielógena aguda y tumores de leucemia de linaje mixto.

Los términos “cáncer” o “tumor” se conocen bien en la técnica y se refieren a la presencia, por ejemplo, en un sujeto, de células que presentan características típicas de células que provocan cáncer, tales como proliferación descontrolada, inmortalidad, potencial metastásico, tasa de proliferación y crecimiento rápidos, muerte/apoptosis celular disminuida y determinados rasgos morfológicos característicos. Tal como se usa en el presente documento, el término “cáncer” incluye cánceres premalignos así como malignos.

Tal como se usa en el presente documento, “cáncer” se refiere a todos los tipos de cáncer o neoplasia o tumores malignos encontrados en humanos, que incluye, pero no se limita a: leucemias, linfomas, melanomas, carcinomas y sarcomas. Tal como se usa en el presente documento, los términos o el lenguaje “cáncer”, “neoplasia” y “tumor”, se usan indistintamente y, o bien en forma singular o bien en plural, se refieren a células que han experimentado una transformación maligna que las hace patológicas para el organismo huésped. Las células de cáncer primario (es decir, células obtenidas de cerca del sitio de transformación maligna) pueden distinguirse fácilmente de células no cancerosas mediante técnicas bien establecidas, particularmente examen histológico. La definición de una célula cancerosa, tal como se usa en el presente documento, incluye no sólo una célula de cáncer primario, sino también células madre cancerosas, así como células progenitoras cancerosas o cualquier célula derivada de un ancestro de células cancerosas. Esto incluye células cancerosas metastatizadas, y cultivos *in vitro* y líneas celulares derivadas de células cancerosas. Cuando se hace referencia a un tipo de cáncer que se manifiesta normalmente como un tumor sólido, un tumor “clínicamente detectable” es uno que es detectable basándose en la masa de tumor; por ejemplo, mediante procedimientos tales como exploración por TAC, obtención de imágenes de RM, rayos X,

ultrasonidos o palpación, y/o que es detectable debido a la expresión de uno o más antígenos específicos de cáncer en una muestra que puede obtenerse de un paciente.

5 Tal como se usa en el presente documento, un “tumor pediátrico” o “cáncer pediátrico” es un tumor o cáncer identificado en primer lugar en un sujeto a los 18 años o antes. Los tumores pediátricos incluyen, pero no se limitan a, sarcoma de Ewing, leucemia, neuroblastoma, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de tejidos blandos y tumor de Wilms.

10 Una “anomalía del sistema nervioso central (SNC)” se define en las reivindicaciones y se entiende como un signo o síntoma de la presencia de un tumor del SNC que da como resultado un cambio en el comportamiento o bienestar físico de un sujeto como resultado de la presencia del tumor. Un sujeto puede experimentar una o más anomalías en el SNC como resultado de un tumor del SNC. La anomalía específica del SNC dependerá normalmente de, al menos en parte, la ubicación, el tamaño y el tipo de tumor del SNC. Las anomalías en el SNC incluyen, pero no se limitan a, cefalea, una convulsión, un cambio en la memoria, especialmente pérdida de la memoria a corto plazo, un cambio en el temperamento, por ejemplo, aparición repentina de ataques de pánico inducidos por situaciones familiares, un cambio en la función intelectual, por ejemplo, incapacidad para hacer matemáticas o encontrar objetos a simple vista; confusión, desorientación, por ejemplo, perderse en un lugar familiar; visión borrosa, pérdida de visión, pérdida de visión periférica, visión doble, mareo, problemas de audición, zumbido en los oídos, ruido en los oídos, convulsión, control muscular disminuido, falta de coordinación, sensación disminuida, debilidad, parálisis, por ejemplo, paroplejia, tetraplejia, dificultad para caminar o cambio en la marcha, dificultad para hablar y problemas de equilibrio. Tal como se usa en el presente documento, la anomalía del SNC puede comunicarse por cualquiera que observe al sujeto, o bien directamente o bien indirectamente, por ejemplo, el propio sujeto con la anomalía del SNC, por un compañero o cuidador del sujeto con la anomalía del SNC o un experto en la técnica. Una anomalía del SNC puede incluir una anomalía física detectada mediante palpación u observada en un estudio de obtención de imágenes, por ejemplo, mediante procedimientos tales como exploración por TAC, obtención de imágenes de RM, rayos X, ultrasonidos, incluyendo un estudio de obtención de imágenes realizado por un motivo distinto para detectar la anomalía del SNC. Las anomalías en el SNC no necesitan analizarse cuantitativa o cualitativamente en comparación con un momento anterior al desarrollo de la anomalía del SNC. Tal como se usa en el presente documento, la anomalía del SNC puede reconocerse por el sujeto antes de buscar tratamiento. En determinadas realizaciones, la anomalía del SNC se reconoce después del diagnóstico de un tumor del SNC mediante otros métodos (por ejemplo, estudio de obtención de imágenes realizado por motivos distintos de una anomalía del SNC). En determinadas realizaciones, el tumor del SNC se detecta cuando el sujeto busca tratamiento para la anomalía del SNC.

35 Tal como se usa en el presente documento, los términos “tratar”, “que trata” o “tratamiento” se refieren, preferiblemente, a una acción para obtener un resultado clínico beneficioso o deseado que incluye, pero no se limita a, alivio o mejora de uno o más signos o síntomas de una enfermedad o un estado, disminuyendo la extensión de la enfermedad, estabilidad (es decir, no empeoramiento) del estado patológico, mejora o paliación del estado patológico, disminuyendo la tasa de o tiempo hasta evolución, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. “Tratamiento” de un cáncer también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada en ausencia de tratamiento. El tratamiento no necesita ser curativo.

45 Tal como se usa en el presente documento, “prevención de un tumor del SNC secundario” se entiende como retrasar la aparición, limitar la gravedad o reducir la incidencia del desarrollo de un tumor del SNC secundario en un sujeto que padece o en un sujeto que se ha tratado de cáncer, por ejemplo, mediante la prevención de extravasación de células cancerosas en el SNC. En determinadas realizaciones, el cáncer es una leucemia, por ejemplo, una cloroleucemia. En una determinada realización, el tumor es un tumor pediátrico. El tiempo hasta la incidencia y la frecuencia de metástasis tumoral al SNC para diversos tipos de tumor se conocen en la técnica.

50 Tal como se usa en el presente documento, “mejora de al menos una anomalía del SNC” se entiende como la atenuación en la gravedad o frecuencia de una o más (por ejemplo, al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etc.) anomalías en el SNC experimentadas por el sujeto como resultado del tratamiento del tumor del SNC. La mejora de al menos una anomalía del SNC puede entenderse como la mejora de 1-10, 2-10, 3-10, 4-10, 5-15 o más anomalías en el SNC. La mejora no necesita incluir la eliminación completa de signos o síntomas de la anomalía.

55 “Agente quimioterápico” se entiende como un fármaco usado para el tratamiento de cáncer. Los agentes quimioterápicos incluyen, pero no se limitan a, pequeñas moléculas y productos biológicos (por ejemplo, anticuerpos, fármacos peptídicos, fármacos de ácidos nucleicos).

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

65 Los términos “administrar”, “que administra” o “administración” incluyen cualquier método de administración de una composición farmacéutica o un agente al sistema de un sujeto o a una región particular en o en un sujeto. En determinadas realizaciones, el agente se administra por vía oral. En determinadas realizaciones, el agente se administra por vía parenteral. En determinadas realizaciones, el agente se administra mediante inyección o infusión.

En determinadas realizaciones, el agente se administra por vía tópica incluyendo por vía transmucosa. En determinadas realizaciones de la invención, un agente se administra mediante administración parenteral, incluyendo, inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares. En una realización, las composiciones proporcionadas 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 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 peroral, o intravenosa y oral, intravenosa y tópica, o intravenosa y transdérmica o transmucosa. En determinadas realizaciones, el agente no se administra directamente al SNC, por ejemplo, el agente no se administra por vía intratecal, intratumoral, intracraneal, intraventricular, intramedular o intraocular. La administración de un agente puede realizarse por varias personas que trabajan de manera conjunta. La administración de un agente incluye, por ejemplo, recetar un agente que va a administrarse a un sujeto y/o proporcionar instrucciones, directamente o mediante otro, para tomar un agente específico, o bien mediante propia administración, por ejemplo, como administración oral, administración subcutánea, administración intravenosa a través de una línea central, etc.; o para administración por un profesional formado, por ejemplo, administración intravenosa, administración intramuscular, administración intratumoral, etc.

Tal como se usa en el presente documento, un componente “farmacéuticamente aceptable” es uno que es adecuado para su 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.

Tal como se usa en el presente documento, una “formulación” se entiende como un principio activo, por ejemplo, CoQ10 en combinación con cualquier portador farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, formulaciones acuosas, formulaciones liposomales, suspensiones, emulsiones, microemulsiones, formulaciones para vías de administración específicas, tales como formulaciones en crema, loción y pomada para administración tópica, y formulaciones sólidas para administración oral.

Tal como se usa en el presente documento, el término “cantidad eficaz terapéutica y segura” se refiere a la cantidad de un componente que es suficiente para dar 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 divulgación. Por “cantidad terapéuticamente eficaz” quiere decirse una cantidad de un compuesto de la presente divulgación eficaz para dar la respuesta terapéutica deseada, por ejemplo, mejora de al menos un signo o síntoma de tumor del SNC incluyendo mejora de al menos una anomalía del SNC. La cantidad segura y eficaz específica o cantidad terapéuticamente eficaz variará con tales factores como el estado particular que está tratándose, el estado físico 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.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. Cuando se administra para prevenir una enfermedad, la cantidad es suficiente para evitar o retrasar la aparición de la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará según el compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc., del paciente que va a tratarse.

El término “efecto terapéutico” se refiere a un efecto local o sistémico en animales, particularmente mamíferos, y más particularmente humanos, provocado por una sustancia farmacológicamente activa. Por tanto, el término significa cualquier sustancia destinada para su uso en el diagnóstico, la cura, la mitigación, el tratamiento o la prevención de enfermedad o en el potenciamiento de desarrollo físico o mental deseable y estados en un animal o humano. La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” significa aquella cantidad de una sustancia de este tipo que produce algún efecto local o sistémico deseado a 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. Por ejemplo, determinados compuestos descubiertos por los métodos de la presente invención pueden administrarse en una cantidad suficiente para producir una razón beneficio/riesgo razonable aplicable a tal tratamiento.

Tal como se usa en el presente documento, “coadministración” o “terapia de combinación” se entiende como administración de dos o más agentes activos usando formulaciones separadas o una formulación farmacéutica individual, o administración consecutiva en cualquier orden de modo que hay un periodo de tiempo mientras que ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas. La coadministración no requiere que los agentes se administren al mismo tiempo, a la misma frecuencia o mediante la misma vía de administración. Se proporcionan ejemplos de agentes quimioterápicos en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, “coadministración” o “terapia de combinación” incluye la administración de CoQ10 con uno o más agentes quimioterápicos, o la administración de CoQ10 con uno o más compuestos de CoQ10.

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 de una enfermedad o un estado, por ejemplo, cáncer. El tiempo de supervivencia puede definirse a partir de un punto arbitrario tal como el tiempo de entrada en un ensayo clínico, el tiempo desde la finalización o el fracaso o un régimen de tratamiento anterior, el tiempo desde el diagnóstico, etc.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sujeto” se refiere a animales humanos y no humanos, incluyendo 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, perro, gato, caballo, vaca, pollos, anfibios y reptiles. En una realización preferida, el sujeto es un humano y puede denominarse paciente.

Los artículos “un”, “una” y “el/la” se usan en el presente documento para referirse a uno o a más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo a menos que se indique claramente de otro modo. A modo de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento.

El término “que incluye” se usa en el presente documento para significar, y se usa de manera intercambiable con, la frase “que incluye pero no se limita a”.

El término “o” se usa en el presente documento para significar, y se usa de manera intercambiable con, el término “y/o”, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término “tal como” se usa en el presente documento para significar, y se usa de manera intercambiable, con la frase “tal como pero no se limita a”.

A menos que se indique específicamente o sea obvio a partir del contexto, tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” se entiende como 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 sea evidente a partir del contexto, todos los valores numéricos proporcionados en el presente documento pueden modificarse mediante el término aproximadamente.

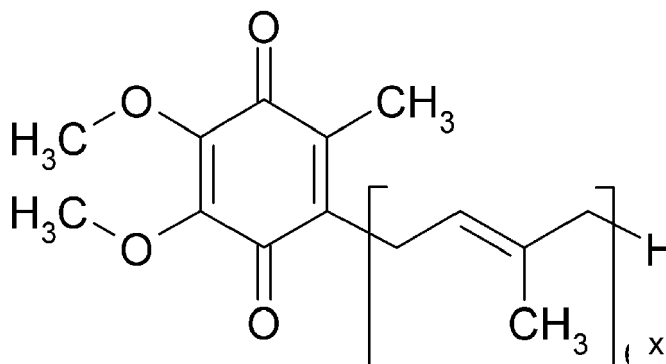
Los intervalos proporcionados en el presente documento se entienden como una forma abreviada para todos los valores dentro del intervalo. Por ejemplo, se entiende que un intervalo de 1 a 50 incluye cualquier número, combinación de números o subintervalo del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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.

La recitación de una lista de grupo(s) químico(s) en cualquier definición de una variable en el presente documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos enumerados. La recitación de una realización para una variable o un aspecto en el presente documento incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualesquiera otras realizaciones o porciones de la misma.

Cualquier composición o método divulgado en el presente documento puede combinarse con uno o más de cualquiera de las otras composiciones y métodos divulgados en el presente documento.

## II. Coenzima Q10

La CoQ10 tiene la siguiente estructura:



en la que x es 10. La CoQ10 incluye la versión totalmente oxidada, también conocida como ubiquinona, la versión parcialmente oxidada, también conocida como semiquinona o ubisemiquinona, o la versión totalmente reducida, también conocida como ubiquinol; o cualquier mezcla o combinación de las mismas. En determinadas realizaciones,



el agente para el tratamiento de un tumor del SNC es ubiquinona. En determinadas realizaciones, el agente para el tratamiento de un tumor del SNC es ubiquinol.

5 En determinadas realizaciones de la presente invención, el agente terapéutico es coenzima Q10 (CoQ10). La  
coenzima Q10, también denominada en el presente documento CoQ10, también se conoce como ubiquinona o  
ubidecarenona. La CoQ10 está reconocida en la técnica y se describe adicionalmente en la publicación internacional  
n.º WO 2005/069916. La CoQ10 es una de una serie de 2,3-dimetoxi-5-metilbenzoquinona de poliprenilo  
(ubiquinona) presente en los sistemas de transporte de electrones mitocondriales de células eucariotas. Las células  
10 humanas producen CoQ10 exclusivamente y se encuentra en membranas celulares y mitocondriales de todas las  
células humanas, con los niveles más altos en órganos con altos requerimientos de energía, tales como el hígado y  
el corazón. Se ha estimado que el conjunto corporal de CoQ10 es de aproximadamente 2 gramos, de los cuales más  
del 50% es endógeno. Aproximadamente se requieren 0,5 gramos de CoQ10 de la dieta o biosíntesis cada día. La  
CoQ10 se produce en cantidades de toneladas del mercado mundial de suplementos y puede obtenerse de Kaneka,  
con centros en Pasadena, Texas y Takasagoshi, Japón.

### 15 III. Composiciones

La presente divulgación proporciona composiciones que contienen CoQ10 para su uso en el tratamiento y la  
prevención de cáncer tal como se define en las reivindicaciones. La composición para su uso según la presente  
20 divulgación puede administrarse a un paciente o bien por sí mismos o bien en composiciones farmacéuticas en las  
que se mezcla con portadores o excipiente(s) adecuados. En el tratamiento de un paciente que presenta un  
trastorno de interés, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente o agentes tales como estos.  
Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a aquella cantidad del compuesto que da como resultado una mejora  
de los síntomas o una prolongación de la supervivencia en un paciente.

25 Las vías de administración adecuadas de las presentes composiciones de la invención también pueden incluir  
administración parenteral, incluyendo, inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así  
como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares, por  
nombrar unas pocas. En una realización, las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden  
30 administrarse mediante inyección directamente a un tumor. En algunas realizaciones, las formulaciones de la  
invención pueden administrarse mediante inyección intravenosa o infusión intravenosa. 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 sea,  
por ejemplo, infusión intravenosa, se proporcionan realizaciones en el presente documento en las que la infusión i.v.  
35 comprende el agente activo, por ejemplo, CoQ10, a aproximadamente una concentración de 40 mg/ml. Cuando la  
composición se administra mediante infusión i.v., puede diluirse en una disolución acuosa farmacéuticamente  
aceptable tal como solución salina tamponada con fosfato o solución salina normal. En algunas realizaciones,  
pueden combinarse una o más vías de administración, tal como, por ejemplo, intravenosa e intratumoral, o  
intravenosa y peroral, o intravenosa y oral, o intravenosa y tópica, transdérmica o transmucosa.

40 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 que pueden inyectarse o infundirse), dispersiones o suspensiones,  
comprimidos, pastillas, polvos, cremas, lociones, linimentos, pomadas o pastas para administración al ojo, el  
45 oído o la nariz, liposomas y supositorios. La forma preferida depende del modo de administración y la aplicación  
terapéutica previstos.

50 En determinadas realizaciones, la CoQ10 puede prepararse con un portador que protegerá frente a la rápida  
liberación, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes, parches transdérmicos y  
sistemas de administración microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables y biocompatibles, tales  
como acetato de etileno y vinilo, polianhidridos, poli(ácido glicólico), colágeno, poliortoésteres y poli(ácido láctico).  
Muchos métodos para la preparación de tales formulaciones están patentados o los conocen generalmente 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.

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

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

La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales 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 terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La razón de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la razón DL50/DE50. Los compuestos que presentan grandes índices terapéuticos pueden ser deseables. Los datos obtenidos a partir de estos ensayos de cultivo celular y estudios animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación para su uso en humanos. La dosificación de tales compuestos puede estar dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE50 con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo según la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr su propósito previsto. 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 adecuados incluyendo excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Las preparaciones formuladas para administración intravenosa pueden estar en forma de disoluciones de dispersión coloidal.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Además, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones oleosas para inyección apropiadas. Los vehículos o disolventes lipófilos adecuados incluyen ácidos 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 de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener agentes o estabilizadores adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas.

#### IV. Formulaciones

El agente activo 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 CoQ10 se formulan para cualquier vía de administración a menos que se indique claramente lo contrario. En realizaciones preferidas, las formulaciones son para administración mediante inyección, infusión o administración tópica.

Las formulaciones terapéuticas preferidas para su uso en la invención comprenden el agente activo CoQ10 en una formación de micropartículas, por ejemplo, para administración intravenosa. Tales formulaciones intravenosas se proporcionan, por ejemplo, en el documento WO2011/112900, y se usa una formulación intravenosa en los ejemplos expuestos a continuación. A través de homogeneización a alta presión, las partículas de agente activo CoQ10 se reducen para producir partículas que son lo suficientemente pequeñas para pasar a través de un filtro de 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 embolizarán los capilares. Los glóbulos rojos son, por ejemplo, discos de 6 micrómetros x 2 micrómetros. Las partículas se dispersan y están encerradas o rodeadas por un agente estabilizante. Aunque no se desea limitarse a ninguna teoría, se cree que los agentes estabilizantes son atraídos al agente terapéutico hidrófobo de modo que las partículas dispersadas del agente terapéutico hidrófobo están rodeadas por el agente estabilizante formando una suspensión o una emulsión. Las partículas dispersadas en la suspensión o emulsión comprenden una superficie de agente estabilizante y un núcleo que consiste en el agente terapéutico hidrófobo CoQ10, en una forma particulada sólida (suspensión) o en una forma líquida inmiscible (emulsión). Las partículas dispersadas pueden atrincherarse en las regiones lipófilas de un liposoma.

Los sistemas coloidales dispersados permiten una alta carga de fármaco en la formulación sin el uso de codisolventes. Además, se logran niveles en plasma altos y relativamente reproducibles sin la dependencia de portadores de lipoproteínas de baja densidad endógenos. De manera más importante, las formulaciones permiten niveles de fármaco altos 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 dispersados (suspensión) o un líquido inmiscible dispersado (emulsión). Los sistemas coloidales dispersados, en los que las partículas se componen en gran medida del propio agente activo (fármaco), a menudo pueden administrar más fármaco por volumen unitario que los sistemas de solubilización continuos, si el sistema puede hacerse estable de manera adecuada.

Como medio de formulación, la disolución acuosa puede incluir disolución de Hank, disolución de Ringer, solución salina tamponada con fosfato (PBS), tampón de solución salina fisiológica u otras sales o combinaciones adecuadas para lograr el pH y la osmolaridad apropiados para formulaciones administradas por vía parenteral. La disolución

acuosa puede contener sustancias que aumentan la viscosidad de la disolución, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano.

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

20 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 prepara en el documento WO2011/112900. En determinadas realizaciones, la formulación incluye una disolución acuosa; el agente activo hidrófobo CoQ10 dispersado para formar una nanodispersión coloidal de partículas; y al menos uno de un agente de estabilización de la dispersión y un reductor de la opsonización; en la que la nanodispersión coloidal del agente activo se dispersa en partículas de nanodispersión que tienen un tamaño medio de menos de 200 nm.

25 En determinadas realizaciones, el agente de estabilización 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).

30 En determinadas realizaciones, el reductor de la opsonización es un poloxámero o una poloxamina.

En determinadas realizaciones, la nanodispersión coloidal es una suspensión o una emulsión, opcionalmente, una nanodispersión coloidal está en forma cristalina o forma de fusión sobreenfriada.

35 En determinadas realizaciones, la formulación 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.

40 En determinadas realizaciones, la formulación inyectable incluye una disolución acuosa; un agente activo hidrófobo dispersado para formar una nanodispersión coloidal de partículas; y al menos uno de un agente de estabilización de la dispersión y un reductor de la opsonización. La nanodispersión coloidal del agente activo se dispersa en partículas de nanodispersión que tienen tamaños de menos de 200 nm. En algunas realizaciones, el agente de estabilización de la dispersión se selecciona de fosfolípidos naturales o semisintéticos. Por ejemplo, los agentes estabilizantes adecuados incluyen aceite de ricino polietoxilado (es decir, pegilado) (Cremophor® EL), aceite de ricino hidrogenado polietoxilado (Cremophor® RH 40), succinato de polietilenglicol y tocoferol (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 estabilizante es DMPC.

50 En determinadas realizaciones, la formulación es adecuada para administración parenteral, incluyendo inyecciones intravenosas, intraperitoneales, ortotópicas, intracraneales, intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intranasales o intraoculares. En determinadas realizaciones, la formulación contiene CoQ10, dimiristoilfosfatidilcolina y poloxámero 188 en una razón de 4:3:1,5 respectivamente que se diseña para estabilizar la nanosuspensión de las partículas. En algunas realizaciones, la formulación incluye una solución salina de tampón 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 razón apropiada acotada por dos cualesquiera de los valores.

60 En algunas realizaciones, la formulación es una formulación tópica. Se proporcionan formulaciones tópicas de compuestos de CoQ10, por ejemplo en los documentos WO2010/132507, WO2009/126764, WO2008116135 y WO2005/069916.

65 La formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel, tales como linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas

adecuadas para administración al ojo, el oído o la nariz. Las gotas según la presente divulgación pueden incluir disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles 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 incluyendo un tensioactivo. La disolución resultante puede entonces clarificarse y esterilizarse mediante filtración y transferirse al recipiente mediante una técnica aséptica. Los ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para su inclusión en las gotas son acetato o nitrato fenilmercurio (0,002%), cloruro de benzalconio (0,01%) y acetato de clorhexidina (0,01%). Los disolventes adecuados para la preparación de una disolución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

Las lociones según la presente divulgación incluyen aquellas adecuadas para aplicación a la piel o al ojo. Una loción ocular puede incluir una disolución acuosa estéril que contiene opcionalmente un bactericida y puede prepararse mediante métodos similares a aquellos para la preparación de gotas. Las lociones o los linimentos para 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.

Las cremas, pomadas o pastas útiles en la invención son formulaciones semisólidas del principio activo para aplicación externa. Pueden elaborarse mezclando el principio activo en 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 abejas, 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 tensioactivo adecuado tal como un tensioactivo 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 silíceas, y otros componentes tales como lanolina.

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%, basándose en el peso total de la composición. La cantidad específica de agua presente no es crítica, sin embargo, puede ajustarse para obtener la viscosidad deseada (habitualmente 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 centipoise.

Las formulaciones tópicas también pueden incluir una fase oleosa que incluye, por ejemplo, fase oleosa que, a su vez, puede incluir emolientes, alcoholes grasos, emulsionantes, combinaciones de los mismos, y similares. Por ejemplo, una fase oleosa puede incluir emolientes tales como benzoatos de alquilo C12-15 (comercialmente disponibles como FINSOLV™ TN de Finetex Inc. (Edison, N.J.)), triglicéridos cápricos-caprílicos (comercialmente disponibles de Huls como MIGLYOL™ 812), y similares. Otros emolientes adecuados que pueden utilizarse incluyen aceites de origen vegetal (aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de oliva, aceite de nuez de macadamia, etc); diversos ésteres sintéticos, incluyendo capratos, linoleatos, dilinoleatos, isoestearatos, fumaratos, sebacos, lactatos, citratos, estearatos, palmitatos, y similares; triglicéridos sintéticos de cadena media, polímeros o aceites de silicona; alcoholes grasos tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetearílico, alcohol laurílico, combinaciones de los mismos, y similares; y emulsionantes incluyendo estearato de glicerilo, estearato de PEG-100, estearato de glicerilo, estearato de glicerilo SE, ácidos grasos neutralizados o parcialmente neutralizados, incluyendo ácido 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 farmacéuticamente aceptables o cosméticos no polares usados para la emoliencia de la piel dentro del alcance de los expertos en la técnica, combinaciones de los mismos, y similares.

Las formulaciones tópicas también pueden incluir un concentrado liposomal incluyendo, 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 presenta 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.

También pueden usarse potenciadores de la penetración cutánea transdérmica para facilitar la administración de CoQ10. Son ilustrativos los sulfóxidos tales como etoxidiglicol, 1,3-butilenglicol, isopentildiol, 1,2-pentanodiol, propilenglicol, 2-metilpropan-2-ol, propan-2-ol, 2-hidroxipropanoato de etilo, hexan-2,5-diol, di(2-hidroxipropil)éter,

pentan-2,4-diol, acetona, polioxi-etileno(2)metil éter, ácido 2-hidroxi-propiónico, ácido 2-hidroxi-octanoico, propan-1-ol, 1,4 dioxano, tetrahidrofurano, butan-1,4-diol, dipelargonato de propilenglicol, polioxipropileno-15-estearil éter, alcohol octílico, éster de polioxi-etileno de alcohol oleílico, alcohol oleílico, alcohol laurílico, adipato de dioctilo, adipato de dicapriilo, 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, laurato de etilo, pelargonato de 2-etilhexilo, 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-hidroxi-octanoico, dimetilsulfóxido, metilsulfonilmetano, 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 combinaciones de los mismos.

Los solubilizantes, particularmente para administración tópica, pueden incluir, pero no se limitan a, dextranos de polioxi-alquileno, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, éteres de alcoholes grasos de oligoglucósidos, ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de polioxi-etilenos, 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), éteres de alquifenol de poli(óxido de etileno), copolímeros de bloque de polioxi-etileno-polioxipropileno, aceites etoxilados, y combinaciones de los mismos.

Las formulaciones tópicas pueden incluir emolientes, que incluyen, pero no se limitan a, benzoatos de alquilo C12-15, triglicéridos cápricos-caprílicos, aceites de origen vegetal, capratos, linoleatos, dilinoleatos, isoestearatos, fumaratos, sebacatos, lactatos, citratos, estearatos, palmitatos, triglicéridos sintéticos de cadena media, 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 emulsionante se 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.

La fase acuosa puede incluir además opcionalmente una o más de la fase acuosa comprende el potenciador de 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 vinílico), goma guar, goma guar de hidroxipropilo, goma xantana, goma de acacia, goma arábica, tragacanto, galactano, goma de algarrobo, goma karaya, goma garrofín, carragenano, pectina, amilopectina, agar, semilla de membrillo, almidón de arroz, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, extracto de algas, dextrano, succinoglucano, almidón de carboximetilo, almidón de metilhidroxipropilo, alginato de sodio, ésteres de ácido algínico y propilenglicol, poli-acrilato de sodio, polietilacrilato, poli-acrilamida, polietilenimina, bentonita, silicato de aluminio y magnesio, laponita, hecтонita y ácido silícico anhidro.

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

En una realización, una formulación tópica para su uso en la invención incluye una fase oleosa que comprende benzoatos de alquilo C12-15, alcohol cetílico, alcohol estearílico, estearato de glicerilo y estearato de polietilenglicol 100, en una cantidad de desde aproximadamente el 5% hasta 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 de fosfatidilcolina, fenoxietanol, propilenglicol y agua, en una cantidad de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 30% en peso de la composición, en la que el propilenglicol y 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 la invención se proporcionan, por ejemplo, en el documento WO2008/116135.

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 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 acotado por cualesquiera dos valores enumerados. La CoQ10 puede obtenerse de Kaneka Q10 como Kaneka Q10 (UBIDECARENONA de la USP) en forma de polvo (Pasadena, Texas, EE.UU.). La CoQ10 usada en los métodos ejemplificados en el presente documento tiene las siguientes características: los disolventes residuales cumplen el requisito 467 de la USP; el contenido de agua es de menos del 0,0%, menos del 0,05% o menos del 0,2%; el residuo por ignición es del 0,0%, menos del 0,05%, o menos del 0,2%; el contenido de metales pesados es de menos del 0,002%, o menos del 0,001%; pureza 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 entre 1 mg/ml y 150 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 en la formulación es de entre 5 mg/ml y 125 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 en la formulación es de entre 10 mg/ml y 100 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 en la formulación es de entre 20 mg/ml y 90 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 es de entre 30 mg/ml y 80 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 es de entre 30 mg/ml y 70 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 es de entre 30 mg/ml y 60 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 es de entre 30 mg/ml y 50 mg/ml. En una realización, la concentración de CoQ10 es de entre 35 mg/ml y 45 mg/ml. Debe entenderse que los intervalos adicionales que tienen uno cualquiera de los valores anteriores como límites superior o inferior también se prevén como parte de esta invención, por ejemplo, entre 10 mg/ml y 50 mg/ml, o entre 20 mg/ml y 60 mg/ml.

En determinadas realizaciones, la concentración de CoQ10 en la formulación es de 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 tienen uno cualquiera de estos valores como límites superior o inferior también se prevén como parte de esta invención, por ejemplo entre 37 mg/ml y 47 mg/ml, o entre 31 mg/ml y 49 mg/ml.

#### V. Tratamiento de cáncer

Las formulaciones de la presente divulgación pueden utilizarse para el tratamiento de cáncer incluyendo tumores primarios y secundarios. Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento o la prevención de cáncer en un sujeto tal como se define en las reivindicaciones, que comprende administrar las formulaciones de la invención al sujeto en una cantidad suficiente para tratar o prevenir el cáncer, tratando o previniendo de ese modo el cáncer. Las formulaciones de la divulgación pueden utilizarse también para inhibir el crecimiento de células tumorales. Por consiguiente, la presente divulgación proporciona además métodos de inhibición del crecimiento de células tumorales en un sujeto, que comprende administrar las formulaciones divulgadas en el presente documento al sujeto, de modo que se inhibe el crecimiento de células tumorales. La invención también proporciona realizaciones en las que la formulación se administra al sujeto mediante una vía distinta de administración directa al SNC, es decir, no por vía intratecal, intracraneal, intraventricular, intramedular o intraocular. En determinadas realizaciones, el agente no se administra en el tumor del SNC. En determinadas realizaciones, el sujeto es un sujeto humano.

Las formulaciones para su uso en la invención incluyen el agente terapéutico hidrófobo 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% e incluso más preferiblemente entre aproximadamente el 0,1% y 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 acotado por esos valores. Tal como también se indica en el presente documento, las composiciones de la presente divulgación pueden estar en una forma líquida, capaces de la introducción 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, las composiciones de la invención son para su uso en métodos para tratar o prevenir cáncer tal como se define en las reivindicaciones en un humano mediante administración intravenosa de CoQ10 al humano de modo que se produce el tratamiento o la prevención, en la que se administra al humano una dosis de la formulación de modo que, preferiblemente, se administra CoQ10 en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 10.000 mg/kg, de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 5.000 mg/kg, de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 3.000 mg/kg. En una realización, la formulación se

administra de modo que, preferiblemente, se administra CoQ10 en el intervalo de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 1.400 mg/kg. En una realización, la formulación se administra de modo que, preferiblemente, se administra CoQ10 en el intervalo de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 650 mg/kg. En una realización, la formulación se administra de modo que, preferiblemente, se administra CoQ10 en el intervalo de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg. En diversas realizaciones, la formulación se administra de modo que, preferiblemente, se administra CoQ10 a una dosis de aproximadamente 2 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 56 mg/kg, 57 mg/kg, 58 mg/kg, 59 mg/kg, 60 mg/kg, 65 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 76 mg/kg, 77 mg/kg, 78 mg/kg, 79 mg/kg, 80 mg/kg, 85 mg/kg, 90 mg/kg, 95 mg/kg, 100 mg/kg, 101 mg/kg, 102 mg/kg, 103 mg/kg, 104 mg/kg, 105 mg/kg, 106 mg/kg, 107 mg/kg, 108 mg/kg, 109 mg/kg, 110 mg/kg, 120 mg/kg, 130 mg/kg, 140 mg/kg, 150 mg/kg, 160 mg/kg, 170 mg/kg, 180 mg/kg, 190 mg/kg o 200 mg/kg. En diversas realizaciones, la formulación se administra de modo que, preferiblemente, se administra CoQ10 a una dosis de al menos 2 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 56 mg/kg, 57 mg/kg, 58 mg/kg, 59 mg/kg, 60 mg/kg, 65 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 76 mg/kg, 77 mg/kg, 78 mg/kg, 79 mg/kg, 80 mg/kg, 85 mg/kg, 90 mg/kg, 95 mg/kg, 100 mg/kg, 101 mg/kg, 102 mg/kg, 103 mg/kg, 104 mg/kg, 105 mg/kg, 106 mg/kg, 107 mg/kg, 108 mg/kg, 109 mg/kg, 110 mg/kg, 120 mg/kg, 130 mg/kg, 140 mg/kg, 150 mg/kg, 160 mg/kg, 170 mg/kg, 180 mg/kg, 190 mg/kg o 200 mg/kg, en la que la dosis no da como resultado ninguna toxicidad limitante. Debe entenderse que los intervalos que tienen uno cualquiera de estos valores como límites superior o inferior también se prevén que sean parte de esta invención, por ejemplo, de aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, o de aproximadamente 650 mg/kg a aproximadamente 1400 mg/kg, o de aproximadamente 55 mg/kg a aproximadamente 110 mg/kg. En una realización, la dosis administrada es de al menos aproximadamente 1 mg/kg, al menos aproximadamente 5 mg/kg, al menos aproximadamente 10 mg/kg, al menos aproximadamente 12,5 mg/kg, al menos aproximadamente 20 mg/kg, al menos aproximadamente 25 mg/kg, al menos aproximadamente 30 mg/kg, al menos aproximadamente 35 mg/kg, al menos aproximadamente 40 mg/kg, al menos aproximadamente 45 mg/kg, al menos aproximadamente 50 mg/kg, al menos aproximadamente 55 mg/kg, al menos aproximadamente 60 mg/kg, al menos aproximadamente 75 mg/kg, al menos aproximadamente 100 mg/kg, al menos aproximadamente 125 mg/kg, al menos aproximadamente 150 mg/kg, al menos aproximadamente 175 mg/kg, al menos aproximadamente 200 mg/kg, al menos aproximadamente 300 mg/kg o al menos aproximadamente 400 mg/kg. En determinadas realizaciones, la dosis administrada no es más de aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 55 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 75 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 125 mg/kg, aproximadamente 150 mg/kg, aproximadamente 175 mg/kg, aproximadamente 200 mg/kg, aproximadamente 300 mg/kg, aproximadamente 400 mg/kg, aproximadamente 500 mg/kg, aproximadamente 600 mg/kg, aproximadamente 700 mg/kg, aproximadamente 800 mg/kg, aproximadamente 900 mg/kg, aproximadamente 1000 mg/kg, aproximadamente 1100 mg/kg, aproximadamente 1200 mg/kg o aproximadamente 1300 mg/kg. Se entiende que cualquiera de los valores del límite inferior y los valores del límite superior pueden combinarse para crear un intervalo. En determinadas realizaciones, la dosis administrada es de al menos 75 mg/kg o 100 mg/kg 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 a lo largo del periodo de una semana, o al menos 113 mg/kg a lo largo del periodo de una semana.

En una realización, la formulación de CoQ10 se administra una vez por semana. En una realización, la formulación de CoQ10 se administra 3 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, cuando la formulación es una formulación i.v. administrada mediante infusión, la dosificación se administra mediante infusión a lo largo de aproximadamente 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas o más. En una realización, la formulación i.v. se administra mediante infusión a lo largo de aproximadamente 4 horas.

En determinadas realizaciones, la formulación de CoQ10 puede administrarse en uno o más ciclos. Por ejemplo, la CoQ10 puede administrarse durante 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más semanas de manera consecutiva, y luego no administrarse durante un periodo de 1, 2, 3, 4 o más semanas, proporcionando un ciclo de administración. El número de ciclos de administración depende, por ejemplo, de la respuesta del sujeto, la gravedad de la enfermedad y otras intervenciones terapéuticas usadas en el sujeto.

En otra realización, la formulación de CoQ10 se administra en forma de una formulación i.v. de CoQ10 a una dosificación de entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 10.000 mg/kg de CoQ10, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 5000 mg/kg, de aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 3000 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 2000 mg/kg, de aproximadamente 200 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, de aproximadamente 300 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, o de aproximadamente 55 mg/kg a aproximadamente 110 mg/kg, en la que la formulación de CoQ10 comprende entre aproximadamente el 1% y el 10% de CoQ10. En una realización, la formulación de CoQ10 comprende aproximadamente el 4% de CoQ10. En una realización, la formulación i.v. de CoQ10 comprende aproximadamente el 8% de CoQ10. En otras realizaciones, la formulación i.v. de CoQ10 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. Debe entenderse que los intervalos que tienen uno cualquiera de estos valores como límites superior o inferior

también se prevén que sean parte de esta invención.

En el tratamiento de cánceres del SNC, las formulaciones pueden estar en un portador farmacéuticamente aceptable que puede administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto o bien como monoterapia, en combinación con al menos otro agente quimioterápico para una indicación dada, en combinación con radioterapia, tras intervención quirúrgica para extirpar radicalmente un tumor, en combinación con otros tratamientos alternativos y/o aceptables complementarios para el cáncer, y similares.

En general, la formulación de CoQ10 descrita en el presente documento puede usarse para tratar cualquier neoplasia de manera profiláctica o terapéutica. En la invención, la formulación se usa para tratar tumores del SNC que incluyen tumores del SNC tanto primarios como secundarios en un sujeto que presenta al menos una anomalía del SNC. Se entiende que aquellos que padecen una neoplasia del SNC secundaria padecen probablemente neoplasia en uno o más sitios en el cuerpo. En una realización, las formulaciones de CoQ10 descritas en el presente documento pueden usarse para tratar una cloroleucemia, por ejemplo, una cloroleucemia secundaria o metastásica, por ejemplo, que presenta, migra o metastatiza al sistema nervioso central.

En determinadas realizaciones, el efecto que la CoQ10 puede tener sobre las células cancerosas puede depender, en parte, de los diversos estados de flujo metabólico y oxidativo presentados por las células cancerosas. La CoQ10 puede utilizarse para interrumpir y/o interferir con la conversión de la dependencia de una célula oncogénica de glicólisis y utilidad de lactato aumentada. Como se refiere a un estado canceroso, esta interferencia con el flujo glicolítico y oxidativo del microambiente tumoral puede influir en la apoptosis y angiogénesis de manera que reduce el desarrollo de una célula cancerosa. En algunas realizaciones, la interacción de CoQ10 con factores de flujo glicolítico y oxidativo puede potenciar la capacidad de CoQ10 de ejercer su efecto apoptótico restaurado en el cáncer. Aunque la presente divulgación se ha centrado en CoQ10, otros compuestos relacionados con CoQ10 que pueden administrarse en combinación con CoQ10 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-fenil-lactato, 4-hidroxi-cinamato, dipéptidos y tripéptidos de tirosina o fenilalanina, 3,4-dihidroximandelato, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, 3-metoxi-4-hidroximandelato, ácido vanílico, acetato de fenilo, piridoxina, S-adenosil metionina, pantenol, ácido mevalónico, pirofosfato de isopentilo, butirato de fenilo, 4-hidroxi-benzoato, pirofosfato de decaprenilo, 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 con número de carbono C4 a C8 (ácidos butíricos, caproicos, caprílicos, láuricos, mirísticos, palmíticos y esteáricos), 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.

En una realización, la administración de CoQ10, tal como se describe en el presente documento, reduce el tamaño del tumor del SNC, inhibe el crecimiento de tumores en el SNC y/o prolonga el tiempo de supervivencia de un sujeto que porta un tumor del SNC en comparación con un control apropiado. Por consiguiente, esta invención también se refiere a una composición para su uso en un método de tratamiento de tumores del SNC en un humano u otro animal administrando a dicho 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 sería capaz, mediante experimentación de rutina con la guía proporcionada en el presente documento, de determinar cuál sería una cantidad eficaz, no tóxica de CoQ10 con el propósito de tratar tumores malignos. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz 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, complicaciones médicas (por ejemplo, enfermedades o estados inmunodeprimidos) y el peso del sujeto, y la capacidad de la CoQ10 de 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, o la dosis puede reducirse proporcionalmente tal como se indica por las exigencias de la situación terapéutica.

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

#### VI. Prevención y tratamiento de tumores malignos secundarios

Aunque el pronóstico de los cánceres infantiles, particularmente las leucemias infantiles, es bastante alto, los supervivientes a largo plazo experimentan cada vez más efectos tardíos del tratamiento. Por ejemplo, en un estudio de 9720 niños a los que se les dio un diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en 1972-1988 tratados con el tratamiento habitual, se encontró que tenían un exceso de 7 veces de todos los cánceres y un exceso de 22 veces de neoplasias del SNC a una mediana de seguimiento de 4,7 años (Neglia *et al.*, NEJM, 325:1330-1336, 1991). El British Childhood Cancer Survivor Study, un estudio de cohorte nacional basado en la población de 17.980 individuos que sobrevivieron al menos 5 años después del diagnóstico de cáncer infantil, identificó 247 neoplasias



primarias secundarias (SPN) del SNC. En el estudio, se encontró que el riesgo de meningioma aumentaba rápidamente con una dosis aumentada de radiación al tejido meníngeo, hasta un aumento de 479 veces, y con una dosis aumentada de metotrexato intratecal, hasta un aumento de 36 veces, en comparación con la población general (Taylor *et al.*, J Clin Oncol 28: 5287-5293, 2010). Los períodos más largos de seguimiento revelaron incidencias aún mayores de tumores secundarios, particularmente tumores del SNC secundarios. Por ejemplo, un estudio de 1612 pacientes inscritos consecutivamente tratados de leucemia linfocítica aguda (LLA) tuvo una incidencia acumulada de tumores cerebrales a los 20 años del 1,39% (Walter *et al.*, J Clin Oncol., 16: 3761-3767, 1998). Hijjiya *et al.*, 2007, (JAMA, 297: 1207-1215) informaron sobre un estudio retrospectivo de 2169 pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados entre 1962 y 1998 que alcanzaron la remisión completa y tuvieron una mediana de tiempo de seguimiento de 18,7 años (intervalo, 2,4-41,3 años). Las neoplasias secundarias se desarrollaron como el primer acontecimiento en 123 pacientes y comprendieron 46 tumores malignos mieloides, 3 linfomas, 14 carcinomas de células basales, 16 de otros carcinomas, 6 sarcomas, 16 meningiomas y 22 de otros tumores cerebrales que proporcionaron una incidencia acumulada de neoplasia secundaria que fue del 4,17% (EE, 0,46%) a los 15 años y aumentó sustancialmente después de 20 años, alcanzando el 10,85% (EE, 1,27%) a los 30 años. La incidencia acumulada de cada tipo de tumor a los 30 años fue del 2,19% (EE, 0,32%) para tumor maligno mieloides, el 0,17% (EE, 0,10%) para el linfoma, el 3,00% (EE, 0,59%) para tumor cerebral, el 4,91% (EE, 1,04%) para carcinoma y el 0,57% (SE, 0,37%) para sarcoma. Se demostró que la incidencia acumulada de neoplasias secundarias aumenta constantemente durante los 30 años posteriores al tratamiento de la LLA.

También se observan tumores secundarios en sujetos tratados para tumores adultos. Sin embargo, debido al largo periodo de latencia, tales tumores se observan con menor frecuencia.

En determinadas realizaciones, las composiciones que comprenden CoQ10 proporcionadas en el presente documento son para su uso en la prevención y/o el tratamiento de tumores secundarios después del tratamiento y la remisión de los tumores primarios en un sujeto que presenta al menos una anomalía del SNC. En determinadas realizaciones, las composiciones para su uso en estos métodos pueden usarse para la prevención de tumores del SNC secundarios en un sujeto que presenta al menos una anomalía del SNC. En determinadas realizaciones, las composiciones para su uso en estos métodos pueden usarse para el tratamiento de tumores secundarios del SNC en un sujeto que presenta al menos una anomalía del SNC. Los tumores secundarios del SNC pueden identificarse, por ejemplo, monitorizando un sujeto que corre el riesgo de desarrollo de un tumor del SNC secundario, por ejemplo, un sujeto que está en remisión de un tumor pediátrico, particularmente una leucemia pediátrica, particularmente cuando el sujeto se trató con radiación al SNC o con agentes quimioterápicos administrados al SNC, para el desarrollo de una anomalía del SNC. La anomalía del SNC puede detectarse mediante pruebas funcionales, comunicación o identificación de anomalías en el SNC, por ejemplo, cefalea, convulsión o análisis de obtención de imágenes.

Los ejemplos demuestran que la CoQ10 es útil para el tratamiento de tales tumores secundarios. Específicamente, en los ejemplos, se indujo leucemia en ratas que se trataron posteriormente para la leucemia. Como resultado del tratamiento, aproximadamente la mitad de las ratas sobrevivieron y entraron en remisión. Sin embargo, a lo largo del tiempo, aproximadamente el 20% de las ratas supervivientes desarrolló tumores del SNC tal como se demuestra mediante la aparición de anomalías en el SNC. Es decir, las ratas desarrollaron tumores del SNC secundarios que se trataron eficazmente con la CoQ10 proporcionada en el presente documento.

Como la CoQ10 no demuestra toxicidades significativas, este compuesto puede usarse para prevenir el desarrollo de tumores del SNC secundarios, mediante la administración de CoQ10 a un sujeto a la finalización del tratamiento para el tumor primario, por ejemplo, la leucemia primaria. La administración de CoQ10 puede iniciarse en cualquier momento después de la finalización del tratamiento de la leucemia, por ejemplo, a un intervalo de tiempo específico, por ejemplo, un mes, seis meses, un año, dos años, tres años, cinco años, diez años, etc.; o después de un acontecimiento específico, por ejemplo, después de la confirmación de remisión, o un determinado intervalo de tiempo después de la confirmación de remisión, por ejemplo, un mes, seis meses, un año, dos años, tres años, cinco años, diez años, etc., después de la remisión. La CoQ10 puede administrarse usando los métodos y las formulaciones proporcionados en el presente documento.

## VII. Terapias de combinación

En determinadas realizaciones, las formulaciones de la invención, por ejemplo, las formulaciones de CoQ10, pueden usarse en terapia de combinación con al menos otro agente terapéutico. En realizaciones preferidas, se administra CoQ10 en una cantidad que sería terapéuticamente eficaz si se administrara sola, es decir, la CoQ10 es un agente terapéutico, no predominantemente un agente para mejorar los efectos secundarios de otra quimioterapia u otros tratamientos contra el cáncer. La CoQ10 y/o las formulaciones farmacéuticas de la misma y el otro agente terapéutico pueden actuar de manera aditiva o, más preferiblemente, sinérgica. En una realización, la CoQ10 y/o una formulación de la misma se administra de manera concurrente con la administración de otro agente terapéutico. En otra realización, un compuesto y/o una formulación farmacéutica del mismo se administra antes de o posterior a la administración de otro agente terapéutico. En una realización, la CoQ10 y el agente terapéutico adicional actúan de manera sinérgica. En una realización, la CoQ10 y el agente terapéutico adicional actúan de manera aditiva.

En una realización, las composiciones son para su uso en métodos terapéuticos, que comprenden además la administración de uno o más agentes adicionales, por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos. Por ejemplo, en una realización, un agente adicional para su uso en la invención es un agente quimioterápico.

5 Los agentes quimioterápicos pertenecen generalmente a diversas clases que incluyen, por ejemplo: 1. Inhibidores de la topoisomerasa II (antibióticos citotóxicos), tales como las antraciclinas/antracenodionas, por ejemplo, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorrubicina, 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 que contienen nitrógeno de origen vegetal que son biológicamente activas y citotóxicas), por ejemplo, taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel, y los alcaloides de la vinca, por ejemplo, vinblastina, vincristina y vinorelbina, y derivados de podofilotoxina; 3. Agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas, compuestos de etilenimina, sulfonatos de alquilo y otros compuestos con una acción alquilante tales como nitrosoureas, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida y melfalán; 4. Antimetabolitos (inhibidores de nucleósidos), por ejemplo, folatos, por ejemplo, ácido fólico, fiuropirimidinas, análogos de pirimidina o purina tales como 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, metotrexato y edatrexato; 5. Inhibidores de la topoisomerasa I, tales como topotecán, irinotecán y 9-nitrocarnitotecina, derivados de camptotecina y ácido retinoico; y 6. Compuestos/complejos de platino, tales como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; los agentes quimioterápicos a modo de ejemplo para su uso en la invención incluyen, pero no se limitan a, amifostina (Ethyol), cisplatino, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, mecloretamina (mostaza nitrogenada), estreptozocina, ciclofosfamida, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), doxorubicina (Adriamycin), doxorubicina lipo (Doxil), gemcitabina (Gemzar), daunorrubicina, daunorrubicina lipo (Daunoxome), procarbazona, mitomicina, citarabina, etopósido, metotrexato, 5-fluorouracilo (5-FU), vinblastina, vincristina, bleomicina, paclitaxel (Taxol), docetaxel (Taxotere), aldesleucina, asparaginasa, busulfán, carboplatino, cladribina, camptotecina, CPT-11, 10-hidroxi-7-etil-camptotecina (SN38), dacarbazina, S-1 capecitabina, ftorafur, 5'-desoxiflurouridina, UFT, eniluracilo, desoxicidina, 5-azacitosina, 5-azadesoxicitosina, alopurinol, 2-cloroadenosina, trimetrexato, aminopterina, metilen-10-desazaaminopterina (MDAM), oxaplatino, picoplatino, tetraplatino, satraplatino, platino-DACH, ormaplatino, CI-973, JM-216, y análogos de los mismos, epirubicina, fosfato de etopósido, 9-aminocarnitotecina, 10,11-metilendioxicarnitotecina, karenitecina, 9-nitrocarnitotecina, TAS 103, vindesina, mostaza de L-fenilalanina, ifosfamidamefosfamida, perfosfamida, trofosfamida carmustina, semustina, eptonilona 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, hidroxiourea, ifosfamida, idarrubicina, mesna, irinotecán, mitoxantrona, topotecán, leuprolida, megestrol, melfalán, mercaptopurina, plicamicina, mitotano, pegaspargasa, pentostatina, pipobromán, plicamicina, estreptozocina, tamoxifén, tenipósido, testolactona, tioguanina, tiotepa, mostaza de uracilo, vinorelbina, clorambucilo, cisplatino, doxorubicina, paclitaxel (Taxol), bleomicina, mTor, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y factores del crecimiento de fibroblastos (FGF), y combinaciones de los mismos que son rápidamente evidentes para un experto en la técnica basándose en el tratamiento habitual para un tumor o cáncer particular.

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

45 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 comentan en más detalle a continuación y pertenecen generalmente a diversas clases que incluyen, por ejemplo: 1. Hormonas, análogos hormonales y complejos hormonales, por ejemplo, estrógenos y análogos de estrógenos, progesterona, análogos de progesterona y progestinas, andrógenos, adrenocorticosteroides, antiestrógenos, antiandrógenos, antitestosteronas, inhibidores esteroideos suprarrenales y hormonas antileutinizantes; y 2. Enzimas, proteínas, péptidos, anticuerpos policlonales y/o monoclonales, tales como interleucinas, interferones, factor estimulante de colonias, etc.

55 En una realización, el producto 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 con cáncer en la terapia biológica. Han mostrado mejorar el modo en el que actúa el sistema inmunitario de un paciente con cáncer contra células cancerosas.

60 Los interferones pueden actuar directamente en células cancerosas para ralentizar su crecimiento, o pueden provocar que las células cancerosas cambien a células con comportamiento más normal. Algunos interferones también pueden estimular linfocitos T citotóxicos (NK), células T y macrófagos que son tipos de glóbulos blancos en el torrente circulatorio que ayudan a combatir células cancerosas.

65 En una realización, el producto biológico es una interleucina. Las interleucinas (IL) estimulan el crecimiento y la actividad de muchas células inmunitarias. Son proteínas (citocinas y quimiocinas) que se producen de manera

natural en el cuerpo, pero también pueden elaborarse en el laboratorio.

Algunas interleucinas estimulan el crecimiento y la actividad de células inmunitarias, tales como linfocitos, que actúan destruyendo células cancerosas.

5

En otra realización, el producto biológico es un factor estimulante de colonias.

Los factores estimulantes de colonias (CSF) son proteínas dadas a pacientes para estimular las células madre dentro de la médula ósea para producir más glóbulos sanguíneos. El cuerpo necesita constantemente nuevos glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas, especialmente cuando está presente el cáncer. Se administran CSF, junto con quimioterapia, para ayudar a reforzar el sistema inmunitario. Cuando los pacientes con cáncer reciben quimioterapia, la capacidad de la médula ósea de producir nuevos glóbulos sanguíneos se suprime, haciendo a los pacientes más propensos a desarrollar infecciones. Partes del sistema inmunitario no pueden funcionar sin glóbulos sanguíneos, por tanto, los factores estimulantes de colonias estimulan las células madre de la médula ósea para producir glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos.

10

15

Con una producción de células adecuada, otros tratamientos contra el cáncer pueden continuar permitiendo que los pacientes reciban con seguridad dosis mayores de quimioterapia.

20

En otra realización, el producto biológico es un anticuerpo. Los anticuerpos, por ejemplo, anticuerpos monoclonales, son agentes, producidos en el laboratorio, que se unen a 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 receptores del factor de crecimiento, detener eficazmente la proliferación de células tumorales. En células que expresan anticuerpos monoclonales, pueden provocar la formación de anticuerpos anti-idiotipo.

25

Los ejemplos de anticuerpos que pueden usarse en el tratamiento de combinación de la invención incluyen anticuerpos anti-CD20, tales como, pero sin limitarse a, cetuximab, tositumomab, rituximab e ibritumomab. También pueden usarse anticuerpos anti-HER2 en combinación con un factor de influencia ambiental 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 un factor de influencia ambiental 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). También pueden usarse anticuerpos anti-VEGF en combinación con un factor de influencia ambiental para el tratamiento de cáncer. En una realización, el anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab. En otras realizaciones, el agente biológico es un anticuerpo que es un anticuerpo anti-EGFR, por ejemplo, cetuximab. Otro ejemplo es el anticuerpo anti-glicoproteína 17-1A, edrecolomab. En la técnica se conocen otros anticuerpos antitumorales y el experto en la técnica entenderá que están abarcados por la presente invención.

30

35

40

En otra realización, el producto biológico es una citocina. La terapia con citocinas usa proteínas (citocinas) para ayudar al sistema inmunitario de un 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 y con terapia adyuvante (terapia dada después de o además del tratamiento para el cáncer primario). La terapia con citocinas alcanza todas las partes del cuerpo para destruir células cancerosas y prevenir que se formen tumores.

45

En otra realización, el producto biológico es una proteína de fusión. Por ejemplo, puede usarse Apo2L/TRAIL recombinante humano (GENETECH) en una terapia de combinación. Apo2/TRAIL es el primer agonista de receptores proapoptóticos dual diseñado para activar los receptores proapoptóticos tanto DR4 como DR5, que están implicados en la regulación de apoptosis (muerte celular programada).

50

En una realización, el producto biológico es molécula de ácido nucleico antisentido.

55

Tal como se usa en el presente documento, un ácido nucleico "antisentido" comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a un ácido nucleico "sentido" que codifica para una proteína, por ejemplo, complementaria a la hebra codificante de una molécula de ADN bicatenario, complementaria a una secuencia de ARNm o complementaria a la hebra codificante de un gen. Por consiguiente, un ácido nucleico antisentido puede unirse mediante puentes de hidrógeno a un ácido nucleico sentido.

60

En una realización, un agente biológico es una molécula de ARNip, por ejemplo, de una molécula que potencia la angiogénesis, por ejemplo, bFGF, VEGF y EGFR. En una realización, un agente biológico que inhibe la angiogénesis media iARN. La interferencia de ARN (iARN) es una técnica postranscripcional de silenciamiento génico dirigido que usa ARN bicatenario (ARNbc) para degradar ARN mensajero (ARNm) que contiene la misma secuencia que el ARNbc (Sharp, P.A. y Zamore, P.D. 287, 2431-2432 (2000); Zamore, P.D., *et al.* Cell 101, 25-33

65

(2000). Tuschl, T. *et al.* Genes Dev. 13, 3191-3197 (1999); Cottrell TR y Doering TL. 2003. Trends Microbiol. 11:37-43; Bushman F. 2003. Mol Therapy. 7:9-10; McManus MT y Sharp PA. 2002. Nat Rev Genet. 3:737-47). El proceso se produce cuando una ribonucleasa endógena escinde el ARNbc más largo en ARN más cortos, por ejemplo de 21 ó 22 nucleótidos de longitud, denominados ARN de interferencia pequeña o ARNip. Los segmentos de ARN más pequeños median entonces la degradación del ARNm diana. Los kits para la síntesis de iARN están disponibles comercialmente de, por ejemplo New England Biolabs® o Ambion®. En una realización, pueden emplearse uno o más analitos químicos para su uso en ARN antisentido en moléculas que median iARN.

En otra realización, un ácido nucleico antisentido de la invención es un compuesto que media iARN. Los agentes de interferencia de ARN incluyen, pero no se limitan a, moléculas de ácido nucleico que incluyen moléculas de ARN que son homólogas al gen diana o la secuencia genómica, "ARN de interferencia pequeña" (ARNip), "horquilla corta" o "ARN de horquilla corta" (ARNhc), y pequeñas moléculas que interfieren con o inhiben la expresión de un gen diana mediante interferencia de ARN (IARN). La interferencia de ARN es una técnica postranscripcional de silenciamiento génico dirigido que usa ARN bicatenario (ARNbc) para degradar ARN mensajero (ARNm) que contiene la misma secuencia que el ARNbc (Sharp, P.A. y Zamore, P.D. 287, 2431-2432 (2000); Zamore, P.D. *et al.* Cell 101, 25-33 (2000). Tuschl, T. *et al.* Genes Dev. 13, 3191-3197 (1999)). El proceso se produce cuando una ribonucleasa endógena escinde el ARNbc más largo en ARN más cortos, de 21 ó 22 nucleótidos de longitud, denominados ARN de interferencia pequeña o ARNip. Los segmentos de ARN más pequeños median entonces la degradación del ARNm diana. Los kits para la síntesis de iARN están disponibles comercialmente de, por ejemplo New England Biolabs y Ambion. En una realización, puede emplearse uno o más de los analitos químicos descritos anteriormente para su uso en ARN antisentido.

Los agentes biológicos a modo de ejemplo para su uso en la invención incluyen, pero no se limitan a, gefitinib (Iressa), anastrozol, dietilestilbesterol, estradiol, premarina, raloxifeno, progesterona, noretinodrel, estisterona, dimestisterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, noretisterona, metiltestosterona, testosterona, dexametasona, prednisona, cortisol, solumedrol, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, aminoglutetimida, testolactona, droloxifeno, anastrozol, bicalutamida, flutamida, nilutamida, goserelina, flutamida, leuprolida, triptorelina, aminoglutetimida, mitotano, goserelina, cetuximab, erlotinib, imatinib, tositumomab, alemtuzumab, trastuzumab, gemtuzumab, rituximab, ibritumomab tiuxetán, bevacizumab, denileucina diftix, 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 rápidamente evidentes para un experto en la técnica basándose en el tratamiento habitual apropiado para un tumor o cáncer particular. Las formas solubles de los agentes pueden elaborarse como, por ejemplo, proteínas de fusión, uniendo operativamente el agente con, por ejemplo, la región Ig-Fc.

Cabe destacar que puede administrarse más de un agente adicional, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, en combinación con las formulaciones de CoQ10 proporcionadas en el presente documento. Por ejemplo, en una realización, dos agentes quimioterápicos pueden administrarse en combinación con CoQ10. En otra realización, puede administrarse un agente quimioterápico, un agente biológico y CoQ10. Las dosis y vías de administración apropiadas de los agentes quimioterápicos proporcionados en el presente documento se conocen en la técnica.

Ahora se hará referencia en detalle a realizaciones preferidas de la invención. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones preferidas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a aquellas realizaciones preferidas.

## Ejemplos

### *Ejemplo 1 - Tratamiento de cloroleucemias del sistema nervioso central usando coenzima Q10*

Se creó un modelo de cloroleucemia en el SNC usando ratas Fischer 344, en el que se inyectaron células cloroleucémicas en las ratas recién nacidas y se administró lipopolisacárido (LPS) como primera línea de tratamiento. La tasa de curación con este régimen fue de aproximadamente el 50%, y aproximadamente el 10% de los supervivientes desarrolló leucemia en el SNC tal como se juzga por sus habilidades motoras y la presencia de tetraplejía y paraplejía.

Para este estudio, se inyectaron 2400 neonatos Fischer 344 con la línea de células cloroleucémicas MIAC51 y se trataron con LPS. Todos los animales con signos evidentes de leucemia, es decir, enfermedad sistémica, se sacrificaron hacia el día 26. Hacia el día 35, los supervivientes comenzaron a presentar anomalías en el SNC, lo que sugería que el tumor estaba localizado en el SNC. De esa cohorte, se seleccionaron 150 animales con paraplejía de las patas traseras el día 40, véanse las figuras 1A y 1B. A continuación estos animales volvieron a aleatorizarse en 5 grupos: el grupo 1 no recibió tratamiento, el grupo 2 recibió control de excipiente i.v., el grupo 3 recibió 5 mg/kg de CoQ10 i.v. (es decir, 15 mg/kg/día), el grupo 4 recibió 10 mg/kg i.v. (es decir, 30 mg/kg/día) y el grupo 5 recibió 25 mg/kg i.v. (es decir, 75 mg/kg/día) durante 4 semanas, 3 veces al día.

Las ratas en los grupos 1, 2, 3 y 4 no presentaron ningún signo de mejora y se sacrificaron debido a tumores malignos metastásicos y graves anomalías en el SNC, por ejemplo, que dan como resultado control muscular disminuido, falta de coordinación, debilidad, parálisis, dificultades para caminar que impidieron que las ratas comieran o realizaran cuidados personales (figura 2). Estos hallazgos se registraron mediante IRM positiva para células tumorales. En marcado contraste, los animales inyectados con 25 mg/kg i.v. tres veces al día (es decir, 75 mg/kg/día) presentaron una recuperación significativa de sus habilidades motoras y recuperaron su capacidad para caminar. La IRM muestra claramente la falta de células tumorales en este grupo (figura 3A y B). Tomados juntos, estos resultados indican marcadamente que la CoQ10 es un tratamiento eficaz para la leucemia en el SNC y también puede ser un agente profiláctico eficaz para prevenir la extravasación de células leucémicas en el SNC, previniendo, retrasando o limitando de ese modo la formación de tumores secundarios.

*Ejemplo 2 - Efecto a largo plazo del tratamiento con CoQ10 de cloroleucemias en el sistema nervioso central*

El modelo de cloroleucemia en el SNC en ratas Fischer 344 proporcionado en el ejemplo 1 se usó para estudios a largo plazo del tratamiento de tumores leucémicos metastásicos del SNC. Tal como en el ejemplo 1, se inyectaron células cloroleucémicas en las ratas recién nacidas y se administró lipopolisacárido (LPS) como primera línea de tratamiento. La tasa de curación con este régimen fue de aproximadamente el 50%, y aproximadamente el 10% de supervivientes desarrolló leucemia en el SNC tal como se juzga por sus habilidades motoras y la presencia de tetraplejía y paraplejía.

Para este estudio de efecto a largo plazo de CoQ10 sobre leucemia en el SNC, se aleatorizaron 300 animales parapléjicos con leucemia en el SNC manifiesta en dos grupos de 150 animales cada uno. El grupo uno recibió un control de solución salina. El grupo dos recibió 100 mg/kg de CoQ10 una vez al día empezando el día 1 hasta el día 28 (primer ciclo). El segundo ciclo empezó el día 35 y continuó hasta el día 62. En este estudio, los animales recibieron dos ciclos de 28 días de CoQ10.

Las ratas en los grupos de control no presentaron ningún signo de mejora y se sacrificaron debido a tumores malignos metastásicos y graves anomalías en el SNC, por ejemplo, que dan como resultado control muscular disminuido, falta de coordinación, debilidad, parálisis, dificultades para caminar que impidieron que las ratas comieran o realizaran cuidados personales (figura 4). En marcado contraste, los animales inyectados con 100 mg/kg i.v. presentaron una recuperación significativa de sus habilidades motoras y recuperaron su capacidad para caminar. En los días 173 y 195, se sacrificaron cinco (5) animales que se trataron con 100 mg/kg de CoQ10 para necropsia y análisis patológicos. No se encontró ninguna evidencia de cloroleucemia o tumores del SNC.

Tomados juntos, estos resultados indican marcadamente que la CoQ10 es un tratamiento eficaz para la leucemia en el SNC y también puede ser un agente profiláctico eficaz para prevenir la extravasación de células leucémicas en el SNC, previniendo, retrasando o limitando de ese modo la formación de tumores secundarios.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica para su uso en:
  - 5 (a) el tratamiento de un tumor del sistema nervioso central (SNC) en un sujeto que presenta al menos una anomalía del SNC; o
  - (b) la prevención o el tratamiento de un tumor del SNC secundario de un cáncer primario en un sujeto que presenta al menos una anomalía del SNC,
  - 10 comprendiendo la composición coenzima Q10 (CoQ10),
  - en la que la anomalía del SNC es un signo o síntoma del tumor del SNC o el tumor del SNC secundario que da como resultado un cambio en el comportamiento o bienestar físico del sujeto, y
  - 15 en la que el tratamiento del sujeto da como resultado una mejora de la al menos una anomalía del SNC en el sujeto.
2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1(a), en la que la anomalía del SNC se selecciona del grupo que consiste en una cefalea, una convulsión, un cambio en la memoria, especialmente pérdida de la memoria a corto plazo, un cambio en el temperamento, aparición repentina de ataques de pánico inducidos por situaciones familiares, un cambio en la función intelectual, incapacidad para hacer matemáticas o encontrar objetos a simple vista; confusión, desorientación, perderse en un lugar familiar; visión borrosa, pérdida de visión, pérdida de visión periférica, visión doble, mareo, problemas de audición, zumbido en los oídos, ruido en los oídos, convulsión, control muscular disminuido, falta de coordinación, sensación disminuida, debilidad, parálisis, paraplejia, tetraplejia, dificultad para caminar o cambio en la marcha, dificultad para hablar y problemas de equilibrio.
- 20 3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en la que tratamiento da como resultado una mejora de al menos una anomalía del SNC, al menos 2 anomalías del SNC o 3-10 anomalías del SNC.
- 35 4. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1(a), 2 y 3, en la que el tumor del SNC es un tumor primario o un tumor metastásico.
5. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1(b), en la que el cáncer primario es un tumor pediátrico y/o una leucemia.
- 40 6. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1(b) ó 5, en la que el cáncer primario se trató con radiación del SNC o mediante administración de un agente quimioterápico al SNC.
- 45 7. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1(b), 5 y 6, que comprende además monitorizar al sujeto para controlar el desarrollo de un tumor del SNC secundario, en la que el sujeto está opcionalmente en remisión para el cáncer primario.
- 50 8. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1(b) y 5 a 7, en la que el tumor secundario se identifica al menos un año después de que se concluya el tratamiento, al menos tres años después de que se concluya el tratamiento, al menos cinco años después de que se concluya el tratamiento,
- 55 9. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición comprende CoQ10.
- 60 10. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el tumor del SNC se encuentra en el sujeto en una ubicación seleccionada del grupo que consiste en cerebro, médula espinal, revestimiento del cerebro, revestimiento de la médula espinal y ojo, o una combinación de los mismos; o
- 65 en la que el tumor del SNC es un tumor seleccionado del grupo que consiste en un tumor del tejido neuroepitelial, un tumor de los nervios craneales y paraespinales, un tumor de las meninges, un tumor del sistema hematopoyético, un tumor de células germinales, un tumor de la región selar, un tumor linfático, un tumor leucémico, un tumor melanocítico, un tumor de carcinoma y un tumor de sarcoma, opcionalmente en la que el tumor leucémico se selecciona del grupo que consiste en tumor clorleucémico, tumor de leucemia linfoblástica aguda (LLA), tumor de leucemia mielógena aguda (LMA), tumor de leucemia promielógena aguda y tumor de leucemia de linaje mixto.

11. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la composición se formula para administración oral, administración tópica o administración parenteral.
- 5 12. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 11, en la que la composición se formula para administración parenteral mediante inyección o infusión.
13. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 12, en la que la composición no se administra directamente al SNC.
- 10 14. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para administración con un agente adicional, con radioterapia o con cirugía.
- 15 15. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 14, en la que el agente adicional es para el tratamiento del cáncer primario o el tumor secundario.
- 20 16. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que el sujeto es humano.
17. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que la CoQ10 se formula para administración a una dosis de al menos 50 mg/kg, al menos 75 mg/kg, al menos 100 mg/kg, al menos 125 mg/kg, al menos 150 mg/kg, al menos 200 mg/kg, no más de 500 mg/kg, no más de 400 mg/kg o no más de 300 mg/kg.
- 25 18. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que la composición se administra tres veces por semana o al menos tres veces por semana.

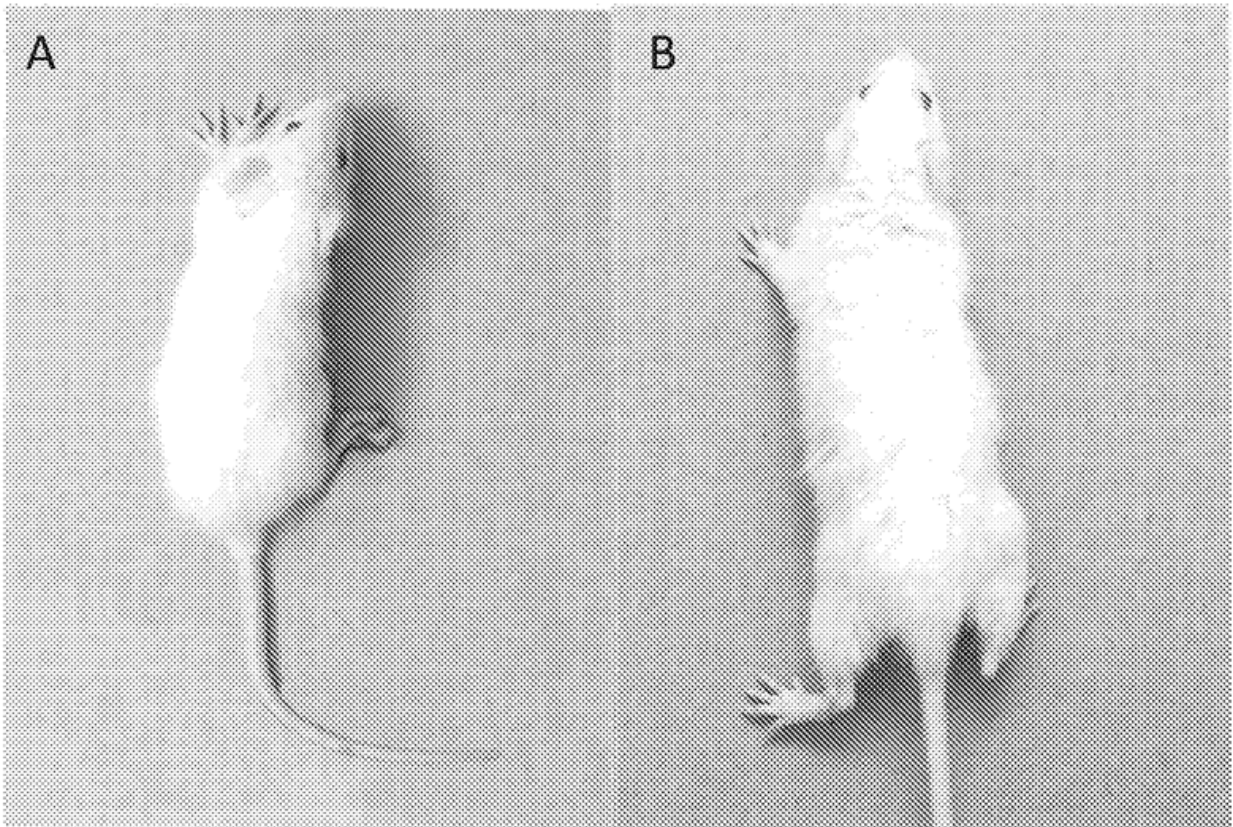


FIGURA 1



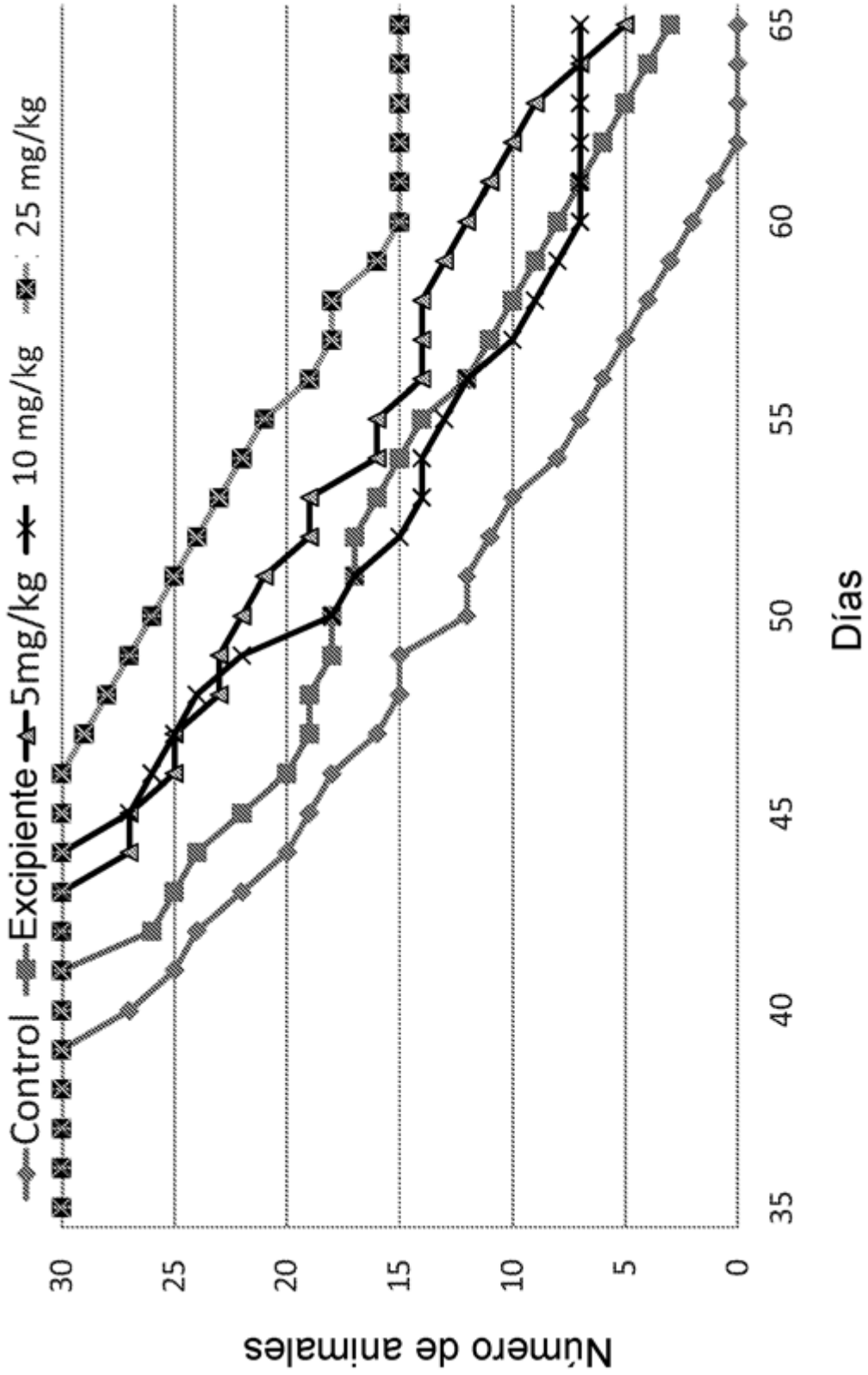


FIGURA 2

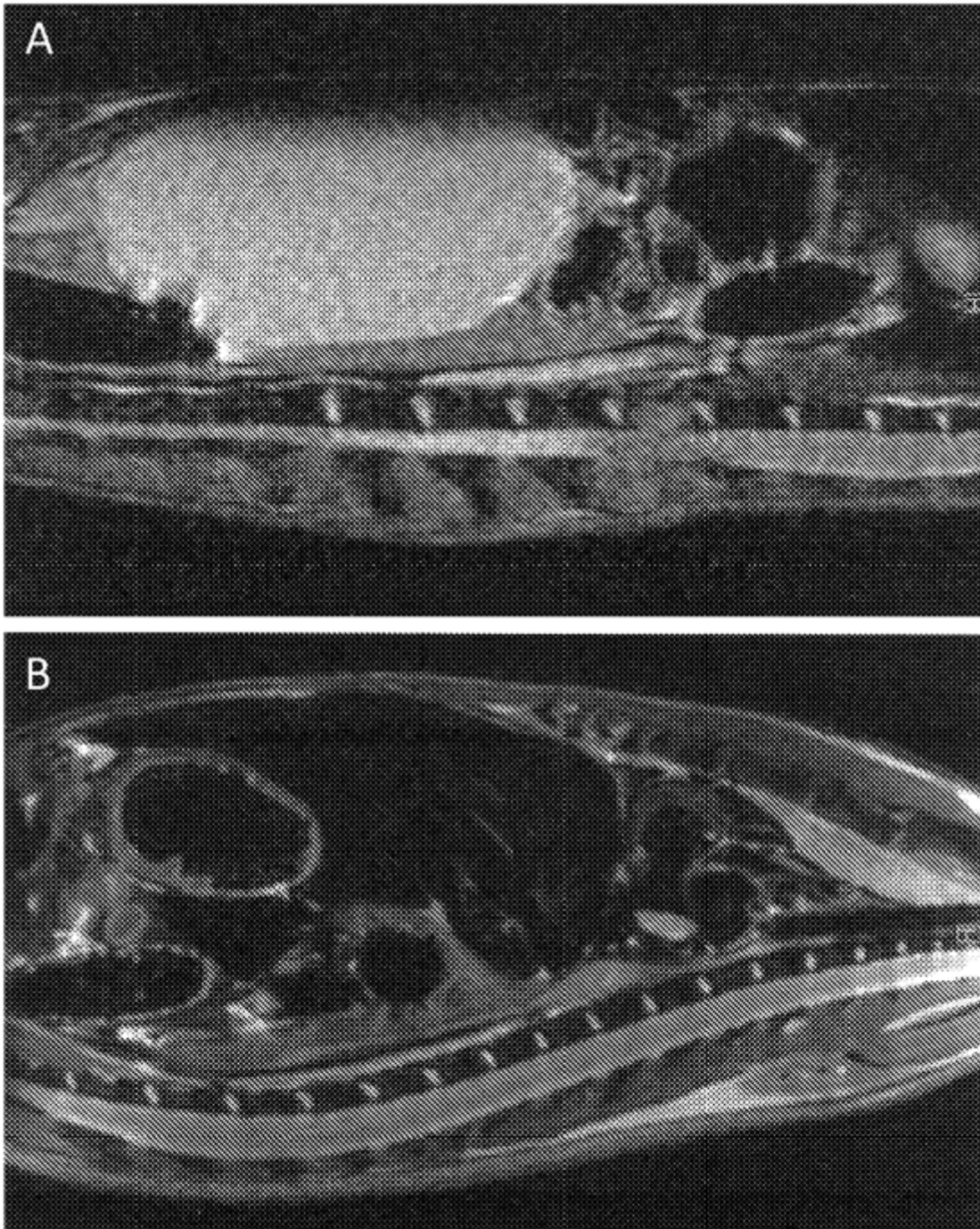
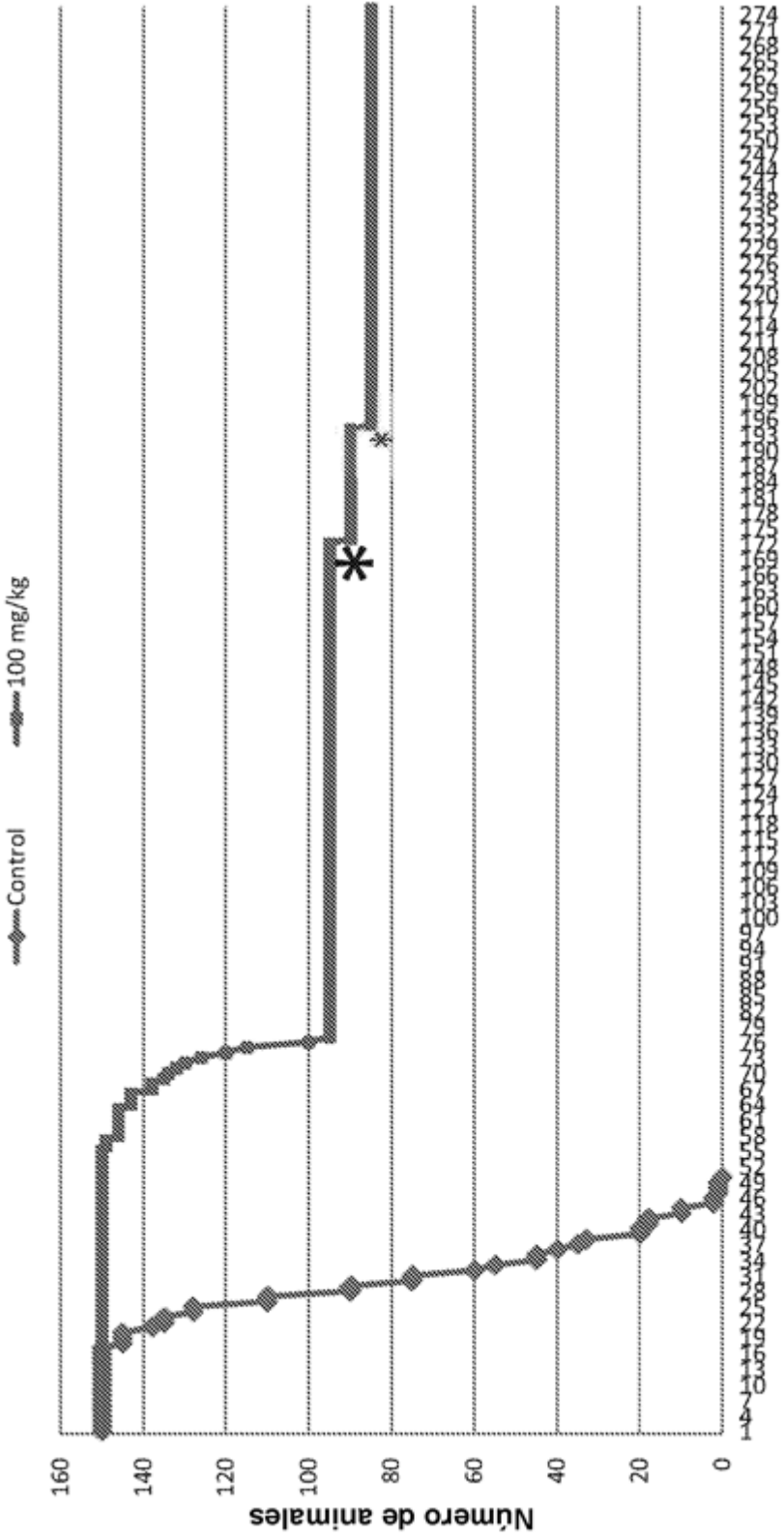


FIGURA 3

### Efecto a largo plazo de API 31510 sobre la leucemia en el SNC



Días

FIGURA 4