

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 340**

51 Int. Cl.:

A61K 33/243	(2009.01)	A61K 45/06	(2006.01)
A61K 33/24	(2009.01)		
A61K 31/555	(2006.01)		
A61K 31/192	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 35/04	(2006.01)		
A61K 31/282	(2006.01)		
A61K 31/475	(2006.01)		
A61K 47/12	(2006.01)		
A61K 47/14	(2007.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.09.2013 PCT/US2013/059841**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14046983**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2013 E 13838639 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 2897620**

54 Título: **Método de tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

21.09.2012 US 201261703890 P
28.09.2012 US 201261707733 P
13.03.2013 US 201361779509 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2021

73 Titular/es:

INTENSITY THERAPEUTICS, INC (100.0%)
43 Ledge Wood Road
Redding, CT 06896, US

72 Inventor/es:

BENDER, LEWIS

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 813 340 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

Método de tratamiento del cáncer

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a novedosos métodos para tratar el cáncer. Los métodos implican el tratamiento de un carcinoma o sarcoma usando una estrategia de coadministración que combina la distribución local de un agente terapéutico y un agente mejorador de la penetración intracelular, opcionalmente en combinación con al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, administración local o sistémica de un agente inmunoterapéutico). Los métodos de la invención reducen el crecimiento, encogen y/o erradican un tumor diana, así como las células cancerosas que han hecho metástasis a otras partes del cuerpo.

10 The present invention relates to novel methods for treating cancer. The methods involve treating a carcinoma or sarcoma using a coadministration strategy that combines local codelivery of a therapeutic agent and an intracellular penetration enhancing agent, optionally in combination with at least one additional therapeutic agent (e.g., local or systemic administration of an immunotherapeutic agent). The methods of the invention reduce the growth, shrink, and/or eradicate a target tumor, as well as those cancerous cells that have metastasized to other parts of the body.

2. Antecedentes

Actualmente se cree que las células cancerosas surgen de manera rutinaria en nuestros cuerpos, pero son destruidas continuamente por un sistema inmunológico saludable. Se cree que los tumores cancerosos se forman cuando el sistema inmunológico no logra destruir estas células enfermas formadas de forma rutinaria. La palabra "cáncer" se utiliza para describir una serie de enfermedades en las que existe una división incontrolada de células anormales. El cáncer puede surgir inicialmente en prácticamente cualquier tejido u órgano del cuerpo y se forma como resultado de una interacción compleja de factores genéticos innatos y factores ambientales, tales como la dieta o la exposición a radiación, toxinas y similares. A pesar de los avances en la medicina y la comprensión de la base molecular del cáncer, las causas exactas de cualquier tipo de cáncer son en gran parte desconocidas, especialmente en un individuo en particular. Dada esta falta de conocimiento, no es sorprendente que siga siendo muy difícil encontrar tratamientos efectivos contra el cáncer.

Encontrar tratamientos efectivos también es un desafío porque el cáncer a menudo desarrolla resistencia a diversas estrategias terapéuticas. Además, los medios eficaces para tratar el cáncer se convierten en un desafío aún mayor en vista de la capacidad de ciertos tipos de cánceres de propagarse desde su fuente primaria. Este proceso, llamado metástasis, permite que las células cancerosas se diseminen a otras partes vitales del cuerpo a través de los sistemas sanguíneo y linfático. Algunos expertos estiman que solo una célula en un millón puede sobrevivir el tiempo suficiente para ayudar a formar un tumor metastásico. Se cree que estas probabilidades son atribuibles a los desafíos que enfrentan las células que hicieron metástasis en el tejido de destino, incluido el alojamiento en el tejido de destino, la superación de las defensas inmunitarias locales y la adquisición de su propio suministro de sangre y nutrientes a través del proceso de angiogénesis. Sin embargo, la metástasis sigue siendo una razón clave por la que es difícil desarrollar tratamientos efectivos contra el cáncer.

Las terapias contra el cáncer existentes en la actualidad incluyen múltiples técnicas de ablación diferentes, tales como procedimientos quirúrgicos; métodos criogénicos o térmicos sobre el tejido, ultrasonido, radiofrecuencia y radiación; métodos químicos tales como productos farmacéuticos, agentes citotóxicos, anticuerpos monoclonales; o quimioinmovilización transarterial (TACE), y combinaciones de los mismos de acuerdo con regímenes específicos basados en el tipo y estadio específicos del cáncer en tratamiento. Sin embargo, estas terapias están asociadas con costos sustancialmente altos. Además, las opciones de tratamiento actuales son altamente invasivas, están asociadas con toxicidades significativas y dan como resultado una mala calidad de vida en general para los pacientes.

Las terapias estándar de atención contra el cáncer generalmente combinan la extirpación quirúrgica del tejido afectado con tratamientos de quimioterapia o radiación. Los enfoques estándar para administrar quimioterapéuticos son a través de la sangre, por ejemplo, administración sistémica, que se puede lograr por varias vías tales como administración intravenosa y/o gastrointestinal. Sin embargo, la toxicidad es un inconveniente importante asociado con los fármacos quimioterapéuticos administrados por vía sistémica. Los tratamientos quirúrgicos de atención estándar también introducen problemas, incluido el desplazamiento de células cancerosas a los sistemas sanguíneo y/o linfático, lo que da como resultado la oportunidad de que las células cancerosas hagan metástasis a otros sitios del cuerpo y provoquen la formación de tumores adicionales.

Cuando la cirugía no es posible, el tratamiento aceptado para el cáncer es usar radiación o quimioterapia. Pero las tasas de supervivencia para el cáncer inoperable son bajas en comparación con la tasa de supervivencia para los cánceres que se extirpan quirúrgicamente antes de la quimioterapia o la radiación.

55 La quimioterapia regional representa un avance reciente en el tratamiento quimioterapéutico del cáncer. Este enfoque implica administrar el agente quimioterapéutico directamente al tumor, por ejemplo, próximo, adyacente o

intratumoralmente, en oposición a la introducción del agente tóxico en el torrente sanguíneo. Un objetivo de la quimioterapia regional es minimizar los efectos secundarios tóxicos típicamente asociados con la administración de quimioterapia sistémica.

5 Sin embargo, en términos generales las metodologías quimioterapéuticas regionales no han sido satisfactorias. Un problema general con la quimioterapia - incluyendo una quimioterapia regional - es que las células cancerosas son altamente resistentes a la penetración por los agentes quimioterapéuticos. Por ejemplo, determinados compuestos de platino son incorporados en las células cancerosas por medio de un proceso de transporte activo usando la vía CTR1 (véase Holzer *et al.*, *Molecular Pharmacology* 70: 1390-1394 (2006)). Además, generalmente los agentes quimioterapéuticos son administrados por sangre, deben ser solubles en la sangre, lo cual las vuelve en general
10 solubles en agua. Los materiales solubles en agua, tales como los agentes quimioterapéuticos, no atraviesan eficazmente las membranas celulares lipídicas de manera pasiva y, por lo tanto, no es fácil su administración al espacio intracelular de las células cancerosas, en especial a concentraciones bajas. Además, una vez adentro, las células tumorales tienen mecanismos y diversos procesos que fueron diseñados para excretar los agentes quimioterapéuticos. Por ejemplo, las células tumorales se pueden librar de los agentes químicos usando glutatión y/o metalotioneínas complejantes y tienen mecanismos de reparación de ADN innatos para superar las quimioterapias.

Determinados tumores de cáncer se asemejan al tejido corporal y por consiguiente disminuye la capacidad por lo demás innata del sistema inmune para identificarlas y matarlas. Existen diversas tecnologías para combatir el cáncer (por ejemplo, vacunas contra el cáncer) que buscan estimular al sistema inmune contra las células cancerosas. Aunque un producto tal actualmente está aprobado para uso (PROVENGE® de Dendreon Corporation, que se usa contra el
20 cáncer de próstata), el éxito de las vacunas contra el cáncer ha sido limitado. Dado que las células tumorales derivan del individuo con cáncer, las células tumorales son muy similares a las células propias de la persona. La capacidad del sistema inmune para montar un ataque a la célula tumoral queda impedida porque la célula tumoral expresa unos pocos, si alguno, antígenos que son extrañas para dicho individuo. Además, un tumor puede comprender diferentes tipos de células. Cada tipo de célula tiene diferentes antígenos sobre la superficie celular, frustrando nuevamente un
25 ataque por parte del sistema inmune. Aún más, los tumores pueden secretar citoquinas que inhiben directamente la actividad inmune. Finalmente, dependiendo de la etapa de la enfermedad, el tumor puede estar demasiado avanzado (por ejemplo, voluminoso) como para que la vacuna sea efectiva. Estos, así como otros, factores, explican por qué a los tumores les pueden faltar cantidades suficientes de antígenos (o dianas) necesarios para estimular apropiadamente al sistema inmune.

30 Dicho esto, el caso es que en general si el cáncer se detecta tempranamente, los tratamientos estándar contra cáncer pueden ser muy eficaces. Sin embargo, aun cuando se obtienen los mejores resultados, dichos tratamientos son invasivos, tóxicos y dañinos para el cuerpo y mentalmente demandantes para el paciente. Si el cáncer se detecta en una etapa tardía, hay tratamientos que le ofrecen al paciente mucha esperanza de supervivencia a largo plazo.

35 Zancong Shen *et al.* *Pharma. Research*, 25: 7, págs. 1500-1510 (2008) describe el uso de mejoradores de la permeación, tales como DMSO, quitosano, policarbofilo o hialuronidasa para el tratamiento intravesicular del cáncer de vejiga con diversos agentes antitumorales.

Por lo tanto, persiste la necesidad en el arte de identificar y desarrollar nuevas estrategias para combatir el cáncer que sean más efectivas para el tratamiento de la enfermedad y que representen menores costes tanto para el individuo como para la sociedad en general.

40 Sumario de la invención

La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier asunto objeto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos. Además, cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia. La invención
45 proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente terapéutico y un agente mejorador de la permeación intracelular para uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto, en la que el agente terapéutico comprende un agente de platino, donde el agente mejorador de la permeación intracelular se selecciona de grupo formado por ácido 6-oxo-6 fenilhexanoico, ácido 8-ciclohexil-8-oxooctanoico, ácido N-(8-[2-hidroxi-benzoil]amino) octanoico y una sal funcionalmente efectiva del mismo, y en el que la composición es para uso
50 en administración intratumoral. El agente terapéutico y el agente mejorador de la penetración intracelular se administran en cantidades y/o en un régimen que da como resultado una reducción y/o destrucción sustancial del tumor. El régimen de administración exacto puede variar, incluido que los agentes pueden administrarse al mismo tiempo o de forma concomitante entre sí (por ejemplo, la misma inyección), o en momentos diferentes y en cualquier orden. Además, el régimen de administración puede implicar múltiples repeticiones o rondas de administración, en las
55 que los agentes se administran de la misma manera o de diferentes formas múltiples veces en un solo día o en días separados. La administración de dosis repetidas durante un período de tiempo definido a menudo se denomina ciclo de fármacos. El régimen de administración también puede implicar múltiples ciclos de fármacos y también puede variar según el tipo de tumor. Los efectos del tratamiento del agente terapéutico y del agente mejorador de la penetración intracelular se pueden potenciar acoplando su administración local con la administración de un agente inmunoestimulante, como una vacuna contra el cáncer o un agonista de células T, que se puede administrar antes, en
60

- o aproximadamente al mismo tiempo, o después de los agentes terapéuticos y de mejora de la penetración intracelular. En una realización, la composición para uso de acuerdo con la invención también se puede considerar como una metodología terapéutica de dos fases. En la primera fase, se coadministra localmente a un sujeto tanto un agente terapéutico como un agente mejorador de la penetración intracelular de acuerdo con un régimen de dosificación eficaz.
- 5 Por ejemplo, los agentes pueden administrarse al mismo tiempo, o aproximadamente al mismo tiempo, a una ubicación corporal que está dentro (intratumoral) del propio tumor. El agente mejorador de la penetración intracelular da como resultado sorprendente e inesperadamente un aumento sustancialmente alto de la permeabilidad al fármaco del agente terapéutico en las células tumorales. En la segunda fase, que puede superponerse, preceder o suceder a la
- 10 primera fase, se administra localmente al sujeto un agente inmunoestimulante, tal como una vacuna contra el cáncer, un agente estimulante de células CD4 o NKT o una combinación de agentes. Sin embargo, se encontró inesperadamente que el agente de penetración intracelular en combinación con ciertos agentes farmacológicos citotóxicos provoca una respuesta inmunitaria cuando se administra por vía intratumoral, incluso en ausencia de agentes estimulantes inmunitarios adicionales.
- La administración del agente de penetración intracelular aumenta la probabilidad de efectividad del agente terapéutico.
- 15 En realizaciones relacionadas, la administración del agente de penetración intracelular aumenta la probabilidad de efectividad del agente terapéutico en al menos un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95 %, 99% o más (o cualquier número entre ellos) en comparación con el tratamiento sin el agente de permeación intracelular.
- En realizaciones, el agente terapéutico y el agente mejorador de la permeación intracelular se administran a un sujeto (por ejemplo, un sujeto con un tumor) en una cantidad efectiva.
- 20 En realizaciones, el tumor es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el tumor ha hecho metástasis.
- En realizaciones, el tumor es un carcinoma o sarcoma. En realizaciones relacionadas, el tumor es un carcinoma o sarcoma de piel, hueso, músculo, mama, cavidad oral, colon, órgano, riñón, hígado, pulmón, vesícula biliar, páncreas, cerebro, esófago, vejiga, intestino grueso, intestino delgado, bazo, estómago, próstata, testículos, ovarios o útero. En determinadas realizaciones, el tumor es un carcinoma de páncreas, colon o hígado.
- 25 En realizaciones, el agente terapéutico se administra por vía intratumoral y/o el agente mejorador de la permeación intracelular se administra por vía intratumoral. En algunas realizaciones, el agente terapéutico se administra sistémicamente y el agente mejorador de la permeación intracelular se administra intratumoralmente.
- En cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición para uso de acuerdo con la invención puede reducir el crecimiento de uno o más tumores, encoger uno o más tumores o erradicar uno o más tumores. Por ejemplo, la masa tumoral no aumenta. En ciertas realizaciones, el tumor se encoge en un 10%, 25%, 50%, 75%, 85%, 90%, 95% o 99% o más (o cualquier número entre ellos) en comparación con su masa original.
- 30 En cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición para uso de acuerdo con la invención puede prevenir la metástasis tumoral.
- En cualquiera de las realizaciones anteriores, la cantidad efectiva del agente terapéutico se puede seleccionar basándose en el volumen y el tipo de tumor.
- 35 En cualquiera de las realizaciones anteriores, la cantidad efectiva del agente mejorador de la permeación intracelular y/o del fármaco puede seleccionarse basándose en el volumen y tipo de tumor.
- En realizaciones, el agente terapéutico se administra el primer día y luego se administra en uno o más días posteriores. En realizaciones relacionadas, el primer día y uno o más días posteriores están separados entre 1 día y
- 40 aproximadamente 3 semanas.
- En las realizaciones, el agente mejorador de la permeación intracelular se administra el primer día y se administra de forma repetida en uno o más días posteriores. En realizaciones relacionadas, el primer día y uno o más días posteriores están separados entre 1 día y aproximadamente 3 semanas. En otra realización, el agente mejorador de la permeación intracelular puede administrarse entre 3 y 5 días consecutivos o con un día de descanso dentro del período.
- 45 En determinadas realizaciones, el agente terapéutico y el agente mejorador de la permeación intracelular se coadministran el primer día y se administran adicionalmente en uno o más días posteriores. En realizaciones relacionadas, el primer día y uno o más días posteriores están separados entre 1 día y aproximadamente 3 semanas.
- En algunas realizaciones, el agente terapéutico y el agente mejorador de la permeación intracelular se administran conjuntamente en una relación de aproximadamente 1:2, 1:4, 1:10, 1:20, 1:25, 1:50, 1:100, o 1:200 (relación en peso de agente terapéutico: agente mejorador de la permeación intracelular).
- 50 En algunas realizaciones, el agente mejorador de la permeación intracelular se administra a una concentración de entre aproximadamente 0.5 mg por ml y aproximadamente 50 mg por ml. En todavía otras realizaciones, el agente mejorador de la permeación intracelular se administra a una concentración de entre aproximadamente 10 mg por ml y aproximadamente 30 mg por ml.

En determinadas realizaciones, el agente terapéutico y el agente mejorador de la permeación intracelular se administran simultáneamente en una única formulación o simultáneamente en formulaciones separadas. En otras realizaciones, el agente mejorador de la permeación intracelular se administra antes que el agente terapéutico.

En cualquiera de las realizaciones, el agente terapéutico comprende un agente anticanceroso de platino.

- 5 En algunas realizaciones, el agente contra el cáncer es un agente quimioterapéutico (por ejemplo, carboplatino, cisplatino u oxaliplatino).

El agente mejorador de la permeación intracelular es ácido 6-oxo-6-fenilhexanoico, ácido 8-ciclohexil-8-oxooctanoico, ácido N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico, una sal funcionalmente eficaz de cualquiera de los anteriores, o cualquier combinación de los mismos.

- 10 En ciertas realizaciones, el agente terapéutico es cisplatino u otro agente de platino (por ejemplo, satraplatino, pcioplatino, nedaplatino, triplatinato, carboplatino u oxaplatino), y en el que el agente mejorador de la permeación intracelular es ácido 6-oxo-6 fenilhexanoico, ácido N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico, una sal o derivado de cualquiera de los anteriores, o cualquier combinación de los mismos.

- 15 En cualquiera de las realizaciones anteriores, se pueden acoplar el agente terapéutico y el agente mejorador de la permeación intracelular.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, la administración del agente terapéutico, el agente mejorador de la permeación intracelular o el agente inmunoterapéutico se puede realizar con la ayuda de un sistema de imágenes (por ejemplo, tomografía computarizada de rayos X (TC), fluoroscopia, resonancia magnética (MRI), ultrasonido o tomografía por emisión de positrones (PET)/tomografía computarizada (CT)).

- 20 En cualquiera de las realizaciones anteriores, el sujeto puede ser un mamífero (por ejemplo, humano, perro, gato, caballo, vaca, oveja, cabra, cerdo, ratón, rata, cobaya o mono).

Estas y otras realizaciones se divulgan o son obvias a partir de y están comprendidas por la siguiente Descripción detallada.

Definiciones y uso de términos

- 25 La presente invención puede entenderse más fácilmente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada de la invención y los Ejemplos incluidos en ella. Antes de que se divulguen y describan los presentes métodos y técnicas, debe entenderse que esta invención no se limita a métodos analíticos o sintéticos específicos ya que, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir únicamente realizaciones particulares y no pretende ser limitante. A menos que se defina de otro modo, todos
30 los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Por "agente" o "agente terapéutico" se entiende cualquier compuesto químico de molécula pequeña, anticuerpo, molécula de ácido nucleico o polipéptido, o fragmentos del mismo.

- 35 Por "mejorar" se entiende disminuir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o progresión de una enfermedad o un síntoma de la misma.

- Por "análogo" se entiende una molécula que no es idéntica, pero que tiene características funcionales o estructurales análogas. Por ejemplo, un análogo de polipéptido retiene la actividad biológica de un polipéptido de origen natural correspondiente, mientras que tiene ciertas modificaciones bioquímicas que mejoran la función del análogo en relación con un polipéptido de origen natural. Tales modificaciones bioquímicas podrían aumentar la resistencia a la proteasa del análogo, la permeabilidad de la membrana o la vida media, sin alterar, por ejemplo, la unión del ligando. Un análogo
40 puede incluir un aminoácido no natural.

- Como se usa en este documento, "un ARN de interferencia" se refiere a cualquier secuencia de ARN de cadena doble o de cadena simple, capaz – bien sea directa o indirectamente (es decir, tras la conversión)- de inhibir o subregular la expresión génica mediante la interferencia del ARN. El ARN de interferencia incluye, pero no se limita a, ARN de interferencia pequeño ("ARNip") y ARN en horquilla pequeña ("ARNhc"). "Interferencia de ARN" se refiere a la degradación selectiva de un transcrito de ARN mensajero compatible con la secuencia.
45

- Como se usa en el presente documento, "un ARNhp" (ARN en horquilla pequeña) se refiere a una molécula de ARN que comprende una región antisentido, una porción de bucle y una región con sentido, en la que la región con sentido tiene nucleótidos complementarios que se emparejan con la región antisentido para formar un tallo doble. Después del procesamiento postranscripcional, el ARN en horquilla pequeña se convierte en un ARN de interferencia pequeño mediante un evento de escisión mediado por la enzima Dicer, que es un miembro de la familia de la ARNasa III.
50

Como se usa en este documento, "un ARNi" (ARN de interferencia) se refiere a un mecanismo de silenciamiento postranscripcional iniciado por pequeñas moléculas de ARN de cadena doble que suprimen la expresión de genes con homología de secuencia.

5 As used herein "an RNAi" (RNA interference) refers to a post-transcriptional silencing mechanism initiated by small double-stranded RNA molecules that suppress expression of genes with sequence homology.

Como se usa en el presente documento, "terapia antitumoral" se refiere a cualquier terapia para disminuir el crecimiento o la metástasis tumoral, que incluye cirugía, radiación y/o quimioterapia.

10 Como se usa en el presente documento, la muestra o sujeto "cambiado en comparación con un control" se entiende que tiene un nivel del indicador analítico o de diagnóstico o terapéutico que debe detectarse a un nivel que es estadísticamente diferente al de una muestra de un control normal, no tratado o muestra. Las muestras de control incluyen, por ejemplo, células en cultivo, uno o más animales de ensayo de laboratorio o uno o más sujetos humanos. Los métodos para seleccionar y analizar muestras de control están dentro de la capacidad de los expertos en la técnica. Una sustancia analítica puede ser una sustancia natural que se expresa o produce de forma característica por la célula u organismo (por ejemplo, anticuerpos, péptidos o partículas patógenas, y similares) o una sustancia producida por una construcción informadora (por ejemplo, B-galactosidasa o luciferasa). Dependiendo del método utilizado para la detección, la cantidad y la medición del cambio pueden variar. La determinación de la significación estadística está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica.

20 Como se usa en el presente documento, el término "coadministrar" o "coadministración" y similares se refiere al acto de administrar dos o más agentes (por ejemplo, un agente terapéutico con un mejorador de la penetración), compuestos, terapias o similares, al mismo tiempo o aproximadamente. El orden o secuencia de administración de los diferentes agentes, por ejemplo, quimioterapéuticos, agentes mejoradores de la permeación intracelular o agentes inmunoterapéuticos, puede variar y no se limita a ninguna secuencia particular. La coadministración también puede referirse a la situación en la que se administran dos o más agentes a diferentes regiones del cuerpo o mediante diferentes esquemas de administración, por ejemplo, cuando un primer agente se administra sistémicamente y un segundo agente se administra intratumoralmente, o cuando un primer agente se administra intratumoralmente y un segundo agente se administra sistémicamente en la sangre o proximalmente al tumor. La coadministración también puede referirse a dos o más agentes administrados mediante el mismo esquema de suministro, por ejemplo, cuando un primer agente se administra por vía intratumoral y un segundo agente se administra por vía intratumoral.

30 Como se usa en el presente documento, los términos "comprende", "que comprende", "que contiene" y "que tiene" y similares son ilimitados según se define en la ley de patentes U.S. y pueden significar "incluye", "que incluye" y similares; "que consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente" también tiene el significado atribuido en la ley de patentes U.S. y el término es indefinido, lo que permite la presencia de más de lo que se cita, siempre que las características básicas o nuevas de lo que se cita no se modifica por la presencia de más de lo que se menciona, pero excluye las realizaciones de la técnica anterior.

35 "Poner en contacto una célula" se entiende en el presente documento como proporcionar un agente a una célula, por ejemplo, una célula a tratar en cultivo, ex vivo o en un animal, de tal manera que el agente pueda interactuar con la célula (por ejemplo, la célula a tratar), potencialmente ser absorbido por la célula y tener un efecto sobre la célula. El agente (por ejemplo, un adyuvante) se puede administrar a la célula directamente (por ejemplo, mediante la adición del agente al medio de cultivo o mediante inyección en la célula, tejido o tumor de interés), o mediante administración al organismo mediante un o vía de administración parenteral para el suministro a la célula por medios vasculares, linfáticos u otros. Un experto en la técnica comprenderá fácilmente que la administración de un agente terapéutico a un sujeto implica poner en contacto el agente terapéutico con una célula, tumor o tejido del sujeto.

45 Como se usa en este documento, el término "acoplado", en referencia a dos o más agentes que están "acoplados" entre sí, se refiere a una asociación covalente o estable de otra manera entre los dos o más agentes. Por ejemplo, un agente terapéutico puede acoplarse con un agente mejorador de la permeación intracelular mediante un enlace covalente, una unidad estructural enlazadora unida covalentemente o de forma no covalente mediante interacciones iónicas o enlaces de hidrógeno. Uno o más agentes que están acoplados conservan sustancialmente sus mismas funciones y características independientes. Por ejemplo, el agente terapéutico cuando se acopla a otro agente puede conservar su misma actividad como si fuera independiente.

50 Por "ciclo" o "ciclo del fármaco" se entiende la administración de dosificaciones repetidas durante un período de tiempo definido, que puede variar de minutos a horas a días a semanas a meses o incluso años.

Por "citoquina" se entiende una hormona que actúa localmente y que modula la respuesta inmunitaria de un individuo.

Como se usa en este documento, un "agente citotóxico" se refiere a cualquier agente capaz de destruir células, preferiblemente células en división tales como células cancerosas.

55 Como se usa en el presente documento, "detectar", "detección" y similares se entienden como un ensayo realizado para determinar una o más características de una muestra, por ejemplo identificar la presencia, ausencia o cantidad del analito a detectar. Por ejemplo, la detección puede incluir la identificación de un analito específico en una muestra

o la actividad de un agente en una muestra. La detección puede incluir la determinación de la presencia de ácido nucleico, proteína (por ejemplo, anticuerpo, citoquina y similares) mediante PCR, inmunoensayo (por ejemplo, ELISA), microscopía, desafío con patógenos y similares. La cantidad de analito o actividad detectada en la muestra puede ser nula o inferior al nivel de detección del ensayo o método.

5 Por "enfermedad" se entiende cualquier afección o trastorno que dañe o interfiera con la función normal de una célula, tejido u órgano. Una enfermedad de ejemplo es el cáncer.

Los términos "cantidad efectiva", "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad farmacéuticamente efectiva", como se utilizan en este documento, se refieren a una cantidad de un agente o compuesto que es suficiente para tratar un trastorno, por ejemplo, un cáncer. En algunas realizaciones, el resultado es una reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de un trastorno, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una
10 "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se divulga en este documento que se requiere para proporcionar una disminución clínicamente significativa en un trastorno. Una "cantidad efectiva" o una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente o combinación de agentes de la invención también puede ser aquella cantidad o dosis que sea eficaz para reducir sustancialmente o destruir un
15 tumor, o permitir su extirpación quirúrgica. Una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual se determina usando cualquier técnica adecuada (por ejemplo, un estudio de aumento de dosis) y dependerá del juicio del médico. Sin embargo, los rangos de dosificación adecuados los puede determinar fácilmente un experto en la técnica.

Puede ser necesaria más de una dosis para proporcionar una dosis efectiva. Se entiende que una dosis efectiva en una población puede ser suficiente o no en todas las poblaciones. Por tanto, en relación con la administración de un
20 agente terapéutico, el agente terapéutico es "efectivo contra" una enfermedad o afección cuando la administración de una manera clínicamente apropiada da como resultado un efecto beneficioso para al menos una fracción estadísticamente significativa de sujetos, tal como una prevención, del inicio de la enfermedad, mejora de los síntomas, cura, reducción de los signos o síntomas de la enfermedad, prolongación de la vida, mejora de la calidad de vida u otro efecto generalmente reconocido como positivo por médicos familiarizados con el tratamiento del tipo particular de
25 enfermedad o afección.

Por "potenciar" se entiende una alteración positiva de al menos 10%, 25%, 50%, 75%, 100% o cualquier número intermedio.

Como se usa en el presente documento, el término "crecimiento" se refiere a cualquier tejido u órgano que comprende una masa celular que se considera que representa una proliferación anormal. Tales crecimientos pueden ser
30 cancerosos, no cancerosos, malignos o no malignos. Si un crecimiento comprende cáncer, puede ser un tumor. Tales tumores pueden ser sólidos o no sólidos.

Como se usa en el presente documento, un "inmunoensayo" es un método de detección basado en la unión específica de al menos un anticuerpo a un antígeno, por ejemplo, ELISA, RIA, transferencia Western y similares.

Como se usa en el presente documento, "inmunógeno", "inmunogénico" y similares se refieren a sustancias que pueden promover una respuesta inmune, por ejemplo, una respuesta inmune basada en anticuerpos o mediada por
35 células, en al menos un organismo.

Por "composición inmunogénica" se entiende una composición que comprende una molécula capaz de inducir o modular una respuesta inmunitaria en un sujeto. Tal respuesta inmune puede ser una respuesta inmune profiláctica o terapéutica. En realizaciones, la composición inmunogénica es una vacuna o un agonista de células T.

40 Como se usa en este documento, el término "agente inmunoterapéutico" se refiere a cualquier agente, compuesto o elemento biológico que sea capaz de modular el sistema inmunológico del huésped. Por ejemplo, un agente inmunoterapéutico es capaz de provocar una estimulación del sistema inmunológico contra una célula tumoral.

Como se usa en el presente documento, "inducir inmunidad" se refiere a cualquier respuesta inmune generada contra un antígeno. En realizaciones, la inmunidad está mediada por anticuerpos contra un agente infeccioso, que es exhibido
45 por un vertebrado (por ejemplo, un humano), que previene o mejora una infección o reduce al menos uno de sus síntomas. Las composiciones inmunogénicas de la invención pueden estimular la producción de anticuerpos que, por ejemplo, neutralizan agentes infecciosos, bloquean la entrada de agentes infecciosos en las células, bloquean la replicación de agentes infecciosos y/o protegen a las células huésped de la infección y destrucción. El término también puede referirse a una respuesta inmune mediada por linfocitos T y/u otros glóbulos blancos contra un agente
50 infeccioso, exhibida por un vertebrado (por ejemplo, un humano), que previene o mejora una infección o reduce al menos un síntoma del mismo.

El término "en", como se usa en este documento, se refiere a la penetración exitosa de una molécula a través o dentro de una membrana celular. Por ejemplo, se puede introducir un vector viral en una célula tumoral sólida bajo condiciones tales que la célula tumoral sea transfectada. En otro ejemplo, se puede introducir un glicolípido en una
55 célula tumoral sólida bajo condiciones tales que el glicolípido se inserte en la membrana bicapa de fosfolípidos de la célula. En aún otro ejemplo, se puede introducir un antígeno, o un vector que codifica el antígeno, en una célula tumoral sólida bajo condiciones tales que el glicolípido se inserte en la membrana de la bicapa de fosfolípidos de la célula.

Como se usa en este documento, el término "agente mejorador de la permeación intracelular" se refiere a un compuesto, molécula, sustancia o similar que aumenta el paso de un agente terapéutico a través de una membrana celular, por ejemplo, una célula de un tumor sólido, y por lo tanto, permite la exposición del contenido (por ejemplo, proteínas, ADN, maquinaria celular) del entorno intracelular al agente terapéutico.

5 El término "aislado", como se usa en este documento, se refiere a cualquier composición, molécula o mezcla que se haya sometido a un procedimiento de purificación de laboratorio que incluye, pero no se limita a, extracción, centrifugación, separación cromatográfica (es decir, por ejemplo, cromatografía en capa fina o cromatografía líquida de alto rendimiento). Usualmente, tal procedimiento de purificación proporciona una composición, molécula o mezcla aislada basada en propiedades físicas, químicas o de potencial eléctrico. Dependiendo de la elección del
10 procedimiento, una composición, molécula o mezcla aislada puede contener otras composiciones, compuestos o mezclas que tengan propiedades químicas similares. Por ejemplo, una composición, molécula o mezcla aislada puede contener entre 1-20%, 1-10% o 1-5% de composiciones o mezclas que tienen propiedades químicas similares. En una realización, una composición o mezcla aislada comprende una mezcla de glicolípidos libre de colesterol y fosfolípidos. En una realización, una composición o mezcla aislada comprende glicolípidos que tienen entre 5 y 15 enlaces glicosídicos.
15

Como se usa en este documento, el término "local" o "localmente", como en la administración local o coadministración de uno o más agentes terapéuticos, se refiere a la administración de un agente terapéutico a un sitio corporal que está próximo o cerca del sitio de un tumor, adyacente o inmediatamente cerca del sitio del tumor, en el perímetro o en contacto con el tumor, o en o en el interior del tumor. La administración de un agente terapéutico dentro del tumor también puede denominarse administración "intratumoral". La administración local generalmente excluye las vías de administración sistémica.
20

El término "no resecable", como se usa en este documento, se refiere a cualquier parte de un órgano o estructura corporal que no se puede extirpar quirúrgicamente. Por ejemplo, un "tumor no resecable" puede ser un tumor físicamente inalcanzable mediante técnicas quirúrgicas convencionales o un tumor en el que su extirpación no mejora la enfermedad cancerosa global del paciente.
25

Según se usa en la presente, un "ácido nucleico" como en un ácido nucleico para su administración a una célula se define según su significado habitual en la técnica como un polinucleótido o un oligonucleótido que se refiere a una cadena de por lo menos dos combinaciones de base-azúcar-fosfato. Los nucleótidos son las unidades monoméricas de polímeros de ácidos nucleicos. El término incluye ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN) en la forma de un ARN mensajero de oligonucleótidos, un antisentido, ADN plasmídico, partes de un ADN plasmídico, material genético derivado de un virus y semejantes. Los polinucleótidos incluyen ácidos nucleicos de por lo menos dos monómeros. Los polinucleótidos antisentido son ácidos nucleicos que interfieren con la función del ADN o ARN. Un ARNip o un ARNhp es un ARN de cadena doble que inhibe o interrumpe la actividad o la traducción, por ejemplo porque promueve la degradación de un corte y empalme o procesamiento modificador del ácido nucleico celular, por ejemplo, ARNm, microARN y semejantes, contra la cual está dirigida. Según se usa en la presente, un ARNip y un ARNhp incluyen cualquier molécula de ARN de cadena doble que pueda modular la estabilidad, la traducción o el corte y empalme de un ARN con el cual se hibridiza por lo menos una cadena del ácido nucleico de cadena doble. Los ARN son bien conocidos en la técnica, véase por ejemplo, las publicaciones de patente WO02/44321, WO/2003/099298, US 20050277610, US 20050244858; y las Patentes de los EE.UU. N°: 7.297.786, 7,560,438 y 7,056.704. Un ácido nucleico según se usa en la presente incluye nucleótidos no naturales (no está presente en la naturaleza), por ejemplo, un derivado de nucleótidos naturales tal como fosfotioanatos o ácidos nucleicos peptídicos (tales como los que se describen en las patentes y las solicitudes citadas precedentemente). El ácido nucleico puede administrarse a una célula con el fin de producir un cambio celular que sea terapéutico. El suministro de un ácido nucleico o de otro material genético con fines terapéuticos constituye una terapia génica. El ácido nucleico puede expresar una proteína o un polipéptido, por ejemplo, una proteína que falta o que no es funcional en la célula o en el sujeto. El ácido nucleico puede ser de cadena simple o doble, puede estar orientado en el sentido del marco de lectura o antisentido y puede suministrarse a la célula como ADN desnudo, en combinación con agentes para promover la captación de ácido nucleico en una célula (por ejemplo, reactivos de transfección), en el contexto de un vector viral y semejantes. Es posible dirigir el ácido nucleico hacia un ácido nucleico que es endógeno para la célula (ARNm o microARN), o un ácido nucleico heterólogo (por ejemplo, un ácido nucleico de un patógeno, tal como un gen viral). El suministro de un ácido nucleico significa transferir dicho ácido nucleico desde el exterior de un sujeto hasta el interior de la membrana celular externa de una célula en el sujeto.
30
35
40
45
50

"Obtener" se entiende en el presente documento como fabricar, comprar, sintetizar, aislar, purificar o de otra manera tomar posesión de.

55 El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a un material, (por ejemplo, un vehículo o diluyente), que no anula la actividad biológica o propiedades de los compuestos descritos en este documento, y es relativamente no tóxico (es decir, el material se administra a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuar de manera perjudicial con ninguno de los componentes de la composición en la que está contenido).

La expresión "portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable" es reconocida en la técnica e incluye un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, adecuado para administrar compuestos de la presente invención a mamíferos. Como se usa en este documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa estar aprobado por una agencia reguladora del Gobierno Federal o Estatal o listado en la Farmacopia U.S., Farmacopia europea u otra farmacopia generalmente reconocida para uso en mamíferos, por ejemplo, humanos.

Como se usa en el presente documento, el término "régimen farmacéuticamente efectivo" se refiere a un plan sistemático para la administración de uno o más agentes terapéuticos, que incluye aspectos tales como tipo de agente terapéutico, concentraciones de agente terapéutico, concentraciones de mejorador intratumoral, cantidades o niveles basados en la tipo de tumor, ubicación o tamaño, tiempo y repetición, y cualquier cambio en el mismo realizado durante el curso de la administración del fármaco, que cuando se administra es eficaz en el tratamiento de un tumor y/o su metástasis. Tales consideraciones dependen del juicio del médico y son fácilmente determinables por un experto en la técnica.

Como se usa en el presente documento, el término "trastorno proliferativo" se refiere a un trastorno en el que el crecimiento de una población de células excede y no está coordinado con el de las células circundantes. En ciertos casos, un trastorno proliferativo conduce a la formación de un tumor. En algunas realizaciones, el tumor es benigno, pre-maligno o maligno. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es un cáncer de páncreas. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es un crecimiento premaligno en el páncreas.

Un "polipéptido" o "péptido" como se usa en este documento se entiende como dos o más aminoácidos naturales o no naturales seleccionados independientemente unidos por un enlace covalente (por ejemplo, un enlace peptídico). Un péptido puede incluir 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más aminoácidos naturales o no naturales unidos por enlaces peptídicos. Los polipéptidos como se describen en este documento incluyen proteínas de longitud completa (por ejemplo, proteínas totalmente procesadas) así como secuencias de aminoácidos más cortas (por ejemplo, fragmentos de proteínas naturales o fragmentos de polipéptidos sintéticos).

Se entiende que los rangos proporcionados en este documento son una forma abreviada de todos los valores dentro del rango. Por ejemplo, se entiende que un rango de 1 a 50 incluye cualquier número, combinación de números o subrango del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50, así como todos los valores decimales intermedios entre los números enteros antes mencionados tales como, por ejemplo, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8 y 1,9. Con respecto a los subrangos, se contemplan específicamente los "subrangos anidados" que se extienden desde cualquier punto final del rango. Por ejemplo, un subrango anidado de un rango de ejemplo de 1 a 50 puede comprender 1 a 10, 1 a 20, 1 a 30 y 1 a 40 en una dirección, o 50 a 40, 50 a 30, 50 a 20 y de 50 a 10 en la otra dirección.

Por "reduce" se entiende una alteración negativa de al menos el 10%, 25%, 50%, 75%, 100% o cualquier número entre ellos.

Por "referencia" se entiende una condición estándar o de control.

Como se usa en este documento, el término "régimen" se refiere a los diversos parámetros que caracterizan cómo se administra un fármaco o agente, incluido el nivel de dosificación, el tiempo y las iteraciones, así como la relación de diferentes fármacos o agentes entre sí. El término "régimen farmacéuticamente efectivo" se refiere a un régimen particular que proporciona un resultado o efecto terapéutico deseado, que incluye una reducción sustancial y/o destrucción del tumor o de las células que han hecho metástasis a partir del mismo. El término "iteraciones" se refiere al concepto general de repetición de conjuntos de administración de uno o más agentes. Por ejemplo, se puede administrar una combinación de fármaco X y fármaco Y (coadministrado al mismo tiempo o aproximadamente al mismo tiempo y en cualquier orden) a un paciente el primer día a la dosis Z. A continuación, los fármacos X y Y pueden administrarse (coadministrarse al mismo tiempo o aproximadamente al mismo tiempo y en cualquier orden) de nuevo a la dosis Z, u otra dosis, en un segundo día. El tiempo entre el primer y el segundo día puede ser de 1 día o en cualquier lugar hasta varios días, una semana, varias semanas o meses. Las administraciones iterativas también pueden ocurrir el mismo día, separadas por un número específico de minutos (por ejemplo, 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos o más) u horas (por ejemplo, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas). Los expertos en la técnica pueden determinar un régimen de dosificación efectivo, por ejemplo, un médico que prescribe, utilizando prácticas estándar.

Una "muestra", como se usa en este documento, se refiere a un material biológico que se aísla de su entorno (por ejemplo, sangre o tejido de un animal, células o medio acondicionado de cultivo de tejido). En realizaciones, se sospecha que la muestra contiene, o se sabe que contiene, un analito, tal como un agente infeccioso o una proteína de interés (por ejemplo, anticuerpo, citoquina y similares). Una muestra también puede ser una fracción parcialmente purificada de un tejido o fluido corporal. Una muestra de referencia puede ser una muestra "normal", de un donante que no tiene el líquido de la enfermedad o afección, o de un tejido normal en un sujeto que padece la enfermedad o afección, o un sujeto no tratado (por ejemplo, un sujeto no tratado con la vacuna). También se puede tomar una muestra de referencia en un "punto de tiempo cero" antes de poner en contacto la célula o el sujeto con el agente o la intervención terapéutica que se va a probar.

Como se usa en este documento, el término "selectivamente" significa que tiende a ocurrir con una frecuencia más alta en una población que en otra población.

5 Como se usa en este documento, un "tumor sólido" se refiere a una masa anormal de tejido que normalmente no contiene quistes o áreas líquidas. Los tumores sólidos pueden ser benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos). Generalmente, un tumor sólido connota cáncer de tejidos corporales distintos de la sangre, la médula ósea o el sistema linfático.

Por "se une específicamente" se entiende el reconocimiento y la unión a una diana (por ejemplo, polipéptido, célula y similares), pero que no reconoce ni una sustancialmente otras moléculas en una muestra, por ejemplo, una muestra biológica.

10 El término "sujeto", como se usa en este documento, se refiere a cualquier organismo que sea capaz de desarrollar un tumor sólido. Tales organismos incluyen, pero no se limitan a, humanos, perros, gatos, caballos, vacas, ovejas, cabras, ratones, ratas, cobayas, monos, aves, reptiles, etc.

15 Como se usa en este documento, el término "encoger o destruir sustancialmente" se refiere a cuando el tamaño y/o la masa del tumor se ha reducido o erradicado o destruido por completo. En el caso de reducción del tumor, el tumor puede encogerse al menos aproximadamente un 10%, o aproximadamente un 25%, o aproximadamente un 50%, o aproximadamente un 75%, o aproximadamente un 85%, o aproximadamente un 90%, o aproximadamente un 95%, o en un 99% o más, o cualquier número entre ellos. En realizaciones, la reducción es tal que un tumor inoperable es suficiente para permitir la resección si se desea. El concepto de contracción sustancial también puede denominarse "regresión", que se refiere a una disminución del crecimiento corporal, como un tumor. Tal disminución puede determinarse mediante una reducción en los parámetros medidos tales como, pero sin limitarse a, diámetro, masa (es decir, peso) o volumen. Esta disminución no indica de ninguna manera que el tamaño esté completamente reducido, solo que un parámetro medido es cuantitativamente menor que una determinación previa.

20 En el caso de "destruir sustancialmente" un tumor, este término puede referirse a la erradicación sustancial de las células tumorales reales o puede referirse a la destrucción sustancial de las células tumorales, pero donde las células no se eliminan o erradican, pero permanecen en el cuerpo como células y/o tejidos muertos. En el caso de la erradicación sustancial, el concepto se refiere a la ruptura celular completa de un crecimiento corporal, tal como, por ejemplo, un tumor sólido. Tal destrucción puede implicar apoptosis intracelular y/o fagocitosis de macrófagos de manera que el crecimiento corporal se digiera y elimine completamente del cuerpo.

25 Un sujeto que "padece o se sospecha que padece" una enfermedad, afección o síndrome específico tiene un número suficiente de factores de riesgo o presenta un número suficiente o una combinación de signos o síntomas de la enfermedad, afección o síndrome de tal manera que un individuo competente diagnosticaría o sospecharía que el sujeto padecía la enfermedad, condición o síndrome. Los métodos para la identificación de sujetos que padecen o se sospecha que padecen cáncer están dentro de la capacidad de los expertos en la técnica. Los sujetos que padecen y se sospecha que padecen una enfermedad, afección o síndrome específico no son necesariamente dos grupos distintos.

30 Como se usa en el presente documento, "susceptible a" o "propenso a" o "predispuesto a" una enfermedad o afección específica y similares se refiere a un individuo que, basándose en factores de riesgo genéticos, ambientales, de salud y/u otros, tiene más probabilidades de desarrollar una enfermedad o afección que la población general. Un aumento en la probabilidad de desarrollar una enfermedad puede ser un aumento de aproximadamente el 10%, 20%, 50%, 100%, 150%, 200% o más.

35 Como se usa en el presente documento, el término "unidad estructural de direccionamiento" es una unidad estructural que es capaz de potenciar la capacidad de un agente terapéutico u otro agente de la invención (por ejemplo, un agente mejorador de la penetración intracelular o agente inmunoterapéutico) al que dirigirse, para unirse con, o para entrar, en una célula diana de la invención (por ejemplo, una célula tumoral cancerosa). En determinadas formas de realización, las unidades estructurales dirigidas son polipéptidos, carbohidratos o lípidos. Opcionalmente, las unidades estructurales dirigidas son anticuerpos, fragmentos de anticuerpos o nanocuerpos. Las unidades estructurales de direccionamiento a modo de ejemplo incluyen unidades estructurales de direccionamiento de tumores, tales como somatostatina (sst2), bombesina/GRP, hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), neuropéptido Y (NPY/Y1), neurotensina (NT1), polipéptido intestinal vasoactivo (VIP/VPAC1) y colecistoquinina (CCK/CCK2). En ciertas realizaciones, la unidad estructural de direccionamiento se asocia de forma no covalente con un agente de la invención.

40 Como se usa en este documento, los términos "tratamiento", "tratar" y similares, se refieren a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevención total o parcial de una enfermedad o síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de curación parcial o completa de una enfermedad y/o efecto adverso atribuible a la enfermedad. El "trato de un cáncer o un tumor" o "tratar un cáncer o un tumor" en un mamífero significa aliviar un síntoma, corregir un trastorno molecular o fisiológico subyacente, o reducir la frecuencia o gravedad de un trastorno patológico o consecuencia fisiológica deletérea de un cáncer o un tumor en un sujeto. A modo de ejemplo, y no como limitación, las consecuencias fisiológicas perjudiciales de un cáncer o un

tumor pueden incluir proliferación incontrolada, metástasis e invasión de otros tejidos y supresión de una respuesta inmunitaria. Por tanto, el tratamiento de un tumor incluye, pero no se limita a, inhibir el crecimiento del tumor, inhibir la proliferación de células tumorales, reducir el volumen del tumor o inhibir la propagación de las células tumorales a otras partes del cuerpo (metástasis).

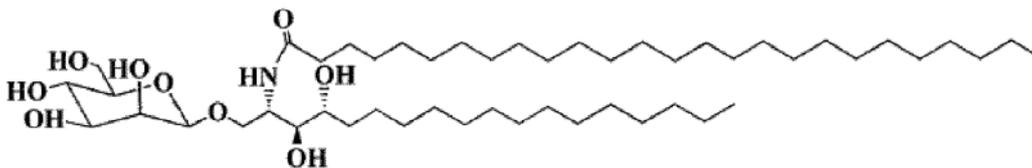
- 5 El término "epítomos a-gal", como se usa en este documento, se refiere a cualquier molécula, o parte de una molécula, con una estructura terminal que comprende Gala 1-3Gal β 1-4GlcNAc-R, Gal α 1-3Gal β 1-3GlcNAc-R, o cualquier cadena de carbohidratos con terminal Gala 1-3Gal en el extremo no reductor.

10 El término "glicolípidos", como se usa en este documento, se refiere a cualquier molécula con al menos una cadena de carbohidrato unida a una ceramida, una cadena de ácido graso o cualquier otro lípido. Alternativamente, un glicolípidos puede denominarse glicosfingolípido.

El término " α 1,3 galactosiltransferasa", como se usa en este documento, se refiere a cualquier enzima capaz de sintetizar epítomos de α - gal.

El término "epítomo de unión anti-Gal", como se usa en este documento, se refiere a cualquier molécula o parte de la molécula que es capaz de unirse in vivo al anticuerpo anti-Gal natural.

- 15 El término " β -ManCer" se refiere a una β -manosilceramida que contiene una unidad estructural esfingosina y una unidad estructural de ácido graso que tiene un grupo hidrocarbonado alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, que tiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 49 átomos de carbono, de aproximadamente 18 a aproximadamente 49 átomos de carbono, de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 átomos de carbono, o de aproximadamente 18 a aproximadamente 30 átomos de carbono. En realizaciones, β -ManCer tiene la siguiente estructura:
- 20



El término "esfingosina" como se usa en este documento significa 2-amino-4-octadeceno-1,3-diol, que es un aminoalcohol de 18 carbonos con una cadena de hidrocarburo que forma una porción primaria de moléculas de ceramida.

- 25 El término "ceramida" como se usa en este documento, significa uno de un número de una clase de esfingolípidos, derivados de N-acilo con cadenas largas de ácidos grasos saturados o insaturados. La unidad estructural de ácido graso de las ceramidas puede tener longitudes de cadena de carbono de al menos aproximadamente ocho carbonos. En realizaciones, la unidad estructural de ácido graso de β -ManCer puede tener una longitud de al menos aproximadamente ocho carbonos. Por ejemplo, puede tener una unidad estructural de ácido graso de entre aproximadamente 8 carbonos y aproximadamente 49 carbonos de longitud o, por ejemplo, puede tener una unidad estructural de ácido graso de entre aproximadamente 8 carbonos y aproximadamente 15 carbonos de longitud. En otras realizaciones, el β -ManCer puede tener una unidad estructural de ácido graso de entre aproximadamente 16 carbonos y aproximadamente 30 carbonos de longitud.
- 30

- 35 Como se usa en este documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un, uno, una", "y" y "el, la" incluyen una referencia en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un gen" es una referencia a uno o más genes e incluye equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

A menos que se indique específicamente o sea obvio por el contexto, como se usa en este documento, se entiende que el término "o" es inclusivo.

- 40 A menos que se indique específicamente o sea obvio por el contexto, como se usa en este documento, el término "aproximadamente" se entiende dentro de un rango de tolerancia normal en la técnica, por ejemplo, dentro de 2 desviaciones estándar de la media. Aproximadamente se puede entender como dentro del 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05% o 0.01% del valor establecido. A menos que se desprenda claramente del contexto, todos los valores numéricos proporcionados en este documento pueden modificarse mediante el término aproximadamente.
- 45

La enumeración de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en este documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo único o combinación de grupos listados. La enumeración de una realización para una variable o aspecto en este documento incluye esa realización como una realización única o en combinación con cualquier otra realización o porciones de la misma.

Otras definiciones aparecen en contexto a lo largo de esta divulgación.

Cualquier agente, composición o método terapéutico proporcionado en este documento se puede combinar con uno o más de cualquiera de los otros agentes, composiciones y métodos terapéuticos proporcionados en este documento.

Breve descripción de los dibujos

5 La siguiente descripción detallada, dada a modo de ejemplo, pero que no pretende limitar la invención únicamente a las realizaciones específicas descritas, se puede entender mejor junto con los dibujos adjuntos.

La Figura 1 provee fotografías de imágenes bioluminiscentes de ratones s.c.i.d. con tumores pancreáticos tratados con BxPc-3 luciferasa.

10 La Figura 2 es una fotografía de tejido recortado de un tumor BxPC que muestra la penetración de 50 microlitros de mejorador con colorante. Se distribuyeron 50 microlitros de la solución de mejorador de tinta India durante 2 minutos usando una jeringa programable en un tumor BxPc de ratón s.c.i.d. de aproximadamente 500 mm³.

La Figura 3 es una fotografía de tejido recortado de un tumor BxPC con penetración de 100 microlitros de mejorador con colorante. Se distribuyeron 100 microlitros de la solución de mejorador de tinta India durante 2 minutos usando una bomba de jeringa programable en un tumor BxPc-3 de ratón s.c.i.d. de aproximadamente 500 mm³.

15 La Figura 4 es un gráfico que muestra las lecturas de bioluminiscencia (BLI) para los grupos de dosificación del Ejemplo 8 desde el valor basal hasta las 72 hrs.

La Figura 5 es un gráfico que muestra el cambio relativo en la bioluminiscencia (BLI) desde el valor basal hasta las 72 horas.

20 La Figura 6 es un gráfico que muestra los valores de bioluminiscencia (BLI) desde el valor basal hasta el día 10 del Ejemplo 10.

La Figura 7 es un gráfico que muestra los valores relativos de bioluminiscencia (BLI) desde el valor basal hasta el día 10 del Ejemplo 10.

La Figura 8 es un gráfico que muestra los cambios de pesos corporales desde el valor basal hasta el día 10 del Ejemplo 10.

25 La Figura 9 es un gráfico que muestra la progresión del volumen tumoral para 120 animales que se emparejaron por volumen tumoral y se colocaron en 12 grupos con un volumen tumoral medio inicial previo a la dosis por animal por grupo que varía de 341 mm³ a 349 mm³. La línea que representa a cada grupo está referenciada en la leyenda.

La Figura 10 es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la capacidad de formulaciones intracelulares de ejemplo de la invención para prolongar la vida animal.

30 Las Figuras 11A-11C son gráficos que representan los resultados de un estudio de ejemplo en el que los ratones cuyos tumores retrocedieron a menos de 18 mm³ se reinocularon con 1x10⁶ células de cáncer de colon de ratón CT26.

35 La Figura 11A muestra la progresión del crecimiento tumoral a lo largo del tiempo para animales individuales sin tratamiento previo. La Figura 11B muestra la progresión del crecimiento tumoral a lo largo del tiempo para animales individuales, de respuesta completa y a los que se les administró IT solamente. La Figura 11C representa el crecimiento tumoral medio a lo largo del tiempo para un control de la misma edad, un animal de respuesta completa con dosis de IT y un animal de respuesta completa IT sin valores atípicos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención está definida por las reivindicaciones adjuntas y proporciona una composición para uso en el tratamiento del cáncer mediante administración intratumoral.

40 La invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que los agentes terapéuticos tradicionales contra el cáncer son sorprendentemente más eficaces cuando se administran local o regionalmente en combinación con un agente mejorador de la penetración intracelular. También se divulga en el presente documento el descubrimiento de que la administración de al menos un agente inmunoterapéutico potencia además los efectos anticancerígenos del agente terapéutico y el agente mejorador de la penetración intracelular (por ejemplo, crecimiento tumoral reducido y/o tamaño tumoral reducido).

45

Métodos de tratamiento

La cirugía sigue siendo el medio más eficaz de tratamiento del cáncer; sin embargo, muchos tumores son inoperables o han hecho metástasis (por ejemplo, sólo el veinte por ciento de los cánceres de páncreas son resecables). Además, a pesar de la ablación (es decir, la eliminación de todo el tejido sano circundante), la cirugía en sí a menudo deja

células tumorales residuales en el sitio o hace que las células escapen al sistema sistémico. Estas células libres a menudo conducen a la formación de tumores adicionales, ya sea localmente o distalmente al sitio del tumor original.

Los métodos adicionales para el tratamiento regional de tumores incluyen la administración dirigida de quimioterapéuticos a una región cancerosa, sin exposición al resto del cuerpo. Véase Collins, J.M., J. Clin. Oncol. 2: 498 - 504 (1984); Markman, M., Semin. Oncolo. 12: 38 - 42 (1985); y Publicación de Patente U.S. No. 2007/0196277; Patente U.S. N° 4,619,913, octubre de 1986; Jia, Y: Int J Nanomedicine. 2012; 7: 1697-708, Kim JI: Biomateriales. Junio de 2012; 33 (19): 4836-42; Hamstra, DA: J Neurooncol. 2005 julio; 73 (3): 225-38, McArdle Harwood Academic Publishers 2000 ISBN 90-5702-436-5). De esta forma se pueden reducir los efectos secundarios normales de la quimioterapia, tales como náuseas, vómitos, caída del cabello e infecciones. Desafortunadamente, estas metodologías quimioterapéuticas regionales han tenido un éxito limitado, si es que lo han tenido, para mejorar los resultados.

Como se describe en detalle en el presente documento, se ha descubierto una metodología de dosificación y terapéutica del cáncer regional novedosa que supera las limitaciones asociadas con los métodos de tratamiento actuales. Los novedosos métodos terapéuticos implican la coadministración local o regional de un agente terapéutico y un agente mejorador de la penetración intracelular a un sujeto, logrando así altas concentraciones del agente terapéutico en las células tumorales. Los métodos de administración aquí descritos minimizan la exposición del resto del cuerpo al agente terapéutico citotóxico. Los nuevos métodos terapéuticos también implican la administración de un agente de inmunoterapia. El agente de inmunoterapia, que se administra antes, durante o después de la administración de los agentes mejoradores de la penetración intracelular y terapéutica, estimula el sistema inmunológico y potencia los efectos anticancerosos del agente terapéutico y del agente mejorador de la penetración intracelular.

En algunos aspectos, la invención proporciona una composición para uso como se define en la reivindicación 1 para inducir una respuesta inmune en un sujeto. Esto implica administrar una cantidad efectiva de un agente terapéutico y un agente mejorador de la permeación intracelular. En realizaciones, el sujeto tiene un tumor. El agente terapéutico y/o el agente mejorador de la permeación intracelular se administra por vía intratumoral.

En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para modular una respuesta inmune en un sujeto. Los métodos implican administrar una cantidad efectiva de un agente terapéutico y un agente mejorador de la permeación intracelular. En realizaciones, el sujeto tiene un tumor. En las realizaciones, el agente terapéutico y/o el agente mejorador de la permeación intracelular se administran local o regionalmente al sujeto.

En algunos aspectos, la invención proporciona una composición para uso como se define en la reivindicación 1 para tratar un tumor en un sujeto. El agente terapéutico y un agente mejorador de la permeación intracelular se coadministran por vía intratumoral.

En cualquiera de los aspectos o realizaciones anteriores, el tumor puede ser un tumor sólido. En aún otras realizaciones, el tumor ha hecho metástasis. En realizaciones, el tumor es un carcinoma o sarcoma. En realizaciones relacionadas, el tumor es un carcinoma o sarcoma de piel, hueso, músculo, mama, cavidad oral, órgano, riñón, hígado, pulmón, vesícula biliar, páncreas, cerebro, esófago, vejiga, intestino grueso, intestino delgado, bazo, estómago, próstata, testículos, ovarios o útero. En ciertas realizaciones, el tumor es un carcinoma de páncreas o colon.

En cualquiera de los aspectos o realizaciones anteriores, el agente terapéutico y/o el agente mejorador de la permeación intracelular pueden administrarse por vía intratumoral.

En cualquiera de los aspectos o realizaciones anteriores, el crecimiento del tumor se reduce, el tumor se reduce o se erradica. En realizaciones relacionadas, el tumor se reduce en un 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 85%, 90%, 95% o 99% o más en comparación con su tamaño original.

En cualquiera de los aspectos o realizaciones anteriores, el agente terapéutico y/o el agente mejorador de la permeación intracelular se administran el primer día y la administración se repite en uno o más días posteriores. En realizaciones relacionadas, el agente terapéutico y el agente mejorador de la permeación intracelular se coadministran el primer día y se administran de nuevo en uno o más días posteriores. En otras realizaciones relacionadas, el primer día y uno o más días posteriores están separados entre 1 día y aproximadamente 3 semanas. En realizaciones relacionadas, el agente terapéutico y el agente mejorador de la permeación intracelular se administran conjuntamente en una relación de aproximadamente 1:2, 1:4, 1:10, 1:20, 1:25, 1:50, 1:100, 1:200, o cualquier relación entre ellos (relación en peso de agente terapéutico: agente mejorador de la permeación intracelular). Se contempla además dentro del alcance de la invención que el agente terapéutico y/o el agente mejorador de la permeación intracelular se puedan administrar en el transcurso de uno o más ciclos.

En cualquiera de los aspectos o realizaciones anteriores, el agente terapéutico y el agente mejorador de la permeación intracelular pueden administrarse simultáneamente.

En cualquiera de los aspectos o realizaciones anteriores, el agente mejorador de la permeación intracelular puede administrarse antes que el agente terapéutico.

- En cualquiera de los aspectos o realizaciones anteriores de la invención, el agente terapéutico comprende un agente de platino. El agente terapéutico puede comprender además cualquier tratamiento terapéutico contra el cáncer bien conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, *Anticancer Drugs: Design, Delivery and Pharmacology (Cancer Etiology, Diagnosis and Treatments)* (eds. Spencer, P. & Holt, W.) (Nova Science Publishers, 2011); *Clinical Guide to Antineoplastic Therapy: A Chemotherapy Handbook* (ed. Gullatte) (Oncology Nursing Society, 2007); *Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and Recommendations for Practice* (eds. Polovich, M. et al.) (Oncology Nursing Society, 2009); *Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2012* (eds. Chu, E. & DeVita, Jr., V.T.) (Jones & Bartlett Learning, 2011); *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology* (eds. DeVita, Jr., V.T. et al.) (Lippincott Williams & Wilkins, 2011); and *Clinical Radiation Oncology* (eds. Gunderson, L.L. & Tepper, J.E.) (Saunders) (2011).
- En determinadas realizaciones, el agente terapéutico puede comprender cualquier agente anticanceroso bien conocido en la técnica, incluidos, pero no limitados a, los agentes quimioterapéuticos descritos en este documento.
- En aún otras realizaciones, el agente terapéutico puede comprender además un anticuerpo terapéutico. El anticuerpo terapéutico puede ser cualquier anticuerpo terapéutico bien conocido en la técnica, incluidos, pero no limitados a, los descritos en el presente documento.
- En realizaciones, el agente terapéutico puede comprender además una molécula de ácido nucleico terapéutico. La molécula terapéutica de ácido nucleico puede ser cualquier molécula terapéutica de ácido nucleico bien conocida en la técnica.
- En realizaciones, el agente terapéutico puede comprender además un radioisótopo. El radioisótopo puede ser cualquier radioisótopo bien conocido en la técnica.
- En realizaciones, el agente terapéutico puede comprender además un inhibidor de timidilato sintasa.
- En realizaciones, el agente terapéutico puede comprender además un fármaco vinca.
- En otras realizaciones, el agente terapéutico es una combinación de dos o más compuestos farmacológicos.
- En cualquiera de los aspectos o realizaciones anteriores, los métodos implican la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente inmunoterapéutico. El agente inmunoterapéutico puede ser cualquier medio adecuado para desencadenar una respuesta inmune adicional que se dirija a la destrucción de las células del tumor. Tal direccionamiento por parte del sistema inmunológico también puede permitir que el sistema inmunológico se dirija a las células tumorales que han hecho metástasis a otras regiones del cuerpo.
- En realizaciones, el agente inmunoterapéutico potencia los efectos inmunomoduladores del agente terapéutico y/o el agente mejorador de la permeación intracelular. En realizaciones relacionadas, el agente inmunoterapéutico reduce adicionalmente el crecimiento del tumor o encoge adicionalmente el tumor.
- El agente inmunoterapéutico puede administrarse antes, durante o después de que se hayan administrado el agente terapéutico y el agente mejorador de la penetración intracelular. En realizaciones, el agente inmunoterapéutico se administra antes de la primera administración del agente terapéutico y el agente mejorador de la permeación intracelular. En realizaciones, el agente inmunoterapéutico se administra simultáneamente con la primera administración del agente terapéutico y el agente mejorador de la permeación intracelular.
- En cualquiera de los aspectos o realizaciones anteriores, el agente terapéutico y el agente inmunoterapéutico se pueden administrar en una relación de aproximadamente 1:2, 1:4, 1:10, 1:25, 1:50, 1:100, 1:200, o cualquier relación entre ellos (relación en peso de agente terapéutico: agente inmunoterapéutico).
- En cualquiera de los aspectos o realizaciones anteriores, el agente mejorador de la permeación intracelular y el agente inmunoterapéutico pueden administrarse en una relación de aproximadamente 1:2, 1:4, 1:10, 1:20, 1:25, 1:50, 1:100, 1:100, o cualquier relación entre ellas (relación en peso de agente mejorador de la permeación intracelular: agente inmunoterapéutico).
- En cualquiera de los aspectos o realizaciones anteriores, el agente inmunoterapéutico se puede administrar por vía intraperitoneal; local o regionalmente; sistémicamente (por ejemplo, por vía intravenosa); o intratumoralmente.
- En cualquiera de los aspectos o realizaciones anteriores, se pueden acoplar el agente terapéutico y el agente mejorador de la permeación intracelular.
- En cualquiera de los aspectos o realizaciones anteriores, el método puede implicar la administración adicional de una terapia estándar de cuidado al sujeto. En realizaciones, la terapia estándar de atención es cirugía, radiación, quimioterapia sistémica o una combinación de las mismas.
- En cualquiera de los aspectos o realizaciones anteriores, la administración del agente terapéutico, el agente mejorador de la permeación intracelular o el agente inmunoterapéutico puede realizarse con la ayuda de un sistema de formación de imágenes. Por ejemplo, se puede usar un sistema de formación de imágenes para calcular el volumen de un tumor

dado de modo que se pueda calcular una dosis basada en el volumen del tumor de los agentes de la invención. Además, se contempla dentro del alcance de la invención que tal sistema de formación de imágenes pueda usarse para guiar una aguja a un sitio específico de inyección dentro del tumor. El sistema de imágenes puede ser cualquier sistema de imágenes bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo, *The MD Anderson Manual of Medical Oncology* (eds. Kantarjian, H.M. et al.) (McGraw-Hill Professional, 2011), y los métodos para uso un sistema de formación de imágenes para ayudar en la administración de un agente terapéutico, un agente mejorador de la permeación intracelular o un agente inmunoterapéutico también son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Majumder, S. et al., *Expert Rev. Gastroenterol Hepatol.* 6:95-103 (2012); Liu, F. et al., *J. Thorac. Oncol.* 5:879-84 (2010); Schmuecking, M. et al., *Int. J. Radiat. Biol.* 85:814-24 (2009); Zhao, B. et al., *Radiology* 252:263-72 (2009); Thrall, M.M. et al., *Gynecol. Oncol.* 105:17-22 (2007); Bogoni, L. et al., *Br. J. Radiol.* 1:S57-62 (2005); Bluemke, D.A. et al., *Radiographics* 17:303-13 (1997); Arimoto, T., *Cancer* 72:2383-8 (1993); Feyerabend, T. et al., *Strahlenther Onkol.* 166:405-10 (1990); and Lee, N., *IEEE Reviews* 2:136-146 (2009)). En realizaciones, el sistema de formación de imágenes es tomografía computarizada (CT) por rayos X, fluoroscopia, formación de imágenes por resonancia magnética (IRM), ultrasonido o tomografía por emisión de positrones (PET)/tomografía computarizada (CT).

15 Agentes terapéuticos

La presente divulgación contempla cualquier agente terapéutico adecuado para uso en los métodos descritos en este documento (por ejemplo, cualquier tipo de agente anticanceroso para tratar el cáncer). Los agentes terapéuticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, fármacos o compuestos farmacéuticos (es decir, fármacos de molécula pequeña), anticuerpos terapéuticos, proteínas terapéuticas o biológicos (por ejemplo, Terapias hormonales) y moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, ARNip).

En realizaciones, el agente terapéutico es un agente que se ha demostrado que tiene propiedades citotóxicas contra las células tumorales. En realizaciones relacionadas, el agente terapéutico es un fármaco farmacéutico existente aprobado en el mercado u otra composición aprobada en el mercado para tratar el cáncer usando una metodología convencional.

El "agente quimioterapéutico" incluye reactivos químicos que inhiben el crecimiento de células o tejidos en proliferación en los que el crecimiento de tales células o tejidos no es deseable. Los agentes quimioterapéuticos son bien conocidos en la técnica y cualquier agente de este tipo es adecuado para uso en la presente descripción. Véase, por ejemplo, *Anticancer Drugs: Design, Delivery and Pharmacology* (Cancer Etiology, Diagnosis and Treatments) (eds. Spencer, P. & Holt, W.) (Nova Science Publishers, 2011); *Clinical Guide to Antineoplastic Therapy: A Chemotherapy Handbook* (ed. Gullatte) (Oncology Nursing Society, 2007); *Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and Recommendations for Practice* (eds. Polovich, M. et al.) (Oncology Nursing Society, 2009); *Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2012* (eds. Chu, E. & DeVita, Jr., V.T.) (Jones & Bartlett Learning, 2011); *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology* (eds. DeVita, Jr., V.T. et al.) (Lippincott Williams & Wilkins, 2011); and *Clinical Radiation Oncology* (eds. Gunderson, L.L. & Tepper, J.E.) (Saunders) (2011).

En una realización, el fármaco farmacéutico puede ser un agente alquilante. Los agentes alquilantes dañan directamente el ADN para evitar que la célula cancerosa se reproduzca. Como una clase de fármacos, estos agentes no son específicos de una fase; en otras palabras, funcionan en todas las fases del ciclo celular. Los agentes alquilantes se utilizan para tratar muchos cánceres diferentes, incluidos, pero no limitados a, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, sarcoma, así como cánceres de pulmón, mama y ovario. Ejemplos de agentes alquilantes incluyen, por ejemplo, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida (Cytoxan®), ifosfamida y melfalán), alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfán), triazinas (por ejemplo, dacarbazina (DTIC), temodarzolomida (Temodarzolomida) ®)), nitrosoureas (incluidas estreptozocina, carmustina (BCNU) y lomustina) y etileniminas (por ejemplo, Tiotepa y altretamina). Además, los fármacos a base de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino y oxalapatino) a menudo se consideran agentes alquilantes porque destruyen las células cancerosas de manera similar. La divulgación contempla todos estos fármacos o combinaciones de los mismos.

En otra realización, la divulgación contempla cualquier fármaco antimetabolito. Los antimetabolitos son una clase de fármacos que interfieren con el crecimiento del ADN y del ARN al sustituir los componentes básicos normales del ARN y el ADN. Estos agentes dañan las células durante la fase S. Se utilizan comúnmente para tratar leucemias, cánceres de mama, ovario y tracto intestinal, así como otros tipos de cáncer. Ejemplos de antimetabolitos, incluyendo, por ejemplo, 5-fluorouracilo (5-FU), 6-mercaptopurina (6-MP), Capecitabina (Xeloda®), Cladribina, Clofarabina, Citarabina (Ara-C®), Floxuridina, Fludarabina, Gemcitabina (Gemzar®), hidroxurea, metotrexato, pemetrexed (Alimta®), pentostatina y tioguanina.

La divulgación también contempla el uso de un antibiótico antitumoral, tales como antraciclina. Las antraciclina son antibióticos antitumorales que interfieren con las enzimas involucradas en la replicación del ADN. Estos fármacos actúan en todas las fases del ciclo celular. Se utilizan ampliamente para una variedad de cánceres. Una consideración importante al administrar estos fármacos es que pueden dañar permanentemente el corazón si se administran en dosis altas. Por esta razón, a menudo se imponen límites de dosis de por vida a estos fármacos. Ejemplos incluyen daunorrubicina, doxorubicina (Adriamycin®), epirubicina e idarubicina. Otros antibióticos antitumorales incluyen, por ejemplo, Actinomycin-D, Bleomicina y Mitomicina-C.

También se contemplan los inhibidores de topoisomerasa. Estos fármacos interfieren con las enzimas llamadas topoisomerasas, que ayudan a separar las cadenas de ADN para que puedan copiarse. Se utilizan para tratar ciertas leucemias, así como cánceres de pulmón, ovario, gastrointestinal y otros. Ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa I incluyen topotecán e irinotecán (CPT-11). Ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa II incluyen etopósido (VP-16) y tenipósido. La mitoxantrona también inhibe la topoisomerasa II. El tratamiento con inhibidores de la topoisomerasa II aumenta el riesgo de un segundo cáncer: la leucemia mielógena aguda (AML). Con este tipo de medicamento, se puede observar una leucemia secundaria tan pronto como 2 a 3 años después de la administración del fármaco.

La presente divulgación también contempla el uso de agentes terapéuticos conocidos como inhibidores mitóticos. Los inhibidores mitóticos son a menudo alcaloides vegetales y otros compuestos derivados de productos naturales. Pueden detener la mitosis o inhibir que las enzimas produzcan proteínas necesarias para la reproducción celular. Estos fármacos funcionan durante la fase M del ciclo celular, pero pueden dañar las células en todas las fases. Se utilizan para tratar muchos tipos diferentes de cáncer, incluidos los de mama, pulmón, mielomas, linfomas y leucemias. Estos fármacos son conocidos por su potencial de causar daño a los nervios periféricos, que puede ser un efecto secundario limitante de la dosis. Ejemplos de inhibidores mitóticos incluyen taxanos (por ejemplo, Paclitaxel (Taxol®) y docetaxel (Taxotere®)), epotilonas (por ejemplo, Ixabepilona (Ixempra®)), alcaloides de la vinca (por ejemplo, Vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®), y vinorelbina (Navelbine®)) y estramustina (Emcyt®).

Los agentes anticancerígenos también pueden ser corticosteroides. Los esteroides son hormonas naturales y fármacos similares a las hormonas que son útiles para tratar algunos tipos de cáncer (linfoma, leucemias y mieloma múltiple), así como otras enfermedades. Cuando estos fármacos se usan para destruir células cancerosas o retardar su crecimiento, se consideran fármacos de quimioterapia. Los corticosteroides también se usan comúnmente como antieméticos para ayudar a prevenir las náuseas y los vómitos causados por la quimioterapia. También se utilizan antes de la quimioterapia para ayudar a prevenir reacciones alérgicas graves (reacciones de hipersensibilidad). Ejemplos incluyen prednisona, metilprednisolona (por ejemplo, Solumedrol®) y dexametasona (por ejemplo, Decadron®).

En ciertas realizaciones, el agente farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en: Acetato de abiraterona, Afatinib, Aldesleucina, Alemtuzumab, Alitretinoína, Altretamina, Amifostina, Aminoglutetimida Anagrelida, Anastrozol, Trióxido de arsénico, Asparaginasa, Azacitidina, Azatioprina, Bendamustina, Bevacizumab, Bexarotina, Bicalutamide, Bleomicina, Bortezomib, Busulfano, Capecitabina, Carboplatino, Carmustina, Cetuximab, Clorambucilo, Cisplatino, Cladribina, Crizotinib, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Dactinomicina, Dasatinib, Daunorrubicina, Denileucina diftitox, Decitabina, Docetaxel, Dexametasona, Doxifluridina, Doxorubicina, Epirubicina, Epopetina Alfa, Epotilona, Erlotinib, Estramustina, Etinostat, Etopósido, Everolimus, Exemestano, Filgrastim, Floxuridina, Fludarabina, Fluorouracilo, Fluoximesterona, Flutamide, alcaloides ligados al folato, Gefitinib, Gemcitabina, Gemtuzumab ozogamicin, GM-CT-01, Goserelina Hexametilmelamina, Hidroxiureas, Ibritumomab, Idarubicina, Ifosfamida, Imatinib, Interferon alfa, Interferon beta, Irinotecan, Ixabepilona, Lapatinib, Leucovorin, Leuprolide, Lenalidomida, Letrozol, Lomustina, Mecloretamina, Megestrol, Melfalan, Mercaptopurina, Metotrexato, Mitomicina, Mitoxantrona, Nelarabina, Nilotinib, Nilutamida, Octreotide, Ofatumumab, Oprelvekin, Oxaliplatino, Paclitaxel, Panitumumab, Pemetrexed, Pentostatina, inhibidores de polisacárido galectina, Procarbazona, Raloxifeno, ácidos retinoicos, Rituximab, Romiplostim, Sargramostim, Sorafenib, Estreptozocina, Sunitinib, Tamoxifen, Temsirolimus, Temozolamide, Teniposide, Talidomida, Tioguanina, Tiotepa, Tioguanina, Topotecan, Toremifena, Tositumomab, Trametinib, Trastuzumab, Tretinoin, Valrubicina, Inhibidores y trampas de VEGF, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina, Vintafolide (EC145), Vorinostat, y sus derivados, formas pegiladas, sales, polimorfismos, formas quirales y combinaciones de los mismos funcionalmente eficaces.

La divulgación también contempla cualquier forma derivada de los agentes farmacéuticos y agentes terapéuticos mencionados anteriormente. Las derivaciones comunes pueden incluir, por ejemplo, la adición de una unidad estructural química para mejorar la solubilidad y/o la estabilidad, o una unidad estructural de direccionamiento, que permite un direccionamiento más específico de la molécula a una célula o región específica del cuerpo. Los agentes farmacéuticos también pueden formularse en cualquier combinación adecuada, en la que los fármacos pueden mezclarse en forma individual o acoplarse entre sí de una manera que conserve la funcionalidad de cada fármaco. Los fármacos también pueden derivarse para incluir un radioisótopo u otra unidad estructural que mata las células para hacer que la molécula sea incluso más efectiva para matar la célula. Además, los fármacos, o una parte de los mismos, pueden modificarse con un compuesto de fluorescencia u otros marcadores detectables que pueden permitir el seguimiento del fármaco o agente en el cuerpo o dentro del tumor. El fármaco farmacéutico o cualquiera de los agentes terapéuticos mencionados anteriormente puede proporcionarse en una forma precursora de modo que el fármaco sólo gane su actividad o función después de que se haya procesado de alguna manera, por ejemplo, metabolizado por una célula.

Los anticuerpos terapéuticos contemplados por la presente divulgación pueden incluir cualquier isotipo (IgA, IgG, IgE, IgM o IgD) de un anticuerpo anticáncer o fragmento inmunoactivo o derivado del mismo. Tales fragmentos pueden incluir, por ejemplo, fragmentos variables de cadena sencilla (scFv), fragmento de unión a antígeno (Fab), fragmento cristizable (Fc) modificado para contener una región de unión a antígeno o epítopo y dominios de anticuerpos. Las versiones derivadas de anticuerpos terapéuticos pueden incluir, por ejemplo, diacuerpos, nanocuerpos y prácticamente cualquier estructura derivada de anticuerpos que contenga o esté diseñada para contener un sitio de unión a antígeno apropiado y efectivo.

Ejemplos de terapias contra el cáncer basadas en anticuerpos que pueden utilizarse en la divulgación pueden incluir, por ejemplo, Abagovomab, Alacizumab pegol, Alemtuzumab, Altumomab pentetato (Hybri-ceaker), Amatuximab, Anatumomab mafenatox, anticuerpos anti-PD-1, Apolizumab, Arcitumomab (CEA-Scan), Belimumab, Bevacizumab, Bivatuzumab mertansina, Blinatumomab, Brentuximab vedotina, Cantuzumab mertansina, Cantuzumab ravtansina, Capromab pendetide (Prostascint), Catumaxomab (Removab), Cetuximab (Erbix), Citatuzumab bogatox, Cixutumumab, Clivatuzumab tetraxetan (hPAM4-Cide), Conatumumab, Dalotuzumab, Denosumab, Drozitumab, Edrecolomab (Panorex), Enavatuzumab, Gemtuzumab, Ibritumomab tiuxetan, Iplimumab (MDX-101), Ofatumumab, Panitumumab, Rituximab, Tositumomab, y Trastuzumab.

La divulgación también contempla cualquier elemento biológico adecuado, por ejemplo, terapia hormonal, que pueda usarse para tratar el cáncer. En un ejemplo no limitante, los productos biológicos adecuados que se pueden usar incluyen la terapia hormonal. Los fármacos de esta categoría pueden ser hormonas sexuales, o fármacos similares a las hormonas, que cambian la acción o producción de hormonas femeninas o masculinas. Se pueden usar para retardar el crecimiento de los cánceres de mama, próstata y endometrio (uterino), que normalmente crecen en respuesta a las hormonas naturales del cuerpo. Estas hormonas para el tratamiento del cáncer no funcionan de la misma manera que los fármacos de quimioterapia estándar, sino más bien impidiendo que la célula cancerosa use una hormona que necesita para crecer o impidiendo que el cuerpo produzca las hormonas necesarias para el crecimiento del cáncer. Tales terapias hormonales pueden incluir, por ejemplo, anti-estrógenos (por ejemplo, fulvestrant (Faslodex®), tamoxifeno y toremifeno (Fareston®)), inhibidores de aromataza (por ejemplo, anastrozol (Arimidex®), exemestano (Aromasin®) y letrozol (Femara®)), progestinas (por ejemplo, Acetato de megestrol (Megace®)), estrógenos, antiandrógenos (por ejemplo, Bicalutamida (Casodex®), flutamida (Eulexin®) y nilutamida (Nilandron®)) y hormona de liberación de gonadotropina (GnRH) (también conocida como agonistas o análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), por ejemplo, leuprolida (Lupron®) y goserelina (Zoladex®)).

La divulgación también contempla que el tratamiento del cáncer se puede efectuar usando una molécula de ácido nucleico que se direcciona a un "gen diana" específico que tiene un papel en el cáncer. El efecto de la molécula de ácido nucleico sobre el gen diana puede incluir silenciamiento génico, destrucción del ARNm o transcripción inhibida, o similares, de tal manera que el nivel de expresión y/o conversión del gen diana en un polipéptido codificado operable se ve afectado sustancialmente (hacia arriba o hacia abajo) de tal manera que el agente inhiba y/o destruya el cáncer. El término "gen diana" se refiere a secuencias de ácido nucleico (por ejemplo, ADN genómico o ARNm) que codifican una proteína, péptido o polipéptido diana, o que codifican o son ácidos nucleicos reguladores (por ejemplo, un "gen diana" para el propósito de la divulgación también puede ser una secuencia génica que codifica miARN o miARN) que tienen un papel en el cáncer. En determinadas realizaciones, el término "gen diana" también pretende incluir isoformas, mutantes, polimorfismos y variantes de corte y empalme de genes diana.

Cualquier agente basado en ácido nucleico bien conocido en la técnica es adecuado para uso en la divulgación. Los tipos de ejemplo de agentes basados en ácido nucleico incluyen, pero no se limitan a, agentes de ácido ribonucleico monocatenario (por ejemplo, microARN), agentes oligonucleotídicos de tipo antisentido, agentes de ácido ribonucleico de cadena doble y similares.

Los métodos para construir ácidos nucleicos terapéuticos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el ARN de interferencia se puede ensamblar a partir de dos oligonucleótidos separados, donde una cadena es la cadena en sentido y la otra es la cadena antisentido, donde las cadenas antisentido y en sentido son autocomplementarias (es decir, cada cadena comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a secuencia de nucleótidos en la otra cadena, como cuando la cadena antisentido y la cadena en sentido forman una estructura dúplex o de cadena doble); la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia de nucleótidos en una molécula de ácido nucleico diana o una porción de la misma y la cadena en sentido comprende una secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de ácido nucleico diana o una porción de la misma.

Alternativamente, el ARN de interferencia se ensambla a partir de un único oligonucleótido, donde las regiones autocomplementarias en sentido y antisentido están unidas por medio de enlaces basados en ácido nucleico o no basados en ácido nucleico. El ARN de interferencia puede ser un polinucleótido con una estructura secundaria dúplex, dúplex asimétrico, horquilla o horquilla asimétrica, que tiene regiones autocomplementarias en sentido y antisentido, donde la región antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a la secuencia de nucleótidos en una molécula de ácido nucleico diana separado o una porción de la misma y la región en sentido que tiene la secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de ácido nucleico diana o una porción de la misma. La interferencia puede ser un polinucleótido circular monocatenario que tiene dos o más estructuras de bucle y un tallo que comprende regiones autocomplementarias en sentido y antisentido, donde la región antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a la secuencia de nucleótidos en una molécula de ácido nucleico diana o una porción de la misma y la región en sentido que tiene la secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de ácido nucleico diana o una porción de la misma, y donde el polinucleótido circular puede procesarse in vivo o in vitro para generar una molécula de ARNip activa capaz de mediar la interferencia de ARN.

Los métodos para administrar/suministrar ácidos nucleicos terapéuticos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, las moléculas terapéuticas de ácido nucleico pueden suministrarse en un vehículo de suministro, tal como una vesícula lipídica u otro material portador polimérico conocido en la técnica. Ejemplos no limitantes de sistemas portadores adicionales basados en lípidos (que pueden prepararse con al menos un lípido catiónico modificado de la divulgación)

adecuados para uso en la presente divulgación incluyen lipoplexes (véase, por ejemplo, la publicación de patente U.S. No. 20030203865; y Zhang et al., J. Control Release, 100: 165-180 (2004)), lipoplexos sensibles al pH (véase, por ejemplo, la publicación de patente U.S. No. 2002/0192275), lipoplexos enmascarados reversiblemente (véase, por ejemplo, las publicaciones de patente U.S. 2003/0180950), composiciones catiónicas basadas en lípidos (véase, por ejemplo, la patente U.S. No. 6,756,054; y la publicación de patente U.S. No. 2005/0234232), liposomas catiónicos (véase, por ejemplo, las publicaciones de patente U.S. Nos 2003/0229040, 2002/0160038 y 2002/0012998; Patente U.S. No. 5,908,635; y Publicación PCT No. WO 01/72283), liposomas aniónicos (véase, por ejemplo, la Publicación de Patente U.S. No. 2003/0026831), liposomas sensibles al pH (véase, por ejemplo, la Publicación de Patente U.S. No. 2002/0192274; y AU 2003/210303), liposomas recubiertos de anticuerpos (véase, por ejemplo, la publicación de patente U.S. No. 2003/0108597; y la publicación PCT No. WO 00/50008), liposomas específicos de tipo celular (véase, por ejemplo, la publicación de patente U.S. No. 2003/0198664), liposomas que contienen ácido nucleico y péptidos (véase, por ejemplo, patente U.S. No. 6,207,456), liposomas que contienen lípidos derivados con polímeros hidrófilos liberables (véase, por ejemplo, publicación de patente U.S. No. 2003/0031704), ácido nucleico atrapado en lípidos (véase, por ejemplo, las publicaciones PCT No. WO 03/057190 y WO 03/059322), ácido nucleico encapsulado en lípidos (véase, por ejemplo, la publicación de patente U.S. No. 2003/0129221; y la patente U.S. No. 5,756,122), otras composiciones liposómicas (véanse, por ejemplo, las publicaciones de patente U.S. Nos. 2003/0035829 y 2003/0072794; y la patente U.S. No. 6,200,599), mezclas estabilizadas de liposomas y emulsiones (véase, por ejemplo, EP1304160), composiciones de emulsión (véase, por ejemplo, la patente U.S. Nº 6,747,014) y microemulsiones de ácido nucleico (véase, por ejemplo, la publicación de patente U.S. No. 2005/0037086).

Si es adecuado, cualquiera de los agentes de la divulgación, incluidos fármacos, productos biológicos y anticuerpos terapéuticos, también se puede administrar a través de los sistemas portadores descritos anteriormente. Todos los sistemas portadores pueden además modificarse con una unidad estructural de direccionamiento o similar para facilitar el suministro de la composición a un tumor diana de interés.

La presente invención utiliza compuestos de platino como agente terapéutico. Los compuestos que contienen platino se han utilizado durante varios años como un tratamiento efectivo de varios tipos de cánceres. Los compuestos basados en platino (por ejemplo, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino) son agentes antineoplásicos administrados por médicos por vía intravenosa (IV) para tratar diversos cánceres. La administración intravenosa se usa generalmente porque la biodisponibilidad oral del carboplatino solo es baja (aproximadamente 4%) y muy variable. Los productos a base de platino matan potently las células que se dividen rápidamente. Sin embargo, la administración de carboplatino por infusión intravenosa da como resultado el fármaco en todo el cuerpo, matando las células sanas que se dividen rápidamente, incluidas, especialmente, las células de la médula ósea. La administración intravenosa de carboplatino da como resultado una concentración sanguínea diluida del fármaco que llega al sitio del tumor. Además, debido a la concentración de fármaco diluido, la penetración en las células tumorales es deficiente.

Al ingresar a las células cancerosas, estos compuestos dañan el ADN y causan enlaces cruzados en las cadenas, lo que evita la producción futura de ADN, lo que finalmente da como resultado la muerte de las células cancerosas. Este efecto es aparentemente inespecífico del ciclo celular. Cuando se administra por vía intravenosa, el platino puede causar trastornos sanguíneos graves (por ejemplo, anemia por supresión de la médula ósea) que provocan infecciones o problemas hemorrágicos. La principal vía de eliminación de los dos compuestos principales de platino es la excreción renal. El cisplatino y el carboplatino son agentes quimioterapéuticos genéricos a base de platino y están ampliamente disponibles. El nombre químico del carboplatino es platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato (2-)-0,0']-(SP-4-2). El carboplatino es un polvo cristalino con la fórmula molecular de $C_6H_{12}N_2O_4Pt$ y un peso molecular de 371.25. Es soluble en agua a una tasa de aproximadamente 14 mg/ml y el pH de una solución al 1% es de 5-7, mientras que el cisplatino es soluble a aproximadamente 1-2 mg/ml. Estos compuestos son prácticamente insolubles en etanol, acetona y dimetilacetamida. Actualmente se administran solo por infusión intravenosa.

En otra realización, la presente divulgación emplea inhibidores de la síntesis de timidilato. Estos agentes incluyen el agente 5-FU (fluorouracilo), que se ha utilizado contra el cáncer durante aproximadamente 40 años. El compuesto actúa de varias formas, pero principalmente como inhibidor de la timidilato sintasa, interrumpiendo la acción de una enzima que es un factor crítico en la síntesis de la pirimidina timina, que es importante en la replicación del ADN. El 5-FU no se absorbe por vía oral. Actualmente, la mejor terapia de tratamiento para el cáncer de páncreas es un curso de terapia utilizando Gemcitabina (Gemzar).

Como análogo de pirimidina, estos compuestos se transforman dentro de la célula en diferentes metabolitos citotóxicos que luego se incorporan al ADN y al ARN, induciendo finalmente la detención del ciclo celular y la apoptosis al inhibir la capacidad de la célula para sintetizar ADN. Estos compuestos son típicamente fármacos específicos de la fase S y solo están activos durante ciertos ciclos celulares. Además de incorporarse en el ADN y el ARN, se ha demostrado que estos fármacos inhiben la actividad del complejo exosómico, un complejo de exoribonucleasa cuya actividad es esencial para la supervivencia celular.

Agentes mejoradores de la penetración intracelular

La presente divulgación se basa, en parte, en agentes de penetración, tales como ácidos alifáticos unidos a benzoato, cetoácidos funcionalizados (por ejemplo, ácido oxo-6-fenilhexanoico), cetoésteres, aminoácidos acilados modificados (por ejemplo, sodio N-[8-2-(2-hidroxdibenzoil) amino caprilato), para mejorar sustancialmente la permeabilidad o

penetración del fármaco en las células cancerosas para aumentar sorprendentemente y mejorar inesperadamente la destrucción de células cancerosas. Por tanto, en un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer mediante la coadministración local o regional de una combinación de un agente terapéutico, tal como los descritos anteriormente, junto con un agente mejorador de la penetración intracelular en cantidades y de una manera que da como resultado una reducción y/o destrucción sustanciales del tumor del tumor.

La divulgación contempla cualquier agente mejorador de la penetración intracelular adecuado, conocido o aún por descubrir o desarrollar.

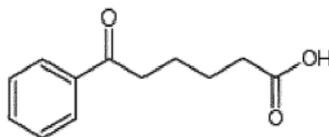
Un número de compañías de suministro de fármacos han desarrollado tales compuestos para aumentar la penetración celular con el propósito de administrar compuestos cargados o macromoléculas al torrente sanguíneo por métodos sin inyección. Estas empresas incluyen Emisphere Technologies, Acrux Pharma Pty, Ltd., Oramed Pharmaceuticals, Apollo Life Sciences, Diabetology, y Unigene. Generalmente, estas plataformas se desarrollaron para lograr la administración sistémica de agentes terapéuticos a través de rutas convencionales, tales como oral, bucal, pulmonar o dérmica; sin embargo, ninguno contempló el uso actual de tales agentes mejoradores de la penetración de la manera descrita junto con la presente divulgación.

Se apreciará que los medios convencionales para suministrar agentes activos a menudo están severamente limitados por barreras biológicas, químicas y físicas. Típicamente, estas barreras son impuestas por el entorno a través del cual se produce el suministro, el entorno del objetivo para el suministro o el objetivo mismo. Los agentes biológica o químicamente activos son particularmente vulnerables a tales barreras. En el suministro a animales de agentes farmacológicos y terapéuticos biológicamente activos o químicamente activos, el cuerpo impone barreras físicas y químicas. Ejemplos de barreras físicas son la piel y diversas membranas de órganos que se atraviesan antes de alcanzar un objetivo, y ejemplos de barreras químicas incluyen, pero no se limitan a, variaciones en el pH, bicapas lipídicas y enzimas degradantes. La membrana celular también representa una barrera importante que tiene un efecto significativo sobre la efectividad del suministro de fármacos.

La presente divulgación se basa en la combinación de la administración de un agente terapéutico contra el cáncer con un agente mejorador de la penetración intracelular administrado localmente usando técnicas de imagen avanzadas para establecer la dosis y guiar la administración antes o al mismo tiempo o aproximadamente al mismo tiempo que el agente terapéutico para potenciar sustancialmente la penetración en la membrana de los agentes anticancerosos administrados localmente.

Por consiguiente, en un aspecto de la divulgación, el método aquí descrito implica un "mejorador de la penetración" o portador que imparte un transporte celular mejorado. Estas moléculas facilitan o permiten la penetración y/o el transporte de moléculas terapéuticas a través de las membranas biológicas al interior de las células. Este uso específico para tales compuestos de penetración, tales como los descritos en la Patente U.S. No. 5,650,386 de Emisphere Technologies, no se ha contemplado previamente. En otras palabras, la combinación de mejoradores de la permeación capaces de facilitar el transporte intracelular de agentes anticancerosos administrados localmente no se consideraba ni contemplaba previamente en la técnica.

En una realización, la presente divulgación comprende ácido 6-oxo-6-fenil hexanoico como compuesto mejorador de la penetración intracelular o una sal o análogo del mismo,



en un método para tratar el cáncer, por ejemplo, un tumor sólido, que comprende la coadministración local del compuesto anterior y un agente terapéutico contra el cáncer en cantidades terapéuticamente efectivas y de acuerdo con un régimen que es efectivo para provocar una reducción sustancial del tumor y/o la destrucción del tumor.

En otra realización, el agente mejorador de la penetración intracelular es ácido N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico.

En otra realización, el agente mejorador de la penetración intracelular es ácido 8-ciclohexil-8-oxooctanoico.

En una divulgación, el agente mejorador de la penetración intracelular es ácido N-[8-(2-hidroxibenzoil)aminodecanoico, ácido N-(5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico, N-[4-(4-cloro-2hidroxibenzoil) amino] butanoico ácido, ácido 8-(N-2-hidroxi-4-metoxibenzoil)-aminocaprílico (4-MOAC), ácido 8-oxo-8-feniloctanoico, ácido 8-(2,5-diclorofenil)-8-oxooctanoico, 2-2-hidroxibenzoato de etilhexilo, ácido 5-ciclohexil-5-oxovalerico, ácido 6-ciclohexil-6-oxohexanoico, ácido 7-ciclohexil-7-oxoheptanoico, ácido 4-ciclopentil-4-oxobutírico, ácido 5-ciclopentil-5-oxovalerico, ácido 6-ciclopentil-6-oxohexanoico, ácido 7-ciclopentil-7-oxoheptanoico, ácido 8-ciclopentil-8-oxooctanoico, ácido 4-ciclobutil-4-oxobutírico, ácido 5-ciclobutil-5-oxovalerico, ácido 6-ciclobutil-6-oxohexanoico, ácido 7-ciclobutil-7-oxoheptanoico, ácido 8-ciclobutil-8-oxooctanoico, ácido 4-ciclopropil-4-oxobutírico, ácido 5-ciclopropil-5-oxovalerico, ácido 6-ciclopropil-6-oxohexanoico, ácido 7-ciclopropil-7-oxoheptanoico, ácido 8-ciclopropil-8-oxooctanoico, ácido 8-[(3-metilciclohexil)oxi]octanoico, ácido 7-[(3-metilciclohexil)oxi]heptanoico, ácido 6-[(3-metilciclohexil)oxi]hexanoico,

ácido 5 -[(3-metilciclohexil) oxi] pentanoico, ácido 4-[(3-metilciclohexil)oxi] butanoico, ácido 3-[(3-metilciclohexil)oxi] propanoico y otras sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como salicilato de octilo u octisalato, dicetopiperazinas, saponina, acilcarnitinas, alcanoilcolinas, taurodihidrofusidato, sulfóxidos, oxazolidinonas, pirrolidonas, alcoholes y alcanoles, ácido benzoico, glicoles, surfactantes, terpenos o sus sales funcionalmente efectivas, derivados o combinaciones de los mismos.

5 En divulgaciones aún adicionales, el compuesto mejorador de la penetración intracelular se selecciona de cualquiera de los compuestos descritos en las Patentes U.S. Nos. 4,764,381; 4,783,450; 4,885,174; 4,983,396; 5,045,553; 5,118,845; 5,219,877; 5,401,516; 5,451,410; 5,540,939; 5,443,841; 5,541,155; 5,578,323; 5,601,839; 5,601,846; 5,627,270; 5,629,020; 5,643,957; 5,650,386; 5,693,338; 5,693,769; 5,709,861; 5,714,167; 5,773,647; 5,766,633; 10 5,776,888; 5,792,451; 5,804,688; 5,863,944; 5,866,536; 5,876,710; 5,879,681; 5,820,881; 5,834,010; 5,840,340; 5,935,601; 5,939,381; 5,955,503; 5,990,166; 5,958,457; 5,965,121; 5,972,387; 5,976,569; 5,989,539; 6,001,347; 6,051,258; 6,051,561; 6,060,513; 6,071,510; 6,090,958; 6,099,856; 6,100,298; 6,180,140; 6,221,367; 6,242,495; 6,245,359; 6,313,088; 6,331,318; 6,333,046; 6,344,213; 6,358,504; 6,395,774; 6,413,550; 6,428,780; 6,461,643; 6,525,020; 6,610,329; 6,623,731; 6,627,228; 6,642,411; 6,646,162; 6,663,887; 6,663,898; 6,693,208; 6,699,467; 15 6,673,574; 6,818,226; 6,846,844; 6,906,030; 6,916,489; 6,916,789; 6,960,355; 6,972,300; 6,991,798; 7,005,141; 7,067,119; 7,071,214; 7,084,279; 7,115,663; 7,125,910; 7,129,274; 7,138,546; 7,151,191; 7,186,414; 7,208,483; 7,217,703; 7,268,214; 7,276,534; 7,279,597; 7,297,794; 7,351,741; 7,384,982; 7,387,789; 7,390,834; 7,485,321; 7,491,796; 7,495,030; 7,553,872; 7,638,599; 7,670,626; 7,700,775; 7,727,558; 7,744,910; 7,820,722; 7,893,297; 7,951,971; 7,977,506; 8,003,697; 8,017,727; 8,026,392; 8,088,734; y RE35,862.

20 Los mejoradores de la penetración intracelular en general tienen poca o ninguna actividad farmacológica conocida por sí mismos. Estas tecnologías, tales como las descritas y mostradas anteriormente, hacen posible penetrar las membranas para administrar un agente terapéutico sin alterar su forma química o integridad biológica. Tales mejoradores de la penetración han demostrado una absorción significativamente mayor de varios tipos diferentes de agentes.

25 Agentes inmunoterapéuticos

En otro aspecto, la divulgación emplea uno o más agentes inmunoterapéuticos para potenciar además los efectos inhibidores y/o destructivos de las células tumorales impartidos por la combinación del agente terapéutico contra el cáncer con el agente mejorador de la penetración intracelular. Por ejemplo, el agente inmunoterapéutico se administra después de que se hayan establecido los efectos de los dos primeros agentes, pero la divulgación no se limita a este concepto. La divulgación contempla cualquier régimen de administración que implique a los tres agentes siempre que puedan producirse los beneficios terapéuticos atribuibles a cada uno de los agentes. También se contempla dentro del alcance de la divulgación que la administración de uno o más agentes inmunoterapéuticos tiene actividad inmunoestimuladora que proporciona profilaxis contra la recurrencia adicional de un cáncer. Este efecto inmunoestimulador se puede lograr cuando el agente se administra por vía intratumoral o intraperitoneal con o sin un mejorador de la penetración intracelular.

Los expertos en la técnica apreciarán que un agente inmunoterapéutico es un tratamiento que tiene como objetivo utilizar el propio sistema inmunológico de un individuo para combatir el cáncer o la enfermedad. Esto se puede lograr estimulando el propio sistema inmunológico del individuo o proporcionando piezas suplementarias de un sistema inmunológico defectuoso o deficiente.

40 La inmunoterapia es una forma de terapia biológica que se puede usar en la presente divulgación para complementar y/o potenciar los efectos del tratamiento con el agente terapéutico/tratamiento mejorador de la penetración. En general, existen dos formas reconocidas de inmunoterapia, que se denominan inmunoterapias activas e inmunoterapias pasivas. Las inmunoterapias activas estimulan el propio sistema inmunológico del cuerpo para combatir una enfermedad. Las inmunoterapias pasivas utilizan componentes del sistema inmunológico, tales como anticuerpos, preparados fuera del cuerpo, para potenciar el nivel de respuesta inmunitaria del cuerpo. Las inmunoterapias también pueden funcionar direccionándose a ciertos tipos de células o antígenos (inmunoterapias específicas) o pueden funcionar estimulando de manera más general el sistema inmunológico (inmunoterapias no específicas, o algunas veces denominadas como adyuvantes). Algunos ejemplos de inmunoterapias contempladas por la divulgación incluyen terapia con anticuerpos monoclonales (tales como rituximab y alemtuzumab), inmunoterapias no específicas y adyuvantes (sustancias que potencian la respuesta inmune tal como interleucina-2 e interferón-alfa), fármacos inmunomoduladores (tales como talidomida) y lenalidomida) y vacunas contra el cáncer (por ejemplo, agonistas de células NKT, que incluyen, pero no se limitan a, glicolípidos α -GalCer, β MannCer o α -Gal).

Por consiguiente, los agentes inmunoterapéuticos, que también pueden denominarse con el mismo significado que "inmunomodulador" pueden incluir, por ejemplo, interleucinas (por ejemplo, IL-2, IL-7 o IL-12), algunas otras citoquinas (por ejemplo, interferones, factor estimulante de colonias de crecimiento (G-CSF), imiquimod), quimiocinas y otros tipos de agentes, que pueden incluir antígenos, epítopos, anticuerpos, anticuerpos monoclonales o incluso un vehículo de administración para administrar uno o más de estos compuestos, y pueden incluso también incluir células recombinantes del sistema inmunológico. Tales agentes inmunoterapéuticos pueden incluir formas recombinantes, formas sintéticas y preparaciones naturales (véase D'Alessandro, N. et al., Cancer Therapy: Differentiation, Immunomodulation and Angiogenesis, Nueva York: Springer-Verlag, 1993)

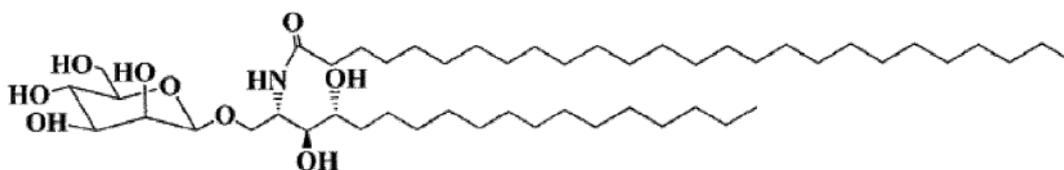
En determinadas realizaciones, el agente inmunoterapéutico de la divulgación es una vacuna contra el cáncer que puede incluir, por ejemplo, Ovalabumin, Neuvenge®, Oncophage, CimaVax-EGF, Mobilan, α -Gal glicolípidos, vacunas administradas por adenovirus, CDX1307 y CDX1401 de Celldex; GRNVAC1, vacunas de base viral, MVA-BN, PROSTVAC®, Advaxis; ADXS11-001, ADXS31-001, ADXS31-164, BiovaxID, proteína de unión a folato (E39), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) con y sin E75 (NeuVax) u OncoVEX, trastuzumab, Ae-37, IMA901, SC1B1, Stimuvax, péptidos que pueden provocar una respuesta de linfocitos citotóxicos, vacunas de péptidos, incluida la vacuna de péptido de telomerasa (GV1001), péptido de survivina, Péptido MUC1, péptido ras, péptido potenciado con epítipo peptídico TARP 29-37-9V, vector de ADN pPRA-PSM con péptidos sintéticos E-PRA y E-PSM; Vacuna Ad.p53 DC, ADN plasmídico NY-ESO-1 (pPJV7611), células tumorales alogénicas (humanas) modificadas genéticamente para la expresión de IL-1, IL-7, GM-CSF, CD80 o CD154, Vacuna contra el cáncer de páncreas HyperAcute(R) (componentes HAPa-1 y HAPa-2), melaxina (vacuna de dendritoma autólogo) y BCG, GVAX (CG8123), ligando CD40 y células tumorales y fibroblastos de piel autólogos modificados por el gen IL-2, ALVAC-hb7.1, Vaximm GmbH's VXM01, Immunovative Therapies 'AlloStim-7, ProstAtak™, TG4023 (MVA-FCU1), HSPPC-96 de Antigenic, DPX-0907 de Immunovaccine Technologies, que consiste en péptidos específicos restringidos por HLA-A2, un péptido auxiliar T universal, un adyuvante polinucleotídico, un liposoma y montanida (ISA51 VG), GSK2302032A, ISF35 de Memgen, OVax de Avax: Autólogo, Vacuna de ovario modificada con DNP, Theratope®, Ad100-gp96Ig-HLA A1, vacuna recombinante humana rEGF-P64K/Montanide de Bioven, TARP 29-37 o DN24-02 de Dendreon.

En otra realización, el agente inmunoterapéutico se aprovecha del sistema inmunológico innato del cuerpo y, cuando se introduce, tiene el efecto de desencadenar la respuesta inmune innata contra el cáncer o tumor no deseado. En una realización en particular, la presente divulgación utiliza un agente inmunoterapéutico que convierte eficazmente el tumor diana en una vacuna in situ (por ejemplo, la utilización de un agente antitumoral de células NKT).

Por ejemplo, esta realización puede implicar la generación de antígenos asociados a tumores autólogos (TAA) en pacientes tratados. Los glicolípidos α -Gal llevan el epítipo α -gal de carbohidratos (Gal α 1-3 β 1-4GlcNac-R) que se une al anticuerpo de origen natural más abundante en humanos - el anticuerpo anti-Gal. El anticuerpo anti-Gal está presente en altas concentraciones debido a la exposición continua al epítipo α -Gal debido a su presencia en bacterias. El tejido humano no contiene epítopos de α -Gal naturales, ya que eso causaría un ataque del sistema inmunológico a ese tejido. Por tanto, los tumores no son vulnerables al ataque de anticuerpos anti- α -Gal de origen natural. El aspecto inventivo subyacente es que los glicolípidos α -Gal inyectados como micelas se insertan en las membranas de las células tumorales dando como resultado la expresión del epítipo α -Gal en las células tumorales y, por tanto, la unión del anticuerpo anti-Gal natural. De esta manera, el propio tumor se convierte en una vacuna in situ. La interacción Ag-epítipo/Gal Ab activa el complemento y genera factores quimiotácticos de escisión del complemento que reclutan células presentadoras de antígeno (APC). El APC transporta TAA internalizada a los nodos linfáticos regionales, procesa y presenta los múltiples péptidos TAA para la activación de células T específicas del tumor. Las células T proliferan, salen de los ganglios linfáticos y circulan para buscar y destruir el tumor y las micrometástasis que presenten el TAA autólogo.

Se ha demostrado que la tecnología es muy efectiva in vivo. La inyección intratumoral de epítopos de α -gal enlazados a lípidos en un modelo de ratón con inactivación (es decir, ratones sin epítipo de α -gal) con tumores de adenocarcinoma desarrollados de tamaño significativo ha demostrado la regresión de los tumores y la prevención de metástasis distal. Además, un estudio clínico en humanos de rango de dosis (presentado por ND) que administró GMP produjo lípidos α -Gal a 11 pacientes con adenocarcinomas en estado tardío demostró la seguridad del sistema y una mayor esperanza de vida para varios pacientes, incluidos aquellos con adenocarcinoma pancreático. Se puede encontrar soporte descriptivo adicional de este agente inmunoterapéutico en la Patente U.S. No. 7.820.628.

En otra realización, la divulgación implica el uso de β -manosilceramida (β -ManCer) para tratar pacientes. β -ManCer es un agonista de NKT que promueve la inmunidad contra tumores y agentes infecciosos a través de mecanismos dependientes de óxido nítrico y TNF α . β -ManCer también se puede usar con α -GalCer para mejorar sinérgicamente los efectos de α -GalCer. El β -ManCer puede contener una unidad estructural de esfingosina y una unidad estructural de ácido graso que tiene un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, que tiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 49 átomos de carbono, de aproximadamente 18 a aproximadamente 49 átomos de carbono, o de aproximadamente 18 a aproximadamente 30 átomos de carbono. En realizaciones relacionadas, β -ManCer tiene la siguiente estructura:



Se puede encontrar un soporte descriptivo adicional de este agente inmunoterapéutico en la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2011/028024.

5 Por consiguiente, en un aspecto, la presente divulgación comprende la coadministración localmente de un agente terapéutico anticanceroso y un agente mejorador de la penetración intracelular en cantidades terapéuticamente efectivas y de acuerdo con un régimen que da como resultado una reducción sustancial y/o destrucción de un tumor diana. El método de la divulgación comprende además potenciar los efectos del agente terapéutico y el agente mejorador de la penetración intracelular mediante la administración de un agente inmunoterapéutico. El tratamiento da como resultado una contracción y/o destrucción sustancial de las células tumorales, cualquier micrometástasis o células metastatizadas que se hayan reubicado en otras partes del cuerpo. En una realización, el agente inmunoterapéutico es una vacuna contra el cáncer que hace que el tumor funcione como una vacuna in situ, por ejemplo, la introducción de los epítomos α -gal en el tumor.

10 La introducción de los agentes inmunoterapéuticos de la divulgación, por ejemplo, una vacuna contra el cáncer (por ejemplo, agonistas de células T), se puede lograr usando cualquier metodología adecuada, incluso mediante la administración local o regional del agente en, cerca o dentro del tumor o micrometástasis. El agente también puede administrarse, cuando sea adecuado, mediante terapia génica. Por ejemplo, en el caso de una vacuna contra el cáncer que implica la introducción de un antígeno inductor de anticuerpos en particular en un tumor, el antígeno inductor de anticuerpos puede introducirse inyectando o administrando directamente un vector genético o una molécula de ácido nucleico capaz de expresar el antígeno deseado en el tumor. Los propios antígenos también pueden administrarse directamente en el tejido diana.

Cánceres objetivo

20 La presente invención contempla el tratamiento de un amplio rango de enfermedades, incluidos tumores de todos los tipos, ubicaciones, tamaños y características. Por ejemplo, la invención es adecuada para tratar, por ejemplo, cáncer de páncreas y cáncer de colon.

En otras realizaciones, virtualmente cualquier tipo de cáncer puede tratarse mediante la presente invención, incluidos los siguientes cánceres:

Leucemia mieloide aguda

25 Carcinoma adrenocortical

Cánceres relacionados con el SIDA

Linfoma relacionado con el SIDA

Cáncer anal

Cáncer de apéndice

30 Astrocitoma, cerebeloso o cerebral infantil

Carcinoma de células basales

Cáncer de vías biliares extrahepático

Cáncer de vejiga

Cáncer de hueso, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno

35 Glioma del tronco encefálico

Tumor cerebral

Tumor cerebral, astrocitoma cerebeloso

Tumor cerebral, astrocitoma cerebral/glioma maligno

Tumor cerebral, ependimoma

40 Tumor cerebral, meduloblastoma

Tumor cerebral, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales

Tumor cerebral, vía visual y glioma hipotalámico

Cáncer de mama

Adenomas/carcinoides bronquiales

45 Linfoma de burkitt

- Tumor carcinoide infantil
- Tumor carcinoide, gastrointestinal
- Carcinoma de primario desconocido
- Linfoma primario del sistema nervioso central
- 5 Astrocitoma cerebeloso infantil
- Astrocitoma cerebral/glioma maligno, niñez
- Cáncer de cuello uterino
- Cánceres infantiles
- Leucemia linfocítica crónica
- 10 Leucemia mielógena crónica
- Trastornos mieloproliferativos crónicos
- Cáncer de colon
- Linfoma cutáneo de células T
- Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas
- 15 Cáncer endometrial
- Ependimoma
- Cáncer esofágico
- Sarcoma de Ewing en la familia de tumores de Ewing
- Tumor extracraneal de células germinales, niñez
- 20 Tumor extragonadal de células germinales
- Cáncer de vías biliares extrahepáticas
- Cáncer de ojo, melanoma intraocular
- Cáncer de ojo, retinoblastoma
- Cáncer de vesícula biliar
- 25 Cáncer de estómago (gástrico)
- Tumor carcinoide gastrointestinal
- Tumor del estroma gastrointestinal (GIST)
- Tumor de células germinales: extracraneal, extragonadal u ovárico
- Tumor trofoblástico gestacional
- 30 Glioma del tronco encefálico
- Glioma, astrocitoma cerebral infantil
- Glioma, Vía Visual Infantil e Hipotalámica
- Carcinoide gástrico
- Leucemia de células pilosas
- 35 Cáncer de cabeza y cuello
- Cáncer de corazón
- Cáncer hepatocelular (hígado)

- linfoma de Hodgkin
- Cáncer de hipofaringe
- Glioma hipotalámico y de las vías visuales, infantil
- Melanoma intraocular
- 5 Carcinoma de células de los islotes (páncreas endocrino)
- sarcoma de Kaposi
- Cáncer de riñón (cáncer de células renales)
- Cáncer de laringe
- Leucemias
- 10 Leucemia linfoblástica aguda (también llamada leucemia linfocítica aguda)
- Leucemia mieloide aguda (también llamada leucemia mielógena aguda)
- Leucemia linfocítica crónica (también llamada leucemia linfocítica crónica)
- Leucemia mielógena crónica (también llamada leucemia mieloide crónica)
- Leucemia de células pilosas
- 15 Cáncer de labios y de cavidad oral
- Liposarcoma
- Cáncer de hígado (primario)
- Cáncer de pulmón de células no pequeñas
- Cáncer de pulmón de células pequeñas
- 20 Linfomas
- Linfoma relacionado con el SIDA
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma cutáneo de células T
- Linfoma de Hodgkin
- 25 Linfomas no Hodgkin (una antigua clasificación de todos los linfomas excepto el de Hodgkin)
- Linfoma del sistema nervioso central primario
- Macroglobulinemia, Waldenstrom
- Histiocitoma fibroso maligno de hueso/osteosarcoma
- Meduloblastoma infantil
- 30 Melanoma
- Melanoma intraocular (ojo)
- Carcinoma de células de Merkel
- Mesotelioma, maligno de adultos
- Mesotelioma infantil
- 35 Cáncer de cuello escamoso metastásico con primaria oculta
- Cáncer de boca
- Síndrome de neoplasia endocrina múltiple, infancia

- Mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas
- Micosis fungoide
- Síndromes mielodisplásicos
- Enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas
- 5 Leucemia mielógena crónica
 - Leucemia mieloide aguda en adultos
 - Leucemia mieloide aguda infantil
 - Mieloma múltiple (cáncer de médula ósea)
 - Trastornos mieloproliferativos crónicos
- 10 Cáncer de cavidad nasal y seno paranasal
 - Carcinoma nasofaríngeo
 - Neuroblastoma
 - linfoma No Hodgkin
 - Cáncer de pulmón de células no pequeñas
- 15 Cáncer oral
 - Cáncer de orofaringe
 - Osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno de hueso
 - Cáncer de ovarios
 - Cáncer epitelial de ovario (tumor epitelial-estromal de superficie)
- 20 Tumor de células germinativas de ovario
 - Tumor de ovario de bajo potencial maligno
 - Cáncer de páncreas
 - Cáncer de páncreas, de células de los islotes
 - Cáncer de seno paranasal y de cavidad nasal
- 25 Cáncer de paratiroides
 - Cáncer de pene
 - Cáncer de faringe
 - Feocromocitoma
 - Astrocitoma pineal
- 30 Germinoma pineal
 - Pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, infancia
 - Adenoma pituitario
 - Neoplasia de células plasmáticas/Mieloma múltiple
 - Blastoma pleuropulmonar
- 35 Linfoma primario del sistema nervioso central
 - Cáncer de prostata
 - Cáncer de recto

- Carcinoma de células renales (cáncer de riñón)
- Pelvis renal y uréter, cáncer de células de transición
- Retinoblastoma
- Rabdomiosarcoma infantil
- 5 Cáncer de glándulas salivales
 - Sarcoma, familia de tumores de Ewing
 - Sarcoma de Kaposi
 - Sarcoma de tejido blando
 - Sarcoma uterino
- 10 Síndrome de Sézary
 - Cáncer de piel (no melanoma)
 - Cáncer de piel (melanoma)
 - Carcinoma de piel, células de Merkel
 - Cáncer de pulmón de células pequeñas
- 15 Cáncer de intestino delgado
 - Sarcoma de tejido blando
 - Carcinoma de células escamosas – véase Cáncer de piel (no melanoma)
 - Cáncer de cuello escamoso con primario oculto, metastásico
 - Cáncer de estómago
- 20 Tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial, infancia
 - Linfoma de células T, cutáneo – véase Micosis fungoide y síndrome de Sézary
 - Cáncer testicular
 - Cáncer de garganta
 - Timoma, infancia
- 25 Timoma y carcinoma tímico
 - Cáncer de tiroides
 - Cáncer de tiroides infantil
 - Cáncer de células de transición de pelvis renal y uréter
 - Tumor trofoblástico gestacional
- 30 Sitio primario desconocido, carcinoma de, adulto
 - Sitio primario desconocido, cáncer de la niñez
 - Uréter y pelvis renal, cáncer de células de transición
 - Cáncer de uretra
 - Cáncer de útero, endometrio
- 35 Sarcoma uterino
 - Cáncer de vagina
 - Vía visual y glioma hipotalámico, infancia

Cáncer de vulva

Macroglobulinemia de Waldenstrom

Tumor de Wilms (cáncer de riñón), infancia

5 Los expertos en la técnica apreciarán cómo se clasifican los cánceres. Típicamente, los cánceres se clasifican según el tipo de célula a la que se asemeja la célula tumoral y, por lo tanto, se presume que es el origen del tumor. Estos tipos incluyen:

Carcinoma: cánceres derivados de células epiteliales. Este grupo incluye muchos de los cánceres más comunes, particularmente en los ancianos, e incluye casi todos los que se desarrollan en la mama, la próstata, el pulmón, el páncreas y el colon.

10 Sarcoma: cánceres que surgen del tejido conectivo (es decir, hueso, cartílago, grasa, nervio), cada uno de los cuales se desarrolla a partir de células que se originan en células mesenquimales fuera de la médula ósea.

Linfoma y leucemia: estas dos clases de cáncer surgen de células hematopoyéticas (formadoras de sangre) que abandonan la médula y tienden a madurar en los ganglios linfáticos y la sangre, respectivamente.

15 Tumor de células germinales: cánceres derivados de células pluripotentes, que se presentan con mayor frecuencia en el testículo o el ovario (seminoma y disgerminoma, respectivamente).

Blastoma: cánceres derivados de células "precursoras" inmaduras o tejido embrionario.

Estos también son más comunes en los niños.

20 Además, se apreciará que los cánceres se denominan usualmente utilizando *-carcinoma*, *-sarcoma* o *-blastoma* como sufijo, con la palabra latina o griega para el órgano o tejido de origen como raíz. Por ejemplo, los cánceres del parénquima hepático que surgen de las células epiteliales malignas se denominan hepatocarcinoma, mientras que los cánceres que surgen de las células precursoras del hígado primitivas se denominan hepatoblastoma y los cánceres que surgen de las células grasas se denominan liposarcoma. Para algunos cánceres comunes, se usa el nombre del órgano en español. Por ejemplo, el tipo más común de cáncer de mama se llama carcinoma ductal de mama. Aquí, el adjetivo ductal se refiere a la aparición del cáncer bajo el microscopio, lo que sugiere que se ha originado en los

25 conductos lácteos.

Los tumores benignos (que no son cánceres) se nombran usando *-oma* como sufijo con el nombre del órgano como raíz. Por ejemplo, un tumor benigno de las células del músculo liso se llama leiomioma (el nombre común de este tumor benigno que ocurre con frecuencia en el útero es fibroma). De manera confusa, algunos tipos de cáncer también usan el sufijo *-oma*, por ejemplo, melanoma y seminoma.

30 Algunos tipos de cáncer se nombran por el tamaño y la forma de las células al microscopio, tales como el carcinoma de células gigantes, el carcinoma de células del huso y el carcinoma de células pequeñas.

35 La presente invención generalmente puede tratar todas las formas de los cánceres anteriores. Por ejemplo, el método de la invención puede tratar ventajosamente tumores sólidos que surgen en cualquier tejido del cuerpo, incluyendo, pero sin limitarse a, la piel, hueso, músculo, mama, órgano, riñón, hígado, pulmón, vesícula biliar, páncreas, cerebro, esófago, vejiga, intestino grueso, intestino delgado, bazo, estómago, próstata, testículos, ovarios o útero.

La presente invención generalmente también puede tratar todas las formas de los cánceres anteriores y cuando el cáncer se encuentra en cualquier etapa. El experto en la técnica apreciará que la gravedad del cáncer se clasifica por etapas (I a IV) y que el pronóstico de supervivencia en las etapas III y IV suele ser bajo para varios tipos de cáncer.

40 La presente invención también puede ser efectiva contra tumores que surgen de metástasis de otra fuente o tumor primario. Los sitios de metástasis pueden ser tumores visibles, o también pueden estar a nivel de células individuales o micrometástasis.

En una realización, la presente invención está dirigida al tratamiento de un tumor pancreático o un tumor pancreático que ha hecho metástasis.

45 En una realización de ejemplo, la presente invención está dirigida al tratamiento de un tumor de colon o un tumor de colon que ha hecho metástasis.

La reducción del crecimiento tumoral significa una disminución medible en el crecimiento del tumor de al menos aproximadamente 0.01 veces (por ejemplo, 0.01, 0.1, 1, 3, 4, 5, 10, 100, 1000 veces o más) o una disminución de al menos aproximadamente 0.01% (por ejemplo 0.01, 0.1, 1, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 99 o 100%) en comparación con el crecimiento medido sobre tiempo antes del tratamiento como se define aquí.

La erradicación completa del tumor también se puede lograr mediante la invención. La erradicación se refiere a la eliminación del tumor. Se considera que el tumor ha sido eliminado cuando ya no es detectable usando métodos de detección conocidos en la técnica (por ejemplo, formación de imágenes).

Composiciones farmacéuticas

- 5 La divulgación proporciona composiciones farmacéuticas para uso en cualquiera de los métodos descritos en este documento. Las composiciones farmacéuticas contienen un agente terapéutico, un agente mejorador de la permeación intracelular y/o un agente inmunoterapéutico.

10 En las realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del Gobierno Federal o Estatal o listado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en humanos. El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el agente terapéutico. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluidos los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceite de oliva, gel (por ejemplo, hidrogel), y similares. La solución salina es un vehículo preferido cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también se pueden emplear como portadores líquidos, particularmente para soluciones inyectables.

20 Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, sílica gel, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol, y similares. La composición, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes reguladores del pH. Estas composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La formulación oral puede incluir portadores estándar tales como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Se describen ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E. W. Martin. Tales composiciones generalmente contendrán una cantidad terapéuticamente efectiva del agente terapéutico, el agente mejorador de la permeación intracelular y/o el agente inmunoterapéutico, en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de portador para proporcionar la forma para la administración adecuada al paciente. La formulación debe adaptarse al modo de administración.

30 En realizaciones, el agente terapéutico, el agente mejorador de la permeación intracelular o su combinación, y/o el agente inmunoterapéutico se administran localmente como una composición de liberación inmediata o de liberación controlada, por ejemplo mediante disolución controlada y/o difusión de la sustancia activa. La liberación controlada por disolución o difusión se puede lograr incorporando la sustancia activa en una matriz apropiada. Una matriz de liberación controlada puede incluir una o más de goma laca, cera de abejas, glicocera, cera de ricino, cera de carnauba, alcohol estearílico, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerol, etilcelulosa, resinas acrílicas, ácido dl-láctico, acetato butirato de celulosa, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, vinilpirrolidona, polietileno, polimetacrilato, metacrilato de metilo, 2-hidroximetacrilato, hidrogeles de metacrilato, 1,3 butilenglicol, metacrilato de etilenglicol y/o polietilenglicoles. En una formulación de matriz de liberación controlada, el material de matriz también puede incluir, por ejemplo, metilcelulosa hidratada, cera de carnauba y alcohol estearílico, carbopol 934, silicona, triestearato de glicerilo, acrilato de metilo-metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo, polietileno y/o fluorocarbono halogenado.

45 En realizaciones relacionadas, la matriz de liberación controlada es un hidrogel. Un hidrogel es una red polimérica tridimensional, hidrófila o anfifílica capaz de absorber grandes cantidades de agua. Las redes están compuestas de homopolímeros o copolímeros, que son insolubles debido a la presencia de entrecruzamientos químicos o físicos covalentes (por ejemplo, interacciones iónicas, hidrófobas, entrelazamientos). Los entrecruzamientos proporcionan la estructura de la red y la integridad física. Los hidrogeles exhiben una compatibilidad termodinámica con el agua que les permite hincharse en medios acuosos. Las cadenas de la red están conectadas de tal manera que existen poros y que una fracción sustancial de estos poros tienen dimensiones entre 1 nm y 1000 nm.

50 Los hidrogeles se pueden preparar entrecruzando biopolímeros hidrófilos o polímeros sintéticos. Ejemplos de hidrogeles formados a partir del entrecruzamiento físico o químico de biopolímeros hidrófilos incluyen, pero no se limitan a, hialuronanos, quitosanos, alginatos, colágeno, dextrano, pectina, carragenina, polilisina, gelatina, agarosa, (met)acrilato-oligolactida-PEO-oligolactida-(met)acrilato, poli(etilenglicol) (PEO), poli(propilenglicol) (PPO), copolímeros de PEO-PPO-PEO (Pluronic), poli(fosfaceno), poli(metacrilatos), poli(N-vinilpirrolidona), Copolímeros PL (G) A-PEO-PL(G) A, poli(etiliminina) y similares. Véase Hennink and van Nostrum, Adv. Drug Del. Rev. 54:13-36 (2002); Hoffman, Adv. Drug Del. Rev. 43:3-12 (2002); Cadee et al., J Control. Release 78:1-13 (2002); Surini et al., J. Control. Release 90:291-301 (2003); y Patente U.S. No. 7,968,085. Estos materiales consisten en cadenas de esqueleto de alto peso molecular hechas de polisacáridos o polipéptidos lineales o ramificados.

La cantidad de la composición farmacéutica de la divulgación que será efectiva en el tratamiento o la prevención de un tumor sólido puede depender de la naturaleza del tumor y puede determinarse mediante técnicas clínicas estándar,

incluidas técnicas de formación de imágenes. Además, pueden emplearse opcionalmente ensayos in vitro para ayudar a identificar los rangos de dosificación óptimos. La dosis precisa a emplear en la formulación también puede depender de la vía de administración y de la gravedad del tumor, y debe decidirse según el criterio del médico y las circunstancias de cada paciente. Las dosis efectivas pueden extrapolarse a partir de las curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de prueba de modelos animales o in vitro.

5

Dosificaciones y regímenes de administración

Los agentes terapéuticos, los agentes mejoradores de la permeación intracelular, los agentes inmunoterapéuticos o las composiciones que contienen estos agentes se administran de una manera compatible con la formulación de dosificación y en una cantidad que pueda ser terapéuticamente efectiva, protectora e inmunogénica.

10 Los agentes y/o composiciones pueden administrarse a través de diferentes vías, que incluyen, pero no se limitan a, oral, parenteral, bucal y sublingual, rectal, aerosol, nasal, intramuscular, subcutánea, intradérmica y tópica. El término parenteral como se usa en este documento incluye, por ejemplo, inyección intraocular, subcutánea, intraperitoneal, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intrastemal, intratecal, intralesional e intracraneal, u otras técnicas de infusión.

15 En realizaciones, la administración de los agentes terapéuticos y/o el agente mejorador de la permeación intracelular se administra local o regionalmente (por ejemplo, intratumoralmente).

En las realizaciones, los agentes y/o composiciones formulados de acuerdo con la presente divulgación se formulan y administran de manera que provoquen una respuesta inmunitaria sistémica. Por tanto, en las realizaciones, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con portadores líquidos. Las formulaciones adecuadas para la administración incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado de secado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones extemporáneas a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles utilizados habitualmente por un experto en la técnica.

20

25

Los agentes y/o composiciones pueden administrarse en diferentes formas, que incluyen, pero no se limitan a, soluciones, emulsiones y suspensiones, microesferas, partículas, micropartículas, nanopartículas, liposomas y similares.

30

Los agentes y/o composiciones se administran de una manera compatible con la formulación de dosificación y en una cantidad que pueda ser terapéuticamente efectiva, inmunogénica y protectora. La cantidad a administrar depende del sujeto a tratar, incluyendo, por ejemplo, el tamaño del tumor, el estadio de la enfermedad y la capacidad del sistema inmunológico del individuo para sintetizar anticuerpos y/o producir una respuesta inmune mediada por la célula. Las cantidades precisas de ingredientes activos que deben administrarse dependen del criterio del médico. Sin embargo, los rangos de dosificación adecuados los puede determinar fácilmente un experto en la técnica y pueden ser del orden de microgramos a miligramos de los ingredientes activos por dosis. La dosificación también puede depender de la vía de administración y puede variar de acuerdo con el tamaño del huésped.

35

Los agentes y/o composiciones deben administrarse a un sujeto en una cantidad efectiva para estimular una respuesta inmunitaria protectora en el sujeto. Los regímenes de dosificación y tratamiento específicos para cualquier sujeto en particular pueden depender de una variedad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y el curso de la enfermedad (incluido el tamaño del tumor), el estado o los síntomas, la disposición del sujeto a la enfermedad, el estado o los síntomas, el método de administración y el criterio del médico tratante. Las dosificaciones reales pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica.

40

Las formulaciones de dosificaciones unitarias de ejemplo son aquellas que contienen una dosis o unidad, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente administrado. Debe entenderse que además de los ingredientes mencionados en el presente documento, las formulaciones de la presente divulgación pueden incluir otros agentes comúnmente utilizados por un experto en la técnica.

50 Típicamente, en los tratamientos convencionales administrados por vía sistémica, una dosis terapéuticamente efectiva debería producir una concentración sérica del compuesto de aproximadamente 0.1 ng/ml a aproximadamente 50-100 µg/ml. Las composiciones farmacéuticas proporcionan típicamente una dosificación de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 2000 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día. Por ejemplo, las dosificaciones para la administración sistémica a un paciente humano pueden variar de 1-10 µg/kg, 20-80 µg/kg, 5-50 µg/kg, 75-150 µg/kg, 100-500 µg/kg, 250-750 µg/kg, 500-1000 µg/kg, 1-10 mg/kg, 5-50 mg/kg, 25-75 mg/kg, 50-100 mg/kg, 100-250 mg/kg, 50-100 mg/kg, 250-500 mg/kg, 500-750 mg/kg, 750-1000 mg/kg, 1000-1500 mg/kg, 1500-2000 mg/kg, 5 mg/kg, 20 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg, 500 mg/kg, 1000 mg/kg, 1500 mg/kg, o 2000 mg/kg. Las formas de unidades de dosificación farmacéuticas se preparan para proporcionar desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente

55

5000 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 2500 mg del compuesto o una combinación de ingredientes esenciales por forma unitaria de dosificación.

5 En general, una cantidad terapéuticamente efectiva de los presentes compuestos en forma de dosificación suele oscilar entre un poco menos de aproximadamente 0.025 mg/kg/día y aproximadamente 2.5 g/kg/día, preferiblemente entre aproximadamente 0.1 mg/kg/día y aproximadamente 100 mg/kg./día del paciente o considerablemente más, dependiendo del compuesto usado, la afección o infección tratada y la vía de administración, aunque la presente divulgación puede contemplar excepciones a este rango de dosificación. En una realización de ejemplo, los compuestos de permeación intracelular pueden administrarse por vía intratumoral en cantidades que oscilan entre aproximadamente 0.5 mg/ml de solución de dosificación y aproximadamente 50 mg/ml. En otra realización de ejemplo, 10 los compuestos de permeación intracelular pueden administrarse por vía intratumoral en cantidades que oscilan entre aproximadamente 10 mg/ml y aproximadamente 30 mg/ml. La dosificación de los compuestos de permeación intracelular puede depender del tipo de cáncer que se esté tratando, el compuesto particular utilizado, el agente terapéutico y otros factores clínicos y afecciones del paciente y la vía de administración. Debe entenderse que la presente invención tiene aplicación tanto para uso humano como veterinario.

15 Los agentes y/o composiciones se administran en una o más dosis según se requiera para lograr el efecto deseado. Por tanto, los agentes y/o composiciones pueden administrarse en 1, 2, 3, 4, 5 o más dosis. Además, las dosis pueden estar separadas por cualquier período de tiempo, por ejemplo horas, días, semanas, meses y años.

Los agentes y/o composiciones se pueden formular como líquidos o polvos secos, o en forma de microesferas.

20 Los agentes y/o composiciones pueden almacenarse a temperaturas de aproximadamente -100 °C a aproximadamente 25 °C dependiendo de la duración del almacenamiento. Los agentes y/o composiciones también se pueden almacenar en un estado liofilizado a diferentes temperaturas, incluida la temperatura ambiente. Los agentes y/o composiciones pueden esterilizarse mediante medios convencionales conocidos por un experto en la técnica. Tales medios incluyen, pero no se limitan a, filtración. La composición también se puede combinar con agentes bacteriostáticos para inhibir el crecimiento bacteriano.

25 La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con materiales de portador para producir una única forma de dosificación puede variar dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. En las realizaciones, una preparación puede contener de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 95% de compuesto activo (p/p), de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% de compuesto activo, o de cualquier porcentaje entre ellos.

30 En realizaciones, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o reguladores farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de suministro.

En realizaciones, los vehículos farmacéuticos pueden estar en forma de una preparación líquida estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosas estéril.

35 Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio.

40 Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones o suspensiones.

45 Otros surfactantes comúnmente usados tales como TWEEN® o SPAN® y/u otros agentes emulsionantes o mejoradores de biodisponibilidad similares que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras formas de dosificación también pueden usarse para los propósitos de formulación.

50 En realizaciones, los agentes y/o composiciones se pueden administrar en un sistema de administración exosomal. Los exosomas son pequeñas vesículas de membrana que se liberan al entorno extracelular durante la fusión de cuerpos multivesiculares con la membrana plasmática. Los exosomas son secretados por varios tipos de células, incluidas las células hematopoyéticas, las células epiteliales normales e incluso algunas células tumorales. Se sabe que los exosomas portan MHC de clase I, diversas moléculas coestimuladoras y algunas tetraspaninas. Estudios recientes han demostrado el potencial de usar exosomas nativos como estimulantes inmunológicos.

55 También se contempla en la invención el suministro de los agentes y/o composiciones usando nanopartículas. Por ejemplo, los agentes y/o composiciones proporcionados en este documento pueden contener nanopartículas que tienen al menos uno o más agentes unidos a ellos, por ejemplo, unidos a la superficie de la nanopartícula. Una composición típicamente incluye muchas nanopartículas y cada nanopartícula tiene al menos uno o más agentes

enlazados a las mismas. Las nanopartículas pueden ser metales coloidales. Un metal coloidal incluye cualquier partícula de metal insoluble en agua o compuesto metálico disperso en agua líquida. Típicamente, un metal coloide es una suspensión de partículas metálicas en solución acuosa. Se puede utilizar cualquier metal que se pueda fabricar en forma coloidal, incluidos oro, plata, cobre, níquel, aluminio, zinc, calcio, platino, paladio y hierro. En algunos casos, se utilizan nanopartículas de oro, por ejemplo, preparadas a partir de HAuCl₄. Las nanopartículas pueden tener cualquier forma y pueden variar en tamaño de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 10 nm de tamaño, por ejemplo, aproximadamente 2 nm a aproximadamente 8 nm, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 nm, o aproximadamente 5 nm de tamaño. Los métodos para fabricar nanopartículas de metales coloidales, que incluyen nanopartículas coloidales de oro a partir de HAuCl₄, son conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los métodos descritos en el presente documento, así como los descritos en otros lugares (por ejemplo, publicaciones de patente U.S. Nos. 2001/005581; 2003/0118657; y 2003/0053983) son una guía útil para fabricar nanopartículas.

En ciertos casos, una nanopartícula puede tener dos, tres, cuatro, cinco, seis o más agentes activos enlazados a su superficie. Típicamente, muchas moléculas de agentes activos están enlazadas a la superficie de la nanopartícula en muchos lugares. En consecuencia, cuando se describe que una nanopartícula tiene, por ejemplo, dos agentes activos enlazados a ella, la nanopartícula tiene dos agentes activos, cada uno con su propia estructura molecular única, enlazada a su superficie. En algunos casos, una molécula de un agente activo se puede unir a la nanopartícula mediante un único sitio de unión o mediante múltiples sitios de unión.

Un agente activo puede unirse directa o indirectamente a la superficie de una nanopartícula. Por ejemplo, el agente activo se puede enlazar directamente a la superficie de una nanopartícula o indirectamente a través de un enlazador interviniente.

Se puede utilizar cualquier tipo de molécula como enlazador. Por ejemplo, un enlazador puede ser una cadena alifática que incluye al menos dos átomos de carbono (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más átomos de carbono) y puede estar sustituido con uno o más grupos funcionales. Incluidas las funciones cetona, éter, éster, amida, alcohol, amina, urea, tiourea, sulfóxido, sulfona, sulfonamida y disulfuro. En los casos en los que la nanopartícula incluye oro, un enlazador puede ser cualquier molécula que contenga tiol. La reacción de un grupo tiol con el oro da como resultado un enlace sulfuro covalente (-S-). El diseño y la síntesis de enlazadores son bien conocidos en la técnica.

En las realizaciones, la nanopartícula está enlazada a un agente/unidad estructural de direccionamiento. Una funcionalidad de direccionamiento puede permitir que las nanopartículas se acumulen en el objetivo en concentraciones más altas que en otros tejidos. En general, una molécula diana puede ser un miembro de un par de unión que exhibe afinidad y especificidad por un segundo miembro de un par de unión. Por ejemplo, un anticuerpo o un agente terapéutico de fragmento de anticuerpo puede dirigir una nanopartícula a una región o molécula particular del cuerpo (por ejemplo, la región o molécula para la que el anticuerpo es específico) mientras también realiza una función terapéutica. En algunos casos, un receptor o un fragmento de receptor puede direccionar una nanopartícula a una región particular del cuerpo, por ejemplo, la ubicación de su miembro del par de unión. Otros agentes terapéuticos tales como moléculas pequeñas pueden direccionar de manera similar una nanopartícula a un receptor, proteína u otro sitio de unión que tenga afinidad por el agente terapéutico.

Cuando las composiciones de esta divulgación comprenden uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, el agente terapéutico/mejorador/de inmunoterapia y el agente adicional deben estar presentes en niveles de dosificación de entre aproximadamente 0.1 y 100%, o entre aproximadamente 5 y 95% de la dosificación administrada normalmente en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosis múltiples, de los agentes de esta divulgación. Alternativamente, esos agentes adicionales pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclados junto con los agentes de esta divulgación en una única composición.

La administración de los agentes y/o composiciones de la divulgación provoca una respuesta inmune contra un inmunógeno, por ejemplo, un antígeno canceroso. Típicamente, la dosis se puede ajustar dentro de este rango con base en, por ejemplo, la edad del sujeto, la salud y condición física del sujeto, la capacidad del sistema inmunológico del sujeto para producir una respuesta inmunitaria, el peso corporal del sujeto, el sexo del sujeto, la dieta, tiempo de administración, grado de protección deseado y otros factores clínicos. Los expertos en la técnica también pueden abordar fácilmente parámetros tales como la vida media biológica, la biodisponibilidad, la vía de administración y la toxicidad al formular los agentes y/o composiciones de la invención y la divulgación.

Los siguientes ejemplos demuestran además varias realizaciones de esta invención. Aunque los ejemplos ilustran la invención, no pretenden limitarla.

Ejemplos

Las estructuras, materiales, composiciones y métodos descritos en el presente documento pretenden ser ejemplos representativos de la invención y se entenderá que el alcance de la invención no está limitado por el alcance de los ejemplos. Los expertos en la técnica reconocerán que la invención se puede poner en práctica con variaciones sobre las estructuras, materiales, composiciones y métodos divulgados, y tales variaciones se consideran dentro del ámbito de la invención.

Ejemplo 1

Preparación de la solución de dosificación 1: Se disolvieron 167 mg de NaOH en 20 ml de agua desionizada para crear una solución de hidróxido de sodio de 0.21 molar. Se pesaron ochenta (80) mg de ácido 6-oxo-6-fenilhexanoico (obtenido de Rieke Metals, Lincoln Nebraska) y se disolvieron en 2 ml de la solución 0.21 de hidróxido de sodio normal. En un recipiente separado, se disolvieron 6.2 mg de cis-diaminodicloroplatino (obtenido de Tocris Bioscience, Elisville MO) en 2.5 ml de agua desionizada. Cada material se sometió a vórtex durante 1 minuto y se sometió a sonicación durante 15 minutos. Se mezclaron 1.25 ml de la solución de 6-oxo-6-fenilhexanoico con la solución de cis-diaminodicloroplatino de 2.5 ml y se se sometió a vórtex durante 1 minuto. Se midió el pH de la solución transparente resultante y se encontró que era aproximadamente 5.5. Se añadieron veinte (20) microlitros de hidróxido de sodio 1 N a la solución combinada. Se midió el pH y se encontró que era aproximadamente 6.8. El volumen se ajustó a 5 ml mediante la adición de aproximadamente 1.2 ml de agua desionizada.

Ejemplo 2

Preparación de la solución de dosificación 2: Se pesaron ochenta (80) mg de ácido 6-oxo-6-fenilhexanoico (obtenido de Rieke Metals, Lincoln Nebraska) y se disolvieron en 2 ml de la solución de hidróxido de sodio normal 0.21 como se describe en el ejemplo 1. En un recipiente separado, se disolvieron 20 mg de cis-Diamina(1,1-ciclobutanodicarboxilato)platino (Sigma Aldrich C2538) en 2.5 ml de agua desionizada. Cada material se se sometió a vórtex durante 1 minuto y se sometió a sonicación durante 15 minutos. Se mezclaron 1.25 ml de la solución de 6-oxo-6-fenilhexanoico con 2.5 ml de solución de cis-Diamina (1,1-ciclobutanodicarboxilato) platino y se agitaron en vórtex durante 1 minuto. Se midió el pH de la solución combinada transparente resultante y se encontró que era aproximadamente 6.0. Se añadieron diez (10) microlitros de hidróxido de sodio 1 N a la solución combinada. Se midió el pH y se encontró que era aproximadamente 6.9. El volumen se ajustó a 5 ml mediante la adición de aproximadamente 1.2 ml de agua desionizada.

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)

Preparación de la solución de dosificación 3: Se disolvieron 137 mg de NaOH en 20 ml de agua desionizada para crear una solución de hidróxido de sodio de 0.6 molar. Se pesaron ochenta (80) microlitros de 2-hidroxibenzoato de 2-etilhexilo (obtenido de ChemPacific, Baltimore Maryland) y se mezclaron con 2 ml de la solución 0.16 de hidróxido de sodio normal. En un recipiente separado, se disolvieron 6.2 mg de cis-diaminodicloroplatino (obtenido de Tocris Bioscience, Elisville MO) en 2.5 ml de agua desionizada. Cada material se se sometió a vórtex durante 1 minuto y se sometió a sonicación durante 15 minutos. Se mezclaron 1.25 ml de la solución de 2-hidroxibenzoato de 2-etilhexilo con la solución de cis-diaminodicloroplatino de 2.5 ml y se agitó durante 1 minuto. Se midió el pH de la solución transparente resultante y se encontró que era aproximadamente 11. Se añadieron a la solución combinada varias titulaciones usando una solución de HCl al 50% y una solución de hidróxido de sodio 2N. Después de varias titulaciones, se midió el pH y se encontró que era aproximadamente 6.8.

Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)

Preparación de la solución de dosificación 4: Se pesaron ochenta (80) microlitros de 2-etilhexil 2-hidroxibenzoato (obtenido de ChemPacific, Baltimore Maryland) y se mezclaron con 2 ml de la solución de hidróxido de sodio 0.16 normal como se describe en el ejemplo 3. recipiente Se disolvieron 20 mg de cis-Diamina (1,1-ciclobutanodicarboxilato) platino (Sigma Aldrich C2538) en 2.5 ml de agua desionizada. Cada material se se sometió a vórtex durante 1 minuto y se sometió a sonicación durante 15 minutos. Se mezclaron 1.25 ml de la solución salina de 2-etilhexil 2-hidroxibenzoato con 2.5 ml de solución de cis-Diamina(1,1-ciclobutanodicarboxilato) platino y se agitaron durante 1 minuto. Se midió el pH de la solución transparente resultante y se encontró que era aproximadamente 11. Se añadieron a la solución combinada varias titulaciones usando una solución de HCl al 50% y una solución de hidróxido de sodio 2N. Después de varias titulaciones, se midió el pH y se encontró que era aproximadamente 6.8.

Ejemplo 5

Se añadieron 30 mg de ácido 6-oxo-6 fenilhexanoico a 1.5 ml de hidróxido de sodio 0.1 molar y se ajustó el pH a aproximadamente 7.0. Se añadieron unas gotas de tinta negra India a la solución de tinta mejoradora de penetración 7.0. Se inocularon 2×10^6 BxPC-3-luc2 células en el flanco derecho de 9 ratones hembra C.B-17 scid. El crecimiento del tumor se monitorizó una o dos veces por semana mediante mediciones con calibre hasta que el tamaño del tumor alcanzó ~ 500 mm³. Se generaron imágenes bioluminiscentes in vivo el día del suministro de la solución química de tinta como se muestra en la Figura 1. Se inyectaron 50 microlitros de la solución mejoradora en los tumores subcutáneos BxPC de dos ratones inmunodeficientes (scid) severamente comprometidos usando una bomba de jeringa programable con una aguja de mariposa. La aguja permaneció en los tumores durante aproximadamente 2 minutos adicionales. Tras la extracción de la aguja, los tumores se extirparon y examinaron inmediatamente; Se observó la eficacia de dispersión de la tinta resultante y se muestra en la Figura 2.

Ejemplo 6

A dos ratones scid con tumores BxPC subcutáneos se les administraron intratumoralmente 100 microlitros de la solución mejoradora de tinta china preparada en el Ejemplo 5 en dos minutos usando la bomba de jeringa programable.

La aguja permaneció en los tumores durante aproximadamente 2 minutos adicionales. Tras la extracción de la aguja, los tumores se extirparon y examinaron inmediatamente; Se observó la eficacia de la dispersión de tinta resultante y se muestra en la figura 3.

Ejemplo 7

- 5 Se inocularon 2×10^6 células BxPC-3-luc2 en el flanco derecho de 32 ratones hembra C.B-17 scid. El crecimiento del tumor se monitorizó una o dos veces por semana mediante mediciones con calibre hasta que el tamaño del tumor alcanzó ~ 500 mm³. Se seleccionaron veinticuatro ratones con tumores del tamaño apropiado para la dosificación. Cada animal seleccionado fue numerado en su cola y marcado en la oreja con el mismo número. Las agrupaciones finales se indican en la Tabla 1.

10

Tabla 1

Grupo	Tratamiento	ID del Animal
1	Mejorador en vehículo	69
1	Mejorador en vehículo	70
1	Mejorador en vehículo	78
1	Mejorador en vehículo	82
1	Mejorador en vehículo	85
1	Mejorador en vehículo	87
2	Cisplatino IV	71
2	Cisplatino IV	73
2	Cisplatino IV	76
2	Cisplatino IV	77
2	Cisplatino IV	84
2	Cisplatino IV	92
3	Cisplatino Intratumoral	72
3	Cisplatino Intratumoral	75
3	Cisplatino Intratumoral	80
3	Cisplatino Intratumoral	86
3	Cisplatino Intratumoral	89
3	Cisplatino Intratumoral	94
4	Cisplatino +Mejorador	67
4	Cisplatino +Mejorador	83
4	Cisplatino +Mejorador	91
4	Cisplatino +Mejorador	96
4	Cisplatino +Mejorador	97
4	Cisplatino +Mejorador	98

El tamaño del tumor de cada animal se midió por calibre y los animales se dividieron en cuatro grupos de tal manera que el volumen tumoral medio (usando la medida del calibre) para cada grupo fue similar. Las agrupaciones se muestran en la Tabla 2.

15

Tabla 2

ID del Animal	Longitud (mm)	Anchura (mm)	Volumen (mm ³)
69	17.08	10.06	864.28

ES 2 813 340 T3

ID del Animal	Longitud (mm)	Anchura (mm)	Volumen (mm ³)
70	11.54	9.55	526.24
78	11.17	8.98	450.38
82	10.62	10.07	538.46
85	12.48	9.98	621.51
87	12.28	9.73	581.29
Grupo 1		Promedio	597.03
71	13.70	8.26	467.36
73	11.57	9.57	529.82
76	17.39	9.03	709.00
77	11.58	11.08	710.82
84	11.66	9.94	576.02
92	11.29	9.97	561.12
Grupo 2		Promedio	592.36
72	15.60	9.14	651.61
75	11.25	8.94	449.57
80	13.32	9.61	615.06
86	15.72	10.36	843.61
89	12.04	9.75	572.28
94	10.16	9.26	435.60
Grupo 3		Promedio	594.62
67	9.85	9.54	448.23
83	12.30	9.65	572.70
91	11.41	10.74	658.06
96	14.53	10.26	764.77
97	10.04	9.61	463.61
98	14.37	9.69	674.64
Grupo 4		Promedio	597.00

5 A continuación, se inyectó a los animales luciferasa 3 para obtener una medición de bioluminiscencia tumoral (BLI) usando un instrumento fotónico Xenogen (Xenogen se convirtió en una división de Caliper Life Sciences). A continuación, se asignó a los cuatro grupos a un régimen de tratamiento. El grupo uno se trató por vía intratumoral con 100 microlitros de mejorador ácido 6-oxo-6 fenilhexanoico preparado como una sal de sodio a un pH de aproximadamente 7.0 y una concentración de 13.3 mg/ml. El grupo dos se trató con 100 microlitros de cisplatino administrados por vía intravenosa en la arteria de la cola en una solución regulada a una concentración de 1.2 mg/ml. El grupo tres se trató por vía intratumoral con 100 microlitros de cisplatino en una solución regulada a una dosis de aproximadamente 0.45 mg/ml. Al grupo 4 se le administraron intratumoralmente 100 microlitros de la forma de sal sódica del mejorador ácido 6-oxo-6 fenilhexanoico preparado con una concentración final de 13.3 mg/ml combinado con cisplatino a una concentración final de 0.45 mg/ml.

Ejemplo 8

15 Las lecturas de BLI para los animales administrados del Ejemplo 7 se tomaron seis horas después de la dosificación, 24 horas después de la dosificación y 72 horas después de la dosificación. Se tomaron medidas de calibre de los tumores para los animales en todos los grupos antes de la dosis y 72 horas después de la dosis. En la Figura 4 se muestran los resultados que comparan puntos de tiempo BLI de línea base, 6 horas, 24 horas y 72 horas para los animales.

Ejemplo 9

5 A los animales descritos en el ejemplo 7 se les administró una segunda serie de tratamientos después de medir la bioluminiscencia tumoral a las 72 horas. El grupo uno se trató por vía intratumoral con 100 microlitros de mejorador ácido 6-oxo-6 fenilhexanoico preparado como una sal de sodio a un pH de aproximadamente 7.0 y una concentración de 13.3 mg/ml. El grupo dos se trató con 100 microlitros de cisplatino administrado por vía intravenosa en la arteria de la cola como una solución regulada a una concentración de 1.2 mg/ml. El grupo tres se trató por vía intratumoral con 100 microlitros de cisplatino en una solución regulada a una dosis de aproximadamente 1.2 mg/ml. Al grupo 4 se le administraron intratumoralmente 100 microlitros de la forma de sal sódica del mejorador ácido 6-oxo-6 fenilhexanoico preparado con una concentración final de 13.3 mg/ml combinado con cisplatino a una concentración final de 1.2 mg/ml. Los valores de BLI de estas dosis intratumorales de cisplatino se evaluaron hasta el día 3 del estudio. Los valores relativos de los resultados de BLI hasta el día 3 se muestran en la Figura 5.

Ejemplo 10

15 A los animales descritos en el ejemplo 7 se les administró un tercer conjunto de tratamientos después de una medición de su bioluminiscencia tumoral a los 7 y 10 días después de la línea base. Las dosis administradas para el tercer tratamiento a cada grupo (1 a 4) fueron idénticas a las administradas en el segundo tratamiento descrito en el Ejemplo 9. Los valores de BLI en todo el estudio se muestran en la Figura 6. El cambio relativo en los valores de BLI durante todo el estudio se muestra en la Figura 7. La Figura 8 muestra los cambios en el peso corporal desde la línea base hasta el día 10.

Ejemplo 11

20 Se prepararon formulaciones para dosificación. Un ejemplo es el del grupo 7 que es como sigue: se disolvieron 11.8 mg de pellas de hidróxido de sodio en 6.0 ml de agua. La solución se sometió a sonicación durante 2 a 3 minutos. Se añadieron 80 mg de ácido 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoico a los 6.0 ml de solución de hidróxido de sodio preparada anteriormente y se sometieron a sonicación durante 2 minutos. Se añadieron 2.0 ml de una solución de Tween 80 de una solución madre preparada (0.8 mg de Tween 80/ml) a los 6 ml de solución de sal mejoradora. A los 8.0 ml de solución de sal mejoradora de arriba, se añadieron 12.0 mg de cisplatino en polvo obtenido de Tocris Bioscience y la solución completa se sometió a sonicación según fue necesario para asegurar la disolución completa de todos los componentes. El pH se ajustó entre 6.8 y 7.2 usando una solución de HCl débil o hidróxido de sodio 1 N. Una vez que el pH fue correcto, la solución se filtró utilizando un tamiz de 0.45 micrones. Este material se preparó para la dosificación como se indica en el ejemplo 12.

Ejemplo 12

30 Se inocularon 1×10^6 células CT26 de Colon en el costado de más de 120 ratones hembra balb/c inmunocompetentes. El crecimiento del tumor se monitorizó una o dos veces por semana mediante medidas de calibre hasta que el tumor más grande alcanzó $\sim 500 \text{ mm}^3$. Después de dieciséis días, se seleccionaron 120 ratones con tumores para su inclusión en el estudio. Cada animal seleccionado fue numerado y etiquetado con el número correspondiente. A continuación, los animales se emparejaron por volumen tumoral y se colocaron en 12 grupos con un volumen tumoral medio por animal por grupo que variaba de 341 mm^3 a 349 mm^3 . Los animales fueron tratados con 1 de 12 regímenes diferentes y clasificados como Grupo 1-12, respectivamente, según las características de identificación enumeradas en la Tabla 3.

Tabla 3

Grupo	n	Régimen de tratamiento 1					Régimen de tratamiento 2 Dosisado en la misma formulación que el régimen 1				
		Agente mejorador	Vehículo	mg/animal	Vía	Programa	Agente	Vehículo	mg/animal	Vía	Programa
1#	10	Sin tratamiento	-	-	-	-	Sin tratamiento	-	-	-	-
2	10	8 ciclohexil-8oxo-octanoato de sodio		0.3	it	2/1/3	Cisplatino		0.05	it	2/1/3
3	10	8 ciclohexil-8oxo-octanoato de sodio		1	it	2/1/3	Cisplatino		0.15	it	2/1/3
4*	10	8 ciclohexil-8oxo-octanoato de sodio		1	it	2/1/3	Cisplatino		0.05	it	2/1/3
5	10	8 ciclohexil-8oxo-octanoato de sodio		3	it	2/1/3	Cisplatino		0.15	it	2/1/3
6	10	8 - [(2-hidroxi-benzoil)amino]octanoato de sodio		0.3	it	2/1/3	Cisplatino		0.05	it	2/1/3
7	10	8 - [(2-hidroxi-benzoil)amino]octanoato de sodio		1	it	2/1/3	Cisplatino		0.15	it	2/1/3
8*	10	8 - [(2-hidroxi-benzoil)amino]octanoato de sodio		1	it	2/1/3	Cisplatino		0.05	it	2/1/3
9	10	Ninguno	sol. salina	-	-	-	Cisplatino	-	0.15	it	2/1/3
10	10	6 - Oxo - 6 - fenilhexanoato de sodio		1	it	2/1/3	Cisplatino		0.15	it	2/1/3
11	10	6 - Oxo - 6 - fenilhexanoato de sodio		3	it	2/1/3	Cisplatino		0.15	it	2/1/3
12	10	Cisplatino	sol. salina	2.7*	ip	2/1/3	-	-	-	-	-

Grupo	n	Régimen de tratamiento 1					Régimen de tratamiento 2 Dosisado en la misma formulación que el régimen 1						
		Agente mejorador	Vehículo	mg/animal	Vía	Programa	Agente	Vehículo	mg/animal	Vía	Programa		
		# - Grupo de Control											
		* Dosisado por 400 mm ³ de volumen tumoral medido											
		El programa 2/1/3 significa 2 días de dosificación, un día sin dosis seguido de 3 días de dosificación											
		it significa intratumoral, ip significa intraperitoneal											

5 Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 9, que representa el volumen del tumor a lo largo del tiempo para cada uno de los 12 Grupos analizados por el estudio. Además, como se muestra en la Figura 10, varias formulaciones intracelulares pudieron mostrar una extensión significativa de la vida animal versus los grupos de control, y un beneficio de supervivencia general versus sin tratamiento y también versus los animales a los que se les administró el fármaco solo de forma sistémica. En la Tabla 4 se muestran formulaciones de ejemplo de acuerdo con una realización ilustrativa de la invención.

Tabla 4

			Mejorador	Cisplatino	
			Concentración	Concentración	
Grupo	Mejorador	Vehicle	mgs/ML	mgs/ML	Surfactante
2	Ciclohexil-8-oxo-octanoato de sodio	Agua	3	0.5	Ninguno
3	Ciclohexil-8-oxo-octanoato de sodio	Agua	10	1.5	Ninguno
4	Ciclohexil-8-oxo-octanoato de sodio	Agua	10	0.5	~1% Tween
5	Ciclohexil-8-oxo-octanoato de sodio	Agua	30	1.5	Ninguno
6	8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoato de sodio	Agua	3	0.5	Ninguno
7	8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoato de sodio	Agua	10	1.5	Ninguno
8	8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoato de sodio	Agua	10	0.5	~1% Tween
9	Ninguno	Sol. salina	0	1.5	Ninguno
10	6-Oxo-6fenilhexanoato de sodio	Agua	10	1.5	Ninguno
11	6-Oxo-6fenilhexanoato de sodio	Agua	30	1.5	Ninguno
	El pH se ajustó entre 6.8 y 7.2.				

Ejemplo 13

10 Diez animales del estudio descrito en el ejemplo 12, que habían recibido fármaco administrado por vía intratumoral, experimentaron una regresión de sus tumores a tamaños por debajo de 18 mm³. Estos animales se colocaron en un nuevo estudio y junto con un grupo de control de animales ingenuos de la misma edad. A continuación, ambos grupos se inocularon con 1 x 10⁶ células CT26 de Colon en su flanco. Los animales previamente inoculados se volvieron a inocular en el flanco opuesto. No se proporcionó tratamiento farmacológico a ninguno de los grupos. El crecimiento tumoral se inhibió en los animales que habían demostrado previamente una regresión, mientras que los animales sin
 15 tratamiento previo mostraron un crecimiento tumoral significativo. Las Figuras 11A-C muestran que el 90% de los animales que tuvieron una respuesta completa fueron completamente inmunizados contra la recurrencia del cáncer. La figura superior (a) son los 10 animales del grupo de control. La segunda figura (b) son los animales que habían mostrado una respuesta completa en el estudio descrito en el ejemplo 12. La figura inferior (c) son los valores medios y el error estándar de las medias para los dos grupos.
 20

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente terapéutico y un agente mejorador de la permeación intracelular para uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto, en donde el agente terapéutico comprende un agente de platino, en donde el agente mejorador de la permeación intracelular se selecciona del grupo que consiste en ácido 6-oxo-6 fenilhexanoico, ácido 8-ciclohexil-8-oxooctanoico, ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)octanoico y una sal funcionalmente efectiva del mismo, y en donde la composición es para uso en administración intratumoral.
2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición es para uso en un sujeto seleccionado del grupo que consiste en un perro, gato, caballo, oveja, cabra, cerdo, ratón, rata, cobaya, mono o humano.
3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el cáncer es uno o más tumores, preferiblemente
- (i) uno o más tumores que han hecho metástasis, y/o
- (ii) uno o más tumores seleccionados del grupo que consiste en un tumor sólido, un carcinoma y un sarcoma.
4. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el tumor sólido, carcinoma o sarcoma es de piel, hueso, músculo, mama, cavidad oral, colon, órgano, riñón, hígado, pulmón, vesícula biliar, páncreas, cerebro, esófago, vejiga, intestino grueso, intestino delgado, bazo, estómago, próstata, testículos, ovarios, cérvix, recto o útero.
5. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el agente terapéutico y el agente mejorador de la permeación intracelular se coadministran en una relación de aproximadamente 1:2, 1:4, 1:10, 1:20, 1:25, 1:50, 1:100 r 1:200 (relación en peso de agente terapéutico: agente mejorador de la permeación intracelular).
6. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el agente mejorador de la permeación intracelular se administra a una concentración de entre aproximadamente 0.5 mg por ml de solución de dosificación y aproximadamente 50 mg por ml de solución de dosificación, opcionalmente entre aproximadamente 10 mg por ml y 30 mg por ml de solución de dosificación.
7. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el agente terapéutico y el agente mejorador de la permeación intracelular se utilizan en la administración simultánea en una formulación individual, la administración simultánea en formulaciones separadas o la administración del agente mejorador de la permeación intracelular antes del agente terapéutico.
8. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el agente mejorador de la permeación intracelular es un compuesto químico que potencia el transporte pasivo del compuesto terapéutico al interior de una célula.
9. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el agente terapéutico es
- (i) cisplatino u otro agente de platino, y
- (ii) el agente mejorador de la permeación intracelular es ácido 6-oxo-6 fenilhexanoico, ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil] amino)octanoico o una sal del mismo.
10. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el agente terapéutico y el agente mejorador de la permeación intracelular estimulan una respuesta inmunitaria contra el cáncer.
11. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la composición previene la metástasis tumoral.
12. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico, el agente mejorador de la permeación intracelular o ambos se seleccionan con base en el volumen y tipo de tumor.
13. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente terapéutico, el agente mejorador de la permeación intracelular o ambos se administran en un primer día y se administran adicionalmente en uno o más días posteriores.
14. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el primer día y uno o más días posteriores están separados entre aproximadamente 1 día y aproximadamente 3 semanas.

15. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la composición comprende 0.5 mg/ml de cisplatino con 10 mg/ml de ácido N-(8 [2-hidroxibenzoil]amino)octanoico en un vehículo de suministro de agua que comprende Tween al 1%.

5 16. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente terapéutico comprende además un fármaco vinca.

17. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el agente terapéutico es cisplatino y el agente mejorador de la permeación intracelular es ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)octanoico o una sal del mismo.

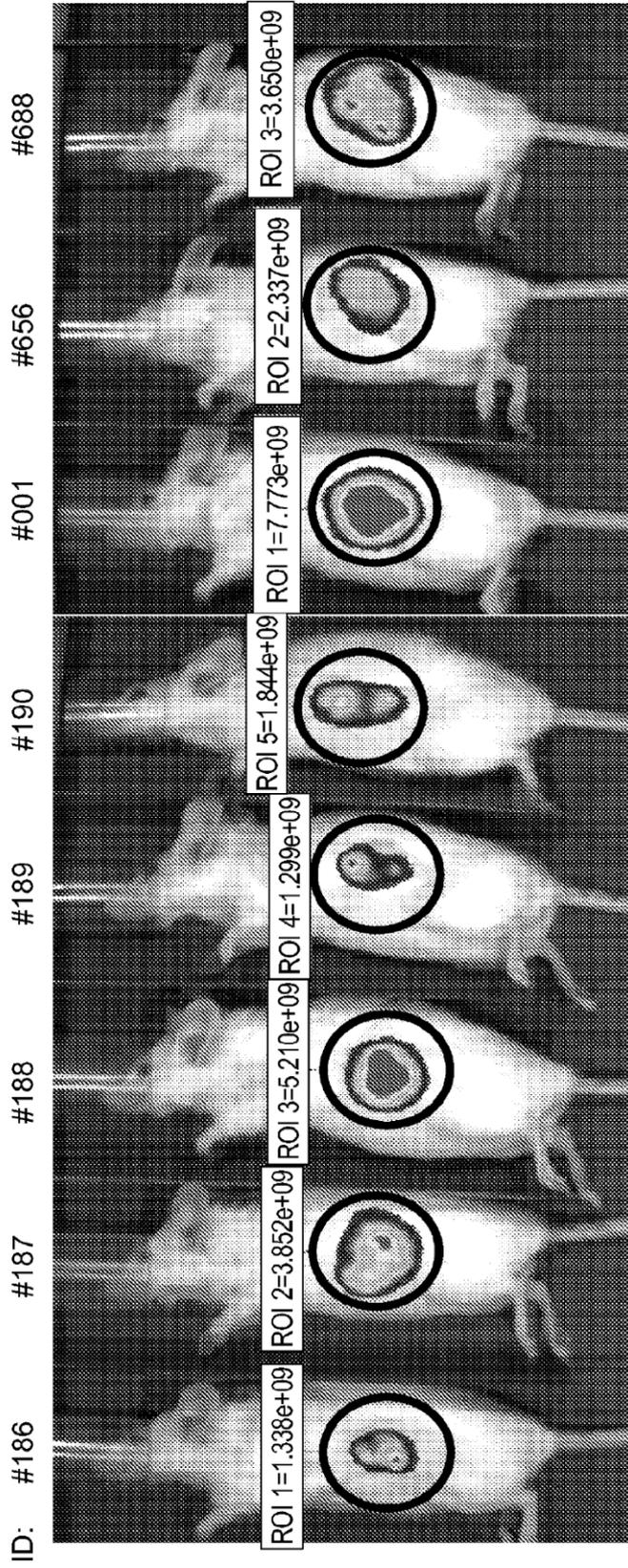


FIG. 1



FIG. 2

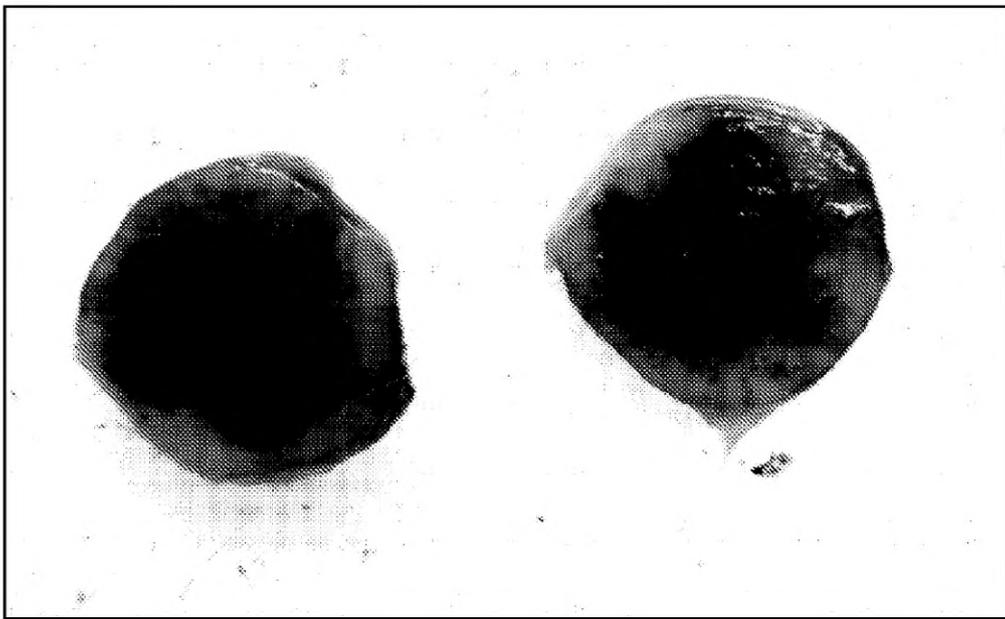


FIG. 3

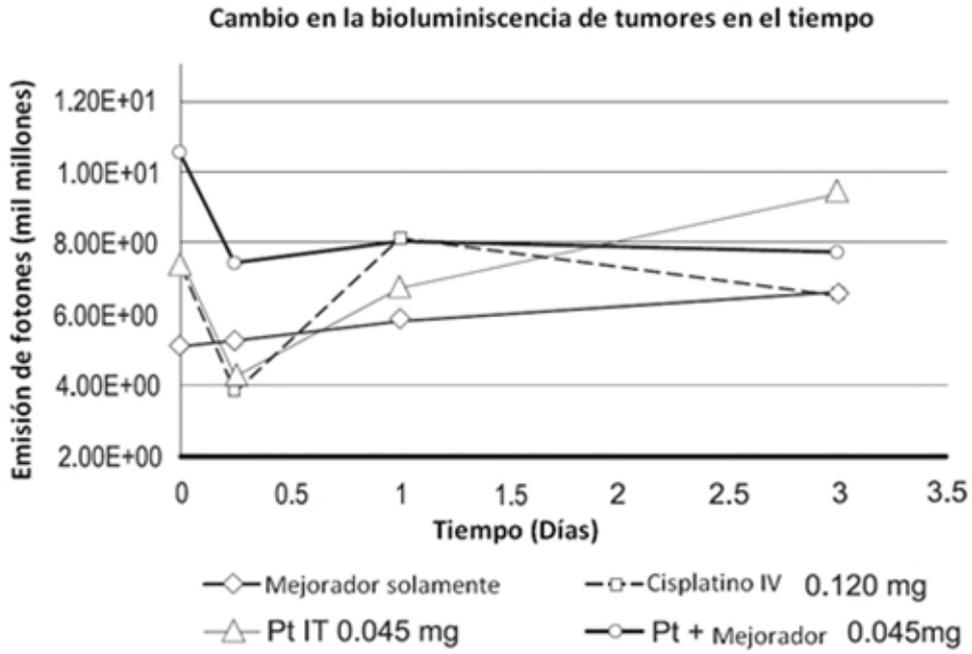


FIG. 4

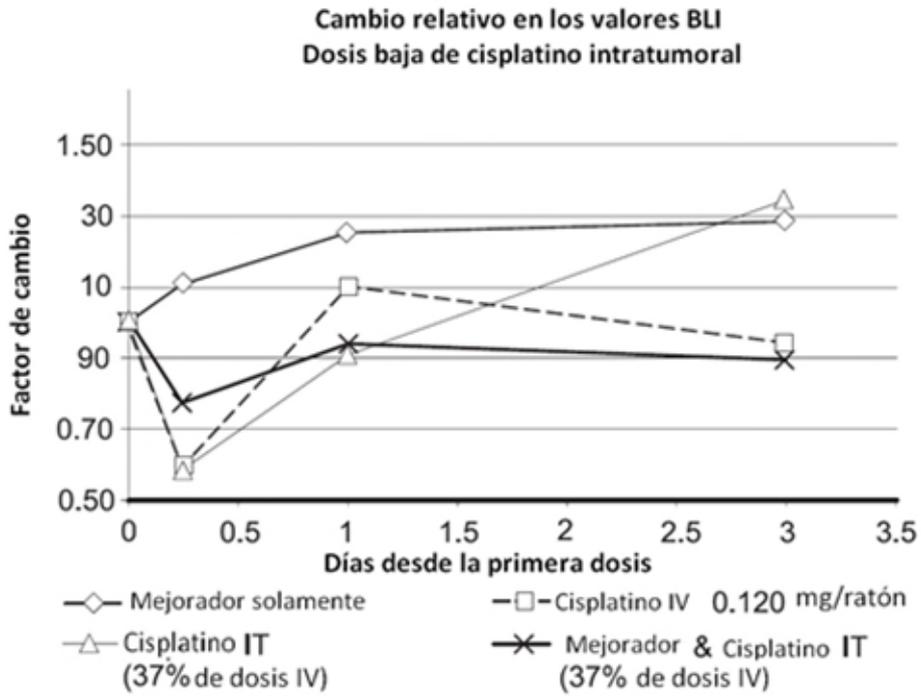


FIG. 5

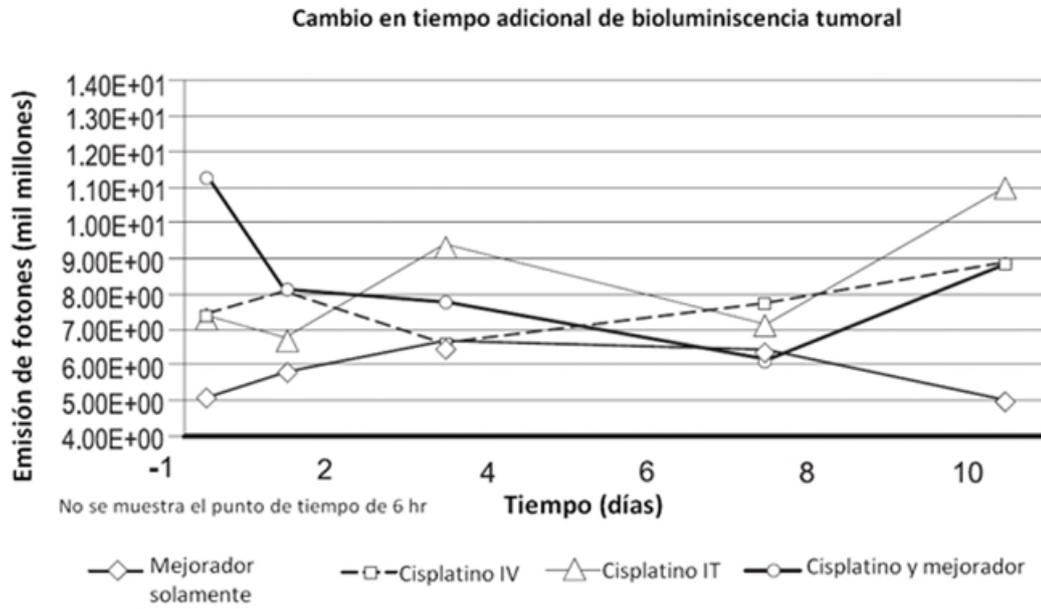


FIG. 6

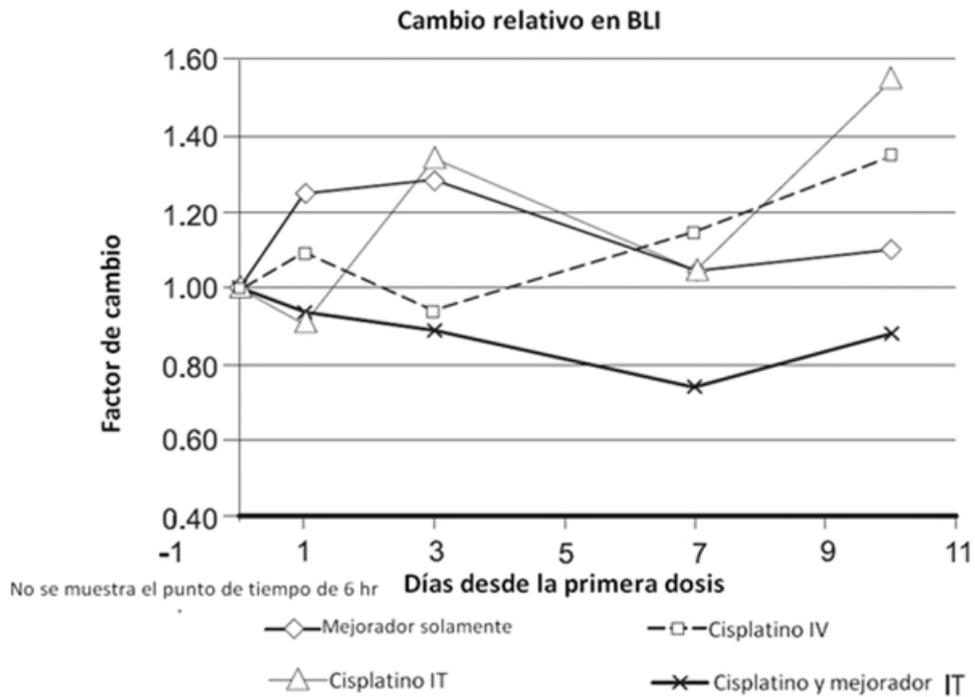


FIG. 7

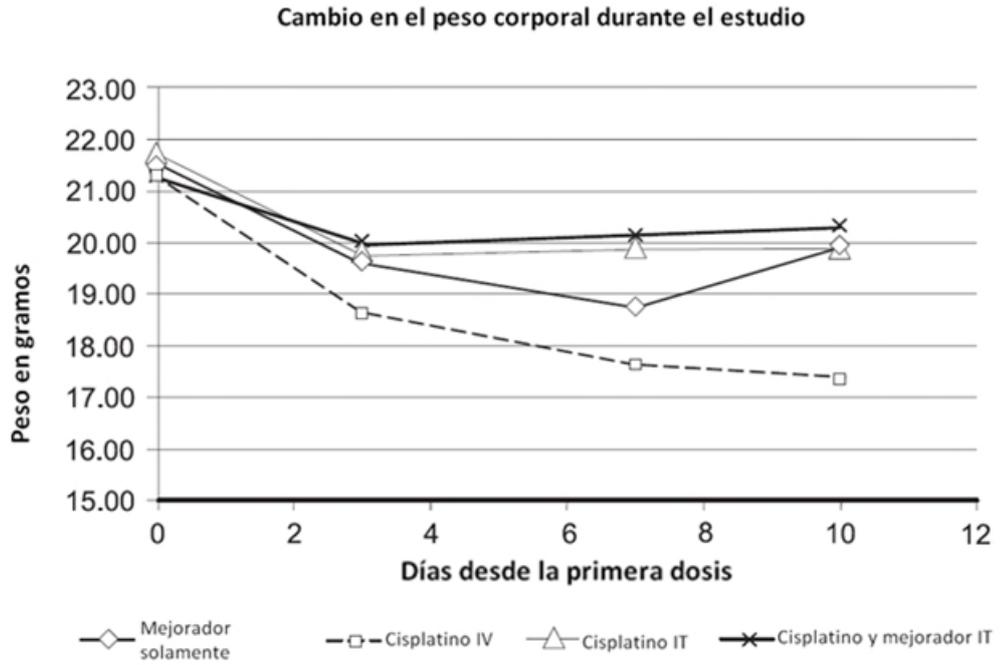


FIG. 8

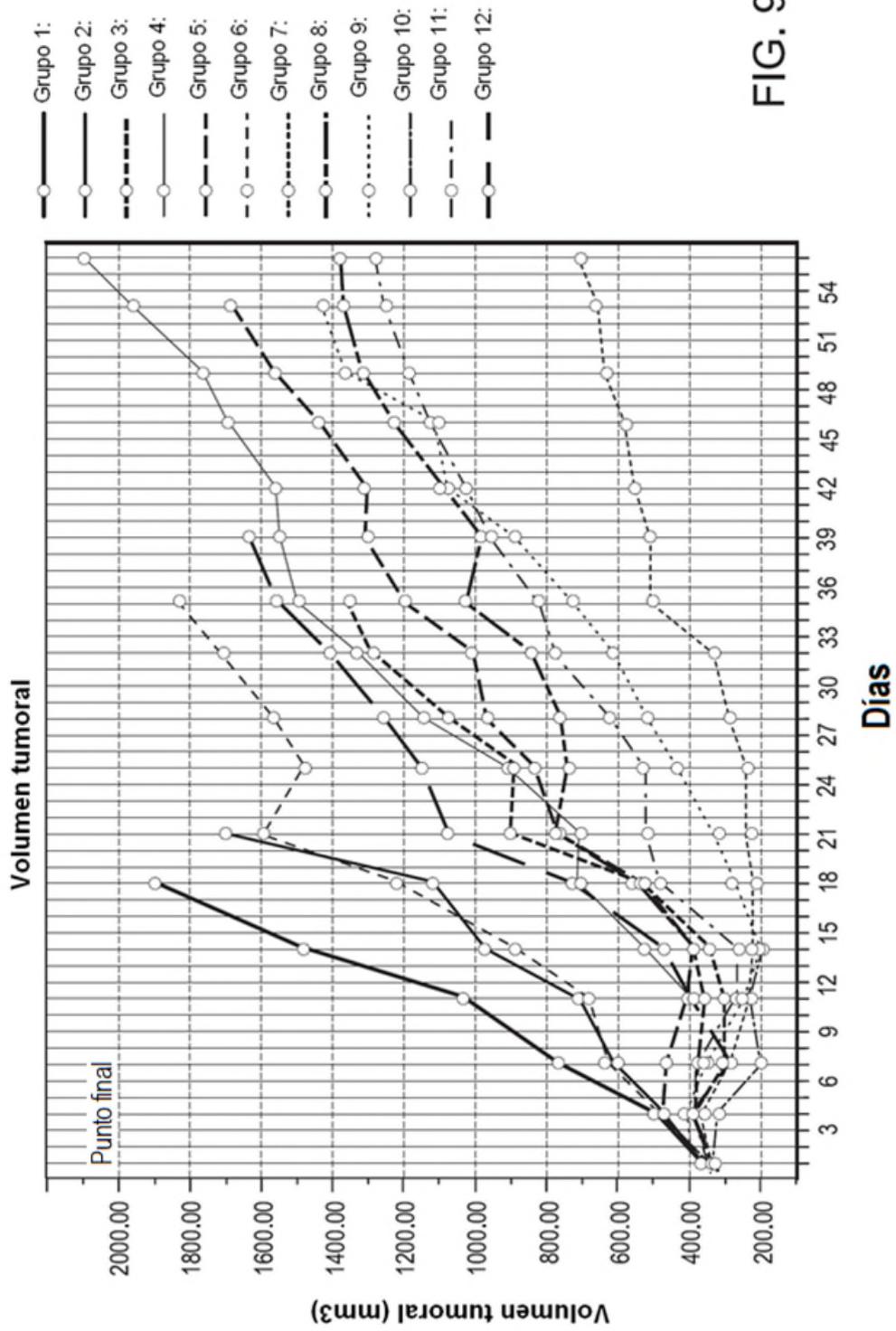


FIG. 9

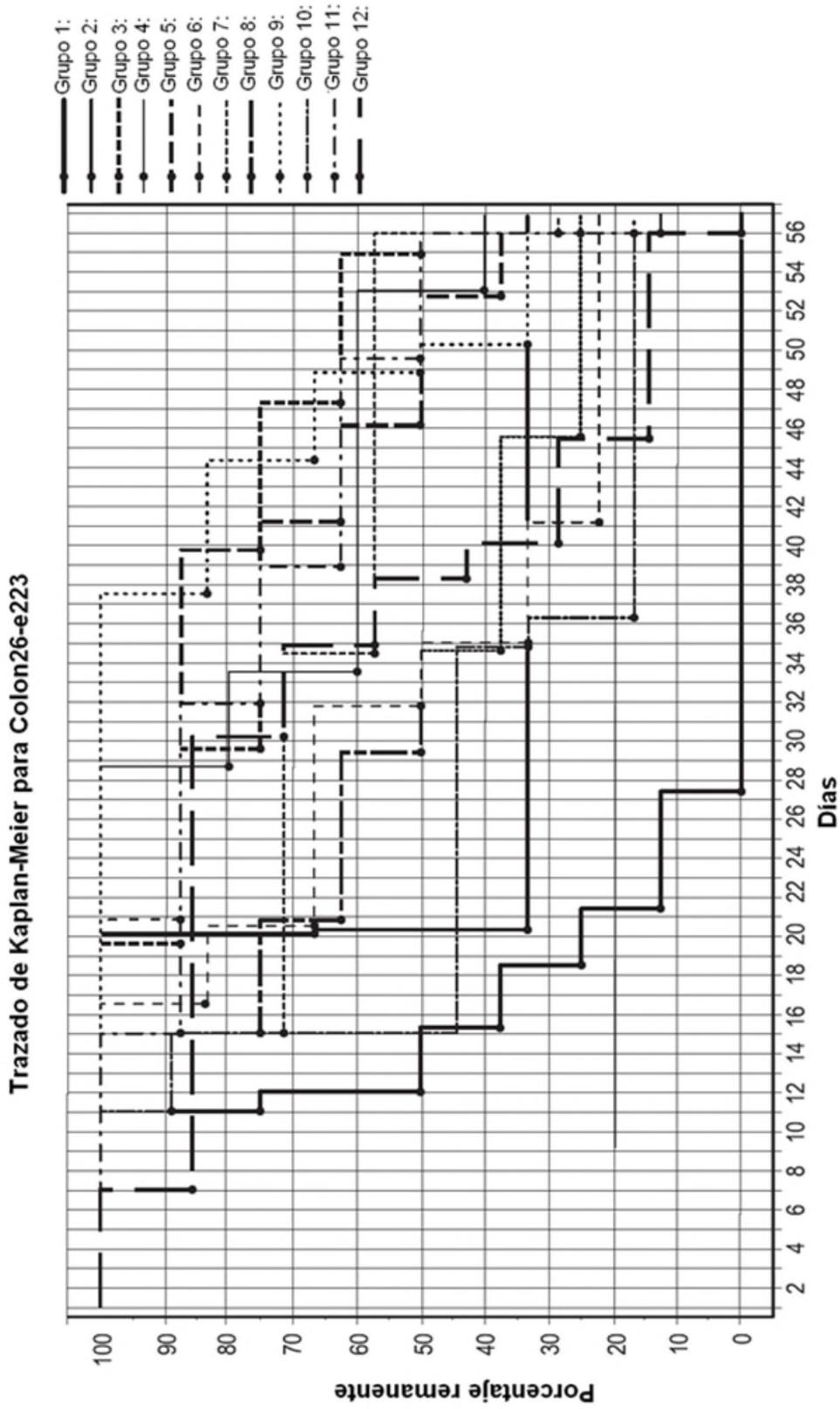


FIG. 10

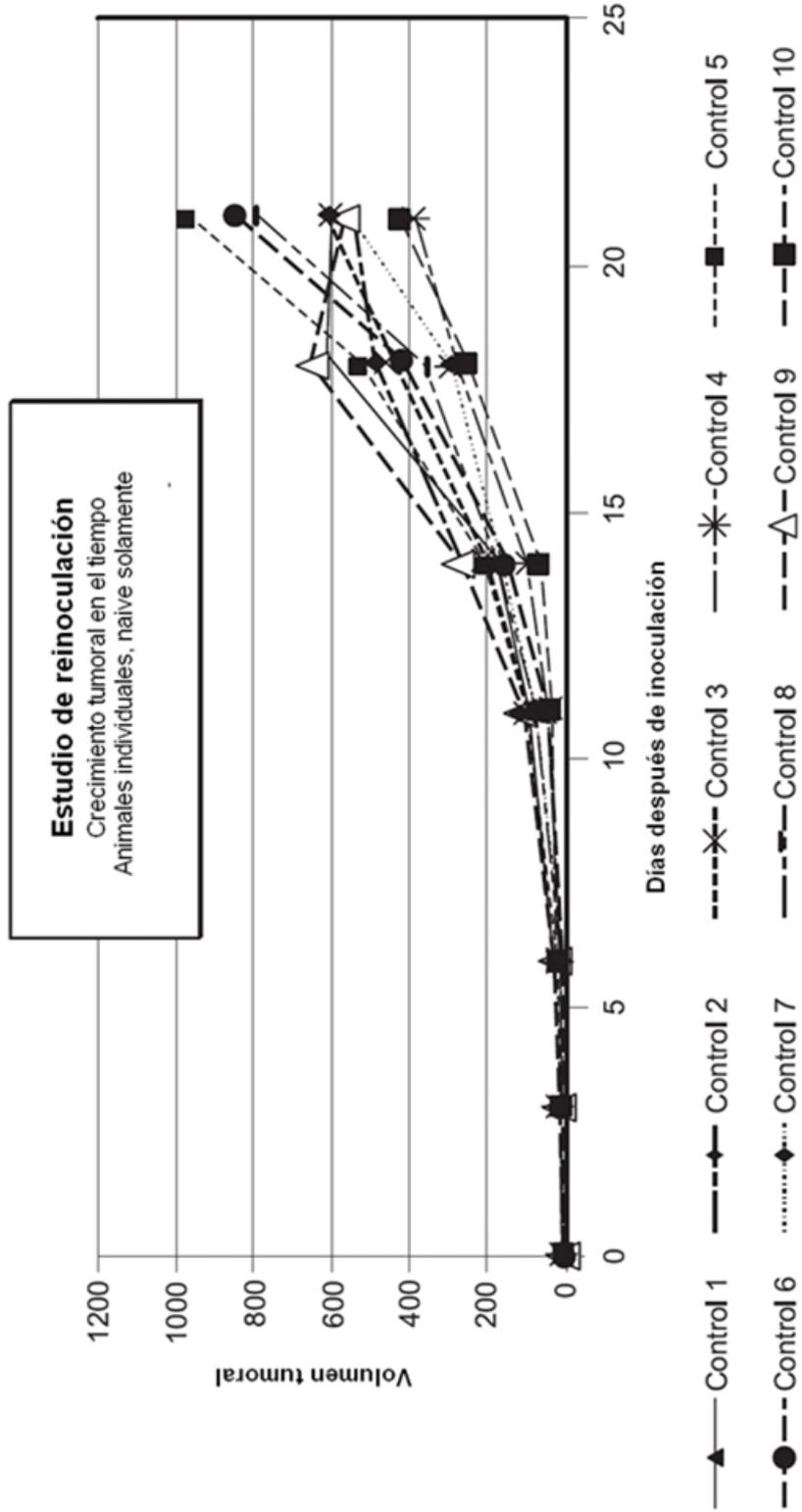


FIG. 11A

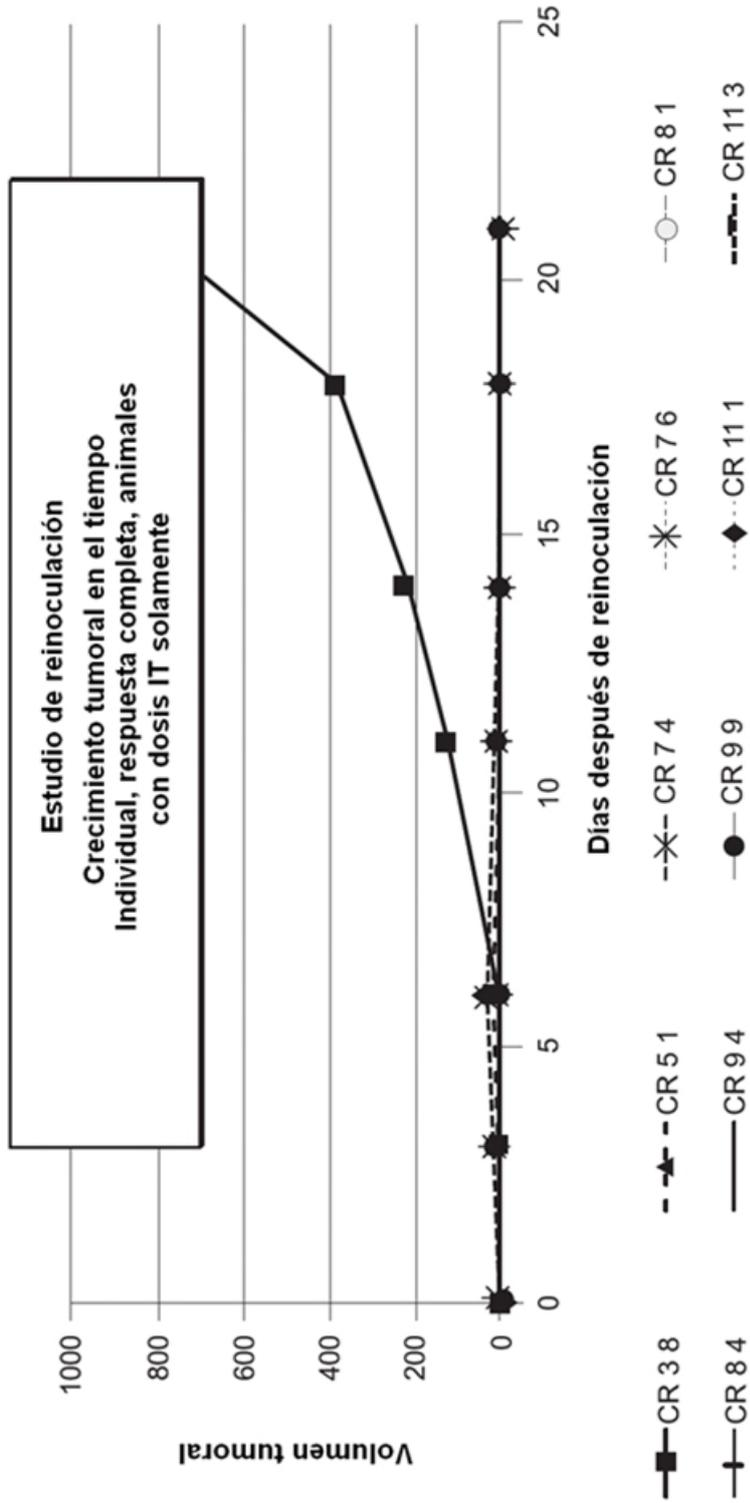


FIG. 11B

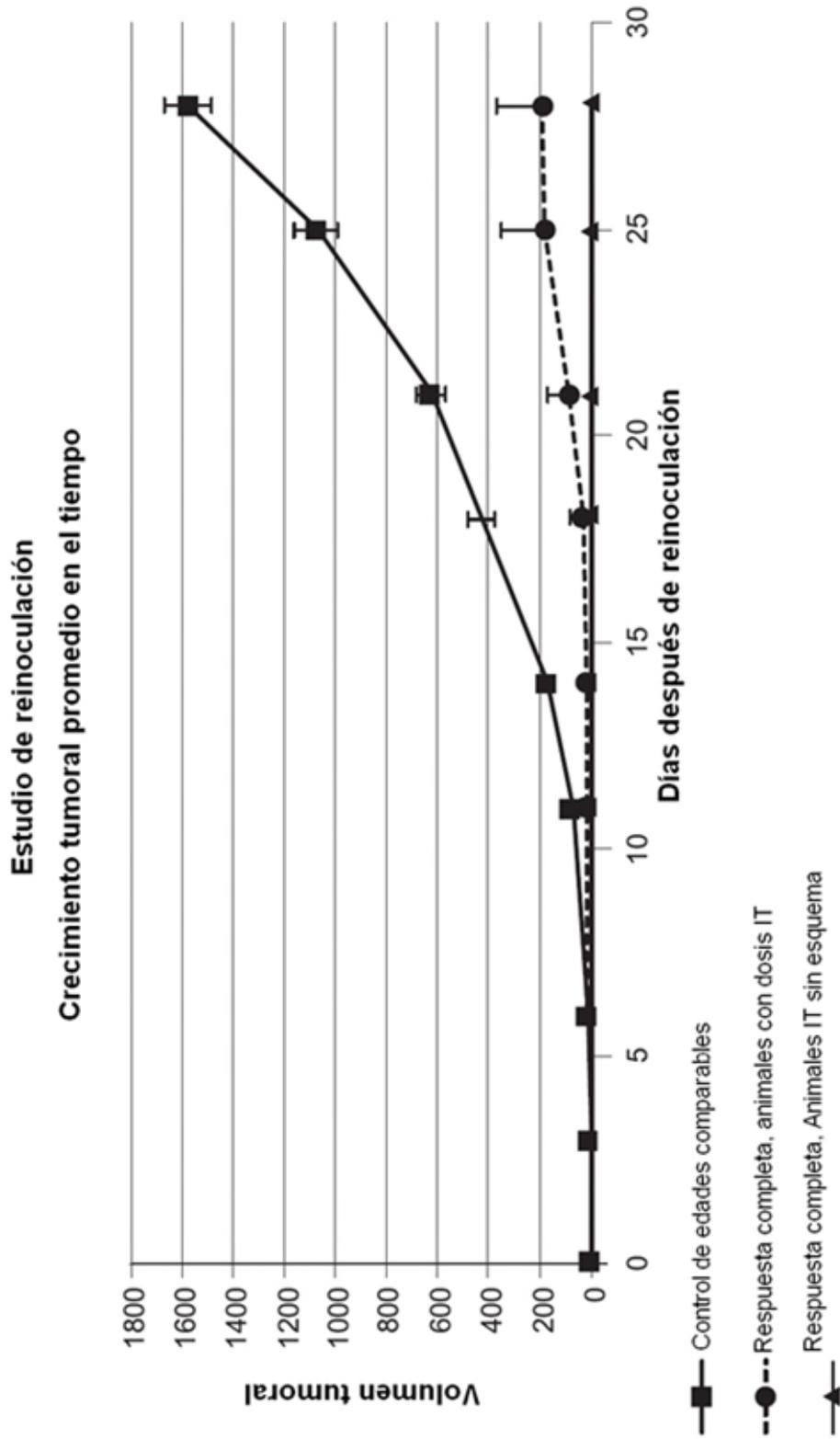


FIG. 11C