

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 973 279**

51 Int. Cl.:

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2015 PCT/CN2015/092782**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016 WO16062291**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2015 E 15852557 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2024 EP 3210604**

54 Título: **Usos de medicamento de duloxetina-HCl en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

24.10.2014 US 201462068298 P

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

19.06.2024

73 Titular/es:

**LAUNXP BIOMEDICAL CO., LTD. (100.0%)
No. 6, Keya Rd., Daya Dist.
Taichung City 42881, TW**

72 Inventor/es:

**CHEN, CHIU-HUNG;
CHUANG, SHOW-MEI;
WAY, TZONG-DER y
HSIAO, NAI-WAN**

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 2 973 279 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

Usos de medicamento de duloxetina·HCl en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer

Campo

La divulgación se refiere a la aplicación de un medicamento de duloxetina·HCl en la inhibición de diversos cánceres.

Antecedentes

El cáncer ha sido la primera causa principal de muerte a nivel mundial desde hace mucho tiempo y los pacientes que padecen cáncer están aumentando cada año. Por tanto, el tratamiento de cáncer está convirtiéndose en una cuestión importante. El tratamiento de cáncer puede dividirse en tratamiento quirúrgico, radioterapia, quimioterapia y terapia dirigida.

Generalmente, el objetivo del tratamiento con fármacos contra el cáncer, ya sea quimioterapia o terapia dirigida, es principalmente suprimir la metástasis y expansión de células cancerosas inhibiendo su replicación y división.

El diseño de fármacos contra el cáncer también tiene como objetivo el desarrollo de una molécula de fármaco que tenga una alta especificidad o el diseño de un anticuerpo dirigido. Según datos estadísticos, tan sólo aproximadamente cinco fármacos de cada diez mil nuevos fármacos son capaces de acceder a ensayos clínicos de fase I.

Además del problema de la producción a gran escala de los fármacos, otras cuestiones que todavía debe superar son la seguridad de fármaco, selección de pacientes y pruebas de dosificación, etc. Aunque el fármaco se haya aprobado por la FDA y se haya comercializado, habitualmente sucede que la respuesta de un paciente al fármaco no es favorable.

Además, muchas células cancerosas pueden empezar a volverse resistentes al fármaco, lo cual provoca una reducción significativa de la eficacia del fármaco, dando de ese modo como resultado el fallo del tratamiento contra el cáncer. Por tanto, existe un determinado nivel de dificultad con respecto al desarrollo de fármacos.

El clorhidrato de duloxetina (duloxetina·HCl) es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SSNRI) para administración oral. Se desconoce el mecanismo antidepresión de la duloxetina en seres humanos, pero se supone que tal mecanismo está asociado con las actividades serotoninérgica y noradrenérgica de la duloxetina que actúa sobre el sistema nervioso central. Pruebas preclínicas han mostrado que la duloxetina puede bloquear eficazmente la recaptación de serotonina y norepinefrina, pero simplemente bloquea ligeramente la recaptación de dopamina. Pruebas *in vitro* han mostrado que la duloxetina no tiene ninguna afinidad significativa frente a receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos o histaminérgicos. La duloxetina no inhibe la monoamina oxidasa. La duloxetina experimenta un metabolismo extenso, pero no se ha encontrado que los principales metabolitos circulantes tengan actividad farmacológica significativa de la duloxetina. La duloxetina·HCl se ha aprobado por la FDA y hay una gran cantidad de datos de resultados de investigación en seres humanos referentes a la duloxetina·HCl.

Los documentos EP 2 123 626 A1 y CN 1 316 904 A divulgan la duloxetina para el tratamiento del dolor.

Debido a las diferencias significativas en las aplicaciones clínicas, nunca se ha considerado que la duloxetina·HCl tenga posibilidad de inhibir células cancerosas.

Sumario

Con el fin de resolver los problemas anteriormente mencionados, la presente invención se refiere al desarrollo de la nueva indicación de un medicamento de duloxetina·HCl, logrando de ese modo el propósito de usar el fármaco conocido para una nueva indicación.

Se muestra mediante resultados experimentales diseñados que el medicamento de duloxetina·HCl tiene poca o ninguna citotoxicidad frente a las células normales, y la duloxetina·HCl muestra un efecto selectivo entre células normales y células tumorales.

La invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de cáncer, caracterizada porque la composición farmacéutica se selecciona de una dosificación eficaz de duloxetina·HCl tal como se define en la reivindicación 1.

En una realización de la presente invención, el cáncer anteriormente mencionado puede ser uno o más cánceres seleccionados de cáncer relacionado con el tórax, cáncer relacionado con la cavidad peritoneal, cáncer relacionado

con el sistema endocrino y cáncer relacionado con el tracto digestivo.

En una realización de la presente invención, el cáncer anteriormente mencionado puede ser uno o más cánceres seleccionados de cáncer relacionado con osteosarcoma, cáncer relacionado con cáncer de piel y cáncer relacionado con leucemia.

En una realización de la presente invención, el cáncer relacionado con el tórax anteriormente mencionado puede ser cáncer de pulmón.

En una realización de la presente invención, el cáncer relacionado con la cavidad peritoneal anteriormente mencionado puede seleccionarse de cáncer de vejiga y/o cáncer de cuello uterino.

En una realización de la presente invención, el cáncer relacionado con el sistema endocrino anteriormente mencionado puede ser uno o más cánceres seleccionados de cáncer de próstata, cáncer de mama y cáncer de ovario.

En una realización de la presente invención, el cáncer relacionado con el tracto digestivo anteriormente mencionado puede ser uno o más cánceres seleccionados de cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer pancreático y cáncer lingual.

En una realización de la presente invención, la dosificación eficaz del medicamento de duloxetina·HCl puede oscilar desde 20 mg/kg/día hasta 500 mg/kg/día.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra los resultados de análisis de duloxetina·HCl de la presente invención para su uso en la inhibición de células cancerosas;

la figura 2 muestra el efecto de duloxetina·HCl sobre el volumen tumoral; y

la figura 3 muestra el efecto inhibidor de duloxetina·HCl en dosificación alta y dosificación baja sobre el crecimiento tumoral.

Descripción detallada

Desarrollo de diversas líneas de células cancerosas

Se subcultivaron diferentes tipos de líneas de células cancerosas. Estos tipos de células cancerosas incluyen cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de mama, leucemia, cáncer pancreático, cáncer de ovario, cáncer lingual, osteosarcoma y cáncer renal. Las células normales del riñón (HEK293) y del epitelio pulmonar BEAS-2B sirven como grupo de control para llevar a cabo la prueba (tabla 1).

Después de cultivar cada célula en el medio de cultivo (debido a diferentes características celulares, cada una de las líneas de células cancerosas se cultivó en el medio de cultivo correspondiente (tabla 1)), se contaron los números de células. Se sembraron estas células en una cantidad de 2×10^6 células y después se les añadió el medio de cultivo para cultivar las células hasta un volumen de 10 ml, seguido por cultivo durante de 2 a 3 días. Después de contar el número de células, se sembraron estas células respectivamente en una placa de 96 pocillos, en la que cada pocillo tenía un número de células fijo de 3000 y un volumen de 100 μ l.

Tabla 1: líneas de células cancerosas de prueba y el medio de cultivo para cultivar las mismas

N.º	Cáncer	Tipo de célula cancerosa	Medio de cultivo
1	Cáncer de pulmón	H1650 (adenocarcinoma de pulmón) A549 (adenocarcinoma de pulmón)	RPMI-1640 DMEM
2	Cáncer gástrico	AGS (adenocarcinoma gástrico) MKN-45 (adenocarcinoma gástrico)	RPMI-1640 RPMI-1640
3	Cáncer de hígado	HepG2 (carcinoma hepatocelular) Hep3B (carcinoma hepatocelular)	DMEM DMEM
4	Cáncer colorrectal	HCT116 (p53+) (carcinoma colorrectal) LoVo (adenocarcinoma colorrectal)	DMEM DMEM
5	Cáncer de piel	A375(melanoma amelanótico) BCC (carcinoma de células basales)	DMEM DMEM
6	Cáncer de cuello uterino	HeLa (adenocarcinoma de cuello uterino) C-33A (carcinoma de cuello uterino) BCRC 60554	DMEM MEM

7	Cáncer de próstata	PC3 (p53-) (adenocarcinoma de próstata) LNCaP, clon FGC (LNCap.FGC)	DMEM RPMI-1640
8	Cáncer de vejiga	TSGH-8301 (carcinoma de la vejiga urinaria) T24	RPMI-1640 RPMI-1640
9	Cáncer de mama	MCF7 (adenocarcinoma de la glándula mamaria) MDA-MB-231 (adenocarcinoma de la glándula mamaria)	DMEM DMEM
10	Cáncer pancreático	BxPC-3 AsPC-1	RPMI-1640 RPMI-1640
11	Cáncer de ovario	NIH:OVCAR-3 TOV-21G	RPMI-1640 RPMI-1640
12	Cáncer lingual	SAS (carcinoma de células escamosas de la lengua)	DMEM
13	Osteosarcoma	U-2OS	DMEM
14	Cáncer renal	786-O (adenocarcinoma renal) BCRC 60243	RPMI-1640
15	Células normales Riñón Epitelio pulmonar	HEK293 (riñón) BEAS-2B (epitelio pulmonar)	DMEM RPMI-1640

Análisis de supervivencia celular

Tras retirar el medio de cultivo en la placa de 96 pocillos, a cada pocillo se le añadieron 100 μ l de fármaco comercial 10 μ M y después se colocó durante 72 horas. Después de eso, a cada pocillo se le añadieron adicionalmente 100 μ l de una disolución de WST-1 diluida (la razón de dilución para el medio de cultivo:disolución madre de WST-1 (p/p) es de 9:1). Se colocó la placa de 96 pocillos (teniendo cada pocillo un volumen final de 200 μ l) a 37°C durante de 30 a 90 minutos. Se detectó la absorbancia DO₄₅₀ con un lector de ELISA (detector de inmunoadsorción ligado a enzimas) y se calculó la tasa de supervivencia de cada una de las líneas de células cancerosas.

Resultado de análisis de duloxetina·HCl frente a diversas células cancerosas

La prueba sobre el efecto inhibidor de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con el tórax

Este análisis titulado “la prueba sobre el efecto inhibidor de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con el tórax” se dirigió principalmente a dos tipos de células de cáncer de pulmón, es decir líneas de células cancerosas A549 y H1650, para llevar a cabo la prueba. Cada experimento de inhibición de células cancerosas se repitió 4 veces, seguido por un cálculo de los valores medios de los mismos, que se muestran en la siguiente tabla (tabla 2).

Tabla 2: la prueba inhibidora de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con cáncer de pulmón

	0524-10 min	0526-10 min	0529-10 min	0531-10 min	Tasa de supervivencia media (%)
A549	32,8	53,7	33,2	30,1	37,5
	1-10 min	2-20 min	3-20 min	4-20 min	Tasa de supervivencia media (%)
H1650	35,2	36,9	33,6	39,4	36,3

La prueba sobre el efecto inhibidor de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con la cavidad peritoneal

Este análisis titulado “la prueba sobre el efecto inhibidor de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con la cavidad peritoneal” se dirigió principalmente a tres tipos de cánceres relacionados con la cavidad peritoneal para llevar a cabo la prueba. Las líneas celulares de cáncer de vejiga fueron respectivamente las líneas celulares TSGH-8301 y T24 (tabla 3). Las líneas celulares de cáncer de cuello uterino fueron respectivamente las líneas celulares HeLa y C-33A (tabla 4). La línea celular de cáncer renal fue la línea celular 786-O (tabla 5). Cada experimento de inhibición de células cancerosas se repitió 4 veces, seguido por un cálculo de los valores medios de los mismos, que se muestran en las siguientes tablas.

Tabla 3: la prueba inhibidora de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con cáncer de vejiga

	0510-10 min	0512-10 min	0515-10 min	0517-10 min	Tasa de supervivencia media (%)
TSGH-8301	36,1	59,0	61,2	40,5	49,2
	T24-1-30 min	T24-2-20 min	T24-3-20 min	T24-4-20 min	Tasa de supervivencia media (%)

T24	81,7	90,6	71,4	97,2	85,2
-----	------	------	------	------	------

Tabla 4: la prueba inhibidora de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con cáncer de cuello uterino

	0524-10 min	0526-10 min	0529-10 min	0531-10 min	Tasa de supervivencia media (%)
HeLa	27,7	29,9	25,4	52,1	33,8
C-33A	34,3	52,4	33,7	42,4	40,7

5 Tabla 5: la prueba inhibidora de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con cáncer renal

	0524-10 min	0526-10 min	0529-10 min	0531-10 min	Tasa de supervivencia media (%)
786-O	60,4	89,7	49,0	70,1	67,3

La prueba sobre el efecto inhibidor de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con el sistema endocrino

10 Este análisis titulado “la prueba sobre el efecto inhibidor de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con el sistema endocrino” se dirigió principalmente a tres tipos de cánceres relacionados con el sistema endocrino para llevar a cabo la prueba. Las líneas celulares de cáncer de próstata fueron respectivamente las líneas celulares PC-3 y LNCap (tabla 6). Las líneas celulares de cáncer de mama fueron respectivamente las líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231 (tabla 7). Las líneas celulares de cáncer de ovario fueron respectivamente las líneas celulares NIH-OVCAR-3 y TOV-21G (tabla 8). Cada experimento de inhibición de células cancerosas se repitió 4 veces, seguido por un cálculo de los valores medios de los mismos, que se muestran en las siguientes tablas.

20 Tabla 6: la prueba inhibidora de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con cáncer de próstata

	PC-3-0524-10 min	PC-3-0526-10 min	PC-3-0529-10 min	PC-3-0531-10 min	Tasa de supervivencia media (%)
PC-3	45,0	70,9	41,4	25,1	45,6
Tasa de supervivencia media (%)					
LNCap	72,8				

Tabla 7: la prueba inhibidora de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con cáncer de mama

	0612-10 min	0614-10 min	0616-10 min	0619-10 min	Tasa de supervivencia media (%)
MCF-7	29,0	37,3	30,0	28,5	31,2
Tasa de supervivencia media (%)					
MDA-MB-231	53,4	70,2	74,3	65,9	

25 Tabla 8: la prueba inhibidora de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con cáncer de ovario

	7-3-30 min	7-4-30 min	7-7-30 min	-4-30 min	Tasa de supervivencia media (%)
NIH-OVCAR-3	64,8	74,6	78,5	55,0	68,2
Tasa de supervivencia media (%)					
TOV-21G	30,9	41,9	34,7	31,9	34,9

La prueba sobre el efecto inhibidor de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con el tracto digestivo

30 Este análisis titulado “la prueba sobre el efecto inhibidor de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con el tracto digestivo” se dirigió principalmente a cinco tipos de cánceres relacionados con el tracto digestivo para llevar a cabo la prueba. Las líneas celulares de cáncer gástrico fueron respectivamente las líneas celulares AGS y MKN-45 (tabla 9). Las líneas celulares de cáncer de hígado fueron respectivamente las líneas celulares HepG2 y Hep3B (tabla 10). Las líneas celulares de cáncer de colon fueron respectivamente las líneas celulares HCT116-wt y LoVo (tabla 11). Las líneas celulares de cáncer pancreático fueron respectivamente las líneas celulares AsPC-1 y BxPC-3 (tabla 12). La línea celular de cáncer lingual fue la línea celular SAS (tabla 13). Cada experimento de inhibición de células cancerosas se repitió 4 veces, seguido por un cálculo de los valores medios de los mismos, que se muestran en las siguientes tablas.

40 Tabla 9: la prueba inhibidora de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con cáncer gástrico

	0510-10 min	0512-10 min	0515-10 min	0517-10 min	Tasa de supervivencia media (%)
AGS	25,0	15,9	37,3	15,8	23,5
	0510-10 min	0512-10 min	0515-10 min	0517-10 min	Tasa de supervivencia media (%)
MKN-45	59,5	75,3	46,0	57,9	59,7

Tabla 10: la prueba inhibidora de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con cáncer de hígado

	0524-20 min	0526-20 min	0529-20 min	0531-20 min	Tasa de supervivencia media (%)
HepG2	14,8	44,7	37,7	38,9	34,0
	0612-20 min	0614-20 min	0616-20 min	0619-20 min	Tasa de supervivencia media (%)
Hep3B	41,4	53,3	36,2	60,6	47,9

5 Tabla 11: la prueba inhibidora de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con cáncer colorrectal

	0602-30 min	0605-10 min	0607-10 min	0609-10 min	Tasa de supervivencia media (%)
HCT116-wt	52,1	108,8	127,4	20,3	77,1
	0616-10 min	0619-10 min	0621-10 min	0623-10 min	Tasa de supervivencia media (%)
LoVo	44,8	63,4	49,9	31,0	47,3

Tabla 12: la prueba inhibidora de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con cáncer pancreático

	1-7-3-30 min	1-7-4-30 min	1-7-7-30 min	1-4-30 min	Tasa de supervivencia media (%)
AsPC-1	75,7	78,0	26,0	61,7	60,3
	3-7-3-30 min	3-7-4-30 min	3-7-7-30 min	3-4-30 min	Tasa de supervivencia media (%)
BxPC-3	62,1	58,8	22,7	72,4	54,0

10

Tabla 13: la prueba inhibidora de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con cáncer lingual

	6-26-10 min	6-28-10 min	6-30-10 min	7-3-10 min	Tasa de supervivencia media (%)
SAS	45,7	88,9	96,2	98,9	82,4

La prueba sobre el efecto inhibidor de duloxetina·HCl frente a otras células cancerosas

15

Se realizó el análisis de duloxetina·HCl frente a otros tipos de cánceres. La línea celular de osteosarcoma fue la línea celular U2OS (tabla 14). Las líneas celulares de cáncer de piel fueron respectivamente las líneas celulares A375 y BCC (tabla 15). Cada experimento de inhibición de células cancerosas se repitió 3 o 4 veces, seguido por un cálculo de los valores medios de los mismos, que se muestran en las siguientes tablas.

20

Tabla 14: la prueba inhibidora de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con osteosarcoma

	6-26-10 min	6-28-10 min	6-30-10 min	7-3-10 min	Tasa de supervivencia media (%)
U2OS	26,6	21,5	56,6	35,6	35,1

Tabla 15: la prueba inhibidora de duloxetina·HCl frente a células de cáncer relacionado con cáncer de piel

25

	0602-30 min	0605-10 min	0607-10 min	0609-10 min	Tasa de supervivencia media (%)
A375	25,7	16,2	17,1	67,0	31,5
	0602-30 min	0605-10 min	0607-10 min	Tasa de supervivencia media (%)	
BCC	43,9	31,3	69,0	48,1	

Diseño experimental para el grupo de control

La prueba sobre el efecto inhibidor de duloxetina·HCl frente a células normales

Se realizó el análisis de duloxetina·HCl frente a muchos tipos de células normales. La línea de células de riñón normales fue la línea celular HEK293 (tabla 16). La línea de células de epitelio pulmonar normales fue la línea celular BEAS-2B (tabla 17). Cada experimento de inhibición celular se repitió 4 veces, seguido por un cálculo de los valores medios de los mismos, que se muestran en las siguientes tablas.

Tabla 16: la prueba inhibidora de duloxetina·HCl frente a células de riñón normales

	Tasa de supervivencia media (%)
HEK 293	62,4

Tabla 17: la prueba inhibidora de duloxetina·HCl frente a células de epitelio pulmonar normales

	0510-10 min	0512-10 min	0515-10 min	0517-10 min	Tasa de supervivencia media (%)
BEAS-2B	59,5	76,3	74,7	79,6	72,5

El efecto inhibidor de duloxetina·HCl frente a diversas células cancerosas se presenta en tabla en la tabla 18. Puede observarse claramente que duloxetina·HCl muestra un efecto inhibidor significativo frente a diversos cánceres. Se observa a partir de los resultados experimentales de los inventores que duloxetina·HCl puede tener efectos inhibidores significativos frente a diversas células cancerosas (véase la figura 1).

Tabla 18: resumen de prueba inhibidora de duloxetina·HCl frente a diversas células cancerosas

Células cancerosas	Tasa de supervivencia (%)
Cáncer de pulmón	36,8743253
Cáncer de vejiga	67,2
Cáncer de cuello uterino	36,76
Cáncer de próstata	59,23
Cáncer de mama	48,57
Cáncer de ovario	51,5
Cáncer gástrico	41,6
Cáncer de hígado	40,95
Cáncer colorrectal	62,21
Cáncer pancreático	57,2
Cáncer lingual	82,44
Osteosarcoma	35,09
Cáncer de piel	39,79
Cáncer renal	67,3
Riñón	62,44
Células de epitelio pulmonar	72,50

Análisis experimental con animales

Se realizó este experimento con ratones BALB/cAnN.Cg-Foxn1nu/CrI NarI hembra con un peso de aproximadamente 21 ± 1 g como muestras. Tras la inyección subcutánea de células de cáncer de hígado (HepG2), se dividieron aleatoriamente los ratones en tres grupos basándose en el fármaco de prueba, es decir, grupo de control normal, grupo de dosificación baja (100 mg/kg/día) y grupo de dosificación alta (200 mg/kg/día). Después de que el tumor creciera hasta más de 100 mm^3 , se trataron los ratones con el fármaco mediante inyección intraperitoneal diaria. Se midió el tamaño del tumor dos veces por semana. La fórmula para determinar el tamaño del tumor fue la siguiente: $(L \times W^2)$, en la que L representa el diámetro más largo del tumor y W representa el diámetro más corto del tumor.

Tabla 19: la prueba inhibidora de dufoxelina-HCl frente a cánceres en experimentos con animales

Primera medición															
Grupo de control					Dosificación baja (100 mg/kg/día)					Dosificación alta (200 mg/kg/día)					
	Peso (g)	L (mm)	W (mm)	Volumen (mm³)	Aumento de volumen tumoral (mm³)	Peso (g)	L (mm)	W (mm)	Volumen (mm³)	Aumento de volumen tumoral (mm³)	Peso (g)	L (mm)	W (mm)	Volumen (mm³)	Aumento de volumen tumoral (mm³)
A	18.5	7	7	171.5	171.5	19	7	5	87.5	87.5	19	6	4	48	48
B	22	8	6	144	144	19	8	6	144	144	18.5	8	5	100	100
C	20.5	9	8	288	288	18	6	6	108	108	20	7	5	87.5	87.5
Media				201,667	201,667				113,1667	113,1667				78.5	78.5
Segunda medición															
Grupo de control					Dosificación baja (100 mg/kg/día)					Dosificación alta (200 mg/kg/día)					
	Peso (g)	L (mm)	W (mm)	Volumen (mm³)	Aumento de volumen tumoral (mm³)	Peso (g)	L (mm)	W (mm)	Volumen (mm³)	Aumento de volumen tumoral (mm³)	Peso (g)	L (mm)	W (mm)	Volumen (mm³)	Aumento de volumen tumoral (mm³)
A	22	7	6	126	-45.5	19	6	5	75	-12.5	20	6	4	48	0
B	20	8	7	198	52	21	7	6	126	-18	23	5	3	22.5	-77.5
C	20	9	7	220.5	-67.5	20	7	6	126	18	20	7	5	87.5	0
Media				180,8333	-20,3333				109	-4,1667				52,66667	-25,8333
Tercera medición															
Grupo de control					Dosificación baja (100 mg/kg/día)					Dosificación alta (200 mg/kg/día)					
	Peso (g)	L (mm)	W (mm)	Volumen (mm³)	Aumento de volumen tumoral (mm³)	Peso (g)	L (mm)	W (mm)	Volumen (mm³)	Aumento de volumen tumoral (mm³)	Peso (g)	L (mm)	W (mm)	Volumen (mm³)	Aumento de volumen tumoral (mm³)
A	23	9	6	162	36	20.5	7	6	126	51	19	5	4	40	-8
B	20	10	8	320	124	23.5	7	4	56	-70	18.5	0	0	0	-22.5
C	21	11	7	269.5	49	19	7	5	87.5	-38.5	18.5	0	0	0	-87.5
Media				250,5	69,66667				89,83333	-19,1667				13,33333	-39,3333
Cuarta medición															
Grupo de control					Dosificación baja (100 mg/kg/día)					Dosificación alta (200 mg/kg/día)					
	Peso (g)	L (mm)	W (mm)	Volumen (mm³)	Aumento de volumen tumoral (mm³)	Peso (g)	L (mm)	W (mm)	Volumen (mm³)	Aumento de volumen tumoral (mm³)	Peso (g)	L (mm)	W (mm)	Volumen (mm³)	Aumento de volumen tumoral (mm³)
A	23	11	7	269.5	107.5	22	6	6	108	-18	20	0	0	0	-40

B	22	10	6	180	-140	22	4	4	32	-24	21	0	0	0	0
C	23	11	8	352	82.5	20	6	5	75	-12.5	20	0	0	0	0
Media				267.1667	16.66667				71.66667	-18.1667				0	-13.3333
Quinta medición															
Grupo de control				Dosificación baja (100 mg/kg/día)				Dosificación alta (200 mg/kg/día)							
	Peso (g)	L (mm)	W (mm)	Volumen (mm ³)	Aumento de volumen tumoral (mm ³)	Peso (g)	L (mm)	W (mm)	Volumen (mm ³)	Aumento de volumen tumoral (mm ³)	Peso (g)	L (mm)	W (mm)	Volumen (mm ³)	Aumento de volumen tumoral (mm ³)
A	22	12	8	384	114.5	22	6	6	108	0	21	0	0	0	0
B	22	11	8	352	172	20	4	5	50	18	20	0	0	0	0
C	23	12	9	486	134	20	4	4	32	-43	20	0	0	0	0
Media				407.3333	140.1667				63.33333	-8.33333				0	0

Según el resultado de la figura 2, tanto la dosificación baja como la dosificación alta de duloxetina·HCl tienen un gran efecto inhibitor frente a los tumores. No hubo ninguna pérdida de peso evidente en cada grupo de ratones durante los experimentos. Por tanto, esto indica que duloxetina·HCl, a dosificación o bien alta o bien baja, puede permitir que los ratones de prueba estén en condiciones óptimas de salud y no murieron durante el tratamiento.

5

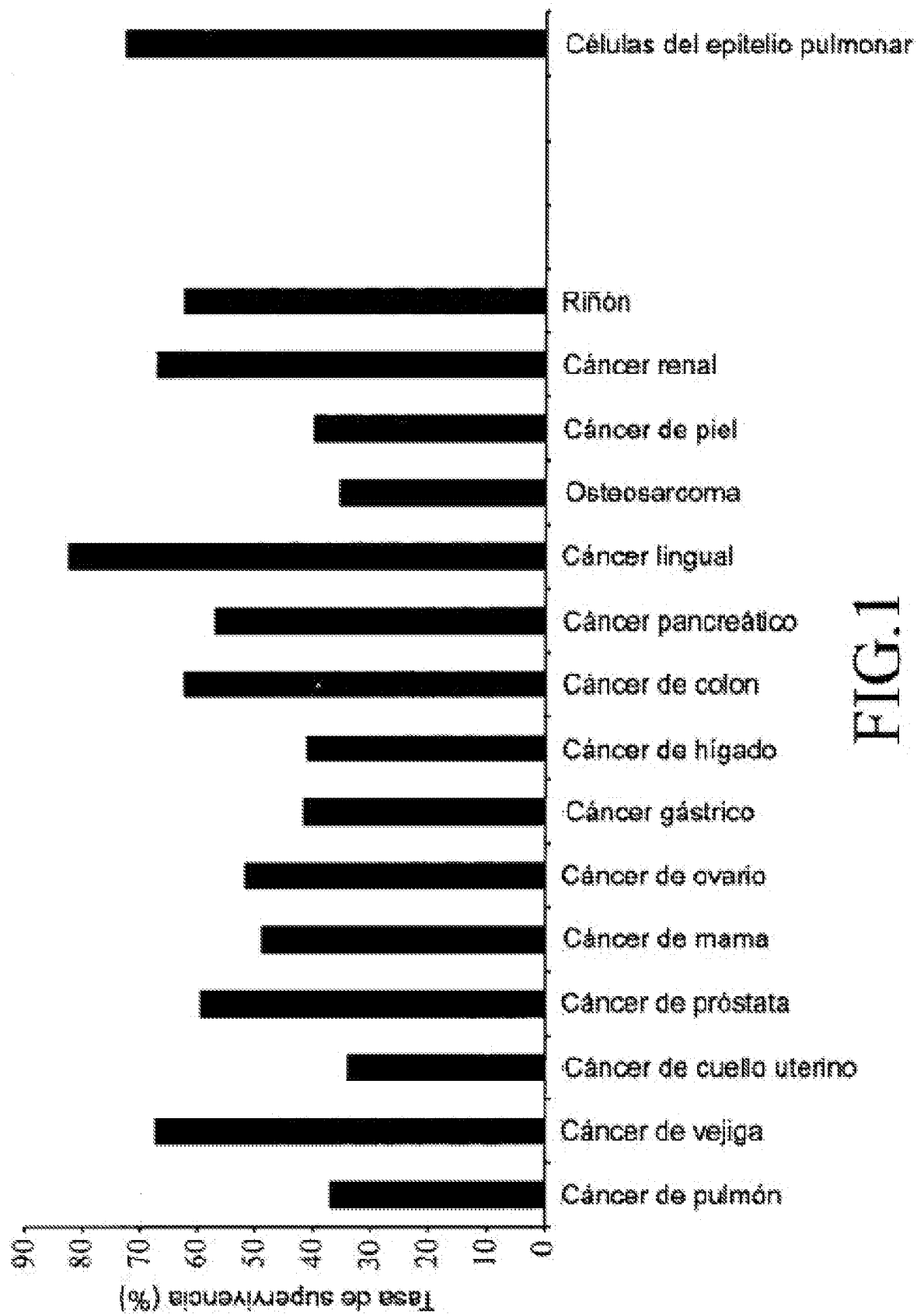
Según el resultado de la figura 3, la dosificación baja y la dosificación alta de duloxetina·HCl pueden inhibir eficazmente el aumento del volumen tumoral y, mientras tanto, reducir el volumen tumoral. En particular, la dosificación alta de duloxetina·HCl tiene un mejor efecto.

10

La descripción detallada anterior sirve para ilustrar la(s) realización/realizaciones que puede(n) ponerse en práctica de la presente divulgación. Sin embargo, tal(es) realización/realizaciones no puede(n) usarse para limitar el alcance de la presente divulgación tal como se define por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de cáncer, caracterizada porque la composición farmacéutica se selecciona del grupo que consiste en una dosificación eficaz de duloxetina·HCl.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, para su uso según la reivindicación 1, caracterizada porque el cáncer es al menos un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer relacionado con el tórax, cáncer relacionado con la cavidad peritoneal, cáncer relacionado con el sistema endocrino, cáncer relacionado con el tracto digestivo, cáncer relacionado con osteosarcoma, cáncer relacionado con cáncer de piel y cáncer relacionado con leucemia.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, para su uso según la reivindicación 2, caracterizada porque el cáncer relacionado con el tórax es cáncer de pulmón.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, para su uso según la reivindicación 2, caracterizada porque el cáncer relacionado con la cavidad peritoneal se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga y cáncer de cuello uterino.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, para su uso según la reivindicación 2, caracterizada porque el cáncer relacionado con el sistema endocrino se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de mama y cáncer de ovario.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, para su uso según la reivindicación 2, caracterizada porque el cáncer relacionado con el tracto digestivo se selecciona del grupo que consiste en cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer pancreático y cáncer lingual.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, para su uso según la reivindicación 1, caracterizada porque la dosificación eficaz oscila desde 20 mg/kg/día hasta 500 mg/kg/día.



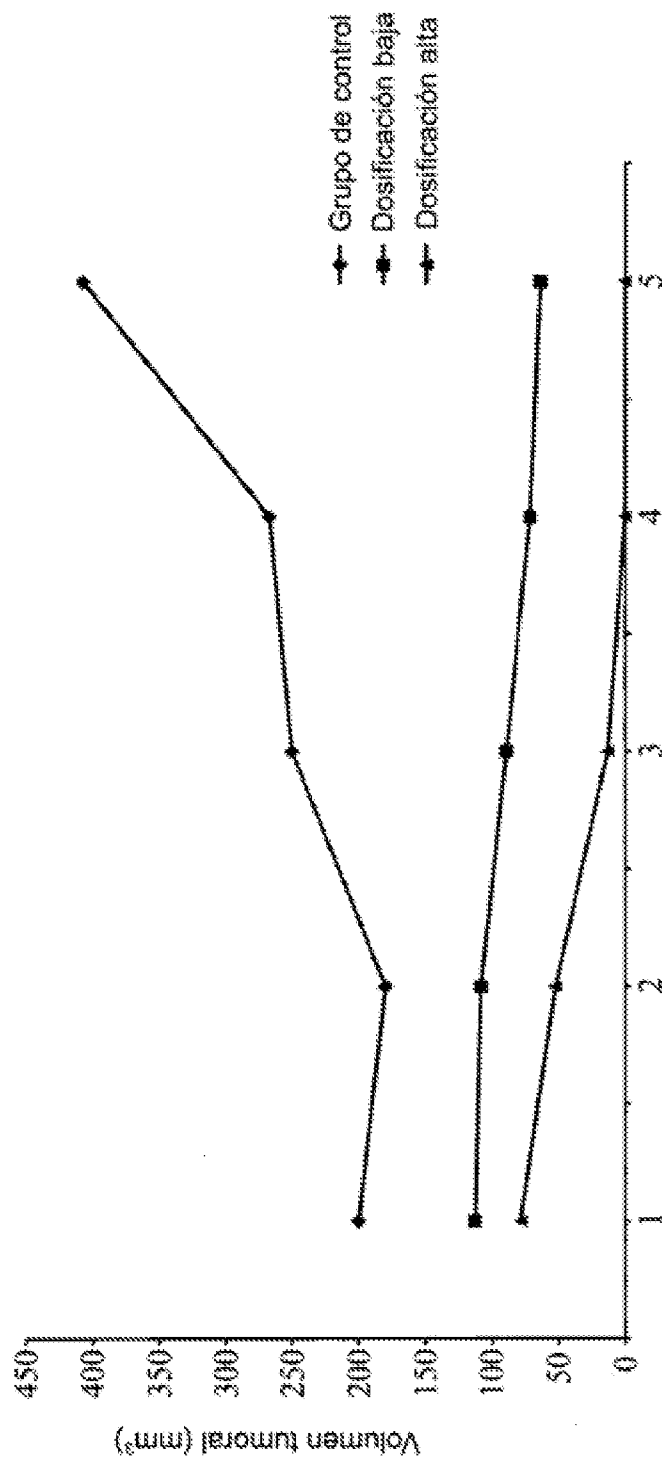


FIG.2

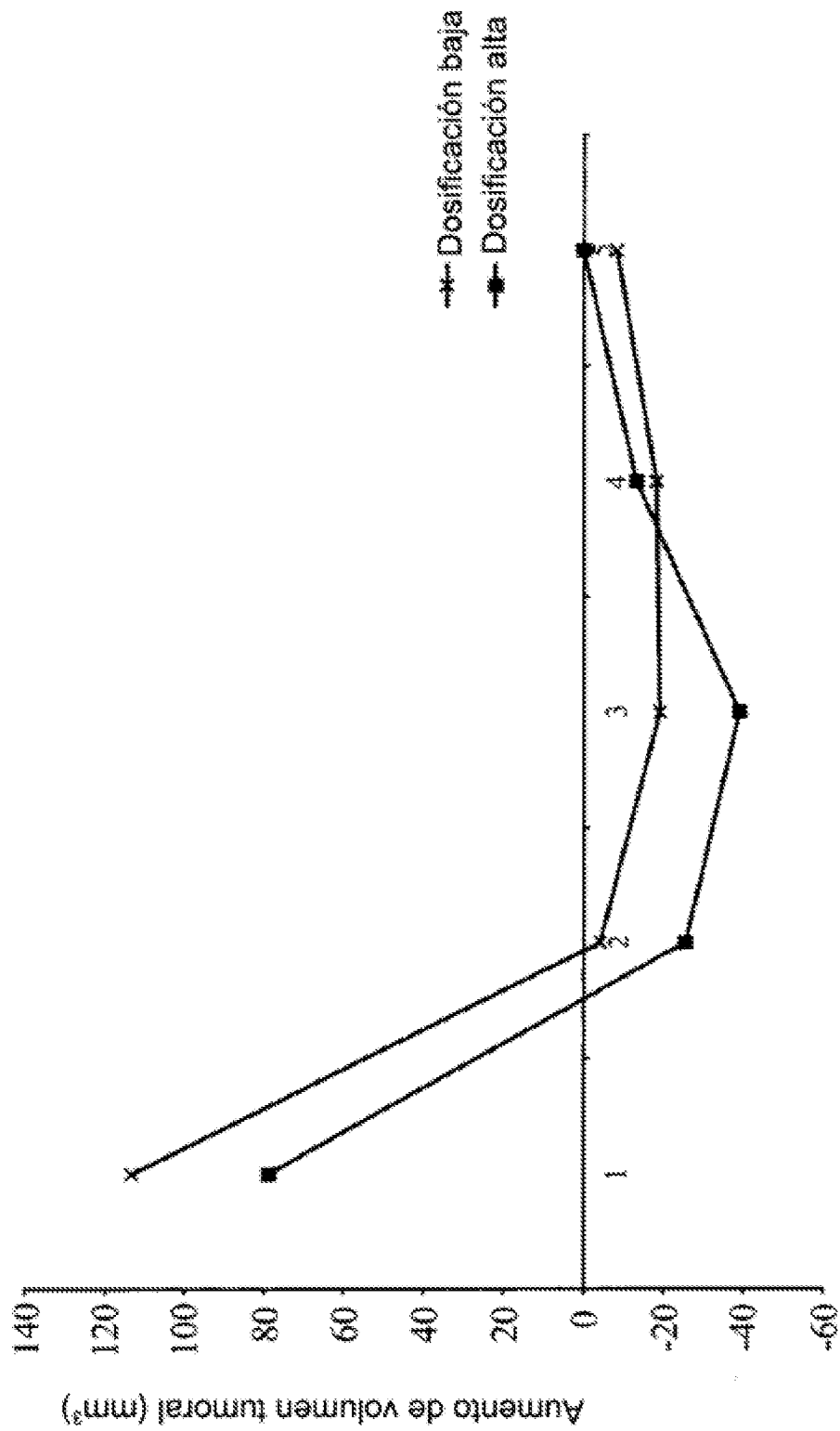


FIG.3