



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0903359-9 A2**

(22) Data de Depósito: 18/05/2009
(43) Data da Publicação: 03/11/2010
(RPI 2078)



(51) Int.Cl.:

A61K 31/132
A61K 31/137
A61K 31/167
A61K 31/18
A61K 31/192
A61K 31/196
A61K 31/4015
A61K 31/4045
A61K 31/405
A61K 31/4155
A61K 31/5415
A61P 35/00

(54) Título: **COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS HIPERPROLIFERATIVAS**

(30) Prioridade Unionista: 16/05/2008 US 61/127,883,
07/04/2009 US 61/212,072

(73) Titular(es): Chien-Hung Chen

(72) Inventor(es): Chien-Hung Chen

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS HIPERPROLIFERATIVAS. A invenção relaciona-se a uma composição que inclui um primeiro agente selecionado incluindo um agente que possui atividade antiinflamatória ou acetaminofeno, fenacetina, tramadol e similares; um segundo agente selecionado do grupo consistindo de um inibidor de fosforilação oxidativa, um ionóforo, e um ativador de proteína quinase ativada por adenosina 5-monofosfato (ANPK); um terceiro agente que possui ou mantém atividade de serotonina.



PI0903359-9

COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS
HIPERPROLIFERATIVAS

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDO RELACIONADO

Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. N°. de Série 61/127.883, depositado em 16 de maio de 2008, e o Pedido Provisório U.S. N°. de Série 61/212.072, depositado em 7 de abril de 2009, os conteúdos dos quais são incorporados aqui por referência em sua totalidade.

FUNDAMENTOS

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, há cinco milhões de pessoas que morrem de câncer a cada ano. O tratamento com fármaco é uma das três principais terapias para o câncer. No presente, as orientações anticâncer são as seguintes: Interferir com ou inibir a divisão celular, Regular o ciclo de geração celular, Promover a célula tumoral à apoptose, Inibir a angiogênese, Inibir a oncogene, Promover o gene supressor de tumor, Antígeno de tumor, Inibidor de telomerase e Interferir com a transferência de informação células tumorosas.

Em vista das taxas elevadas de mortalidade associadas com doenças proliferativas anormais incluindo câncer, existe uma necessidade na técnica para um tratamento eficaz para doenças proliferativas benignas, bem como câncer.

SUMÁRIO

Esta invenção é baseada na descoberta que uma combinação de determinados fármacos conhecidos é eficaz em tratar doenças hiperproliferativas incluindo câncer.

Em um aspecto, a invenção caracteriza uma composição que inclui um primeiro agente (A) que possui atividade

antiinflamatória ou acetaminofeno, fenacetina, tramadol e similares, um segundo agente (B) que pode ser um inibidor de fosforilação oxidativa, um ionóforo, ou um ativador de proteína quinase ativada por adenosina 5'-monofosfato (AMPK), e um terceiro agente (C) que possui ou mantém a atividade de serotonina.

O primeiro agente pode ser qualquer composto antiinflamatório apropriado (por exemplo, compostos antiinflamatórios não esteroidais) ou acetaminofeno, fenacetina, tramadol e similares. Os exemplos incluem a aspirina, diclofenaco (por exemplo, diclofenaco de potássio ou diclofenaco de sódio), ibuprofeno (por exemplo, dexibuprofeno ou dexibuprofeno lisina), indometacina, nimesulida, e um inibidor da COX-2 (por exemplo, um inibidor da COX-2 baseado em óxido nítrico ou Celebrex® (4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzenosulfonamida)). Outros exemplos do primeiro agente incluem a Aspirina-arginina, Alxiling, acetilsalicílico L-arginina; Aspirina-DL-lisina; Salicilato de Bismuto Básico; Salicilato de bismuto; Salicilato de Magnésio; Salicilato de Dietilamina; Ácido salicílico, sal de sódio; salicilato de imidazol; Aminosalicilato de Sódio; Aminosalicilato de Isoniazida; Salicilato de Fisostigmina; Acetilsalicilato de Pregnenolona; Trisalicilato de Magnésio Colina (Trilisato); Óxido de Zinco Ácido Salicílico; Salicilato de Sódio e Iodeto de Sódio; Solução de ácido acético glacial e de ácido salicílico; e Salicilato Metila.

O segundo agente é um inibidor de fosforilação oxidativa, ionóforo ou ativador de AMPK. O termo "inibidor de fosforilação oxidativa" refere-se a quaisquer agentes

apropriados que inibam a fosforilação oxidativa, tal como desacopladores da fosforilação oxidativa. Um ionóforo é uma molécula solúvel de lipídio capaz de transportar um íon através da bicamada lipídica de membranas celulares; e um
5 ativador de AMPK é um agente que ativa AMPK à fosforilar seus substratos, por exemplo, carboxilase de acetil-CoA e decarboxilase de malonil-CoA. Os exemplos do segundo agente incluem metformina (por exemplo, cloreto de metformina), fenformina e buformina.

10 O terceiro agente pode ser um composto possuindo ou mantendo pelo menos uma das atividades de serotonina e, quando usado em combinação com o primeiro e segundo agentes, trata eficazmente uma ou mais das doenças alvo desta invenção. Os exemplos incluem serotonina (por
15 exemplo, sulfato de serotonina, complexo de sulfato de creatinina serotonina, ou hidrocloreto de serotonina) e um inibidor da recaptação de serotonina.

Uma composição preferida da presente invenção contém aspirina, hidrocloreto de metformina, e complexo de sulfato
20 de creatinina serotonina.

Em outro aspecto, a invenção caracteriza uma composição consistindo essencialmente em um primeiro agente que possui atividade antiinflamatória ou acetaminofeno, fenacetina, tramadol e similares, um segundo agente que
25 pode ser um inibidor de fosforilação oxidativa, um ionóforo, ou um ativador de AMPK, e um terceiro agente que possui atividade de serotonina. O termo "consiste essencialmente em" usado aqui limita uma composição aos três agentes especificados e aqueles que não afetam
30 materialmente suas características básicas e novas, isto é,

a eficácia ao tratar uma doença alvo descrita aqui. Um exemplo de tal composição contém os três agentes acima mencionados e um veículo farmacêuticamente aceitável. As composições descritas acima podem conter magnésio 5-5.000 mg (por exemplo, 5-3.000 mg, 5-1.500 mg ou 5-1.000 mg) do primeiro agente, 1-5.000 mg (por exemplo, 1-3000 mg, 1-1.000 mg, 1-500 mg, ou 1-100 mg) do segundo agente, e 0,1-1.000 mg (por exemplo, 0,1-100 mg, 0,1-50 mg, ou 0,1-30 mg) do terceiro agente, ou em quantidades da mesma razão que a calculada baseada nas quantidades acima.

Em ainda outro aspecto, a invenção caracteriza um método para tratar doenças hiperproliferativas. O método inclui a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de uma ou mais das composições descritas acima. As doenças mencionadas acima incluem também seus distúrbios associados.

O termo "tratar" ou "tratamento" usado aqui refere-se a administrar uma ou mais composições descritas acima a um indivíduo, que tenha uma doença descrita acima, um sintoma de tal doença, ou uma predisposição para tal doença, com a finalidade de conferenciar um efeito terapêutico, por exemplo, curar, aliviar, alterar, afetar, melhorar, ou prevenir a doença, sintoma dela, ou predisposição para ela.

A composição descrita acima pode estar em uma forma apropriada para qualquer rota de administração. Por exemplo, quando a composição é administrada oralmente, a presente invenção em determinadas modalidades pode ser administrada por qualquer forma de dosagem oral farmacêuticamente aceitável, incluindo sólidos (por exemplo, comprimidos, cápsulas), líquidos (por exemplo,

xaropes, soluções e suspensões), formas de dosagem dissolvendo oralmente (por exemplo, formas de dosagem desintegrando oralmente, losangos e troches), pós ou grânulos.

5 As composições podem também ser preparadas para administração parenteral como uma solução, ou suspensão. As composições podem também estar na forma seca pronta para reconstituição (por exemplo, com a adição de água estéril para injeção), antes da administração parenteral. A
10 administração parenteral inclui a administração em qualquer espaço corporal ou tecido, por exemplo intravenosa, intra-arterial, intramuscular e subcutânea. Onde o local pretendido de ação é um tumor sólido, em determinadas modalidades a composição pode ser injetada diretamente no
15 tumor.

Em determinadas outras modalidades da invenção, um ou mais compostos ativos da presente invenção estão associados com uma substância carreadora, tal como um composto ou uma molécula, para facilitar o transporte de um ou mais
20 compostos ativos ao local pretendido de ação. Em determinadas modalidades preferidas, o composto ativo B (útil para tratar um tecido hiperproliferante), é ligado covalentemente a um anticorpo que corresponde a um marcador localizado no tecido hiperproliferativo. De acordo com este
25 aspecto da invenção, é contéplado que a toxicidade e efeitos adversos podem ser reduzidos, pois níveis menores do agente ativo são capazes de fornecer o efeito terapêutico desejado relativo à administração do agente ativo que não está associado com uma substância carreadora.

30 O primeiro, segundo, e terceiro agentes descritos

acima incluem compostos ativos, bem como quaisquer derivados farmaceuticamente aceitáveis, tais como seus sais, pró-fármacos, e solvatos, se aplicável. Um sal, por exemplo, pode ser formado entre um ânion e um grupo positivamente carregado (por exemplo, amino) em um agente. Os exemplos de ânions apropriados incluem cloreto, brometo, iodeto, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, acetato, clorofenioxiacetato, malato, tosilato, tartrato, fumarato, glutamato, glucuronato, lactato, glutarato, benzoato, embonato, glicolato, pamoato, aspartato, paraclorofenoxiisobutirato, formato, succinato, ciclohexanocarboxilato, hexanoato, octonoato, decanoato, hexadecanoato, octodecanoato, benzenosulfonato, trimetóxi benzoato, paratoluenosulfonato, adamantanocarboxilato, glicoxilato, pirrolidonacarboxilato, naftalenosulfonato, 1-glicosefosfato, sulfito, ditionato, e maleato. Do mesmo modo, um sal pode também ser formado entre um cátion e um grupo negativamente carregado (por exemplo, carboxilato) em um agente. Os exemplos de cátions apropriados incluem íon sódio, íon potássio, íon magnésio, íon cálcio, e um cátion amônio, tal como íon tetrametilamônio. Em determinadas modalidades, os agentes incluem também os sais contendo átomos de nitrogênio quaternários. Os exemplos de pró-fármacos incluem ésteres e outros derivados farmaceuticamente aceitáveis, que sob administração a um indivíduo, são capazes de fornecer compostos ativos. Um solvato refere-se a um complexo formado entre um composto ativo e solvente farmaceuticamente aceitável. Os exemplos de solventes

farmaceuticamente aceitáveis incluem água, etanol, isopropanol, acetato de etila, ácido acético, e etanolamina.

Outros exemplos dos sais incluem arginina, L-arginina; 5 DL-lisina; Salicilato de Bismuto Básico; Salicilato de Bismuto; Magnésio; Dietilamina; sal de sódio; imidazol; Sódio Aminosalicilato; Aminosalicilato de Isoniazida; Fisostigmina; Acetilsalicilato de Pregnenolona; Trisalicilato de Magnésio Colina (Trilisato); Óxido de 10 Zinco; Iodeto; Solução Ácido Acético Glacial e Metila.

Também dentro do escopo desta invenção é uma ou mais composições descrita acima para o uso no tratamento de uma doença descrita aqui, e o uso de tal composição para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma 15 doença descrita aqui.

Os detalhes de um ou mais modalidades da invenção são determinados na descrição abaixo. Outras características, objetos, e vantagens da invenção serão aparentes do relatório descritivo e das reivindicações.

20 DESCRIÇÃO DETALHADA

Em determinadas modalidades, uma composição desta invenção pode incluir três agentes.

Os exemplos do primeiro agente podem incluir fármacos antiinflamatórios esteroidais e fármacos antiinflamatórios 25 não esteroidais. Os exemplos de fármacos antiinflamatórios esteroidais incluem glicocorticóides, hidrocortisona, cortisona, beclometasona, dipropionato, betametasona, dexametasona, prednisona, metilprednisolona, triamcinolona, acetonida de fluocinolona, fludrocortisona, e propionato de 30 beclometasona.

Os exemplos de fármacos antiinflamatórios não esteroidais (NSAIDs) incluem A183827, ABT963, aceclofenaco, acemetacina, ácido acetil salicílico, AHR10037, alclofenaco, alminoprofeno, ampiroxicam, guacil
5 amtolmetina, apazona, éster de metila atliprofeno, AU8001, benoxaprofeno, flufenamato de benzidamina, bermoprofeno, bezpiperilon, BF388, BF389, BIRL790, BMS347070, bromfenaco, ácido bucloxico, butibufeno, BW755C, C53, C73, C85, carprofeno, CBS1108, celecoxib, CHF2003, clorobifenil,
10 trisalicilato de magnésio colina, CHX108, cimicoxib, cinnoxiam, clidanac, CLX1205, inibidores da COX-2, CP331, CS502, CS706, D1367, darbufelona, deracoxib, dexcetoprofeno, DFP, DFU, diclofenaco de potássio, diclofenaco de sódio, diclofenaco de misoprostol sódio,
15 diflunisal, DP155, DRF4367, E5110, E6087, eltenaco, ER34122, esflurbiprofeno, etoricoxib, etodolac, F025, felbinac de etila, fenbufeno, fenclofenac, ácido fenclozic, fenclozina, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, filenadol, flobufeno, florifenina, flosulida, metanosulfonato de
20 flubicina, ácido flufenâmico, fluprofeno, flurbiprofeno, FPL62064, FR122047, FR123826, FR140423, FR188582, FS205397, furofenac, GR253035, GW406381, HAI105, HAI106, HCT2035, HCT6015, HGP12, HN3392, HP977, HX0835. HYAL AT2101, ibufenaco, ibuproxam-beta-ciclodextrin, icodulinum,
25 IDEA070, iguratimod, imrecoxib, indoprofeno, IP751, isoxepac, isoxicam, KC764, cetoprofeno, L652343, L745337, L748731, L752860, L761066, L768277, L776967, L783003, L784520, L791456, L804600, L818571, LAS33815, LAS34475, licofelona, LM 4108, lobuprofeno, lornoxicam, lumiracoxib,
30 mabuprofeno, ácido meclofenâmico, meclofenamato de sódio,

ácido mefenâmico, meloxicam, mercaptoetilguanidina, mesoporfirina, metóxibutropato, mioprofeno, mofebutazona, mofezolac, MX1094, nabumetona, naproxeno de sódio, naproxeno de sódio/metoclopramida, NCX1101, NCX284, NCX285, 5 NCX4016, NCX4215, NCX530, ácido niflumico, nimesulida, NSAIDs a base de óxido nítrico (NitroMed, Lexington, MA), nitrofenac, nitroflurbiprofeno, nitronaproxeno, NS398, óleo de ocimum sanctum, ONO3144, orpanoxina, oxaprozina, oxindanac, oxpinac, oxicodona/ibuprofeno, oxifenbutazona, 10 P10294, P54, P8892, pamicogrel, paracetasal, parecoxib, PD138387, PD145246, PD164387, pelubiprofeno, pemedolac, fenilbutazona, pirazolac, piroxicam, piroxicam beta-ciclodextrina, piroxicam pivalato, pirprofeno, pranoprofeno, resveratrol, R-cetoprofeno, R-cetorolac, 15 rofecoxib, RP66364, RU43526, RU54808, RWJ63556, S19812, S2474, S2474, S33516, ácido salicilsalicílico, salsalato, satigrel, SC236, SC57666, SC58125, SC58451, SFPP, SKF105809, SKF86002, salicilato de sódio, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac, suprofeno, SVT2016, T3788, TA60, 20 talmetacina, talniflumato, tazofelona, tebufelona, tenidap, tenoxicano, tepoxalina, ácido tiaprofenónico, tilmacoxib, arbamel tilnoprofeno, tinoridina, tiopinac, tioxaprofeno, ácido tolfenâmico, tolmetina, triflusal, tropesina, TY10222, TY10246, TY10474, UR8962, ácido ursólico, 25 valdecoxib, WAY120739, WY28342, WY41770, ximoprofeno, YS134, zaltoprofeno, zidometacina, e zomepirac. Outros exemplos do primeiro agente incluem acetaminofeno, fenacetina, tramadol e similares.

Ainda outros exemplos do primeiro agente incluem 30 Aspirina-arginina, Alxiling, acetilsalicílico L-arginina;

Aspirina-DL-lisina; Salicilato de Bismuto Básico; Salicilato de Bismuto; Salicilato de Magnésio; Salicilato de Dietilamina; Ácido salicílico, sal de sódio; salicilato de imidazol; Aminosalicilato de Sódio; Aminosalicilato de Isoniazida; Salicilato de Fisostigmina; Acetilsalicilato de Pregnenolona; Trisalicilato de Magnésio Colina (Trilisato); Ácido Salicílico Óxido de Zinco; Salicilato de Sódio e Iodeto de Sódio; Ácido Salicílico e Solução de Ácido Acético Glacial; e Salicilato de Metil.

Os exemplos do segundo agente podem incluir, em adição aos descritos acima, 4,6-dinitro-ocresol, proteínas desacopladoras (por exemplo, UCP1, UCP2, ou UCP3), cianida de carbonila, p(trifluorometóxi)fenil-hidrazona, m-clorofenil-hidrazona de cianida de carbonila, produtos de gene C5, dinitrofenol (por exemplo, 2,4-dinitrofenol), efraeptina (A23871), guanetidina, clorpromazina, amitál, secobarbital, rotenona, progesterona, antimicina A, naftoquinona, 8-hidroxiquinolina, monóxido de carbono, cianidas, azidas (por exemplo, NaN_3), dicoumarina, bilirrubina, pigmento de bile, efedrina, sulfida de hidrogênio, tetraiodotironina, quercetina, 2,4-bis(p-cloroanilino)pirimidina, desidrogenase de 3-fosfato gliceraldeído, oligomicina, cloreto de tributilestanho, aurovertina, rutamicina, venturicidina, mercuriais, diciclohexilcarbdiimida, Dio-9, mesoxalonitrila m-clorofenila-hidrazona, ionomicina, ionóforos cálcio (por exemplo, A23187, NMDA, CA 1001, ou enniatina B), compostos que aumentam a concentração de Ca^{2+} em mitocôndria (por exemplo, atractilosídeo, ácido bongcrécico, tapsigargina, neurotransmissores de aminoácido, glutamato, ácido N-metil-

D-aspártico, carbacol, ionóforos, indutores de depolarização de potássio), apoptógenos (isto é, compostos que induzem apoptose), valinomicina, gramicidina, nonatina, nigericina, lasalocido, e monensina. O segundo agente pode
 5 ser um ativador de AMPK (por exemplo, metformina ou fenformina, buformina, AICAR, tienopiridonas, resveratrol, nootcatona, tiazol, adiponectina, tiazolidinedionas, rosiglitazona, pioglitazona ou ditioletonas).

O terceiro agente inclui serotonina e seus
 10 equivalentes funcionais. Os exemplos dos equivalentes funcionais de serotonina incluem:

Agonistas de serotonina 1A, tais como: (por exemplo, compostos de arilpiperazina, derivados de azaheterocicliometil de benzodioxanas com heterociclo
 15 fundido, ou buspirona, 3-amino-dihidro-[1]-benzopiranos e benzotiopiranos, (S)-4-[[3-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indol-5-il]metil]-2-oxazolidinona---311C90)e 8-OH-DPAT), sal de maleato de hemietanolato de 5-Carboxamidotriptamina, sal de maleato de N,N-Dipropil-5-carboxamidotriptamina, R(+)-UH-
 20 301 HCl, S15535, gepirona, psilocibina, xaliprodeno HCl e tandospirona.

Agonistas de 1B serotonina, tais como: CGS-12066a, sal de dimaleato de N-Metilquipazina, rizatriptano e naratriptano.

25 Agonistas de serotonina 1C, tais como: dexnorfenfluramina.

Agonistas 1A, 1B, 1D e 1F de serotonina, tais como: Sumatriptan e sal de maleato de hemietanolato 5-carboxamidotriptamina.

30 Agonistas de 1B e 1D serotonina, tais como:

dihidroergotamina e GR46611.

Agonistas de 1A e 1D serotonina, tais como: LY-165,163.

Agonistas de 1A e 1E serotonina, tais como: ergonovina
5 e sal de maleato BRL 54443.

Agonistas de 5-HT 2A/2C, tais como: DOI (2,5-dimetóxi-4-iodoanfetamina), mCPP (m-clorofenil-piperazina), TFMPP (3-trifluorometilfenilpiperazina), mescalina, DMT, psilocina, 2C-B, lorcaserina, sal de maleato de
10 metilserotonina e 1-(3-clorofenil)piperazina HCl.

Agonistas de serotonina 2B, tais como: BW 723C86.

Moduladores de receptor de serotonina 2C, tais como: (por exemplo, BVT933, DPCA37215, IK264, PNU22394, WAY161503, R-1065, YM348, VER-3323 hemifumarato e aqueles
15 divulgados na Pat. U.S. N°. 3.914.250, WO 01/66548, WO 02/10169, WO 02/36596, WO 02/40456, e WO02/40457, WO 02/44152, WO 02/48124, WO 02/51844, e WO 03/033479), as divulgações as quais são incorporadas por referência em suas totalidades.

20 Agonistas de 5-HT 3, tais como: Fenilbiguanida, O-Metilserotonina HCl, SR 57227A e 1-(3-Clorofenil)biguanida HCl.

Agonistas de 5-HT 4, tais como: cisaprida, duhidrato de citrato de mosaprida e ML 10302.

25 Agonistas de receptor 5HT7, tais como: 4-(2-piridil)piperazinas, hidrato de hidrocloreto de LP12, LP44 e derivados de quinolina.

Inibidores de transportador de serotonina, tais como: imipramina.

30 Inibidores da recaptação de serotonina, tais como:

(por exemplo, compostos de arilpirrolidina, compostos de fenilpiperazina, compostos de benzilpiperidina, compostos de piperidina, compostos de duloxetina de gama-carbolinas tricíclicos, compostos de pirazinoquinoxalina, compostos de piridoindol, compostos de piperidiindol, milnaciprano, citalopram, metabólito de sertralina, demetilsertralina, norfluoxetina, desmetilcitalopram, escitalopram, 1-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina, trazodona, mirtazapina, fluvoxamina, indalpina, indeloxazina, milnaciprano, paroxetina, sibutramina, zimeldina, hidrocloreto de trazodona, dexfenfluramina, bicipadina, vilazodona, desvenlafaxina, duloxetina, amitriptilina, butriptilina, desipramina, dosulepina, doxepina, lofepramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, amoxapnia, maprotilina, adhiperforina, bromofeniramina, clorfeniramina, dextrometorfano, difenidramina, hiperforina, quetamina, nefazodona, petidina, fenciclidina, feniramina, propoxifeno e aqueles na Pat. U.S. N°. 6.365.633, WO 01/27060, e WO 01/162341), as divulgações as quais são incorporadas aqui por referência em suas totalidades, EPTI, 8-OH-DPAT Prozac® (hidrocloreto de fluoxetina) e Zoloft® (hidrocloreto de Sertralina).

Inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina, tais como: (por exemplo, venlafaxina, metabólito de venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, e metabólito de clomipramina, desmetilclomipramina).

Inibidores da recaptção de monoamina, tais como: (por exemplo, amidas).

Inibidores de reductase piridazinona aldose, tais como: (por exemplo, compostos de piridazinona).

Agentes serotoninérgicos, que são também estimulantes de receptores de serotonina, tais como: (por exemplo, mesilato de ergolóide ou mesilato de pergolídeo).

Estimulantes da síntese de serotonina, tais como: (por exemplo, vitamina B1, vitamina B3, vitamina B6, biotina, Sadenosilmetionina, ácido fólico, ácido ascórbico, magnésio, coenzima Q10, ou piracetam).

Agonistas de receptor de serotonina, tais como: Rauwolscina, Yohimbina, alfa-metil-5-hidroxitriptamina, 1-(1-Naftil)piperazina, metoclopramida, HTF-919, R-093877, Zolmitriptano, 5-metóxi-N,N-dimetiltryptamina, hidrato de hidrocloreto 5-MEO-DIPT e dietilamida de ácido lisérgico.

Precusores de serotonina, tais como triptofano.

Agentes que promovem a liberação de serotonina dos terminais nervosos, tais como: fenfluramina, e norfenfluramina.

Todos os compostos mencionados acima são fármacos conhecidos e estão prontamente disponíveis ao público. Alguns dos fármacos podem ser comprados de companhias químicas, tais como Sigma-Aldrich, St. Louis, MO. Onde os fármacos não estão prontamente disponíveis, em determinadas modalidades, um de habilidade ordinária na técnica apreciará que os compostos podem ser organicamente fabricados e identificados de acordo com padrões aceitos, tais como aqueles encontrados no Merck Index, Remington's Pharmaceutical Sciences, USP/NF, e publicações estrangeiras. Em determinadas modalidades, os regimes para a administração destes compostos de fármaco são bem

conhecidos e, se necessário, podem ser facilmente restabelecidos por um clínico de habilidade ordinária. As doses eficazes variarão, como reconhecido por aqueles hábeis na técnica, dependendo do tipo ou grau da doença a ser tratada; tamanho, peso, idade, e sexo do indivíduo; rota de administração; uso de excipiente; taxa de metabolismo, taxa de excreção, e possível co-uso com outro tratamento terapêutico. Em determinadas modalidades, a coadministração de outros fármacos pode conduzir ao metabolismo aumentado ou diminuído e/ou excreção requerendo um ajuste na dose. Em determinadas outras modalidades, onde um ou mais dos agentes ativos são ligados às proteínas plasmáticas, a coadministração de outros fármacos que efetuam a extensão de ligação pode também requerer um ajuste de dose. A dose diária das composições descritas acima pode ser de 5 a 10.000 mg (por exemplo, 10-5000 mg ou 10-3.000 mg) do primeiro agente, 1 a 5.000 mg (por exemplo, 2-1.000 mg ou 2-3.000 mg) do segundo agente, e 0,1 a 1.000 mg (por exemplo, 1-50 mg) do terceiro agente.

Em determinadas modalidades preferidas a dose humana da composição da presente invenção é aproximadamente 5-5.000 mg de metformina, aproximadamente 1-5.000 mg de aspirina e aproximadamente 0,1-1.000 mg de complexo de sulfato de creatinina serotonina. Em determinadas modalidades mais preferidas, a dose humana da composição é aproximadamente 1000 mg de metformina, aproximadamente 400 mg de aspirina e aproximadamente 4 mg de complexo de sulfato de creatinina serotonina administrado como doses múltiplas diárias. Em determinadas modalidades preferidas adicionais, esta dose é administrada três vezes ao dia.

Um aspecto desta invenção caracteriza um método de administração de uma quantidade eficaz de uma ou mais das composições mencionadas acima a um indivíduo para tratar uma doença descrita aqui. Tal indivíduo pode ser
5 identificado por um profissional de cuidado de saúde, tal como um clínico baseado em resultados de qualquer método diagnóstico apropriado. "Uma quantidade eficaz" refere-se à quantidade de uma ou mais composições descritas aqui que são requeridas para conferenciar um efeito terapêutico em
10 um indivíduo tratado.

Para praticar o método da presente invenção, em determinadas modalidades, uma ou mais das composições descritas acima podem ser administradas parentalmente, oralmente, nasalmente, retalmente, topicamente, ou
15 bucalmente. O termo "parenteral" como usado aqui refere-se à injeção subcutânea, intracutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-arterial, intrasínovial, intraesternal, intratecal, intralesional, ou intracranial, bem como qualquer técnica de infusão ou
20 injeção apropriada.

Uma composição injetável estéril pode ser uma solução ou suspensão em um diluente ou solvente não tóxico parentalmente aceitável, tal como uma solução em 1,3-butanodiol. Os exemplos dos veículos e solventes aceitáveis
25 que podem ser empregados são manitol, água, solução de Ringer, e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, os óleos fixos são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão (por exemplo, mono- ou diglicerídeos sintéticos). Os ácidos graxos, tais como
30 ácido oléico e seus derivados glicerídeos são úteis na

preparação de injetáveis, como são óleos farmaceuticamente aceitáveis naturais, tais como óleo de oliva ou óleo de rícino, especialmente em suas versões polioxietiladas.

Estas soluções ou suspensões oleosas podem também
5 conter um diluente ou dispersante de álcool de cadeia longa, carboximetil celulose, ou agentes dispersantes similares. Outros tensoativos geralmente usados, tais como Tweens ou Spans ou outros agentes emulsificantes ou melhoradores de biodisponibilidade que são geralmente
10 usados na fabricação de sólido, líquido ou outras formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis podem também ser usados com a finalidade de formulação.

Uma composição para a administração oral pode ser qualquer forma de dosagem oralmente aceitável incluindo
15 cápsulas, comprimidos, emulsões e suspensões aquosas, dispersões, e soluções. No caso de comprimidos, os veículos geralmente usados incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, são também tipicamente adicionados. Para administração oral em uma
20 forma de cápsula, os diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando as suspensões ou emulsões aquosas são administradas oralmente, o ingrediente ativo pode ser suspenso ou dissolvido em uma fase oleosa combinada com agentes emulsificantes ou de suspensão. Se
25 desejado, determinados agentes edulcorantes, flavorizantes, ou colorantes podem ser adicionados.

Um aerossol nasal ou composição de inalação pode ser preparado de acordo com técnicas bem conhecidas na técnica da formulação farmacêutica. Por exemplo, tal composição
30 pode ser preparada como uma solução salina, empregando

álcool benzílico ou outros conservantes apropriados, promotores de absorção para melhorar a biodisponibilidade, fluorocarbonos, e/ou outros agentes solubilizantes ou dispersantes conhecidos na técnica.

5 Uma composição para a administração tópica pode ser preparada na forma de uma pomada, um gel, um emplastro, uma emulsão, uma loção, uma espuma, um creme de uma fase misturada ou sistema de emulsão anfifílica (fase misturada de óleo/água-água/óleo), um lipossoma, um transferssoma,
10 uma pasta, ou um pó.

Quaisquer das composições descritas acima podem também ser administradas na forma de supositórios para administração retal. Também pode ser projetado de modo que a composição seja liberada no intestino. Por exemplo, a
15 composição é confinada em uma subunidade sólida ou um compartimento de cápsula que tenha respectivamente uma matriz ou uma parede ou um fechamento compreendendo um polímero entérico que se dissolve ou dispersa no pH do intestino delgado ou grosso para liberar a substância do
20 fármaco no intestino. Tais polímeros apropriados foram descritos acima, por exemplo em referência a Pat. U.S. N°. 5.705.189.

Em determinadas modalidades, o veículo na composição farmacêutica deve ser "aceitável" no sentido que é
25 compatível com o ingrediente ativo da composição (e preferivelmente, capaz de estabilizar o ingrediente ativo) e não deletério ao indivíduo a ser tratado. Um ou mais agentes solubilizantes podem ser utilizados como excipientes farmacêuticos para liberação de um composto
30 ativo. Os exemplos de outros veículos incluem o óxido de

silício coloidal, estearato de magnésio, celulose, lauril sulfato de sódio, e D&C Yellow # 10.

Tumores Benignos

Os compostos e métodos da presente invenção são também
5 apropriados para o tratamento de uma variedade de tumores
benignos. Os tumores benignos de exemplo incluem: Tumores
adrenais, tais como adenoma, feocromocitoma adrenal e
ganglioneuroma adrenal; Tumores cerebrais, tais como
meningioma e adenoma; Tumores nervosos periféricos, tais
10 como neurofibroma e schwannoma; Tumores de fígado, tais
como adenoma; Tumores de tireóide, tais como adenoma
folicular; Tumores de paratireóide, tais como adenoma;
Tumores de timo, tais como timoma; Tumores de glândula
salivar, tais como adenoma pleomórfico; Tumor de intestino
15 delgado, tal como adenoma viloso; Tumores de cólon, tais
como adenoma tubuloviloso, pólipos adenomatosos de cólon e
polipose familiar; Tumores de pâncreas, tais como
cistadenoma seroso; Tumores de ilhota, tais como tumor de
célula de ilhota pancreática; Tumores de Nasofaringe, tais
20 como angiofibroma nasal; Tumores de ovário, tais como:
neoplasma mucinoso proliferante atípico, tumor de Brenner
de ovário, cistadenoma mucinoso, cistadenoma papilar, cisto
dermóide de ovário, teratoma ovariano, fibroma ovariano,
luteoma e estruma ovarianas; Tumores de útero, tais como
25 leiomioma e leiomioma celular uterino; Tumores de placenta,
tais como corioangioma, mola hidatiforme parcial,
hidatiforme completa e mola; Tumores ósseos, tais como
hemangioma cavernoso e tumor gigante celular; Tumores de
tecido macio, tais como hemangioma cavernoso, tumor
30 desmóide, lipoma, mielolipoma e osteocondroma; Tumores

articulares, tais como condromatose sinovial; Tumores de pulmão, tais como tumor carcinóide, tumor celular granular e hemangioma; Tumores de miocárdio, tais como mixoma atrial; Tumores de mama, tais como fibroadenoma, papiloma intraductal e Schwannoma; Tumores de rim, tais como nefroma mesoblástico congênito; e Tumores de pele, tais como nevo intradermal congênito gigante.

A presente composição pode ser administrada para o tratamento de distúrbios hiperproliferativos. O termo "distúrbios hiperproliferativos" refere-se ao excesso de proliferação celular que não é governado pela limitação usual de crescimento normal. O termo denota populações malignas, bem como não malignas celulares. O excesso de proliferação celular pode ser determinado por referência à população geral e/ou por referência a um paciente particular, por exemplo em um ponto anterior na vida do paciente. Os distúrbios celulares hiperproliferativos podem ocorrer em tipos diferentes de animais e em humanos, e produzir diferentes manifestações físicas dependendo das células afetadas.

Os distúrbios celulares hiperproliferativos incluem tumores, bem como não tumores. Um "tumor" refere-se aqui a uma massa anormal de tecido que resulta da divisão celular excessiva que é descontrolada e progressiva, chamada também de neoplasma.

Os exemplos de tumores incluem uma variedade de tumores sólidos, tais como tumores laringeais, tumores cerebrais, outros tumores da cabeça e pescoço; tumores de reto, cólon, e próstata; tumores sólidos de mama e torácicos; tumores ovarianos e uterinos; tumores do

esôfago, estômago, pâncreas e fígado; tumores de bexiga e vesícula biliar; tumores de pele, tais como melanomas e similares; e um tumor de fluido, tal como leucemia.

Um "tumor sólido", como usado aqui, refere-se a uma
 5 massa anormal de tecido que geralmente não contém cistos ou áreas líquidas. Os tumores sólidos podem ser benignos (não cancerosos), ou malignos (cancerosos). Os tumores sólidos têm uma estrutura distinta que imita a de tecidos normais e compreendem dois compartimentos distintos, mas
 10 interdependentes: o parênquima (células neoplásicas) e o estroma que as células neoplásicas induzem e no qual estão dispersas. Os tipos diferentes de tumores sólidos são nomeados pelo tipo de células que os formam. Os exemplos de tumores sólidos são sarcomas, carcinomas, e linfomas.

15 "Tumor sólido" significa um locus de células tumorosas onde a maioria das células são células tumorosas ou células associadas ao tumor.

Mais particularmente, o tumor aqui refere-se aos tumores benignos (não cancerosos) ou malignos.

20 ***Tumores Malignos***

Os exemplos de tumores malignos incluem, mas não são limitados a: câncer de mama:

1. Carcinoma ductal: A1. carcinoma ductal in situ (DCIS): comedocarcinoma, cribriforme, papilar,
 25 micropapilar; A2. carcinoma ductal infiltrante (IDC): carcinoma tubular, carcinoma mucinoso (colóide), carcinoma medular, carcinoma papilar, carcinoma metaplástico, carcinoma inflamatório;

2. Carcinoma lobular: B1. carcinoma lobular in situ (LCIS);
 30 B2. carcinoma lobular invasivo;

3. Doença de Paget da mama.

SISTEMA REPRODUTOR FEMININO

COLO UTERINO: Neoplasia intraepitelial cervical, grau I, neoplasia intraepitelial cervical, grau II, neoplasia
5 intraepitelial cervical, grau III (carcinoma de células escamosas in situ), carcinoma de células escamosas queratinizante, carcinoma de células escamosas não queratinizante, carcinoma verrucoso, adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma in situ tipo endocervical,
10 adenocarcinoma endometrióide, adenocarcinoma de células claras, carcinoma adenoescamoso, carcinoma cístico adenóide, carcinoma de pequenas células, carcinoma não diferenciado.

CORPO UTERINO: carcinoma endometrióide, adenocarcinoma, adenocantoma (adenocarcinoma com metaplasia
15 escamosa), carcinoma adenoescamoso (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas misturados), adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma seroso, adenocarcinoma de células claras, adenocarcino celular escamoso, adenocarcinoma não
20 diferenciado.

OVÁRIO: Cistoadenoma seroso, cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenoma mucinoso, cistoadenocarcinoma mucinoso, tumor endometrióide, adenocarcinoma endometrióide, tumor de células claras, cistoadenocarcinoma
25 de células claras, tumor não classificado.

VAGINA: Carcinoma celular de escamoso, adenocarcinoma.

VULVA: Neoplasia intraepitelial vulvar, grau I, neoplasia intraepitelial vulvar, grau II, neoplasia intraepitelial vulvar, grau III (carcinoma de células
30 escamosas in situ), carcinoma de células escamosas,

carcinoma verrucoso, doença de Padget da vulva, adenocarcinoma, NOS, carcinoma celular basal, NOS, carcinoma de glândula de Bartolin.

SISTEMA REPRODUTOR MASCULINO

5 PÊNIS: Carcinoma de células escamosas.

PRÓSTATA: Adenocarcinoma, sarcoma, carcinoma celular transitório da próstata.

TESTÍCULOS: Tumor seminomatoso, tumor não seminomatoso, teratoma, carcinoma embrional, tumor de saco
10 vitelino, coriocarcinoma.

CARDÍACO: sarcoma (angiossarcoma, fibrossarcoma, rabdomiossarcoma, lipossarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma e teratoma.

SISTEMA RESPIRATÓRIO

15 LARINGE: Carcinoma de células escamosas.

MESOTELIOMA PLEURAL: Mesotelioma pleural primário.

FARINGE: Carcinoma de células escamosas.

PULMÃO

1. Carcinoma de células escamosas (carcinoma
20 epidermóide), variante: célula fusiforme;

2. Carcinoma de pequenas células, carcinoma de outra célula, tipo de célula intermediária, carcinoma de célula de aveia combinado;

3. Adenocarcinoma: adenocarcinoma acinar,
25 adenocarcinoma papilar, carcinoma bronquíolo-alveolar, carcinoma sólido com formação de muco;

4. Carcinoma de grandes células: carcinoma de célula gigante, carcinoma de células claras, sarcoma.

TRATO GASTROINTESTINAL

30 AMPOLA DE VATER: Adenocarcinoma primário, tumor

carcinóide, linfoma.

CANAL ANAL: Adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, melanoma.

DUTOS BILIARES EXTRAHEPÁTICOS: Carcinoma in situ,
5 adenocarcinoma, adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma,
tipo intestinal, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma de
células claras, carcinoma célula de anel de Segnet,
carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células escamosas,
carcinoma de pequenas células (aveia), carcinoma não
10 diferenciado, carcinoma, NOS, sarcoma, tumor carcinóide.

CÓLON E RETO: Adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma,
adenocarcinoma mucinoso (tipo colóide; 50% maior do que o
carcinoma mucinoso), carcinoma de célula de anel de Signet
(50% maior do que a célula de anel de Signet), carcinoma de
15 células escamosas (epidermóide), carcinoma adenoescamoso,
carcinoma de pequenas células (célula de aveia), carcinoma
não diferenciado, carcinoma, NOS, sarcoma, linfoma, tumor
carcinóide.

ESÔFAGO: carcinoma escamoso celular, adenocarcinoma,
20 linfoma de leiomiossarcoma.

VESÍCULA BILIAR: Adenocarcinoma, adenocarcinoma tipo
intestinal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma in situ,
carcinoma, NOS, adenocarcinoma de células claras,
adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma papilar, carcinoma
25 de célula de anel de Signet, carcinoma de pequenas células
(célula de aveia), carcinoma de células escamosas,
carcinoma não diferenciado.

LÁBIO E CAVIDADE ORAL: Carcinoma de células escamosas.

FÍGADO: hepatoma (carcinoma hepatocelular),
30 colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiossarcoma, adenoma

hepatocelular, hemangioma.

PÂNCREAS EXÓCRINO: Carcinoma celular de duto, carcinoma de célula gigante pleomórfico, carcinoma de célula gigante tipo osteoclastóide, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, carcinoma mucinoso (colóide), cistoadenocarcinoma, carcinoma de célula acinal, carcinoma papilar, carcinoma de pequenas células (célula de aveia), carcinoma de tipos de células misturadas, NOS, carcinoma não diferenciado, tumores de célula endócrina surgidos nas ilhotas de Langerhans, carcinóide.

GLÂNDULAS SALIVARES: Carcinoma de célula ácínica (acinar), carcinoma cístico adenóide (cilindroma), adenocarcinoma, carcinoma de célula escamoso, carcinoma em adenoma pleomórfico (tumor misturado maligno), carcinoma mucoepidermóide, bem diferenciado (grau baixo), mal diferenciado (grau elevado).

ESTÔMAGO: Adenocarcinoma, adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma tubular, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de célula de anel de Signet, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma de pequenas células, carcinoma não diferenciado, linfoma, sarcoma, tumor carcinóide.

INTESTINO DELGADO: adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinóides, sarcoma de Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma.

SISTEMA URINÁRIO

RIM: Carcinoma de célula renal, carcinoma de dutos de coleta de Belmenteni, adenocarcinoma, carcinoma papilar, tubular, carcinoma de célula granular, carcinoma de células claras (hipernefoma), sarcoma do rim, nefroblastoma,

nefroblastoma.

PÉLVIS RENAL E URETÉR: Carcinoma de célula transitória, carcinoma de célula transitória papilar, carcinoma de células escamosas, adenomcarcinoma.

5 URETRA: Carcinoma de célula transitória, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma.

BEXIGA URINÁRIA: Carcinoma in situ, carcinoma urotelial de célula transitória, carcinoma de célula transitória papilar, carcinoma de célula escamosa,
10 adenocarcinoma não diferenciado.

MÚSCULO, OSSO, E TECIDO MACIO

OSSO: A. Formação de osso: osteossarcoma; B. formação de cartilagem: condrossarcoma, condrossarcoma mesenquimal, C. tumor de célula gigante, maligno, D. sarcoma de Ewing,
15 E. tumores vasculares: hemangioendotelioma, hemangiopericitoma, angiossarcoma; F. tumores de tecido conectivo: fibrossarcoma, lipossarcoma, mesenquimoma maligno, sarcoma não diferenciado; G. outros tumores: cordoma, adamantinoma de ossos longos.

20 TECIDOS MACIOS: Sarcoma de parte macia alveolar, angiossarcoma, sarcoma epitelióide, condrossarcoma extraesquelético, fibrossarcoma, leiomiossarcoma, lipossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, hemangiopericitoma maligno, mesenquimoma maligno,
25 schwannoma maligno, rabdomiossarcoma, sarcoma sinovial, sarcoma, NOS.

SISTEMA NERVOSO: crânio (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteite deformante), meninges (meningioma, meningiossarcoma, gliomatose), cérebro
30 (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma

(pilealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congênitos), neurofibroma da coluna vertebral, meningioma, glioma, sarcoma.

5 HEMATOLOGIA: sangue (leucemia mielóide (aguda e crônica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocética crônica, doenças mieloproliferativas, mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásica), doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin (linfonoma maligno).

10 **SISTEMA ENDÓCRINO**

GLÂNDULA TIRÓIDE: Carcinoma papilar (incluindo aqueles com focos foliculares), carcinoma folicular, carcinoma medular, carcinoma não diferenciado (anaplásico).

15 NEUROBLASTOMA: simpaticoblastoma, simpaticogonioma, ganglioneuroma maligno, gangliosimpaticoblastma, ganglioneuroma.

PELE

20 Carcinoma de célula escamosa, variante de célula fusiforme de carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula basal, adenocarcinoma desenvolvido do suor ou glândula sebácea, melanoma maligno.

OLHO

A CONJUNTIVA: Carcinoma da conjuntiva.

25 PÁLPEBRA: Carcinoma de célula basal, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de célula sebácea.

A GLÂNDULA LACRIMAL: Adenocarcinoma, carcinoma cístico adenóide, carcinoma no adenoma pleomórfico, carcinoma mucoepidermóide, carcinoma de célula escamosa.

A PÁLPEBRA: Melanoma da pálpebra.

30 A ÚVEA: Melanoma de célula fusiforme, melanoma de

célula misturada, melanoma de célula epitelióide.

SARCOMA DA ÓRBITA: Tumor de tecido macio, sarcoma de osso.

RETINOBLASTOMA: Retinoblastoma.

5 Os exemplos de distúrbios hiperproliferativos de não tumor incluem, mas não são limitados aos distúrbios mielodisplásicos; carcinoma cervical in situ; pólipos intestinais familiares, tais como síndrome de Gardner; leucoplasias orais; histiocitoses; quelóides; hemangiomas; 10 artrite inflamatória; hiperqueratoses e erupções papuloescamosas incluindo artrite. São incluídas também as doenças hiperproliferativas induzidas viralmente, tais como verrugas e a doença induzida por EBV (isto é, mononucleose infecciosa), formação de cicatriz, distúrbios 15 proliferativos de vasos sanguíneos, tais como reestenose, aterosclerose, estenose em stent, reestenose de enxerto vascular, etc.; distúrbios fibróticos; psoríase; nefrite glomerular; distúrbios degenerativos maculares; distúrbios de crescimento benignos, tais como aumento da próstata e 20 lipomas; distúrbios autoimunes e similares.

A presente composição pode também ser administrada para o tratamento de disritmias cardíacas, incluindo, mas não limitada à síndrome de Wolff-Parkinson-White e taquicardia ventricular taquicardia reentrante nodal 25 atrioventricular (VT), taquicardias atriais, fibrilação atrial e taquicardias fibrilação supraventricular atrial.

A presente composição pode também ser administrada para o tratamento de endometriose, menorragia fibróide uterina (leiomiomata uterina), erosão cervical, pólipos 30 cervical, e similares.

A presente composição pode também ser administrada para o tratamento dos defeitos ou distúrbios de discos intervertebrais incluindo, mas não limitado às fissuras anulares, fragmentação do nódulo, e herniação contida em um disco intervertebral herniado, discos intervertebrais degenerativos.

As composições descritas acima podem ser primariamente selecionadas pela sua eficácia no tratamento de doenças descritas acima por um ensaio *in vitro* e então confirmadas por experimentos animais (veja Exemplos 1 a 9 abaixo) e ensaios clínicos. Tendo a informação determinada na presente invenção, outros métodos serão também aparentes aos de habilidade ordinária na técnica.

Os exemplos específicos abaixo devem ser interpretados como meramente ilustrativos, e não limitativos do restante da divulgação em qualquer maneira. Sem elaboração adicional, acredita-se que um hábil na técnica pode, baseado na descrição aqui, utilizar a presente invenção em sua total extensão. Todas as publicações citadas aqui são incorporadas por referência em sua totalidade.

Descrição Detalhada das Modalidades Preferidas

As células podem existir em diferentes períodos de um ciclo celular, tal como: células de fase G1, células de fase S, (indicando a síntese e duplicação de DNA), e células de fase G2. Comparando as células de câncer às células normais, encontra-se uma diminuição na proporção de células de fase G1 em câncer, um aumento na proporção de células em síntese no câncer e um aumento na proporção de células na fase G2 e fase de S.

Exemplo 1

No exemplo 1, B20L (metformina 1mM + aspirina 0,4 mM + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,002 mM) e B20H (metformina 10 mM + aspirina 4 mM + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,02 mM) foram testados para determinar o efeito no ciclo celular de células de câncer pancreático após 24 horas. Cada uma das amostras de célula foi então testada em um citômetro de fluxo. A metodologia e o equipamento de teste usados são determinados como se segue. As células foram colhidas e lavadas duas vezes com solução salina tamponada com fosfato (PBS) e fixadas em etanol frio 70% em 4°C durante a noite. Antes da análise, as células foram lavadas duas vezes com PBS, contendo 1% de albumina de soro bovino (BSA), então resuspensas com 400 µl de PBS e tratadas com 100 µg/ml de RNase A (Roche Diagnostics) e 50 µg/ml de iodeto de propídio (PI) (Sigma). Após a incubação por 30 minutos em 37°C, as células foram submetidas à análise de conteúdo de DNA. A fluorescência de iodeto de propídio (PI) foi analisada com um Citômetro de fluxo FACSCalibur (Becton Dickinson). Os dados de pelo menos 10.000 células foram analisados com software. Os resultados de um grupo controle, bem como os dois grupos de tratamento ativos estão estabelecidos na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Efeito de B20L metformina + aspirina + complexo de sulfato de creatinina serotonina e B20H metformina + aspirina + complexo de sulfato de creatinina serotonina em células de câncer pancreático após 24 horas

Grupo	G1	S	G2
Controle	63%	35,5%	1,5%
B20L Metformina 1mM + aspirina 0,4	87,30%	9,40%	3,30%

mM + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,002 mM			
Metformina 10 mM + aspirina 4 mM + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,02mM	88,70%	7,80%	3,40%

Os resultados indicam que metformina + aspirina + complexo de sulfato de creatinina serotonina podem bloquear células de câncer pancreático na fase G1 de progredir na fase S e fase G2 após 24 horas, enquanto os dois grupos de tratamento têm uma proporção maior de células de câncer na fase G1.

Exemplo 2

No exemplo 2, o procedimento teste de acordo com o Exemplo 1 acima foi realizado por 48 e 72 horas comparando o grupo controle a um grupo de tratamento B20L. Os resultados são fornecidos na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2: Efeito de B20L metformina + aspirina + complexo de sulfato de creatinina serotonina em células de câncer pancreático após 48 e 72 horas

O efeito de B20L no ciclo celular em 48 horas			
Grupo	G1	S	G2
Controle	47%	46,20%	6,60%
Metformina 1mM + aspirina 0,4 mM + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,002 mM	71,70%	25,40%	2,90%
O efeito de B20L no ciclo celular em 72 horas			
Grupo	G1	S	G2
Controle	57%	37,40%	5,80%
Metformina 1 mM + aspirina 0,4 mM + complexo de sulfato de	63,80%	31,50%	4,60%

creatinina serotonina 0,002 mM			
--------------------------------	--	--	--

Os resultados indicam que metformina + aspirina + complexo de sulfato de creatinina serotonina podem bloquear as células de câncer pancreático na fase G1 de progredir na fase S e fase G2 após 24, 48 e 72 horas enquanto os dois grupos de tratamento têm uma proporção maior de células de câncer na fase G1.

Exemplo 3

No Exemplo 3, diferentes dosagens de metformina + aspirina + complexo de sulfato de creatinina serotonina foram testados para determinar o efeito no ciclo celular de células de câncer de mama após 24 horas. Cada uma das amostras de célula foi testada então em um citômetro de fluxo de acordo com os procedimentos estabelecidos no Exemplo 1 acima. Os resultados de um grupo controle, bem como os dois grupos de tratamento ativo estão estabelecidos na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3: Efeito de diferentes dosagens de metformina + aspirina + complexo de sulfato de creatinina serotonina em células de câncer de mama após 24 horas

Grupo	G1	S	G2
Controle	43%	46,10%	10,6%
(Metformina 1 mM + aspirina 0,4 mM + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,002 mM)	59,60%	36,30%	4,10%
Metformina 10 mM + aspirina 4 mM + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0.02mM	73,80%	20,00%	6,20%

Os resultados indicam que as dosagens diferentes de

B20 de metformina + aspirina + complexo de sulfato de creatinina serotonina podem bloquear células de câncer de mama na fase G1 de progredir em células de fase S após 24 horas enquanto os dois grupos de tratamento têm uma
5 proporção menor de células de fase S de câncer.

Exemplo 4

No Exemplo 4, as dosagens diferentes de metformina + aspirina + complexo de sulfato de creatinina serotonina foram testadas para determinar o efeito na velocidade de
10 proliferação de células de câncer pancreático após 24, 48 e 72 horas. A metodologia e equipamento de teste usados estão estabelecidos como se segue. As células de câncer pancreático subcultivadas em placas de 96 poços em aproximadamente 4×10^4 células por ml e permitidas aderir
15 por 24 horas em 37°C antes de serem tratadas com o fármaco. A viabilidade de célula foi avaliada usando o Kit Contador de Célula Dojindo-8. A viabilidade de célula estava em proporção direta à absorvância em 450 nm. Consequentemente, a viabilidade de célula foi expressa como a absorvância em
20 450 nm. Todas os experimentos foram realizados em triplicata em três ocasiões separadas. Os resultados de um grupo controle, bem como os dois grupos ativos de tratamento estão estabelecidos na Tabela 4 abaixo.

**Tabela 4: Efeito de diferentes dosagens de metformina
25 + aspirina + complexo de sulfato de creatinina serotonina na Velocidade de Proliferação de Células de Câncer Pancreático após 24, 48 e 72 horas**

Grupo	24H	48H	72H
Controle	0,40 $\pm 0,023$	0,89 $\pm 0,053$	1,805 $\pm 0,033$

Metformina 1mM + aspirina 0,4 mM + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,002mM	0,335 $\pm 0,021^*$	0,725 $\pm 0,047^{**}$	0,787 $\pm 0,066^{**}$
Metformina 10 mM + aspirina 4 mM + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,02mM	0,296 $\pm 0,017^{**}$	0,491 $\pm 0,034^{**}$	0,565 $\pm 0,060^{**}$

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Os resultados indicam que a diferente dosagem de metformina + aspirina + complexo de sulfato de creatinina serotonina pode inibir a proliferação de célula de câncer pancreático e os efeitos são dependentes de tempo e dose.

Exemplo 5

No Exemplo 5, metformina 5 mM; metformina 5 mM + aspirina 2 mM; e metformina 5 mM + aspirina 2 mM + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,001 mM foram testados para determinar o efeito no ciclo celular em B16 (células de melanoma de camundongos) durante as fases celulares G1, S e G2. O procedimento para testar usando o citômetro de fluxo foi realizado como estabelecido no Exemplo 1 acima. Os resultados estão estabelecidos na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5: Efeito de metformina 5mM, metformina 5mM + aspirina 2 mM, e metformina 5 mM + aspirina 2mM + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,01 mM em células de melanoma de camundongos B16 durante fases celulares G1, S e G2.

Grupo	G1	S	G2
Controle	64	12,8	23,1

Metformina 5 mM	71,8	4,6	23,6
Metformina 5 mM + aspirina 2 mM	82,4	6,0	11,6
Metformina 5 mM + aspirina 2 mM + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,01 mM	85,1	6,9	8,0

Os resultados indicam que a metformina foi eficaz. metformina + aspirina tiveram melhor efeito do que metformina sozinha, enquanto metformina + aspirina + complexo de sulfato de creatinina serotonina é melhor do
5 que metformina + aspirina.

Exemplo 6

No exemplo 6, metformina 50 mM; metformina 100 mM, metformina 150 mM; e metformina 200 mM foram testadas para determinar o efeito de morte em células de câncer de mama
10 após 3, 12 e 24 horas. A metodologia e equipamento de teste usados estão estabelecidos como se segue. As células de câncer de mama foram subcultivadas em placas de 96 poços em aproximadamente 4×10^4 células por ml e foram permitidas aderir por 24 horas em 37°C antes de serem tratadas com o
15 fármaco. A viabilidade de célula foi avaliada usando o Kit de Contagem de Célula Dojindo-8. A viabilidade de célula estava na proporção direta à absorvância em 450 nm. Consequentemente, a viabilidade de célula foi expressa como a absorvância em 450 nm. Todas os experimentos foram
20 realizados em triplicata em três ocasiões separadas. Os resultados estão estabelecidos na Tabela 6 abaixo mostrando a razão de morte (comparado ao grupo controle) de concentrações diferentes e tempos de ação diferentes de metformina nas células MCF-7 (células de câncer de mama).

25 **Tabela 6: Efeito de metformina na razão de morte MCF-7**

de células de câncer de mama após 3, 12 e 24 horas

Concentração	Tempo		
	3h(%)	12h(%)	24h(%)
Metformina 50 mM	0,139±0,041**	0,397±0,042**	0,404±0,061**
Metformina 100 mM	0,123±0,057**	0,353±0,083**	0,542±0,095**
Metformina 150 mM	0,318±0,032**	0,488±0,036**	0,887±0,068**
Metformina 200 mM	0,321±0,07**	0,769±0,088**	0,983±0,018**

* p<0,05, **p<0,01

Os resultados indicam que metformina foi eficaz, podem matar células de câncer de mama e os efeitos são dependentes do tempo e dose.

Exemplo 7

No Exemplo 7, metformina + complexo de sulfato de creatinina serotonina + compostos diferentes com atividade antiinflamatória ou acetaminofeno ou tramadol (primeiro agente diferente), foram testados para determinar o efeito de morte em células de câncer de fígado após 24 e 48 horas. A metodologia e equipamento de teste foram realizados como estabelecido no Exemplo 6 acima. Os resultados estão estabelecidos na Tabela 7 abaixo mostrando a razão de morte (comparada ao grupo controle), de diferentes composições e tempos de ação diferentes nas células HepG-2 (células de câncer de fígado).

Tabela 7: A razão de morte de diferentes composições e tempos de ação diferentes nas células HepG-2

	24hr(%)	48hr(%)
--	---------	---------

Metformina 100mM+aspirina 40 mM+ complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,2 mM	0,975±0,004**	0,995±0,004**
Metformina 100mM + indometacina 30mM+ complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,2 mM	0,953±0,010**	0,985±0,008**
Metformina 100mM + nimesulida 30mM+ complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,2 mM	0,935±0,022**	0,974±0,007**
Metformina 100mM +celebrex 30mM+ complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,2 mM	0,925±0,027**	0,971±0,005**
Metformina 100mM + Piroxicam33mM + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,2 mM	0,957±0,015**	0,975±0,009**
Metformina 100mM + diclofenaco 25mM + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,2 mM	0,964±0,016**	0,981±0,007**
Metformina 100mM + acetaminofeno 17mM+ complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,2 mM	0,757±0,115**	0,969±0,014**
Metformina 100mM + hidrocloreto de Tramadol 17mM+ complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,2 mM	0,884±0,015**	0,978±0,008**

*p<0,05, **p<0,01

Os resultados indicam que metformina + complexo de sulfato de creatinina serotonina + compostos diferentes com atividade antiinflamatória, acetaminofeno, e tramadol (primeiro agente diferente), podem matar as células vivas de câncer bem, e o efeito é melhor do que metformina apenas.

Exemplo 8

No exemplo 8, fenformina (segundo agente diferente) + complexo de sulfato de creatinina serotonina + compostos diferentes com atividade antiinflamatória ou acetaminofeno, ou tramadol, foram testados para determinar o efeito de morte em células de câncer de fígado após 24 e 48 horas. A metodologia e equipamento de teste foram realizados como estabelecido no Exemplo 6 acima. Os resultados estão estabelecidos na Tabela 8 abaixo mostrando a razão de morte (comparada ao grupo controle) de diferentes composições e tempos de ação diferentes nas células HepG-2.

Tabela 8: A razão de morte de diferentes composições e tempo de ações diferente nas células HepG-2

	24horas(%)	48horas(%)
Fenformina 2mM+aspirina 40 mM+ complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,2 mM	0,936±0,016**	0,991±0,006**
Fenformina 2mM + indometacina 30mM+ complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,2 mM	0,762±0,032**	0,920±0,02**
Fenformina 2mM + nimesulida 30mM+ complexo de sulfato de	0,789±0,039**	0,956±0,012**

creatinina serotonina 0,2 mM		
Fenformina 2mM +celebrex 30mM+ complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,2 mM	0,817±0,028**	0,957±0,002**
Fenformina 2mM + piroxicam 33mM + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,2 mM	0,973±0,004**	0,994±0,007**
Fenformina 2mM + diclofenaco 25mM + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,2 mM	0,965±0,006**	0,992±0,005**
Fenformina 2mM + acetaminofeno 17mM+ complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,2 mM	0,940±0,022**	0,991±0,005**
Fenformina 2mM + hidrocloreto de tramadol 17mM+ complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,2 mM	0,721±0,027**	0,940±0,004**

*p<0,05, **p<0,01

Os resultados indicam que fenformina (segundo agente diferente) + complexo de sulfato de creatinina serotonina + compostos com a atividade antiinflamatória diferente ou
5 acetaminofeno, tramadol, podem matar células de câncer de fígado bem e o efeito é melhor do que apenas metformina.

Exemplo 9

No Exemplo 9, o efeito de B10 (metformina 50mg/kg + aspirina 40mg/kg + complexo de sulfato de creatinina
10 serotonina 0,4mg/kg) foi testado para determinar o efeito

no volume de hepatoma em Camundongos da Cepa Kunming (KM) relativo a um grupo de 10% de solução salina de glicose (GS). Os fármacos foram administrados pela injeção intratumor, duas vezes por dia por 3 dias. O volume foi medido antes e depois do tratamento para cada grupo. Os resultados incluindo a mudança no volume estão estabelecidos na Tabela 9 abaixo.

Tabela 9: O efeito de B10 metformina 50 mg/kg + aspirina 40mg/kg + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,4mg/kg no volume de hepatoma em camundongos KM

Grupo	Antes do Fármaco	Após do Fármaco
10% G.S. (solução salina de glicose)	321 $\pm$ 54	388 $\pm$ 275
Metformina 50 mg/kg + aspirina 40 mg/kg + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,4 mg/kg	219 $\pm$ 68	13 $\pm$ 6**

n=4, *p<0,05, **p<0,01

Os resultados indicam que B10 (metformina 50 mg/kg + aspirina 40 mg/kg + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,4 mg/kg) pode eliminar o volume de hepatoma em camundongos KM na taxa de 94,1%.

Exemplo 10

No exemplo 10, o efeito de B10 (metformina 50 mg/kg + aspirina 40 mg/kg + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,4 mg/kg) foi testado para determinar o efeito no peso e volume de hepatoma humano transplantado em camundongos carecas relativo a um grupo de 10% GS e um grupo de desidratação de álcool. Os procedimentos para

realizar este teste foram como segue. As células Hep G2 foram preparadas em 25×10^6 células/ml e 0,2 ml da suspensão de célula (5×10^6 células) foi injetado em uma alcochoado de gordura mamária de camundongo exposto. Quando os tumores alcançaram o tamanho requerido ($0,5 \text{ cm}^3$), os animais foram tratados com 50µl de B10, álcool desidratado ou solução de glicose 10% uma vez diariamente por 6 dias. Durante 12 dias após a última injeção, o volume de tumor foi avaliado medindo as dimensões de tumor (longo (L) e curto (S)) e estimado como $V=0.52 \cdot L \cdot S^2$. Doze dias após a última injeção, os camundongos foram sacrificados e tumores dissecados, pesados e armazenados em uma solução de formalina para uma avaliação adicional. O volume medido foi antes e depois do tratamento para cada grupo. Os resultados incluindo a mudança no volume estão estabelecidos na Tabela 10 abaixo.

Tabela 10: O efeito de B10 no peso e volume de hepatoma em camundongos KM

Grupo	Volume		
	Antes do Tratamento	Após o Tratamento	Mudanças
10% G.S.	172 $\pm$ 65,5	444 $\pm$ 199	$\uparrow$ 158%
Desidratação em etanol	188 $\pm$ 119	89 $\pm$ 120**	$\downarrow$ 52,7%
Metformina 50 mg/kg + aspirina 40 mg/kg + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,4 mg/kg	180 $\pm$ 128	1,05 $\pm$ 2,09**	$\downarrow$ 99,4%

n=4, *p<0,05, **p<0,01

Os resultados indicam que B10 eliminou o volume de hepatoma em camundongos carecas na taxa de 99,4%, comparada

à taxa de grupo de desidratação em etanol de 52,7%.

Exemplo 11

No Exemplo 11, o efeito de B3 (metformina 50 mg/kg + celebrex 10 mg/kg + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,4 mg/kg) foi testado para determinar o efeito na metastase de células de hepatoma carcinoma H22. Cinquenta mil (50.000) células de hepatoma carcinoma H22 de camundongos foram injetadas na cavidade abdominal de camundongos KM, e então administradas 10% G.S. no grupo controle, ou metformina 50 mg/kg + celebrex 10 mg/kg + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,4 mg/kg duas vezes por dia por somente os 30 primeiros dias no grupo de tratamento ativo. Depois que o tratamento foi parado, o tempo de sobrevivência foi observado. Os resultados do grupo de tratamento ativo e o grupo de 10% G.S. estão estabelecidos na Tabela 11 abaixo.

Tabela 11: Os dados de sobrevivência de camundongos KM tratados com metformina 50 mg/kg + celebrex 10 mg/kg + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,4 mg/kg três vezes por dia por 30 dias

Grupo	Número de sobreviventes em 120 dias	Tempo de sobrevivência
10% G.S.	2/12	64,8 ± 27,8
Metformina 50 mg /kg + celebrex 10 mg/kg + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,4 mg/kg	9/12	95 ± 37,9*

n=12, *p<0,05, **p<0,01

Os resultados indicam que o grupo metformina 50 mg/kg

+ celebrex 10 mg/kg + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,4mg/kg, 9 camundongos sobreviveram 120 dias, e no grupo controle somente 2 camundongos sobreviveram 120 dias. O tempo de sobrevivência do grupo de fármaco ativo
5 foi também melhor do que o do grupo controle indicando que esta terapia de fármaco pode estender o tempo de sobrevivência de camundongos e reduzir a taxa de transplantação de célula de câncer.

Exemplo 12

10 No Exemplo 12, o efeito de B3 e B10 foi testado para determinar o efeito na taxa de oncogênese de células de carcinoma hepatoma H22 em camundongos KM. Cinquenta mil (50.000) células de carcinoma hepatoma H22 de camundongos foram injetadas subcutaneamente em camundongos KM. Os
15 grupos de tratamento consistiram em B3 e B10, administrados três vezes ao dia por 30 dias. Depois que a administração do fármaco foi parada, os camundongos foram observados para a presença de tecido de tumor para determinar se a oncogênese tinha ocorrido. Os resultados dos grupos de
20 tratamento B10 e B3 e grupo de G.S. estão estabelecidos na tabela 12 abaixo.

Tabela 12 Taxa de oncogênese para semanas 1, 2, 3, 4, 6 e 8 após a inoculação e tratamento com B10 (metformina 50mg/kg + aspirina 40mg/kg + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,4mg/kg) e B3 (metformina 50 mg/kg +
25 celebrex 10 mg/kg + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,4 mg/kg)

Grupo	Tempo após administração de fármaco e taxa de oncogênese					
	1s	2s	3s	4s	6s	8s

GS	60	70	70	80	90	90
Metformina 50 mg/kg + aspirina 40mg/kg + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,4 mg/kg	10	20	20	20	20	20
Metformina 50 mg/kg + celebrex 10 mg/kg + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,4 mg/kg	30	50	50	50	50	50

Os resultados indicam que oito semanas depois que os fármacos foram administrados, o grupo metformina 50 mg/kg + aspirina 40 mg/kg + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,4 mg/kg teve somente uma taxa de oncogênese de 20%. A metformina 50 mg/kg + celebrex 10 mg/kg + complexo de sulfato de creatinina serotonina 0,4 mg/kg teve somente uma taxa de oncogênese de 50%. Ambos os grupos de fármacos ativos tiveram uma taxa mais baixa de oncogênese do que o grupo controle (90%). Consequentemente, estes fármacos podem diminuir a taxa de transplantação de células tumorosas.

OUTRAS MODALIDADES

Todas as características divulgadas neste relatório descritivo podem ser combinadas em qualquer combinação. Cada característica divulgada neste relatório descritivo pode ser substituída por uma característica alternativa que serve à mesma finalidade, equivalente, ou similar. Assim, a menos que expressamente indicado de outra maneira, cada característica divulgada é somente um exemplo de uma série

genérica de características equivalentes ou similares. Da descrição acima, um hábil na técnica pode facilmente verificar as características essenciais da presente invenção, e sem sair do conceito inventivo e escopo da
5 mesma, pode fazer várias mudanças e modificações da invenção para adaptá-la aos vários usos e condições. Assim, outras modalidades estão também dentro do escopo das seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para tratar uma doença hiperproliferativa, caracterizada pelo fato de compreender:

um primeiro agente selecionado do grupo consistindo
5 de: (i) um agente que possui atividade antiinflamatória, (ii) acetaminofeno, (iii) fenacetina, (iv) tramadol e seus sais, pró-fármacos e solvatos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos; e

um segundo agente é selecionado do grupo consistindo
10 de um inibidor de fosforilação oxidativa, um ionóforo, e um ativador de proteína quinase ativada por adenosina 5-monofosfato (AMPK).

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a doença hiperproliferativa
15 é um tumor benigno.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a doença hiperproliferativa é cancerosa.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1,
20 caracterizada pelo fato de que a composição diminui a proliferação de células hiperproliferativas.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um terceiro agente que possui ou mantém atividade de serotonina.

25 6. Composição, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que a doença hiperproliferativa é um tumor e a referida composição mata uma porção do tumor.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 5,
30 caracterizada pelo fato de que a doença hiperproliferativa

é um tumor e a referida composição inibe a metastase do tumor.

8. Método de tratamento de uma doença hiperproliferativa caracterizado pelo fato de que
5 compreende a administração de uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo aspirina ou celecoxib e seus sais, pró-fármacos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis e metformina ou fenformina e seus sais, pró-fármacos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis a um paciente em
10 necessidade dos mesmos.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a composição ainda compreende um terceiro agente que possui ou mantém atividade de serotonina.

15 10. Método, de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que a composição é administrada parentalmente ou oralmente.

11. Método, de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que a doença hiperproliferativa
20 é um tumor sólido e a composição é injetada diretamente no tumor.

12. Método, de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que a composição diminui a proliferação.

25 13. Método, de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que a composição mata as células que causam a doença hiperproliferativa.

14. Método, de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que a composição inibe a
30 metastase de células hiperproliferativas.

15. Método, de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que a doença hiperproliferativa é benigna.

16. Método, de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que a doença hiperproliferativa é câncer.

17. Método de tratamento de uma doença hiperproliferativa caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um paciente em necessidade do mesmo, de uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo metformina ou fenformina e seus sais, pró-fármacos e solvatos farmacêuticamente aceitáveis e aspirina ou celecoxib e seus sais, pró-fármacos e solvatos farmacêuticamente aceitáveis e uma substância carreadora que é útil em carregar a composição ao local de ação pretendido.

18. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a metformina é ligada a um anticorpo.

19. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a metformina, fenfromina, aspirina ou celecoxib são ligados covalentemente a uma imunoglobulina que é específica para um marcador encontrado nas células hiperproliferativas do paciente que são direcionadas para o tratamento.

20. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a imunoglobulina é IgG.

21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17, 18, 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que a composição é administrada intravenosamente.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17, 18, 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que a composição é administrada oralmente.

23. Método, de acordo com qualquer uma das
5 reivindicações 17, 18, 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que a quantidade da composição necessária para fornecer um efeito terapêutico é menos do que a quantidade da composição necessária para fornecer um efeito terapêutico quando não administrada com uma substância carreadora.

10 24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17, 18, 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que o paciente experimenta menos toxicidade às células saudáveis relativa à toxicidade experimentada quando a composição é administrada sem uma substância carreadora.

15 25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17, 18, 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que o paciente experimenta efeitos menos adversos relativos aos efeitos adversos experimentados quando a composição é administrada sem uma substância carreadora.

20 26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17, 18, 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que a quantidade da composição necessária para fornecer um efeito terapêutico é menos do que a quantidade da composição necessária para fornecer um efeito terapêutico
25 quando não administrada com uma substância carreadora e em que a composição é administrada intravenosamente ou oralmente.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17, 18, 19 ou 20, caracterizado pelo fato de
30 que o paciente experimenta menos toxicidade às células

saudáveis relativa à toxicidade experimentada quando a composição é administrada sem uma substância carreadora e em que a composição é administrada intravenosamente ou oralmente.

5 28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 17, 18, 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que o paciente experimenta efeitos menos adversos relativo ao efeito adverso experimentado quando a composição é administrada sem uma substância carreadora e em que a
10 composição é administrada intravenosamente ou oralmente.

 29. Composição caracterizada pelo fato de compreender:
 um primeiro agente selecionado do grupo consistindo de: (i) um agente que possui atividade antiinflamatória,
 (ii) acetaminofeno, (iii) fenacetina, e (iv) tramadol; e
15 um segundo agente selecionado do grupo consistindo de um inibidor da fosforilação oxidativa, um ionóforo, e um ativador de proteína quinase ativada por adenosina 5-monofosfato (AMPK).

 30. Composição caracterizada pelo fato de compreender:
20 um primeiro agente selecionado do grupo consistindo de: (i) um agente que possui atividade antiinflamatória,
 (ii) acetaminofeno, (iii) fenacetina, e (iv) tramadol; e
 um segundo agente selecionado do grupo consistindo de um inibidor de fosforilação oxidativa, um ionóforo, e um
25 ativador de proteína quinase ativada por adenosina 5-monofosfato (AMPK); e

 um terceiro agente que possui ou mantém atividade de serotonina.

 31. Composição, de acordo com a reivindicação 29 ou
30 30, caracterizada pelo fato de que o segundo agente é

selecionado do grupo consistindo de metformina, fenformina e buformina e seus sais, pró-fármacos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

32. Composição, de acordo com a reivindicação 29 ou 5 30, caracterizada pelo fato de que o primeiro agente é um composto antiinflamatório não esteroideal.

33. Composição, de acordo com a reivindicação 29 ou 30, caracterizada pelo fato de que o primeiro agente é aspirina, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, 10 acetaminofeno, nimesulida, e seus sais, pró-fármacos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis ou um inibidor da COX-2.

34. Composição, de acordo com a reivindicação 29 ou 30, caracterizada pelo fato de que o primeiro agente é 15 aspirina, aspirina-arginina, acetilsalicílico L-arginina, aspirina-DL-lisina ou celecoxib.

35. Composição, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de que o terceiro agente é serotonina ou um inibidor da recaptação de serotonina.

20 36. Composição, de acordo com a reivindicação 35, caracterizada pelo fato de que o terceiro agente é sulfato de serotonina, complexo de sulfato de creatinina serotonina, ou hidrocloreto de serotonina.

37. Composição, de acordo com a reivindicação 29 ou 25 30, caracterizada pelo fato de que a composição contém 1-5000 mg do primeiro agente, 5-5000 mg do segundo agente, e onde um terceiro agente está presente, 0,1-1000 mg do terceiro agente; ou em quantidades da mesma razão.

38. Composição, de acordo com a reivindicação 29 ou 30 30, caracterizada pelo fato de que a composição contém 1-

3000 mg do primeiro agente, 5-1500 mg do segundo agente, e onde um terceiro agente está presente, 0,1-500 mg do terceiro agente; ou em quantidades da mesma razão.

39. Composição, de acordo com a reivindicação 29 ou 5 30, caracterizada pelo fato de que a composição contém 1-1000 mg do primeiro agente, 5-1000 mg do segundo agente, e onde um terceiro agente está presente, 0,1-100 mg do terceiro agente; ou em quantidades da mesma razão.

40. Composição, de acordo com a reivindicação 30, 10 caracterizada pelo fato de que a composição contém hidrocloreto de metformina, aspirina ou aspirina-arginina, L-arginina acetilsalicílico; aspirina-DL-lisina, e complexo de sulfato de creatinina serotonina ou hidrocloreto de serotonina.

15 41. Composição, de acordo com a reivindicação 29 ou 30, caracterizada pelo fato de que a composição contém 1-5000 mg de aspirina, 5-5000 mg de hidrocloreto de metformina, e onde um terceiro agente está presente, 0,1-1000 mg do complexo de sulfato de creatinina serotonina; ou 20 em quantidades da mesma razão.

42. Composição, de acordo com a reivindicação 29 ou 30, caracterizada pelo fato de que a composição contém 1-3000 mg de aspirina, 5-1500 mg de hidrocloreto de metformina, e onde um terceiro agente está presente, 0,1- 25 100 mg do complexo de sulfato de creatinina serotonina; ou em quantidades da mesma razão.

43. Composição, de acordo com a reivindicação 29 ou 30, caracterizada pelo fato de que a composição contém 1-1000 mg de aspirina, 5-1000 mg de hidrocloreto de 30 metformina, e onde o terceiro agente está presente, 0,1-50

mg dos terceiros agentes em quantidades da mesma razão.

44. Composição, de acordo com a reivindicação 29 ou 30, caracterizada pelo fato de que a composição ainda compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável.

5 45. Composição, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de que a composição consiste essencialmente do primeiro, segundo, e terceiro agentes.

46. Composição, de acordo com a reivindicação 29 ou 30, caracterizada pelo fato de que o segundo agente é um
10 ativador de AMPK.

47. Composição, de acordo com a reivindicação 46, caracterizada pelo fato de que a composição consiste essencialmente do primeiro, segundo, e terceiro agentes.

48. Composição, de acordo com a reivindicação 46,
15 caracterizada pelo fato de que o ativador de AMPK é selecionado do grupo consistindo de metformina, fenformina, buformina, AICAR, tienopiridonas, resveratrol, nootkatona, tiazol, adiponectina, tiazolidinadionas, rosiglitazona, pioglitazona e ditioletonas.

20 49. Composição, de acordo com a reivindicação 46, caracterizada pelo fato de que o segundo agente é um inibidor de fosforilação oxidativa ou ionóforo.

50. Composição caracterizada pelo fato de compreender:
um primeiro agente selecionado do grupo consistindo
25 de: (i) um agente que possui atividade antiinflamatória, (ii) acetaminofeno, (iii) fenacetina, e (iv) tramadol;

um segundo agente selecionado do grupo consistindo de metformina, fenformina, ou buformina e seus sais, pró-fármacos e solvatos farmacêuticamente aceitáveis; e

30 um terceiro agente que possui ou mantém a atividade de

serotonina.

51. Composição, de acordo com a reivindicação 50, caracterizada pelo fato de que o segundo agente é selecionado do grupo consistindo de metformina, e fenformina e seus sais, pró-fármacos e solvatos farmacologicamente aceitáveis.

52. Composição, de acordo com a reivindicação 50, caracterizada pelo fato de que o primeiro agente é um composto anti-inflamatório não esteroide.

53. Composição, de acordo com a reivindicação 50, caracterizada pelo fato de que o primeiro agente é aspirina ou um inibidor da COX-2.

54. Composição, de acordo com a reivindicação 50, caracterizada pelo fato de que o terceiro agente é serotonina e seus sais, pró-fármacos e solvatos farmacologicamente aceitáveis.

55. Composição, de acordo com a reivindicação 50, caracterizada pelo fato de que a composição contém hidrocloreto de metformina, aspirina ou aspirina-arginina, L-arginina acetilsalicílico; aspirina-DL-lisina, e complexo de sulfato de creatinina serotonina ou hidrocloreto de serotonina.

56. Composição, de acordo com a reivindicação 50, caracterizada pelo fato de que a composição consiste essencialmente do primeiro, segundo, e terceiro agentes.

57. Método para tratar uma doença hiperproliferativa, caracterizada pelo fato de compreender a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição contendo um primeiro agente selecionado do grupo consistindo de: (i) um agente que possui a atividade

antiinflamatória, (ii) acetaminofeno, (iii) fenacetina, e (iv) tramadol; e um segundo agente selecionado do grupo consistindo de um inibidor de fosforilação oxidativa, um ionóforo, e um ativador de AMPK; e um terceiro agente que
5 possui ou mantém atividade de serotonina.

58. Composição, de acordo com a reivindicação 57, caracterizada pelo fato de que a composição consiste essencialmente do primeiro, segundo, e terceiro agentes.

59. Composição, de acordo com a reivindicação 57,
10 caracterizada pelo fato de que o segundo agente é um ativador de AMPK.

60. Composição, de acordo com a reivindicação 57, caracterizada pelo fato de que o segundo agente é um inibidor de fosforilação oxidativa ou ionóforo.

15 61. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57, 58, 59 ou 60, caracterizada pelo fato de que a doença hiperproliferativa é um tumor benigno.

62. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57, 58, 59 ou 60, caracterizada pelo fato de
20 que a doença hiperproliferativa é um tumor maligno.

63. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57, 58, 59 ou 60, caracterizada pelo fato de que a doença hiperproliferativa é um tumor sólido.

64. Método para tratar uma doença hiperproliferativa
25 caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de uma composição contendo um primeiro agente selecionado do grupo consistindo de: (i) um agente que possui atividade antiinflamatória, (ii) acetaminofeno,
30 (iii) fenacetina, e (iv) tramadol; e um segundo agente

selecionado do grupo consistindo de um inibidor de fosforilação oxidativa, um ionóforo, e um ativador de AMPK; e um terceiro agente que possui ou mantém atividade de serotonina; em que o primeiro, segundo e terceiro agentes
5 são unidos às suas próprias substâncias veículos individuais que facilitam o transporte dos agentes ativos ao sítio de ação pretendido.

65. Método para tratar uma doença hiperproliferativa caracterizado pelo fato de que compreende a administração a
10 um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de uma composição contendo um primeiro agente selecionado do grupo consistindo de: (i) um agente que possui atividade antiinflamatória, (ii) acetaminofeno, (iii) fenacetina, e (iv) tramadol; e um segundo agente
15 selecionado do grupo consistindo de um inibidor de fosforilação oxidativa, um ionóforo, e um ativador de AMPK; e um terceiro agente que possui ou mantém atividade de serotonina; em que o primeiro e segundo agentes são unidos às suas próprias substâncias veículos individuais que
20 facilitam o transporte dos agentes ativos ao sítio de ação pretendido.

66. Método, de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que a composição consiste essencialmente do primeiro, segundo, e terceiro agentes e
25 uma substância carreadora.

67. Método, de acordo com a reivindicação 64 ou 65, caracterizado pelo fato de que o segundo agente é um ativador de AMPK.

68. Método, de acordo com a reivindicação 64 ou 65, caracterizado pelo fato de que o segundo agente é um
30

inibidor de fosforilação oxidativa ou ionóforo.

69. Método, de acordo com a reivindicação 64 ou 65, caracterizado pelo fato de que a substância carreadora é um anticorpo.

5 70. Método, de acordo com a reivindicação 64 ou 65, caracterizado pelo fato de que o anticorpo é específico para um marcador nas células da doença hiperproliferativa.

71. Método, de acordo com a reivindicação 70, caracterizado pelo fato de que a doença é um tumor benigno.

10 72. Método, de acordo com a reivindicação 70, caracterizado pelo fato de que a doença é um tumor maligno.

73. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 64, 65, 66, 67, 68, 69 ou 70, caracterizado pelo fato de que o indivíduo experimenta poucos efeitos
15 colaterais comparados ao tratamento de uma quantidade eficaz dos compostos que não contêm uma substância carreadora.

74. Método de inibição de metastase caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um indivíduo em
20 necessidade do mesmo, da composição de qualquer uma das reivindicações 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 ou 56.

75. Método para tratar uma doença hiperproliferativa
25 caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de uma composição contendo um agente ativo selecionado do grupo consistindo de um inibidor de fosforilação oxidativa, um ionóforo, e um ativador de AMPK;
30 em que o agente é unido a uma substância carreadora que

facilita o transporte do agente ativo ao sítio de ação pretendido.

76. Método, de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelo fato de que o agente ativo é selecionado do grupo consistindo de metformina e fenformina e seus sais, pró-fármacos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis e a substância carreadora é um anticorpo específico a um marcador nas células da doença hiperproliferativa.

77. Método, de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelo fato de que o agente ativo é um ativador de AMPK.

78. Método, de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelo fato de que o agente ativo é um inibidor de fosforilação oxidativa ou ionóforo.

79. Método, de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelo fato de que a doença hiperproliferativa é câncer de cólon.

80. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 75, 76, 77, 78 ou 79, caracterizado pelo fato de que o agente ativo é administrado oralmente.

81. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 75, 76, 77, 78 ou 79, caracterizado pelo fato de que o agente ativo é administrado parentalmente.

82. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 75, 76, 77, 78 ou 79, caracterizado pelo fato de que doença é um tumor benigno.

83. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 75, 76, 77, 78 ou 79, caracterizado pelo fato de que a doença é um tumor maligno.

84. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 75, 76, 77, 78 ou 79, caracterizado pelo fato de que o indivíduo experimenta poucos efeitos colaterais comparados ao tratamento de uma quantidade eficaz do agente ativo que não contém uma substância

5 carreadora.

85. Método, de acordo com a reivindicação 84, caracterizado pelo fato de que o agente ativo é administrado oralmente.

86. Método, de acordo com a reivindicação 84,

10 caracterizado pelo fato de que o agente ativo é administrado parentalmente.

87. Método, de acordo com a reivindicação 84, caracterizado pelo fato de que a doença é um tumor benigno.

88. Método, de acordo com a reivindicação 84,

15 caracterizado pelo fato de que a doença é um tumor maligno.

COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS
HIPERPROLIFERATIVAS

A invenção relaciona-se a uma composição que inclui um primeiro agente selecionado incluindo um agente que possui
5 atividade antiinflamatória ou acetaminofeno, fenacetina, tramadol e similares; um segundo agente selecionado do grupo consistindo de um inibidor de fosforilação oxidativa, um ionóforo, e um ativador de proteína quinase ativada por adenosina 5-monofosfato (AMPK); um terceiro agente que
10 possui ou mantém atividade de serotonina.