

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 732**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/337** (2006.01)

**A61K 31/353** (2006.01)

**A61K 31/555** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 9/51** (2006.01)

**A61K 47/40** (2006.01)

**A61K 33/24** (2009.01)

**C07D 311/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.11.2011 PCT/US2011/058820**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2012 WO12061413**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2011 E 11838693 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 2635273**

54 Título: **Composiciones de isoflavonoides y procedimientos para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**01.11.2010 US 408972 P**

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

**14.07.2020**

73 Titular/es:

**MEI PHARMA, INC. (100.0%)  
3611 Valley Centre Drive, Suite 500  
San Diego, CA 92130, US**

72 Inventor/es:

**MORENO, OFIR**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 773 732 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones de isoflavonoides y procedimientos para el tratamiento del cáncer

5 **Antecedentes de la invención**

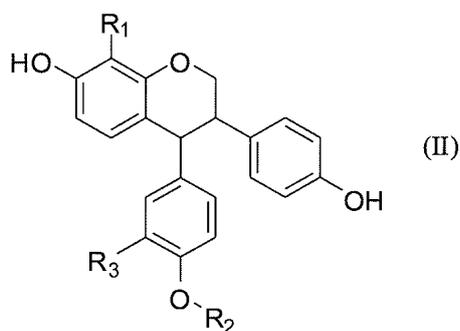
El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo.

10 **Sumario de la invención**

En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas, procedimientos de tratamiento de enfermedades y kits. En ciertas realizaciones del presente documento se proporciona una composición, en la que la composición comprende un derivado isoflavonoide y una ciclodextrina. En algunas realizaciones, la composición comprende un vehículo líquido o vehículos líquidos para proporcionar una formulación fisiológicamente aceptable para administración parenteral. En el presente documento se describe un procedimiento para el tratamiento del cáncer que comprende la administración de la composición a un individuo que necesita terapia contra el cáncer.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

20 i) un compuesto de fórmula (II) (es decir, un derivado isoflavonoide) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



25 en la que:

30 R1 es metilo;  
R2 es hidrógeno; y  
R3 es hidrógeno;

en la que los sustituyentes arilo en el anillo heterocíclico están en configuración cis entre sí; y  
ii) una ciclodextrina.

35 En algunas realizaciones, la ciclodextrina de una composición descrita en el presente documento, que comprende un compuesto de fórmula II tal como se define en las reivindicaciones, es una ciclodextrina solubilizante. En ciertas realizaciones, la ciclodextrina o ciclodextrina solubilizante se selecciona del grupo que consiste en derivados de SAE-CD, SBE- $\alpha$ -CD, SBE- $\beta$ -CD, SBE1- $\beta$ -CD, SBE4- $\beta$ -CD, SBE7- $\beta$ -CD, SBE- $\gamma$ -CD, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, 2-HP- $\beta$ -CD, hidroxietil- $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina, hidroxietil- $\gamma$ -ciclodextrina, dihidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, glucosil- $\alpha$ -ciclodextrina, glucosil- $\beta$ -ciclodextrina, diglucosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltosil- $\alpha$ -ciclodextrina, maltosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltosil- $\gamma$ -ciclodextrina, maltotriosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltotriosil- $\gamma$ -ciclodextrina, dimaltosil- $\beta$ -ciclodextrina, metil- $\beta$ -ciclodextrina y derivados y/o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la composición comprende SBE7- $\beta$ -CD. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente de 0,5 a 50 %, aproximadamente de 2 a 48 %, aproximadamente de 5 a 45 %, aproximadamente de 10 a 43 %, aproximadamente de 15 a 40 %, aproximadamente de 22 a 37 %, aproximadamente de 25 a 35 %, aproximadamente de 28 a 32 % p/v de SBE7- $\beta$ -CD. En realizaciones específicas, la composición comprende aproximadamente 30 % p/v de SBE7- $\beta$ -CD.

50 En algunas realizaciones, la composición comprende, además, un vehículo líquido. En algunas realizaciones, el vehículo líquido es acuoso. En realizaciones específicas, el vehículo líquido es isotónico o hipotónico. En otras realizaciones, el vehículo líquido comprende un disolvente fisiológicamente aceptable miscible en agua. En algunas realizaciones, la composición comprende, además, uno o más de lactosa, dextrosa, manitol, agentes tamponadores del pH, agentes antioxidantes, agentes conservantes, ajustadores de la tonicidad o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, dicha composición comprende un compuesto de fórmula II en una cantidad de aproximadamente 0,2-50 mg/ml. En realizaciones específicas, dicha composición comprende un compuesto de fórmula II en una cantidad de aproximadamente 25-40 mg/ml.

- 5 En algunas realizaciones, la composición comprende, además, un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en cisplatino, carboplatino, paclitaxel, gemcitabina o doxorubicina.

También se describe en el presente documento una composición que comprende un compuesto de fórmula II y una ciclodextrina para su uso en la inducción de apoptosis en una célula cancerosa. En algunas realizaciones, el tipo de célula cancerosa sometida a apoptosis, o dirigida de otro modo, se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de tiroides y cánceres de cerebro. En ciertas realizaciones, el tipo de célula cancerosa es cáncer de mama, de próstata, de ovario, de páncreas o de cuello uterino en humanos. En ciertas realizaciones específicas, el tipo de célula cancerosa es cáncer de mama o cáncer de ovario en humanos.

En algunas realizaciones, la inducción de apoptosis en una célula cancerosa comprende la puesta en contacto de la célula cancerosa con la composición que comprende un compuesto de fórmula II tal como se define en las reivindicaciones y una ciclodextrina descrita en el presente documento (es decir, un derivado isoflavonoide).

En algunas realizaciones, la ciclodextrina de una composición tal como se define en las reivindicaciones para su uso en un procedimiento descrito en el presente documento es una ciclodextrina solubilizante. En ciertas realizaciones, la ciclodextrina o ciclodextrina solubilizante se selecciona del grupo que consiste en derivados de SAE-CD, SBE- $\alpha$ -CD, SBE- $\beta$ -CD, SBE1- $\beta$ -CD, SBE4- $\beta$ -CD, SBE7- $\beta$ -CD, SBE- $\gamma$ -CD, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, 2-HP- $\beta$ -CD, hidroxietil- $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina, hidroxietil- $\gamma$ -ciclodextrina, dihidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, glucosil- $\alpha$ -ciclodextrina, glucosil- $\beta$ -ciclodextrina, diglucosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltosil- $\alpha$ -ciclodextrina, maltosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltosil- $\gamma$ -ciclodextrina, maltotriosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltotriosil- $\gamma$ -ciclodextrina, dimaltosil- $\beta$ -ciclodextrina, metil- $\beta$ -ciclodextrina y derivados y/o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la composición comprende SBE7- $\beta$ -CD. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente de 0,5 a 50 %, aproximadamente de 2 a 48 %, aproximadamente de 5 a 45 %, aproximadamente de 10 a 43 %, aproximadamente de 15 a 40 %, aproximadamente de 22 a 37 %, aproximadamente de 25 a 35 %, aproximadamente de 28 a 32 % p/v de SBE7- $\beta$ -CD. En ciertas realizaciones específicas, la composición comprende aproximadamente 30 % p/v de SBE7- $\beta$ -CD.

En algunas realizaciones, cualquier composición para su uso descrita en el presente documento comprende la administración de un derivado isoflavonoide y una ciclodextrina junto con un vehículo líquido. En algunas realizaciones, el vehículo líquido es acuoso. En realizaciones específicas, el vehículo líquido es isotónico o hipotónico. En otras realizaciones, el vehículo líquido comprende un disolvente fisiológicamente aceptable miscible en agua. En algunas realizaciones, la composición comprende, además, uno o más de lactosa, dextrosa, manitol, agentes tamponadores del pH, agentes antioxidantes, agentes conservantes, ajustadores de la tonicidad o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la composición comprende un compuesto de fórmula II en una cantidad de aproximadamente 0,2-50 mg/ml. En realizaciones específicas, la composición comprende un compuesto de fórmula II en una cantidad de aproximadamente 25-40 mg/ml.

En algunas realizaciones, el tipo de célula cancerosa sometida a apoptosis, o dirigida de otro modo, de acuerdo con cualquier procedimiento descrito en el presente documento, se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de tiroides y cánceres de cerebro. En ciertas realizaciones, el tipo de célula cancerosa es cáncer de mama, de próstata, de ovario, de páncreas o de cuello uterino en humanos. En ciertas realizaciones específicas, el tipo de célula cancerosa es cáncer de mama o cáncer de ovario en humanos.

En algunos aspectos, cualquier procedimiento descrito en el presente documento comprende, además, la administración, por ejemplo, a una célula dirigida, de un agente quimioterapéutico. En aspectos específicos, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en cisplatino, carboplatino, paclitaxel, gemcitabina o doxorubicina.

En ciertos aspectos, una célula cancerosa sometida a apoptosis, o dirigida de otro modo, de acuerdo con cualquier procedimiento descrito en el presente documento, se encuentra presente en un individuo. En aspectos específicos, el individuo necesita terapia contra el cáncer. En ciertos aspectos específicos, la composición se administra al individuo por vía intravenosa.

También se describe en el presente documento una composición, tal como se define en las reivindicaciones, para su uso en el tratamiento del cáncer en un individuo que necesita terapia contra el cáncer.

En ciertos aspectos, el procedimiento comprende la administración al individuo de la composición, tal como se define en las reivindicaciones, que comprende un compuesto (es decir, un derivado isoflavonoide) de fórmula II y una ciclodextrina.

5 En realizaciones específicas, la ciclodextrina es una ciclodextrina solubilizante. En ciertas realizaciones, la ciclodextrina o ciclodextrina solubilizante se selecciona del grupo que consiste en derivados de SAE-CD, SBE- $\alpha$ -CD, SBE- $\beta$ -CD, SBE1- $\beta$ -CD, SBE4- $\beta$ -CD, SBE7- $\beta$ -CD, SBE- $\gamma$ -CD, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, 2-HP- $\beta$ -CD, hidroxietil- $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina, hidroxietil- $\gamma$ -ciclodextrina, dihidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, glucosil- $\alpha$ -ciclodextrina, glucosil- $\beta$ -ciclodextrina, diglucosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltosil- $\alpha$ -ciclodextrina, maltosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltosil- $\gamma$ -ciclodextrina, maltotriosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltotriosil- $\gamma$ -ciclodextrina, dimaltosil- $\beta$ -ciclodextrina, metil- $\beta$ -ciclodextrina y derivados y/o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la composición comprende SBE7- $\beta$ -CD. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente de 0,5 a 50 %, aproximadamente de 2 a 48 %, aproximadamente de 5 a 45 %, aproximadamente de 10 a 43 %, aproximadamente de 15 a 40 %, aproximadamente de 22 a 37 %, aproximadamente de 25 a 35 %, aproximadamente de 28 a 32 % p/v de SBE7- $\beta$ -CD. En ciertas realizaciones específicas, la composición comprende aproximadamente 30 % p/v de SBE7- $\beta$ -CD.

20 En algunos aspectos, la ciclodextrina y el compuesto de fórmula II se administran en combinación con un vehículo líquido. En algunas realizaciones, el vehículo líquido es acuoso. En realizaciones específicas, el vehículo líquido es isotónico o hipotónico. En otras realizaciones, el vehículo líquido comprende un disolvente fisiológicamente aceptable miscible en agua. En algunas realizaciones, la composición comprende, además, uno o más de lactosa, dextrosa, manitol, agentes tamponadores del pH, agentes antioxidantes, agentes conservantes, ajustadores de la tonicidad o una combinación de los mismos.

25 En algunos aspectos, un procedimiento descrito en el presente documento comprende la administración a un individuo de un compuesto de fórmula II en una cantidad de aproximadamente 0,2-50 mg/ml de composición administrada. En realizaciones específicas, la composición comprende un compuesto de fórmula II en una cantidad de aproximadamente 25-40 mg/ml. En realizaciones más específicas, la composición comprende un compuesto de fórmula II en una cantidad de aproximadamente 30 mg/ml o aproximadamente 35 mg/ml.

35 En algunos aspectos, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de tiroides o un cáncer de cerebro. En ciertos aspectos, el tipo de cáncer es cáncer de mama, de próstata, de ovario, de páncreas o de cuello uterino en humanos. En ciertos aspectos específicos, el tipo de cáncer es cáncer de mama o cáncer de ovario en humanos. En aspectos más específicos, el cáncer es cáncer de mama en humanos. En otros aspectos específicos, el cáncer es cáncer de ovario en humanos.

40 En algunos aspectos, cualquier procedimiento de tratamiento del cáncer descrito en el presente documento comprende, además, la administración al individuo de un agente quimioterapéutico. En aspectos específicos, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en cisplatino, carboplatino, paclitaxel, gemcitabina o doxorubicina. En ciertos aspectos específicos, la composición se administra al individuo por vía intravenosa.

45 Algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento describen una composición, tal como se define en las reivindicaciones, que comprende un compuesto de fórmula II y una ciclodextrina para su uso en el aumento, la inducción o el restablecimiento de la sensibilidad de una célula cancerosa a un agente quimioterapéutico, a un agente anticancerígeno o a radioterapia. En algunas realizaciones, la célula cancerosa ha perdido sensibilidad a un agente quimioterapéutico, a un agente anticancerígeno o a radioterapia.

50 En ciertos aspectos, el procedimiento comprende la puesta en contacto de dicha célula con una composición, tal como se define en las reivindicaciones, que comprende un compuesto (es decir, un derivado isoflavonoide) de fórmula II y una ciclodextrina.

55 En algunos aspectos, el tipo de célula cancerosa sensibilizada de acuerdo con un procedimiento descrito en el presente documento es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de tiroides o un cáncer de cerebro. En ciertos aspectos, el tipo de célula cancerosa es cáncer de mama, de próstata, de ovario, de páncreas o de cuello uterino en humanos. En ciertos aspectos específicos, el tipo de célula cancerosa es cáncer de mama o cáncer de ovario en humanos. En aspectos más específicos, la célula cancerosa es una célula de cáncer de mama en humanos. En otros aspectos específicos, la célula cancerosa es una célula de cáncer de ovario en humanos.

65 En ciertos aspectos, la célula cancerosa sensibilizada de acuerdo con un procedimiento descrito en el presente documento se encuentra presente en un individuo. En aspectos específicos, el individuo necesita terapia contra el cáncer. En ciertos aspectos específicos, la composición se administra al individuo por vía intravenosa. En algunos aspectos, la célula cancerosa ha perdido sensibilidad a un agente quimioterapéutico o a radioterapia.

En algunas realizaciones, un kit proporcionado en el presente documento contiene una bolsa de infusión de plástico sellable y una composición farmacéutica tal como se define en las reivindicaciones, en el que la composición comprende un compuesto de fórmula II y una ciclodextrina (por ejemplo, una ciclodextrina solubilizante). En algunas realizaciones, el kit comprende, además, un tubo intravenoso. En otras realizaciones adicionales, el kit comprende, además, una aguja.

### Descripción detallada de la invención

Existe una necesidad continua de desarrollar y proporcionar terapias efectivas para el tratamiento del cáncer. En el presente documento se describe una composición que presenta actividad anticancerígena. La composición descrita en el presente documento comprende derivados isoflavonoides (derivados de diarilcromano sustituidos) y una ciclodextrina (por ejemplo, una ciclodextrina que potencia la solubilidad del derivado isoflavonoide). También se proporcionan en el presente documento dichas composiciones para su uso en un procedimiento de inducción de apoptosis en una célula cancerosa, para el tratamiento del cáncer en individuos que necesitan terapia contra el cáncer y para el aumento de la sensibilidad de una célula cancerosa a un agente quimioterapéutico y/o a radioterapia (o para sensibilizar a un individuo a una quimioterapia particular).

#### Ciertas definiciones

A menos que se indique lo contrario, se debe asignar a la terminología utilizada en el presente documento su significado normal, tal como lo entiende un experto en la materia.

El término "alquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarbonados, saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificada, derivados de un resto hidrocarbonado que contiene entre uno y veinte átomos de carbono mediante la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. Ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-amilo y hexilo, y grupos alquilo más largos, tales como heptilo, octilo y similares. Siempre que aparece en el presente documento, un intervalo numérico tal como "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "alquilo C<sub>1-6</sub>" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 carbonos átomos o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también abarca la aparición del término "alquilo" cuando no se designa ningún intervalo numérico.

El término "alqueno", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarbonados insaturados, de cadena lineal o ramificada, derivados de un resto hidrocarbonado que contiene entre dos y veinte átomos de carbono mediante la eliminación de un solo átomo de hidrógeno.

Los términos "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" y "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada, derivados de un resto hidrocarbonado que contiene entre uno y tres, uno y seis, y uno y doce átomos de carbono, respectivamente, mediante la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. Ejemplos de radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo. Ejemplos de radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, neopentilo y n-hexilo.

El término "cicloalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente derivado de un compuesto de anillo carbocíclico saturado, monocíclico o bicíclico, que contiene entre tres y veinte átomos de carbono mediante la eliminación de un solo átomo de hidrógeno.

El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" denota un grupo monovalente derivado de un compuesto de anillo carbocíclico saturado, monocíclico o bicíclico, mediante la eliminación de un solo átomo de hidrógeno. Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

El grupo alquilo o grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de flúor, cloro, bromo, yodo, carboxilo, alcocarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1-4</sub>, di-(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, formiloxi, alquilcarboniloxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o fenilo.

El término "alcoxi", tal como se utiliza en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquiléter, -O-alquilo, que incluye los grupos -O-alifático y -O-carbocíclico, en el que los grupos alquilo, alifático y carbocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos y en el que los términos alquilo, alifático y carbocíclico son como se definen en el presente documento. Ejemplos no limitantes de radicales alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

Los términos "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>", "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren al grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y al grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como se han definido previamente, unidos al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos de radicales alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen, pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propoxi,

isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, neopentoxi y n-hexoxi.

Los términos "halo" y "halógeno", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado de entre flúor, cloro, bromo y yodo.

5 El término "fluoroalquilo" incluye "alquilo" en el que uno o más de los hidrógenos, tal como 1, 2, 3, 4 o 5, han sido reemplazados por flúor. El fluoroalquilo puede ser una unidad "alquilo" de cadena lineal o ramificada. Los grupos fluoroalquilo preferidos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

10 La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un material, incluyendo, pero sin limitarse a, una sal, un vehículo o un diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto y que es relativamente no tóxico, es decir, que el material puede administrarse a un individuo sin provocar efectos biológicos indeseables ni interactuar de manera perjudicial con ninguno de los componentes de la composición en la que está contenido.

15 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance de un adecuado criterio médico, resultan adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin provocar toxicidad, irritación, reacción alérgica y similares indebidas y que son conformes a una relación beneficio/riesgo razonable. Por ejemplo, S. M. Berge, y col. describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Las sales se preparan *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos descritos en el presente documento o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otras metodologías documentadas tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando resulte apropiado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior y arilsulfonato.

40 Debe entenderse que una referencia a una sal incluye las formas de adición de disolvente o las formas cristalinas de la misma, en particular solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente y a menudo se forman durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos generalmente tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Diversos factores, tales como el disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización y la temperatura de almacenamiento, pueden hacer que domine una única forma cristalina.

50 El término "ciclodextrina", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a carbohidratos cíclicos que consisten en al menos seis a ocho moléculas de glucosa en una formación de anillo. La parte externa del anillo contiene grupos solubles en agua; en el centro del anillo hay una cavidad relativamente no polar capaz de acomodar moléculas pequeñas.

55 La expresión "cantidad efectiva", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra para aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, los síntomas o las causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Se puede determinar una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual utilizando técnicas, tales como un estudio de escalada de dosis.

60 Los términos "paciente", "sujeto" o "individuo" se utilizan indistintamente. Tal y como se utilizan en el presente documento, se refieren a individuos que padecen un trastorno, y similares, y abarcan mamíferos y no mamíferos. Ninguno de los términos requiere que el individuo esté bajo el cuidado y/o la supervisión de un profesional médico. Los mamíferos son cualquier miembro de la clase de los mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a, primates humanos y no humanos, tales como los chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de

laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero sin limitarse a, aves, peces y similares. En algunas realizaciones de los procedimientos y composiciones proporcionados en el presente documento, el individuo es un mamífero. En realizaciones preferidas, el individuo es un ser humano.

5 Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", tal como se utilizan en el presente documento, incluyen el alivio, la atenuación o la mejora de una enfermedad o afección o de uno o más síntomas de la misma, la prevención de síntomas adicionales, la mejora o prevención de las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, la inhibición de la enfermedad o afección, por ejemplo, la detención del desarrollo de la enfermedad o afección, el alivio de la enfermedad o afección, la regresión de la enfermedad o afección, el alivio de una afección causada por la enfermedad o afección, o la supresión de los síntomas de la enfermedad o afección, y pretenden incluir la profilaxis. Los términos incluyen, además, el logro de un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de modo que se observa una mejora en el individuo, a pesar de que el individuo sigue estando aquejado de del trastorno subyacente. Para obtener un beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un individuo con riesgo de desarrollar una enfermedad particular o a un individuo que manifiesta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

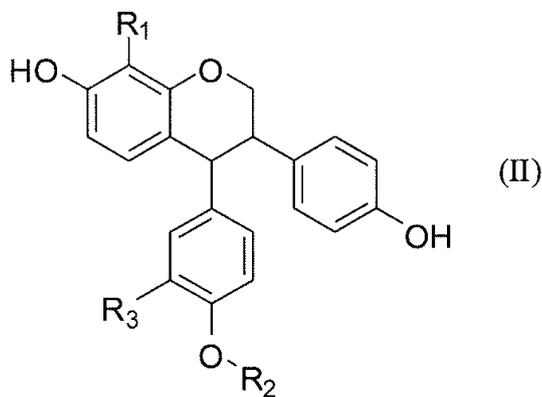
20 Los términos "prevenir" o "prevención" se refieren a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, lograr que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, pero que todavía no experimente o muestre síntomas de la misma).

25 El término "vehículo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos químicos o agentes relativamente no tóxicos que facilitan la incorporación de un compuesto en células o tejidos.

Compuestos

30 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

- i) un compuesto de fórmula (II) (es decir, un derivado isoflavonoide) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

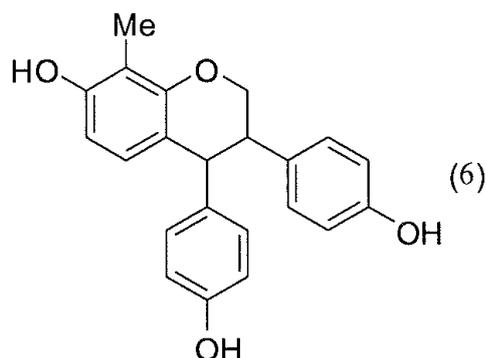


35 en la que:

- 40 R1 es metilo;
- R2 es hidrógeno; y
- R3 es hidrógeno;

en la que los sustituyentes arilo en el anillo heterocíclico están en configuración cis entre sí; y

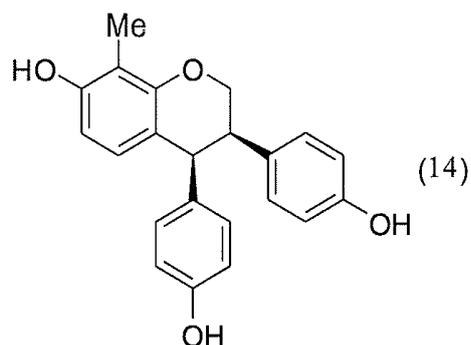
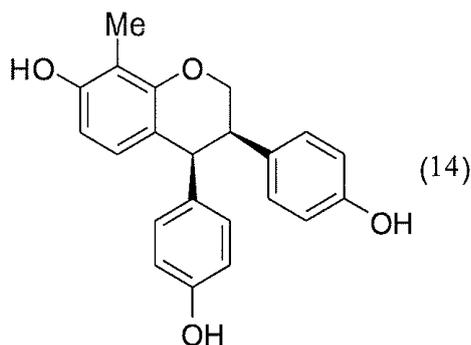
45 ii) una ciclodextrina. El compuesto de fórmula II es:



o una sal o un derivado del mismo, (3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)-8-metilcroman-7-ol (6)), en la que los sustituyentes arilo en el anillo heterocíclico están en configuración cis entre sí. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos tales como cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Todos estos isómeros, incluyendo los diastereómeros, los enantiómeros y las mezclas de los mismos, se consideran parte de las composiciones descritas en el presente documento.

Los compuestos de fórmula II de acuerdo con algunas realizaciones son mezclas racémicas. En otras realizaciones, el compuesto descrito en el presente documento está en forma ópticamente pura (por ejemplo, isómeros (+) y (-), (R)- y (S)-, *d* o *l*, o (D)- y (L)- ópticamente activos). En ciertas realizaciones preferidas, un compuesto de fórmula II es el isómero *d*. Por consiguiente, en el presente documento, en algunas realizaciones, se proporciona el isómero *d* ópticamente activo con una estructura de fórmula II en exceso enantiomérico. En algunas realizaciones, el isómero *d* de un compuesto de fórmula II se proporciona en al menos 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 95,5 % o 99,9 % de exceso enantiomérico. En otras realizaciones, el isómero *d* de un compuesto de fórmula II se proporciona en más del 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de exceso enantiomérico. En realizaciones específicas, un compuesto de fórmula II tiene más de 95 % de exceso enantiomérico.

A continuación, se muestran compuestos ópticamente activos específicos de fórmula II:



El compuesto de fórmula II incluye:

*d-cis-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)-8-metilcroman-7-ol (d-6).*

### Ciclodextrina

5 La composición descrita en el presente documento comprende una ciclodextrina. En algunas realizaciones, la ciclodextrina presenta una concentración (p/v) que varía de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 50 %. En otras realizaciones, la ciclodextrina presenta una concentración (p/v) que varía de aproximadamente 2 % a aproximadamente 48 %. En otras realizaciones más, la ciclodextrina presenta una concentración (p/v) que varía de aproximadamente 4 % a aproximadamente 45 %. En otras realizaciones más, la ciclodextrina presenta una  
10 concentración (p/v) que varía de aproximadamente 10 % a aproximadamente 43 %. En otras realizaciones más, la ciclodextrina presenta una concentración (p/v) que varía de aproximadamente 15 % a aproximadamente 40 %. En otras realizaciones más, la ciclodextrina presenta una concentración (p/v) que varía de aproximadamente 20 % a aproximadamente 38 %. En otras realizaciones más, la ciclodextrina presenta una concentración (p/v) que varía de aproximadamente 22 % a aproximadamente 37 %. En otras realizaciones más, la ciclodextrina presenta una concentración (p/v) que varía de aproximadamente 25 % a aproximadamente 35 %. En una realización preferida, la ciclodextrina presenta una concentración (p/v) que varía de aproximadamente 28 % a aproximadamente 32 %.

Algunas realizaciones descritas en el presente documento proporcionan una composición que comprende ciclodextrina, en la que la ciclodextrina presenta una concentración (p/v) de aproximadamente 15 %, 18 %, 20 %, 22  
20 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 % o 38 % cuando el derivado de ciclodextrina es SBE7- $\beta$ -CD (Captisol®). En una realización, la ciclodextrina presenta una concentración (p/v) de aproximadamente 30 % cuando el derivado de ciclodextrina es SBE7- $\beta$ -CD (Captisol®). En otra realización, el potenciador de solubilidad presenta una concentración (p/v) de aproximadamente 29,4 % cuando el derivado de ciclodextrina es SBE7- $\beta$ -CD (Captisol®).

25 Derivados de ciclodextrina adicionales adecuados para su uso en las composiciones intravenosas descritas en el presente documento se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos n.º 5.134.127 y n.º 5.376.645. Además, a continuación, se describen ejemplos de derivados de ciclodextrina adecuados.

30 Ciclodextrinas y derivados adecuados útiles en ciertas realizaciones de las composiciones, procedimientos y kits descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, los descritos en Challa y col., AAPS PharmSciTech 6(2): E329-E357 (2005), las patentes de Estados Unidos n.º 5.134.127, n.º 5.376.645 y n.º 5.874.418. En algunas realizaciones, ciclodextrinas o derivados de ciclodextrina adecuados para su uso en ciertas realizaciones de las composiciones, procedimientos y kits descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitarse a,  $\alpha$ -  
35 ciclodextrinas,  $\beta$ -ciclodextrinas,  $\gamma$ -ciclodextrinas, derivados de SAE-CD (por ejemplo, SBE- $\alpha$ -CD, SBE- $\beta$ -CD, SBE1- $\beta$ -CD, SBE4- $\beta$ -CD, SBE7- $\beta$ -CD (Captisol®) y SBE- $\gamma$ -CD) (Cydex, Inc. Lenexa, KS), hidroxietilo, hidroxipropilo (incluyendo 2- y 3-hidroxipropilo) y dihidroxipropil éteres, sus correspondientes éteres mixtos y otros éteres mixtos con grupos metilo o etilo, tales como metil-hidroxietilo, etil-hidroxietilo y etil-hidroxipropil éteres de  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -  
40 ciclodextrina; y los derivados de maltosilo, glucosilo y maltotriosilo de  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -ciclodextrina, que pueden contener uno o más residuos de azúcar, por ejemplo, glucosilo o diglucosilo, maltosilo o dimaltosilo, así como diversas mezclas de los mismos, por ejemplo, una mezcla de derivados de maltosilo y dimaltosilo. Derivados específicos de la ciclodextrina para su uso en la presente invención incluyen hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, hidroxietil- $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina, hidroxietil- $\gamma$ -ciclodextrina, dihidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, glucosil- $\alpha$ -ciclodextrina, glucosil- $\beta$ -ciclodextrina, diglucosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltosil- $\alpha$ -ciclodextrina, maltosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltosil- $\gamma$ -  
45 ciclodextrina, maltotriosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltotriosil- $\gamma$ -ciclodextrina, dimaltosil- $\beta$ -ciclodextrina, dietil- $\beta$ -ciclodextrina, glucosil- $\alpha$ -ciclodextrina, glucosil- $\beta$ -ciclodextrina, diglucosil- $\beta$ -ciclodextrina, tri-O-metil- $\beta$ -ciclodextrina, tri-O-etil- $\beta$ -ciclodextrina, tri-O-butiril- $\beta$ -ciclodextrina, tri-O-valeril- $\beta$ -ciclodextrina y di-O-hexanoil- $\beta$ -ciclodextrina, así como metil- $\beta$ -ciclodextrina y mezclas de los mismos, tales como maltosil- $\beta$ -ciclodextrina/dimaltosil- $\beta$ -ciclodextrina. Se puede utilizar cualquier procedimiento adecuado para la preparación de tales ciclodextrinas, incluyendo, por ejemplo, los  
50 procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos n.º 5.024.998. Otras ciclodextrinas adecuadas para su uso en ciertas realizaciones de las composiciones, procedimientos y kits descritos en el presente documento incluyen los derivados de carboxialquil tioéter tales como ORG 26054 y ORG 25969 de ORGANON (AKZO-NOBEL), derivados de hidroxibutenil éter de EASTMAN, derivados de sulfoalquil-hidroalquil éter, derivados de sulfoalquil-  
alquil éter y otros derivados, por ejemplo, tal como se describe en las solicitudes de patentes de Estados Unidos n.º 2002/0128468, n.º 2004/0106575, n.º 2004/0109888 y n.º 2004/0063663, o en las patentes de Estados Unidos n.º 6.610.671, n.º 6.479.467, n.º 6.660.804 o n.º 6.509.323.

La hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina se puede obtener de Research Diagnostics Inc. (Flanders, NJ). Productos de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina a modo de ejemplo incluyen Encapsin® (grado de sustitución ~4) y Molecusol® (grado de sustitución ~8); sin embargo, las realizaciones que incluyen otros grados de sustitución también se encuentran disponibles y están dentro del alcance de la presente invención.

Las dimetilciclodextrinas están disponibles de FLUKA Chemie (Buchs, CH) o Wacker (Iowa). Otras ciclodextrinas derivatizadas adecuadas para su uso en la invención incluyen ciclodextrinas derivatizadas solubles en agua. Ciclodextrinas derivatizadas solubles en agua a modo de ejemplo incluyen derivados carboxilados; derivados sulfatados; derivados alquilados; derivados hidroxialquilados; derivados metilados y carboxi- $\beta$ -ciclodextrinas, por

ejemplo, succinil- $\beta$ -ciclodextrina (SCD). Todos estos materiales pueden obtenerse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica y/o se encuentran disponibles comercialmente. Ciclodextrinas derivatizadas adecuadas se divulgan en *Modified Cyclodextrins: Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry* (Eds. Christopher J. Easton, Stephen F. Lincoln, Imperial College Press, Londres, Reino Unido, 1999) y *New Trends in Cyclodextrins and Derivatives* (Ed. Dominique Duchene, Editions de Sante, París, Francia, 1991).

#### Vehículo líquido

En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento comprende un compuesto de fórmula II, tal como se define en las reivindicaciones, una ciclodextrina y, además, comprende un vehículo líquido. En algunas realizaciones, el vehículo líquido es acuoso. En realizaciones específicas, el vehículo líquido es isotónico o hipotónico. En otras realizaciones, el vehículo líquido comprende un disolvente fisiológicamente aceptable miscible en agua. Entre los vehículos aceptables que se emplean opcionalmente, a modo de ejemplo no limitante, se encuentran agua estéril, solución de Ringer, solución salina tamponada con fosfato, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio, etanol y 1,3-butanediol.

Además, de manera opcional, se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se emplea opcionalmente cualquier aceite fijo suave, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los disolventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como etiloleato o triglicéridos, o pueden utilizarse liposomas u otros sistemas de micropartículas para dirigir el agente a componentes sanguíneos o a uno o más órganos. En algunas realizaciones, la preparación inyectable estéril es una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril donde el principio activo se disuelve en la fase oleosa. En ciertas realizaciones, el principio activo se disuelve primero en una mezcla de aceite de soja y lecitina. A continuación, la solución oleosa se introduce en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión. En otras realizaciones o en realizaciones adicionales, las soluciones inyectables o microemulsiones se introducen en el torrente sanguíneo de un individuo mediante inyección de bolo local. De manera alternativa, en algunas realizaciones, es ventajoso administrar la solución o microemulsión de tal manera que se mantenga una concentración circulante constante del presente compuesto. Para mantener una concentración constante de este tipo, se utiliza un dispositivo de administración intravenosa continua. Un ejemplo de tal dispositivo es la bomba intravenosa Deltéc CADD-PLUS™ modelo 5400.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. En otras realizaciones o en realizaciones adicionales, esta suspensión se formula utilizando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. En algunas realizaciones, la preparación inyectable estéril es una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, tal como una solución en 1,3-butanediol. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, en algunas realizaciones, se emplea opcionalmente cualquier aceite fijo suave, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de sustancias inyectables, pueden utilizarse ácidos grasos tales como el ácido oleico.

En ciertas realizaciones, el vehículo líquido y/o las formulaciones se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se disuelven o dispersan en agua estéril u otro medio estéril antes de su uso.

#### Excipientes y/o agentes adicionales

La composición proporcionada en el presente documento es una composición farmacéutica, en la que la composición puede comprender, además, uno o más vehículos farmacéuticos, excipientes, auxiliares, aglutinantes y/o diluyentes.

Cualquier composición descrita en el presente documento comprende, de manera opcional, cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH, estabilizadores, potenciadores de la solubilidad y otros agentes similares, tales como, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. En algunas realizaciones, la composición comprende, además, uno o más de lactosa, dextrosa, manitol, agentes tamponadores del pH, agentes antioxidantes, agentes conservantes, ajustadores de la tonicidad o una combinación de los mismos. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables que se utilizan de manera opcional incluyen, pero sin limitarse a, vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

#### Parámetros de dosificación

La concentración del principio activo o de los principios activos en la solución varía dependiendo del uso previsto. En algunas realizaciones, la composición comprende un compuesto de fórmula II, tal como se define en las reivindicaciones, en una cantidad de aproximadamente 0,2-50 mg/ml. En realizaciones específicas, dicha

composición comprende dicho compuesto de fórmula II en una cantidad de aproximadamente 25-40 mg/ml. En otras realizaciones, dicha composición comprende dicho compuesto de fórmula II en una cantidad de aproximadamente 35 mg/ml.

5 La administración de cualquier composición descrita en el presente documento puede seguir cualquier esquema de dosificación adecuado. En ciertas realizaciones, la composición se administra los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. En otras realizaciones, la composición se administra los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, la composición se administra una vez por semana o dos veces por semana. En otras realizaciones, la composición se administra tres veces por semana, cuatro veces por semana, cinco veces por semana, seis veces por semana o siete veces por semana. En algunas realizaciones, la composición se administra una vez al día, dos veces al día o una vez cada dos días. En algunas realizaciones, la composición se administra una vez cada tres días, una vez cada cuatro días, una vez cada cinco días o una vez cada seis días. Se puede preferir un esquema en lugar de otro teniendo en consideración los esquemas de otras terapias concomitantes. Las dosis de la composición pueden mantenerse o modificarse, por ejemplo, debido a la observación de efectos secundarios inaceptables. En varias realizaciones de las terapias descritas en el presente documento, el esquema de dosificación se repite de manera opcional, por ejemplo, en ausencia de progresión de la enfermedad o de efectos secundarios inaceptables.

### Procedimientos

20 En algunas realizaciones de la presente invención, se proporciona en el presente documento una composición, tal como se define en las reivindicaciones, para su uso en un procedimiento de inducción de apoptosis en una célula cancerosa. En realizaciones específicas, el procedimiento comprende la puesta en contacto de la célula cancerosa con dicha composición. En ciertas realizaciones, la célula cancerosa se encuentra presente en un individuo. En realizaciones específicas, el individuo necesita terapia contra el cáncer. En ciertas realizaciones específicas, la composición se administra al individuo por vía intravenosa. En otras realizaciones de la presente invención, una composición, tal como se define en las reivindicaciones, está destinada al uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer que comprende la administración al individuo de terapia contra el cáncer.

30 En ciertas realizaciones específicas, la composición se administra al individuo por vía intravenosa.

En otras realizaciones de la presente invención, se proporciona en el presente documento una composición, tal como se define en las reivindicaciones, para su uso en un procedimiento para el aumento, la inducción o el restablecimiento de la sensibilidad de una célula cancerosa a un agente quimioterapéutico o a radioterapia. En ciertas realizaciones, el procedimiento comprende la puesta en contacto de dicha célula con dicha composición. En ciertas realizaciones específicas, un procedimiento para la administración a la célula de una composición tal como se define en las reivindicaciones comprende, además, la administración de terapia de cáncer a la célula. En ciertas realizaciones, la célula cancerosa se encuentra presente en un individuo. En realizaciones específicas, el individuo necesita terapia contra el cáncer. En ciertas realizaciones específicas, la composición se administra al individuo por vía intravenosa.

40 Cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento, en algunos aspectos, comprende, además, la administración de terapia contra el cáncer al individuo o paciente. En ciertos aspectos, la terapia contra el cáncer es, a modo de ejemplo no limitante, al menos un agente anticancerígeno (por ejemplo, un agente quimioterapéutico), radioterapia o cirugía. En algunos aspectos, una combinación de (1) administración de una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento y (2) 1 a 3 terapias seleccionadas del grupo que consiste en (i) administración de una cantidad efectiva de agentes anticancerígenos adicionales, (ii) administración de una cantidad efectiva de agentes terapéuticos hormonales y (iii) terapia no farmacológica, previene y/o trata el cáncer de manera más efectiva.

50 Un agente anticancerígeno incluye, pero sin limitarse a, un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente farmacéutico que inhibe la acción del factor de crecimiento celular y un receptor del mismo y similares. Entre los agentes quimioterapéuticos que se emplean de manera opcional, a modo de ejemplo no limitante, se encuentran cisplatino, carboplatino, paclitaxel, gemcitabina o doxorubicina. Además, ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos anticancerígenos, agentes anticancerígenos derivados de plantas y similares.

60 Los agentes alquilantes incluyen, pero sin limitarse a, mostaza nitrogenada, clorhidrato de N-óxido de mostaza nitrogenada, clorambutilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carbocuoona, tosilato de improsulfano, busulfano, clorhidrato de nimustina, mitobronitol, melfalano, dacarbazina, ranimustina, fosfato de sodio de estramustina, trietilenmelamina, carmustina, lomustina, estreptozocina, pipobromano, etoglúcido, carboplatino, cisplatino, miboplatino, nedaplatino, oxaliplatino, altretamina, ambamustina, clorhidrato de dibrospidio, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfano, trofosfamida, estimalámero de zinostatina, adozelesina, cistemustina, bizelesina y similares.

65 Los antimetabolitos incluyen, pero sin limitarse a, mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, tioinosina, metotrexato, encitabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, clorhidrato de ancitabina, fármacos 5-FU (por ejemplo,

flourouracilo, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, galocitabina, emitefur y similares), aminopterina, leucovorina de calcio, tabloid, butocina, folinato de calcio, levofolinato de calcio, cladribina, emitefur, fludarabina, gemcitabina, hidroxycarbamida, pentostatina, piritrexim, idoxuridina, mitoguazona, tiazofrina, ambamustina y similares.

5 Los antibióticos anticancerígenos incluyen, pero sin limitarse a, actinomicina-D, actinomicina-C, mitomicina-C, cromomicina-A3, clorhidrato de bleomicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, clorhidrato de daunorubicina, clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de aclarubicina, clorhidrato de pirarubicina, clorhidrato de epirubicina, neocarzinostatina, mitramicina, sarcomicina, carzinofilina, mitotano, clorhidrato de zorubicina, clorhidrato de mitoxantrona, clorhidrato de idarubicina y similares.

10 Los agentes anticancerígenos derivados de plantas incluyen, pero sin limitarse a, etopósido, fosfato de etopósido, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, tenipósido, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina y similares.

15 Los agentes inmunoterapéuticos incluyen, pero sin limitarse a picibanilo, krestin, sizofurano, lentinano, ubenimex, interferones, interleucinas, factor estimulante de colonias de macrófagos, factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina, linfotóxina, vacuna BCG, *Corynebacterium parvum*, levamisol, polisacárido K, procodazol y similares.

20 Ejemplos no limitantes de un factor de crecimiento celular en agentes farmacéuticos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular o de receptores de factor de crecimiento celular incluyen cualquier sustancia que promueva la proliferación celular, que normalmente son péptidos con un peso molecular de no más de 20.000 capaces de exhibir su actividad a bajas concentraciones uniéndose a un receptor, incluyendo (1) EGF (factor de crecimiento epidérmico) o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que este [por ejemplo, EGF, heregulina y similares], (2) insulina o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que esta [por ejemplo, insulina, IGF (factor de crecimiento similar a la insulina)-1, IGF-2 y similares], (3) FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que este [por ejemplo, FGF ácido, FGF básico, KGF (factor de crecimiento de queratinocitos), FGF-10 y similares], (4) otros factores de crecimiento celular [por ejemplo, CSF (factor estimulante de colonias), EPO (eritropoyetina), IL-2 (interleucina-2), NGF (factor de crecimiento nervioso), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGFβ (factor de crecimiento transformante β), HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y similares], y similares.

35 Los receptores del factor de crecimiento celular incluyen, pero sin limitarse a, cualquier receptor capaz de unirse a los factores de crecimiento celular mencionados anteriormente, incluyendo el receptor de EGF, el receptor de heregulina (HER2), el receptor de insulina, el receptor de IGF, el receptor 1 de FGF o el receptor 2 de FGF, y similares.

40 Los agentes farmacéuticos que inhiben la acción del factor de crecimiento celular incluyen, pero sin limitarse a, anticuerpos HER2 (por ejemplo, trastuzumab), mesilato de imatinib, anticuerpos ZD1839 o EGFR (por ejemplo, cetuximab), anticuerpos contra VEGF (por ejemplo, bevacizumab), anticuerpos VEGFR, inhibidores de VEGFR e inhibidores de EGFR (por ejemplo, erlotinib).

45 Además de los fármacos mencionados anteriormente, otros agentes anticancerígenos incluyen, pero sin limitarse a, L-asparaginasa, aceglatona, clorhidrato de procarbazona, sal de complejo de cobalto-protoporfirina, hematoporfirina mercúrica sódica, inhibidores de topoisomerasa I (por ejemplo, irinotecán, topotecán y similares), inhibidores de topoisomerasa II (por ejemplo, sobuzoxano y similares), inductores de diferenciación (por ejemplo, retinoide, vitamina D y similares), inhibidores de la angiogénesis (por ejemplo, talidomida, SU11248 y similares), bloqueadores α (por ejemplo, clorhidrato de tamsulosina, naftopidil, urapidil, alfuzosina, terazosina, prazosina, silodosina y similares), inhibidores de la cinasa de serina/treonina, antagonistas del receptor de endotelina (por ejemplo, atrasentan y similares), inhibidores de proteasoma (por ejemplo, bortezomib, y similares), inhibidores de Hsp 90 (por ejemplo, 17-AAG y similares), espirolactona, minoxidil, 11α-hidroxiprogesterona, inhibidores de la resorción ósea/agentes supresores de metástasis ósea (por ejemplo, ácido zoledrónico, ácido alendrónico, ácido pamidrónico, ácido etidróico, ácido ibandrónico, ácido clodrónico) y similares.

55 Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos hormonales incluyen fosfestrol, dietilestilbestrol, clorotrianiseno, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, danazol, dienogest, asoprisnilo, aliltestrenol, gestrinona, nomegestrol, Tadenan, mepartricina, raloxifeno, ormeloxifeno, levormeloxifeno, antiestrógenos (por ejemplo, citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno y similares), regulador negativo de ER (por ejemplo, fulvestrant y similares), gonadotropina menopáusica humana, hormona folículo estimulante, preparados de comprimidos, mepitiostano, testrolactona, aminoglutetimida, agonistas de LH-RH (por ejemplo, acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina y similares), droloxifeno, epitostanol, sulfonato de etinilestradiol, inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, clorhidrato de fadrozol, anastrozol, retrozol, exemestano, vorozol, formestano y similares), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, bicartamida, nilutamida y similares), inhibidores de la 5α-reductasa (por ejemplo, finasterida, dutasterida, epristerida y similares), fármacos adrenocorticoesteroides (por ejemplo, dexametasona, prednisolona, betametasona, triamcinolona y similares),

inhibidores de la síntesis de andrógenos (por ejemplo, abiraterona y similares), retinoides y fármacos que retardan el metabolismo de los retinoides (por ejemplo, liarozol y similares), etc. y agonistas de LH-RH (por ejemplo, acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina).

- 5 La terapia no farmacológica se ejemplifica mediante cirugía, radioterapia, terapia génica, termoterapia, crioterapia, cauterización con láser y similares y cualquier combinación de las mismas.

10 Cuando una composición descrita en el presente documento (es decir, un derivado isoflavonoide de fórmula II y ciclodextrina) y un fármaco concomitante se utilizan en combinación, el tiempo de administración de la composición y del fármaco concomitante no está restringido. En algunas realizaciones, la composición y el fármaco concomitante se administran a un individuo de manera simultánea. En otras realizaciones, la composición y el fármaco concomitante se administran a intervalos de tiempo escalonados.

15 En algunas realizaciones, el cáncer o la célula cancerosa ha perdido sensibilidad a un agente quimioterapéutico, a un agente anticancerígeno o a radioterapia. En otras realizaciones, la combinación de una composición que comprende un compuesto de fórmula II, ciclodextrina y un agente quimioterapéutico, un agente anticancerígeno o radioterapia produce mejores efectos. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento quimiosensibilizan las células cancerosas, en las que las composiciones disminuyen la cantidad de agente anticancerígeno que se requiere para destruir la célula cancerosa. En otras realizaciones, las composiciones  
20 descritas en el presente documento quimiosensibilizan las células cancerosas, en las que las composiciones transforman las células cancerosas de un estado de quimiorresistencia a quimiosensibilidad. En otras realizaciones o en realizaciones adicionales, las composiciones descritas en el presente documento radiosensibilizan las células cancerosas, en las que las composiciones reducen la cantidad de irradiación gamma que se requiere para destruir la célula cancerosa. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento radiosensibilizan  
25 las células cancerosas, en las que las composiciones transforman las células cancerosas de un estado de quimiorresistencia a quimiosensibilidad.

30 En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama metastásico HER2 negativo, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de riñón, cáncer de hígado, leucemia, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como no pequeñas), cáncer de pulmón escamoso de células no pequeñas, cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas, melanoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de testículos, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, sarcoma (incluyendo el osteosarcoma), cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer  
35 de pulmón, melanoma, mieloma, neuroblastoma, glioblastoma y cánceres de cerebro. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona, a modo de ejemplo no limitante, de entre cáncer de mama, de próstata, de ovario, de páncreas o de cuello uterino en humanos. En ciertas realizaciones específicas, el cáncer es cáncer de mama o cáncer de ovario en humanos.

- 40 En varios aspectos, cualquier procedimiento descrito en el presente documento comprende la administración de cualquier composición descrita en el mismo a la célula cancerosa o al individuo.

#### Kits

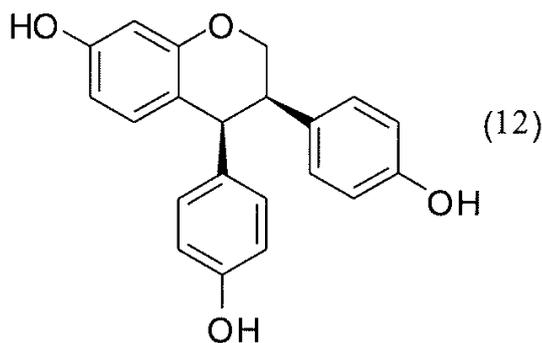
45 En varias realizaciones, cualquier composición descrita en el presente documento se mantiene bajo atmósfera inerte y se transfiere a recipientes adecuados, por ejemplo, mediante un sistema canular también bajo la atmósfera inerte. Cuando se requieran, disolventes que no sean agua y otros reactivos pueden seleccionarse de entre los reactivos y disolventes de grado médico bien conocidos en la técnica. Las formulaciones intravenosas de acuerdo con la invención pueden ser envasadas en recipientes. Se pueden seleccionar recipientes que estén compuestos de material. Se pueden utilizar recipientes de vidrio, aunque se prefiere utilizar recipientes de plástico, por ejemplo,  
50 bolsas de infusión de plástico. En una realización, se proporciona una forma de dosificación única adecuada para la administración intravenosa que comprende una cantidad eficaz del compuesto isoflavonoide y una ciclodextrina, tal como, por ejemplo, SBE7- $\beta$ -CD, y, de manera opcional, otros excipientes comúnmente utilizados en composiciones farmacéuticas tales como, por ejemplo, los descritos anteriormente.

55 En algunas realizaciones, se proporciona una formulación líquida de la composición en un kit.

#### **Ejemplos**

- 60 ***Ejemplo 1. Composición intravenosa del compuesto d-4 (d-cis-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)croman-7-ol) (no reivindicado)***

El compuesto 12/d-4 es el siguiente:



El compuesto *d-4* se disuelve en una solución al 8 % de Captisol® en agua, a una velocidad de 10 mg/ml, muy por debajo de su límite de solubilidad de 27,9 mg/ml a 25 °C (20 % de Captisol®). La formulación se lleva a cabo en condiciones asépticas. La esterilidad se logra mediante filtración terminal a través de un filtro de 0,22 micras.

**Ejemplo 2: composición intravenosa del compuesto 12/compuesto *d-4* (*d-cis-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)croman-7-ol*) (no reivindicado)**

Una formulación a modo de ejemplo de acuerdo con la invención se prepara según el siguiente procedimiento general. SBE7-β-CD se disuelve en agua para formar una solución que contiene aproximadamente 30 % p/v de ciclodextrina. El compuesto 12 se añade a la solución que contiene SBE7-β-CD hasta que se alcanza una concentración de aproximadamente 35 mg/ml del compuesto 12. Una formulación evaluada en estudios clínicos en animales y humanos y que comprende los siguientes componentes en las cantidades indicadas se prepara tal como se indicó anteriormente. El pH de la solución no se ajusta y no se incluyen antioxidantes ni conservantes.

**Ejemplo 3: composición intravenosa del compuesto 12/compuesto *d-4* (*d-cis-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)croman-7-ol*) (no reivindicado)**

SBE7-β-CD se disuelve en agua para formar una solución que contiene aproximadamente 30 % p/v de SBE7-β-CD. Se añade etilendiaminotetraacetato de disodio a la solución de SBE7-β-CD al 0,01 % p/v y se disuelve. El compuesto 12 se añade a la solución que contiene SBE7-β-CD con agitación hasta que se alcanza una concentración de aproximadamente 35 mg/ml del compuesto 12. El pH se ajusta a 7-8,5 con hidróxido de sodio. La solución se purga con gas nitrógeno y luego se filtra a través de un filtro de tamaño de poro de 0,22 micras antes de su administración.

**Ejemplo 4: composición intravenosa del compuesto 12/compuesto *d-4* (*d-cis-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)croman-7-ol*) (no reivindicado)**

SBE7-β-CD se disuelve en agua para formar una solución que contiene aproximadamente 30 % p/v de SBE7-β-CD. A continuación, el compuesto 12 se añade a la solución que contiene SBE7-β-CD con agitación hasta que se alcanza una concentración de aproximadamente 35 mg/ml del compuesto 12. La solución se purga con gas nitrógeno y luego se filtra a través de un filtro de tamaño de poro de 0,22 micras. La solución se liofiliza para generar una formulación sólida. Antes de su uso como solución, se añade suficiente agua isotónica estéril para su inyección a la formulación sólida con el fin de generar una solución final que contenga 35 mg/ml del compuesto 12.

**Ejemplo 5: tratamiento para el cáncer de mama con el compuesto 12 (no reivindicado)**

Ensayo clínico en humanos de la seguridad y/o eficacia de los isoflavonoides para la terapia contra el cáncer de mama

Objetivo: comparar la seguridad y la farmacocinética de la composición administrada que comprende el compuesto 12 y la ciclodextrina.

Diseño del estudio: este estudio será un estudio de fase I de etiqueta abierta, de escala de dosis aleatorizada, unicéntrico, seguido de un estudio de fase II en pacientes con cáncer de mama. Los pacientes no deben haber estado expuestos al compuesto 12 antes de la incorporación al estudio. Los pacientes no deben haber recibido tratamiento contra el cáncer dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del ensayo. Los tratamientos incluyen el uso de quimioterapia, factores de crecimiento hematopoyéticos y terapia biológica tal como los anticuerpos monoclonales. Los pacientes deben haberse recuperado de todas las toxicidades (hasta grado 0 o 1) asociadas con el tratamiento anterior. Se evalúa la seguridad de todos los sujetos y se recogen todas las muestras de sangre para su análisis farmacocinético según lo programado. Todos los estudios se realizan con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento del paciente.

Fase I: los pacientes reciben el compuesto 12 por vía intravenosa en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Las

dosis del compuesto 12 pueden mantenerse o modificarse para determinar la toxicidad basándose en las evaluaciones tal como se indica a continuación. El tratamiento se repite cada 28 días en ausencia de toxicidad inaceptable. Cohortes de 3-6 pacientes reciben dosis crecientes del compuesto 12 hasta que se determina la dosis máxima tolerada (MTD) para el compuesto 12. La MTD se define como la dosis que precede a aquella en la que 2 de 3 o 2 de 6 pacientes experimentan toxicidad limitante de la dosis. Las toxicidades limitantes de la dosis se determinan de acuerdo con las definiciones y los estándares establecidos por el *National Cancer Institute* (Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, NCI por sus siglas en inglés) en la versión 3.0 (9 de agosto de 2006) de los *Common Terminology for Adverse Events* (Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos, CTCAE por sus siglas en inglés).

Fase II: los pacientes reciben el compuesto 12 como en la fase I en la MTD determinada en la fase I. El tratamiento se repite cada 4 semanas durante 2-6 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable. Después de completar 2 cursos de terapia de estudio, los pacientes que logran una respuesta completa o parcial pueden recibir 4 cursos adicionales. Los pacientes que mantienen la enfermedad estable durante más de 2 meses después de completar 6 cursos de terapia de estudio pueden recibir 6 cursos adicionales en el momento de la progresión de la enfermedad, siempre que cumplan con los criterios de elegibilidad originales.

Extracción de muestras de sangre. Se extrae sangre en serie mediante punción venosa directa antes y después de la administración del compuesto 12. Se obtienen muestras de sangre venosa (5 ml) para la determinación de las concentraciones séricas aproximadamente 10 minutos antes de la dosificación y aproximadamente en los siguientes intervalos de tiempo después de la dosificación: días 1, 8 y 15. Cada muestra de suero se divide en dos alícuotas. Todas las muestras de suero se almacenan a -20 °C. Las muestras de suero se envían en hielo seco.

Farmacocinética: los pacientes se someten a recogida de muestras de plasma/suero para la evaluación farmacocinética antes del inicio del tratamiento y en los días 1, 8 y 15. Los parámetros farmacocinéticos se calculan mediante procedimientos independientes del modelo en un sistema informático VAX 8600 de Digital Equipment Corporation utilizando la última versión del software BIOAVL. Se determinan los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración sérica máxima ( $C_{max}$ ); intervalo de tiempo hasta la concentración sérica máxima ( $t_{max}$ ); área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) desde el momento cero hasta el último momento de extracción de muestras de sangre ( $AUC_{0-72}$ ) calculado con el uso de la regla trapezoidal lineal; y semivida de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ), calculada a partir de la constante de velocidad de eliminación. La constante de velocidad de eliminación se estima mediante regresión lineal de puntos de datos consecutivos en la región lineal terminal de la gráfica de concentración-tiempo log-lineal. Para cada tratamiento, se calcula la desviación estándar (SD) media y el coeficiente de variación (CV) de los parámetros farmacocinéticos. Se calcula la relación de las medias de los parámetros (formulación conservada/formulación no conservada).

Respuesta del paciente a la terapia de combinación: la respuesta del paciente se evalúa mediante imágenes con rayos X, tomografías computarizadas y resonancia magnética y las imágenes se realizan antes del inicio del estudio y al final del primer ciclo, realizándose imágenes adicionales cada cuatro semanas o al final de los ciclos subsiguientes. Las modalidades de toma de imágenes se seleccionan basándose en el tipo de cáncer y la viabilidad/disponibilidad y se utiliza la misma modalidad de toma de imágenes para tipos de cáncer similares, así como durante todo el curso de estudio de cada paciente. Las velocidades de respuesta se determinan utilizando los criterios RECIST. (Therasse y col., J. Natl. Cancer Inst. 2 de febrero de 2000; 92(3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>). Los pacientes también se someten a biopsia de cáncer/tumor para evaluar los cambios en el fenotipo de células cancerosas progenitoras y el crecimiento clonogénico mediante citometría de flujo, transferencia Western e IHC y para determinar cambios en la citogenética mediante FISH. Después de completar el tratamiento del estudio, se lleva a cabo un seguimiento periódico de los pacientes durante 4 semanas.

#### **Ejemplo 6: tratamiento para el cáncer de ovario con el compuesto 12 (no reivindicado)**

Ensayo clínico en humanos de la seguridad y/o eficacia de los isoflavonoides para la terapia contra el cáncer de ovario

Objetivo: comparar la seguridad y la farmacocinética de la composición administrada que comprende el compuesto 12 y la ciclodextrina.

Diseño del estudio: este estudio será un estudio de fase I de etiqueta abierta, de escala de dosis aleatorizada, unicéntrico, seguido de un estudio de fase II en pacientes con cáncer de ovario. Los pacientes no deben haber estado expuestos al compuesto 12 antes de la incorporación al estudio. Los pacientes no deben haber recibido tratamiento contra el cáncer dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del ensayo. Los tratamientos incluyen el uso de quimioterapia, factores de crecimiento hematopoyéticos y terapia biológica tal como los anticuerpos monoclonales. Los pacientes deben haberse recuperado de todas las toxicidades (hasta grado 0 o 1) asociadas con el tratamiento anterior. Se evalúa la seguridad de todos los sujetos y se recogen todas las muestras de sangre para su análisis farmacocinético según lo programado. Todos los estudios se realizan con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento del paciente.

Fase I: los pacientes reciben el compuesto 12 por vía intravenosa en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Las dosis del compuesto 12 pueden mantenerse o modificarse para determinar la toxicidad basándose en las evaluaciones tal como se indica a continuación. El tratamiento se repite cada 28 días en ausencia de toxicidad inaceptable. Cohortes de 3-6 pacientes reciben dosis crecientes del compuesto 12 hasta que se determina la dosis máxima tolerada (MTD) para el compuesto 12. La MTD se define como la dosis que precede a aquella en la que 2 de 3 o 2 de 6 pacientes experimentan toxicidad limitante de la dosis. Las toxicidades limitantes de la dosis se determinan de acuerdo con las definiciones y los estándares establecidos por el *National Cancer Institute* (NCI) en la versión 3.0 (9 de agosto de 2006) de los *Common Terminology for Adverse Events* (CTCAE).

Fase II: los pacientes reciben el compuesto 12 como en la fase I en la MTD determinada en la fase I. El tratamiento se repite cada 4 semanas durante 2-6 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable. Después de completar 2 cursos de terapia de estudio, los pacientes que logran una respuesta completa o parcial pueden recibir 4 cursos adicionales. Los pacientes que mantienen la enfermedad estable durante más de 2 meses después de completar 6 cursos de terapia de estudio pueden recibir 6 cursos adicionales en el momento de la progresión de la enfermedad, siempre que cumplan con los criterios de elegibilidad originales.

Extracción de muestras de sangre. Se extrae sangre en serie mediante punción venosa directa antes y después de la administración del compuesto 12. Se obtienen muestras de sangre venosa (5 ml) para la determinación de las concentraciones séricas aproximadamente 10 minutos antes de la dosificación y aproximadamente en los siguientes intervalos de tiempo después de la dosificación: días 1, 8 y 15. Cada muestra de suero se divide en dos alícuotas. Todas las muestras de suero se almacenan a -20 °C. Las muestras de suero se envían en hielo seco.

Farmacocinética: los pacientes se someten a recogida de muestras de plasma/suero para la evaluación farmacocinética antes del inicio del tratamiento y en los días 1, 8 y 15. Los parámetros farmacocinéticos se calculan mediante procedimientos independientes del modelo en un sistema informático VAX 8600 de Digital Equipment Corporation utilizando la última versión del software BIOAVL. Se determinan los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración sérica máxima ( $C_{max}$ ); intervalo de tiempo hasta la concentración sérica máxima ( $t_{max}$ ); área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) desde el momento cero hasta el último momento de extracción de muestras de sangre ( $AUC_{0-72}$ ) calculado con el uso de la regla trapezoidal lineal; y semivida de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ), calculada a partir de la constante de velocidad de eliminación. La constante de velocidad de eliminación se estima mediante regresión lineal de puntos de datos consecutivos en la región lineal terminal de la gráfica de concentración-tiempo log-lineal. Para cada tratamiento, se calcula la desviación estándar (SD) media y el coeficiente de variación (CV) de los parámetros farmacocinéticos. Se calcula la relación de las medias de los parámetros (formulación conservada/formulación no conservada).

Respuesta del paciente a la terapia de combinación: la respuesta del paciente se evalúa mediante imágenes con rayos X, tomografías computarizadas y resonancia magnética y las imágenes se realizan antes del inicio del estudio y al final del primer ciclo, realizándose imágenes adicionales cada cuatro semanas o al final de los ciclos subsiguientes. Las modalidades de toma de imágenes se seleccionan basándose en el tipo de cáncer y la viabilidad/disponibilidad y se utiliza la misma modalidad de toma de imágenes para tipos de cáncer similares, así como durante todo el curso de estudio de cada paciente. Las velocidades de respuesta se determinan utilizando los criterios RECIST. (Therasse y col., J. Natl. Cancer Inst. 2 de febrero de 2000; 92(3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>). Los pacientes también se someten a biopsia de cáncer/tumor para evaluar los cambios en el fenotipo de células cancerosas progenitoras y el crecimiento clonogénico mediante citometría de flujo, transferencia Western e IHC y para determinar cambios en la citogenética mediante FISH. Después de completar el tratamiento del estudio, se lleva a cabo un seguimiento periódico de los pacientes durante 4 semanas.

#### **Ejemplo 7: composición intravenosa**

Una formulación a modo de ejemplo de acuerdo con la invención se prepara según el siguiente procedimiento general. SBE7- $\beta$ -CD se disuelve en agua para formar una solución que contiene aproximadamente 30 % p/v de ciclodextrina. Se añade uno cualquiera de los compuestos 6, 14 y 22 a la solución que contiene SBE7- $\beta$ -CD hasta que se alcanza una concentración de aproximadamente 35 mg/ml del compuesto. Una formulación evaluada en estudios clínicos en animales y humanos y que comprende los siguientes componentes en las cantidades indicadas se prepara tal como se indicó anteriormente. El pH de la solución no se ajusta y no se incluyen antioxidantes ni conservantes.

#### **Ejemplo 8: composición intravenosa**

SBE7- $\beta$ -CD se disuelve en agua para formar una solución que contiene aproximadamente el 30 % p/v de SBE7- $\beta$ -CD. Se añade etilendiaminotetraacetato de disodio a la solución de SBE7- $\beta$ -CD al 0,01 % p/v y se disuelve. A continuación, se añade uno cualquiera de los compuestos 6, 14 y 22 a la solución que contiene SBE7- $\beta$ -CD con agitación hasta que se alcanza una concentración de aproximadamente 35 mg/ml del compuesto. El pH se ajusta a 7-8,5 con hidróxido de sodio. La solución se purga con gas nitrógeno y luego se filtra a través de un filtro de tamaño

de poro de 0,22 micras antes de su administración.

**Ejemplo 9: composición intravenosa**

5 SBE7- $\beta$ -CD se disuelve en agua para formar una solución que contiene aproximadamente 30 % p/v de SBE7- $\beta$ -CD. A continuación, se añade uno cualquiera de los compuestos 6, 14 y 22 a la solución que contiene SBE7- $\beta$ -CD con agitación hasta que se alcanza una concentración de aproximadamente 35 mg/ml del compuesto. La solución se purga con gas nitrógeno y luego se filtra a través de un filtro de poro de 0,22 micras. La solución se liofiliza para generar una formulación sólida. Antes de su uso como solución, se añade suficiente agua isotónica estéril para su  
10 inyección a la formulación sólida con el fin de generar una solución final que contenga 35 mg/ml del compuesto.

**Ejemplo 10: tratamiento para el cáncer de mama**

15 Ensayo clínico en humanos de la seguridad y/o eficacia de los isoflavonoides para la terapia contra el cáncer de mama

Objetivo: comparar la seguridad y la farmacocinética de la composición administrada que comprende uno cualquiera de los compuestos 6, 14 y 22 y la ciclodextrina.

20 Diseño del estudio: este estudio será un estudio de fase I de etiqueta abierta, de escala de dosis aleatorizada, unicéntrico, seguido de un estudio de fase II en pacientes con cáncer de mama. Los pacientes no deben haber estado expuestos al compuesto antes de la incorporación al estudio. Los pacientes no deben haber recibido tratamiento contra el cáncer dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del ensayo. Los tratamientos incluyen el uso de quimioterapia, factores de crecimiento hematopoyéticos y terapia biológica tal como los anticuerpos  
25 monoclonales. Los pacientes deben haberse recuperado de todas las toxicidades (hasta grado 0 o 1) asociadas con el tratamiento anterior. Se evalúa la seguridad de todos los sujetos y se recogen todas las muestras de sangre para su análisis farmacocinético según lo programado. Todos los estudios se realizan con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento del paciente.

30 Fase I: los pacientes reciben uno cualquiera de los compuestos 6, 14 y 22 por vía intravenosa en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Las dosis del compuesto pueden mantenerse o modificarse para determinar la toxicidad basándose en las evaluaciones tal como se indica a continuación. El tratamiento se repite cada 28 días en ausencia de toxicidad inaceptable. Cohortes de 3-6 pacientes reciben dosis crecientes del compuesto hasta que se determina la dosis máxima tolerada (MTD) para el compuesto. La MTD se define como la dosis que precede a aquella en la  
35 que 2 de 3 o 2 de 6 pacientes experimentan toxicidad limitante de la dosis. Las toxicidades limitantes de la dosis se determinan de acuerdo con las definiciones y los estándares establecidos por el *National Cancer Institute* (NCI) en la versión 3.0 (9 de agosto de 2006) de los *Common Terminology for Adverse Events* (CTCAE).

40 Fase II: los pacientes reciben uno cualquiera de los compuestos 6, 14 y 22 como en la fase I en la MTD determinada en la fase I. El tratamiento se repite cada 4 semanas durante 2-6 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable. Después de completar 2 cursos de terapia de estudio, los pacientes que logran una respuesta completa o parcial pueden recibir 4 cursos adicionales. Los pacientes que mantienen la enfermedad estable durante más de 2 meses después de completar 6 cursos de terapia de estudio pueden recibir 6 cursos  
45 adicionales en el momento de la progresión de la enfermedad, siempre que cumplan con los criterios de elegibilidad originales.

Extracción de muestras de sangre. Se extrae sangre en serie mediante punción venosa directa antes y después de la administración del compuesto. Se obtienen muestras de sangre venosa (5 ml) para la determinación de las concentraciones séricas aproximadamente 10 minutos antes de la dosificación y aproximadamente en los siguientes  
50 intervalos de tiempo después de la dosificación: días 1, 8 y 15. Cada muestra de suero se divide en dos alícuotas. Todas las muestras de suero se almacenan a -20 °C. Las muestras de suero se envían en hielo seco.

Farmacocinética: los pacientes se someten a recogida de muestras de plasma/suero para la evaluación farmacocinética antes del inicio del tratamiento y en los días 1, 8 y 15. Los parámetros farmacocinéticos se calculan mediante procedimientos independientes del modelo en un sistema informático VAX 8600 de Digital Equipment Corporation utilizando la última versión del software BIOAVL. Se determinan los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración sérica máxima ( $C_{max}$ ); intervalo de tiempo hasta la concentración sérica máxima ( $t_{max}$ ); área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) desde el momento cero hasta el último momento de extracción de muestras de sangre (AUC<sub>0-72</sub>) calculado con el uso de la regla trapezoidal lineal; y semivida de  
60 eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ), calculada a partir de la constante de velocidad de eliminación. La constante de velocidad de eliminación se estima mediante regresión lineal de puntos de datos consecutivos en la región lineal terminal de la gráfica de concentración-tiempo log-lineal. Para cada tratamiento, se calcula la desviación estándar (SD) media y el coeficiente de variación (CV) de los parámetros farmacocinéticos. Se calcula la relación de las medias de los parámetros (formulación conservada/formulación no conservada).

65 Respuesta del paciente a la terapia de combinación: la respuesta del paciente se evalúa mediante imágenes con

rayos X, tomografías computarizadas y resonancia magnética y las imágenes se realizan antes del inicio del estudio y al final del primer ciclo, realizándose imágenes adicionales cada cuatro semanas o al final de los ciclos subsiguientes. Las modalidades de toma de imágenes se seleccionan basándose en el tipo de cáncer y la viabilidad/disponibilidad y se utiliza la misma modalidad de toma de imágenes para tipos de cáncer similares, así como durante todo el curso de estudio de cada paciente. Las velocidades de respuesta se determinan utilizando los criterios RECIST. (Therasse y col., J. Natl. Cancer Inst. 2 de febrero de 2000; 92(3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>). Los pacientes también se someten a biopsia de cáncer/tumor para evaluar los cambios en el fenotipo de células cancerosas progenitoras y el crecimiento clonogénico mediante citometría de flujo, transferencia Western e IHC y para determinar cambios en la citogenética mediante FISH. Después de completar el tratamiento del estudio, se lleva a cabo un seguimiento periódico de los pacientes durante 4 semanas.

#### **Ejemplo 11: tratamiento para el cáncer de ovario**

Ensayo clínico en humanos de la seguridad y/o eficacia de los isoflavonoides para la terapia contra el cáncer de ovario

Objetivo: comparar la seguridad y la farmacocinética de la composición administrada que comprende cualquiera de los compuestos 6, 14 y 22 y la ciclodextrina.

Diseño del estudio: este estudio será un estudio de fase I de etiqueta abierta, de escala de dosis aleatorizada, unicéntrico, seguido de un estudio de fase II en pacientes con cáncer de ovario. Los pacientes no deben haber estado expuestos al compuesto antes de la incorporación al estudio. Los pacientes no deben haber recibido tratamiento contra el cáncer dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del ensayo. Los tratamientos incluyen el uso de quimioterapia, factores de crecimiento hematopoyéticos y terapia biológica tal como los anticuerpos monoclonales. Los pacientes deben haberse recuperado de todas las toxicidades (hasta grado 0 o 1) asociadas con el tratamiento anterior. Se evalúa la seguridad de todos los sujetos y se recogen todas las muestras de sangre para su análisis farmacocinético según lo programado. Todos los estudios se realizan con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento del paciente.

Fase I: los pacientes reciben uno cualquiera de los compuestos 6, 14 y 22 por vía intravenosa en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Las dosis del compuesto pueden mantenerse o modificarse para determinar la toxicidad basándose en las evaluaciones tal como se indica a continuación. El tratamiento se repite cada 28 días en ausencia de toxicidad inaceptable. Cohortes de 3-6 pacientes reciben dosis crecientes del compuesto hasta que se determina la dosis máxima tolerada (MTD) para el compuesto. La MTD se define como la dosis que precede a aquella en la que 2 de 3 o 2 de 6 pacientes experimentan toxicidad limitante de la dosis. Las toxicidades limitantes de la dosis se determinan de acuerdo con las definiciones y los estándares establecidos por el *National Cancer Institute* (NCI) en la versión 3.0 (9 de agosto de 2006) de los *Common Terminology for Adverse Events* (CTCAE).

Fase II: los pacientes reciben uno cualquiera de los compuestos 6, 14 y 22 como en la fase I en la DMT determinada en la fase I. El tratamiento se repite cada 4 semanas durante 2-6 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable. Después de completar 2 cursos de terapia de estudio, los pacientes que logran una respuesta completa o parcial pueden recibir 4 cursos adicionales. Los pacientes que mantienen la enfermedad estable durante más de 2 meses después de completar 6 cursos de terapia de estudio pueden recibir 6 cursos adicionales en el momento de la progresión de la enfermedad, siempre que cumplan con los criterios de elegibilidad originales.

Extracción de muestras de sangre. Se extrae sangre en serie mediante punción venosa directa antes y después de la administración del compuesto. Se obtienen muestras de sangre venosa (5 ml) para la determinación de las concentraciones séricas aproximadamente 10 minutos antes de la dosificación y aproximadamente en los siguientes intervalos de tiempo después de la dosificación: días 1, 8 y 15. Cada muestra de suero se divide en dos alícuotas. Todas las muestras de suero se almacenan a -20 °C. Las muestras de suero se envían en hielo seco.

Farmacocinética: los pacientes se someten a recogida de muestras de plasma/suero para la evaluación farmacocinética antes del inicio del tratamiento y en los días 1, 8 y 15. Los parámetros farmacocinéticos se calculan mediante procedimientos independientes del modelo en un sistema informático VAX 8600 de Digital Equipment Corporation utilizando la última versión del software BIOAVL. Se determinan los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración sérica máxima ( $C_{max}$ ); intervalo de tiempo hasta la concentración sérica máxima ( $t_{max}$ ); área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) desde el momento cero hasta el último momento de extracción de muestras de sangre ( $AUC_{0-72}$ ) calculado con el uso de la regla trapezoidal lineal; y semivida de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ), calculada a partir de la constante de velocidad de eliminación. La constante de velocidad de eliminación se estima mediante regresión lineal de puntos de datos consecutivos en la región lineal terminal de la gráfica de concentración-tiempo log-lineal. Para cada tratamiento, se calcula la desviación estándar (SD) media y el coeficiente de variación (CV) de los parámetros farmacocinéticos. Se calcula la relación de las medias de los parámetros (formulación conservada/formulación no conservada).

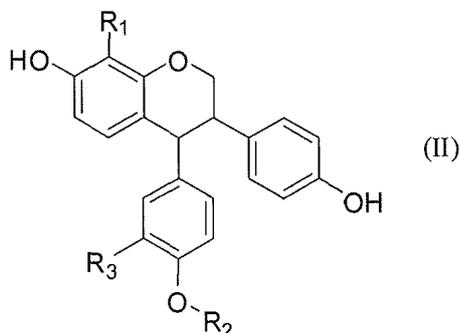
5 Respuesta del paciente a la terapia de combinación: la respuesta del paciente se evalúa mediante imágenes con rayos X, tomografías computarizadas y resonancia magnética y las imágenes se realizan antes del inicio del estudio y al final del primer ciclo, realizándose imágenes adicionales cada cuatro semanas o al final de los ciclos subsiguientes. Las modalidades de toma imágenes se seleccionan basándose en el tipo de cáncer y viabilidad/disponibilidad y se utiliza la misma modalidad de toma de imágenes para tipos de cáncer similares, así como durante todo el curso de estudio de cada paciente. Las velocidades de respuesta se determinan utilizando los criterios RECIST. (Therasse y col., J. Natl. Cancer Inst. 2 de febrero de 2000; 92(3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>). Los pacientes también se someten a biopsia de

10 cáncer/tumor para evaluar los cambios en el fenotipo de células cancerosas progenitoras y el crecimiento clonogénico mediante citometría de flujo, transferencia Western e IHC y para determinar cambios en la citogenética mediante FISH. Después de completar el tratamiento del estudio, se lleva a cabo un seguimiento periódico de los pacientes durante 4 semanas.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende:

5 i) un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



10 en la que:

R<sub>1</sub> es metilo;  
R<sub>2</sub> es hidrógeno; y  
R<sub>3</sub> es hidrógeno,

15 en la que los sustituyentes arilo en el anillo heterocíclico están en configuración cis en relación unos con otros; y  
ii) una ciclodextrina.

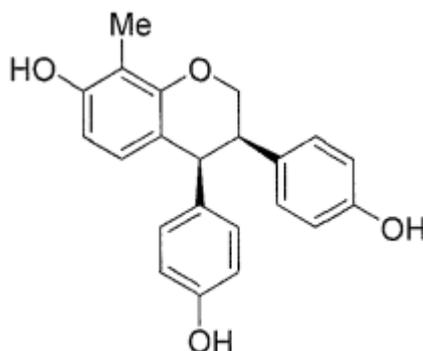
20 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en derivados de SAE-CD, SBE- $\alpha$ -CD, SBE- $\beta$ -CD, SBE1- $\beta$ -CD, SBE4- $\beta$ -CD, SBE7- $\beta$ -CD, SBE- $\gamma$ -CD, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, 2-HP- $\beta$ -CD, hidroxietil- $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina, hidroxietil- $\gamma$ -ciclodextrina, dihidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, glucosil- $\alpha$ -ciclodextrina, glucosil- $\beta$ -ciclodextrina, diglucosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltosil- $\alpha$ -ciclodextrina, maltosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltosil- $\gamma$ -ciclodextrina, maltotriosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltotriosil- $\gamma$ -ciclodextrina, dimaltosil- $\beta$ -ciclodextrina, metil- $\beta$ -ciclodextrina y derivados y/o combinaciones de los mismos.

25 3. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que la ciclodextrina es SBE7- $\beta$ -CD.

30 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la composición comprende aproximadamente del 0,5 a 50 %, aproximadamente del 2 al 48 %, aproximadamente del 5 al 45 %, aproximadamente del 10 al 43 %, aproximadamente del 15 al 40 %, aproximadamente del 22 al 37 %, aproximadamente del 25 al 35 %, o aproximadamente del 28 al 32 % p/v de SBE7- $\beta$ -CD.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la composición comprende aproximadamente el 30 % (p/v) de SBE7- $\beta$ -ciclodextrina.

35 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (II) es *d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)-8-metilcroman-7-ol:



40 7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la composición comprende un compuesto de fórmula (II) en una cantidad de aproximadamente 0,2-50 mg/ml.

8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la composición comprende, además, un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en cisplatino, carboplatino, paclitaxel, gemcitabina o doxorubicina.
- 5 9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento del cáncer en un individuo que necesita terapia contra el cáncer.
- 10 10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en el aumento, la inducción o el restablecimiento de la sensibilidad de una célula cancerosa a un agente quimioterapéutico, a un agente anticancerígeno o a radioterapia.
- 15 11. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, en donde dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de tiroides y cánceres de cerebro.
12. Kit que comprende una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y una bolsa de infusión de plástico sellable.