(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 979 333**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/122 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2018 PCT/CN2018/075163**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2019 WO19114125**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2018 E 18889684 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024 EP 3675841**

(54) Título: **Un nuevo compuesto de quinochalcona y usos del mismo para tratar el cáncer o la inflamación**

(30) Prioridad:

11.12.2017 CN 201711309136

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.09.2024

(73) Titular/es:

JI CHON THERAPEUTICS CO., LTD. (100.0%)
Room 176, first floor, Block B, Entrepreneurship Development Center, No. 12 Yushun Road, Yufa Town
Daxing District, CN

(72) Inventor/es:

HUANG, BO

(74) Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

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

Un nuevo compuesto de quinochalcona y usos del mismo para tratar el cáncer o la inflamación

Solicitudes relacionadas

Esta solicitud de patente reivindica el beneficio de la solicitud de patente china n.º 201711309136.0 presentada el 11 de diciembre de 2017, titulada **Use of Quinochalcone Compound in Preparation of Cancer-Treating Medicine**, en la que se nombra a **Bo Huang** como inventor.

Campo de la invención

Las realizaciones se refieren a un nuevo compuesto de quinochalcona, a sus composiciones y a sus usos para tratar el cáncer y/o la inflamación. Además, determinadas realizaciones se refieren al uso de un compuesto de quinochalcona para tratar el cáncer, solo o en combinación con un interferón (p. ej., IFNβ o IFNγ), para tratar el cáncer y/o la inflamación. En determinadas realizaciones, un compuesto de quinochalcona y/o un interferón se usan en combinación con otras terapias contra el cáncer u otros agentes antiinflamatorios.

Introducción

La malignidad es una enfermedad causada por la proliferación anormal de células. Las células madre del cáncer desempeñan un papel importante en la supervivencia, la proliferación, la metástasis y la recurrencia de los tumores. Esencialmente, las células madre cancerosas mantienen la viabilidad de la población de células tumorales mediante la autorrenovación y la proliferación, y su motilidad y capacidad migratoria confieren la capacidad de hacer metástasis. En los últimos años, los estudios han demostrado que las células madre del cáncer pueden permanecer inactivas durante mucho tiempo y regular al alza la expresión de múltiples moléculas resistentes a los fármacos durante el tratamiento clínico, pero no son sensibles a los factores físicos y químicos externos que destruyen las células tumorales. La latencia de las células tumorales es una de las características biológicas de las células tumorales malignas, que es una de las razones importantes que conduce a la invasión y metástasis recurrentes y distantes por parte de las células tumorales. La cirugía tradicional, la radioterapia y la quimioterapia tienen ciertos efectos clínicos,

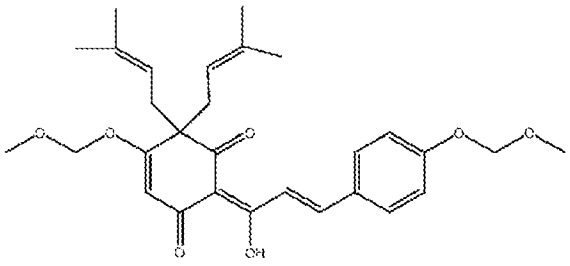
El uso *in vitro* de los linfocitos T puede destruir las células cancerosas, en teoría, y cuanto mayor sea el número de linfocitos T, más significativo será el efecto destructor. Sin embargo, los inventores de la presente invención, en el caso de las células B 16-OVA del melanoma, por ejemplo, descubrieron que incluso aumentando el número de células T no se pueden eliminar por completo todas las células cancerosas B 16-OVA. Este fenómeno sugiere que hay un grupo de células latentes que no pueden ser destruidas por células T específicas durante el tratamiento clínico del cáncer. Las células cancerosas latentes representan un peligro oculto para los pacientes con tumores porque el fracaso de un tratamiento clínico para eliminar por completo todas las células cancerosas latentes deja al paciente en riesgo de recurrencia del tumor y/o metástasis, lo que en última instancia puede provocar la muerte del paciente.

En la presente memoria se presentan compuestos, composiciones que pueden destruir eficazmente las células cancerosas, incluidas las células tumorales latentes. Los compuestos y composiciones también se presentan en la presente memoria para tratar la inflamación.

El documento WO2013/054998 describe algunos compuestos de chalcona y su uso en el tratamiento del cáncer, también en combinación con interferón. El documento CN105085218 describe algunas quinochalconas y su acción antiinflamatoria.

Resumen

La presente invención se define en las reivindicaciones independientes. Las referencias a los métodos de tratamiento en el resumen y la descripción detallada de la invención en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia. En algunos aspectos, en la presente memoria se presenta un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona, o una sal del mismo, en donde el compuesto de quinochalcona tiene la estructura de Fórmula I:



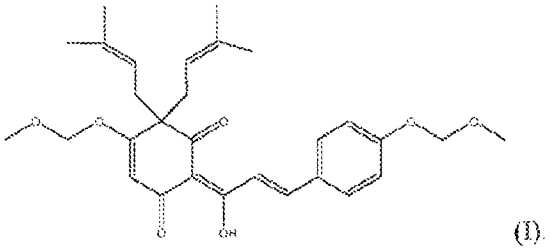
(I).

En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un interferón, o una variante del mismo.

En algunos aspectos, en la presente memoria se presenta una composición que comprende un compuesto de quinochalcona, o una sal del mismo, en donde el compuesto de quinochalcona tiene la estructura de Fórmula I:

En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un interferón, o una variante del mismo.

En algunos aspectos, en la presente memoria se presenta una composición que comprende un compuesto de quinochalcona, o una sal del mismo, en donde el compuesto de quinochalcona tiene la estructura de Fórmula I:

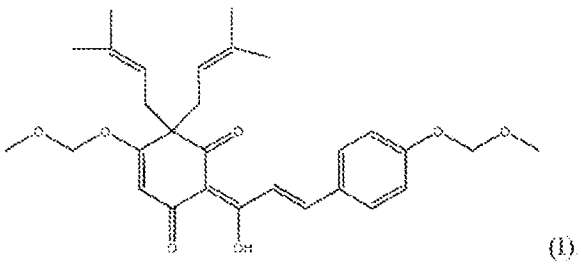


(I).

En algunas realizaciones, la composición comprende además un interferón o una variante del mismo. En cierta realización, una composición es una composición farmacéutica que comprende uno o más aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, un interferón es IFN-β o IFN-γ, o una variante biológicamente activa de los mismos. Un interferón puede ser un interferón humano. En algunas realizaciones, un sujeto es un sujeto humano. En algunas realizaciones, un cáncer se selecciona entre un linfoma, leucemia, neoplasia hematopoyética, mieloma, melanoma y tumor sólido. Un método para tratar un cáncer en un sujeto puede comprender además administrar un tratamiento contra el cáncer al sujeto, por ejemplo, una vacuna contra el cáncer o un agente quimioterapéutico. Un compuesto de quinochalcona, o una sal del mismo, y un interferón (p. ej., IFN-β o IFN-γ) se pueden administrar a un sujeto al mismo tiempo o en momentos diferentes.

En algunos aspectos, en la presente memoria se presenta un método para tratar la inflamación o una afección inflamatoria en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona, o una sal del mismo, en donde el compuesto de quinochalcona tiene la estructura de Fórmula I:



(I)

El método para tratar la inflamación o una afección inflamatoria puede comprender además administrar un agente antiinflamatorio al sujeto. En algunas realizaciones, la inflamación o afección inflamatoria comprende un trastorno autoinmunitario o afección proinflamatoria seleccionado del grupo que consiste en polimiositis, síndrome de vasculitis, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, recaída, policondritis, hemofilia A adquirida, enfermedad de Still, enfermedad de Still de inicio en la edad adulta, amiloidosis amiloide A, polimialgia reumática, espondiloartritis, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad de injerto contra huésped, miocarditis autoinmune, hipersensibilidad por

contacto (dermatitis de contacto), enfermedad por reflujo gastroesofágico, eritrodermia, enfermedad de Behcet, esclerosis lateral amiotrófica, trasplante, neuromielitis óptica, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide maligna, artritis reumatoide resistente a los fármacos, neuromielitis óptica, enfermedad de Kawasaki, artritis idiopática juvenil poliarticular o sistémica, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Castleman, asma, asma alérgica, encefalomielitis alérgica, artritis, artritis crónica progresiva, artritis reactiva, artritis psoriásica, artritis enterofática, artritis deformante, enfermedades reumáticas, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, hipersensibilidad (incluida tanto la hipersensibilidad de las vías respiratorias como la dérmica), alergias, lupus eritematoso sistémico (LES), lupus eritematoso cutáneo, eritema nodoso leproso, síndrome de Sjögren, trastornos musculares inflamatorios, policondritis, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, síndrome de Steven-Johnson, hepatitis crónica activa, miastenia grave, esprúe idiopático, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, oftalmopatía endocrina, esclerodermia, enfermedad de Graves, sarcoidosis, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, vaginitis, proctitis, diabetes mellitus insulinodependiente, diabetes mellitus insulinorresistente, diabetes juvenil (diabetes mellitus tipo I), trastornos hematológicos autoinmunes, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos pura, trombocitopenia idiopática (ITP), uveítis autoinmune, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico), síndrome nefrótico idiopático o nefropatía con cambios mínimos, enfermedad inflamatoria de la piel, inflamación de la córnea, miositis, aflojamiento de los implantes óseos, trastorno metabólico, aterosclerosis, dislipidemia, pérdida de masa ósea, artrosis, osteoporosis, enfermedad periodontal de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, bronquitis, neumoconiosis, enfisema pulmonar, reacciones inflamatorias agudas e hiperagudas, infecciones agudas, choque séptico, choque endotóxico, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, meningitis, neumonía, síndrome de caquexia y emaciación, accidente cerebrovascular, queratitis estromal herpética, enfermedad del ojo seco, iritis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome del hombre rígido, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune, encefalomielitis, fiebre reumática aguda, oftalmia simpática, síndrome de Goodpasture, vasculitis necrosante sistémica, síndrome antifosfolípido, enfermedad de Addison, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, dermatitis herpetiforme, dermatitis atópica, dermatitis eccematosa, úlcera aftosa, liquen plano, alopecia autoinmune, vitíligo, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, anemia perniciosa, pérdida auditiva neurosensorial, pérdida auditiva neurosensorial progresiva bilateral idiopática, síndrome poliglandular autoinmunitario tipo I o tipo II, infertilidad inmunitaria, infertilidad inmunomediada, cefalea, migraña, dolor e hinchazón.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos ilustran realizaciones de la tecnología y no son limitantes. Para mayor claridad y facilidad de ilustración, los dibujos no están hechos a escala y, en algunos casos, varios aspectos pueden mostrarse exagerados o ampliados para facilitar la comprensión de realizaciones particulares.

Figura 1: *Detección del efecto del compuesto de quinochalcona HB-48 sobre el tamaño de los clones de células tumorales sólidas y leucémicas en condiciones de cultivo 3D*. Las Figuras 1A a 1G muestran el tamaño relativo del clon (eje y) de los clones tumorales indicados después del tratamiento con las concentraciones indicadas de HB-48 (eje x) durante 48 horas o 96 horas de tratamiento. Todas las células se cultivaron en condiciones de cultivo 3D. La Figura 1A muestra el tamaño de los clones A375 del melanoma maligno humano. La Figura 1B muestra el tamaño de los clones B16 de células de melanoma murino. La Figura 1C muestra el tamaño de la línea celular MP-1 de melanoma maligno humano obtenida de tejidos resecados de pacientes con melanoma maligno clínico. La Figura 1D muestra el tamaño clonal de las células de cáncer de mama humano MCF-7. La Figura 1E muestra el tamaño de los clones HL-60 de células leucémicas humanas. La Figura 1F muestra el tamaño de los clones K562 de células leucémicas humanas. La Figura 1G muestra el tamaño de las células de leucemia humana ALL-1.

Figura 2: *Detección del efecto del compuesto de quinochalcona HB-48 sobre el número de clones de células tumorales sólidas y leucémicas en condiciones de cultivo 3D.* Las Figuras 2A a 2G muestran el número de colonias (eje y) de las células tumorales indicadas después del tratamiento con las concentraciones indicadas de HB-48 (eje x). Todas las células se cultivaron en condiciones de cultivo 3D. La Figura 2A muestra el número de colonias de células A375 de melanoma maligno humano. La Figura 2B muestra el número de colonias de células de melanoma murino B16. La Figura 2C muestra el número de colonias de células MP-1 de melanoma humano. La Figura 2D muestra el número de colonias de células MCF-7 de cáncer de mama humano. La Figura 2E muestra el número de colonias de colonias HL-60 de células leucémicas humanas tratadas. La Figura 2F muestra el número de colonias de células leucémicas humanas K562. La Figura 2G muestra el número de colonias de células leucémicas humanas ALL-1.

Figura 3: *Evaluación del efecto inhibidor del compuesto de quinochalcona HB-48 sobre el crecimiento de* tumores sólidos *in vivo*. La Figura 3 muestra el efecto del tratamiento con HB-48 sobre el volumen del tumor B16 (eje y) en ratones C57 a lo largo del tiempo (días, eje x). Los ratones C57 que portaban tumores B16 se trataron con 3',4'-dimetoxiflavona (DMF, control del vehículo) o HB-48.

En conclusión, los resultados de las Figuras 1, 2 y 3 muestran que HB-48, cuando se administra solo, puede inhibir eficazmente el crecimiento maligno de tumores sólidos y leucemia.

Figura 4: *Detección del efecto de HB-48 e IFNβ sobre el tamaño de los clones de células tumorales sólidas y leucémicas en condiciones de cultivo 3D.* Las Figuras 4A a 4G muestran el tamaño del clon (eje y) de las células tumorales indicadas después del tratamiento con un control, IFN-β, HB-48, IFN-β y HB-48, o IFN-β y DMF, como se indica en la Figura. Todas las células se cultivaron en condiciones de cultivo 3D. La Figura 4A muestra el tamaño del clon de las células A375 (línea celular de melanoma humano). La Figura 4B muestra el tamaño del clon de las células B16 (línea celular de melanoma de ratón). La Figura 4C muestra el tamaño relativo del clon de las células MP-1. La Figura 4D muestra el tamaño relativo del clon de las células MCF-7 (línea celular de cáncer de mama humano). La Figura 4E muestra el tamaño relativo del clon de las células HL-60 (línea celular de leucemia humana). La Figura 4F muestra el tamaño relativo del clon de las células K562 (línea celular de leucemia humana). La Figura 4G muestra el tamaño relativo del clon de las células ALL-1.

Figura 5: *El efecto de HB-48 e IFN-β sobre el número de clones de células tumorales sólidas y leucémicas en un sistema de cultivo 3D.* Las Figuras 5A a 5G muestran el número de colonias (eje y) de las células tumorales indicadas después del tratamiento con un control, IFN-β, HB-48, IFN-β y HB-48, o IFN-β y DMF, como se indica en la Figura. La Figura 5A muestra el tratamiento de las células A375 (línea celular de melanoma humano). La Figura 5B muestra el tratamiento de las células B16 (línea celular de melanoma de ratón). La Figura 5C muestra el tratamiento de las células MP-1 (separadas de las muestras tumorales de pacientes con melanoma clínico y que podrían someterse a múltiples pases). La Figura 5D muestra el tratamiento de las células MCF-7 (línea celular de cáncer de mama humano). La Figura 5E muestra el tratamiento de las células HL-60 (línea celular de leucemia humana). La Figura 5F muestra el tratamiento de las células K562 (línea celular de leucemia humana). La Figura 5G muestra el tratamiento de las células ALL-1.

Figura 6: *El efecto de HB-48 e IFN-β sobre la apoptosis de células tumorales sólidas y leucémicas en un sistema de cultivo 3D o en matraz (flask).* La Figura 6 muestra la cantidad de apoptosis (eje y, tasa de apoptosis (%)) de las células cancerosas indicadas después del tratamiento con (1) Control, (2) IFN-β, (3) IFN-β y DMF, (4) HB-48 o (5) IFN-β y HB-48 como se indica en el eje x. Las células se cultivaron en un sistema de cultivo 3D (como se indica en la parte inferior de los paneles de la izquierda) o en un matraz (como se indica en la parte inferior de los paneles de la derecha). La Figura 6A muestra la tasa de apoptosis de las células B16 (línea celular de melanoma de ratón). La Figura 6B muestra la tasa de apoptosis de las células A375 (línea celular de melanoma humano). La Figura 6C muestra la tasa de apoptosis de las células MP-1. La Figura 6D muestra la tasa de apoptosis de las células MCF-7 (línea celular de cáncer de mama humano). La Figura 6E muestra la tasa de apoptosis de K562 (línea celular de leucemia humana). La Figura 6F muestra la tasa de apoptosis del HL-60 (línea celular de leucemia humana). La Figura 6G muestra la tasa de apoptosis de ALL-1.

Figura 7: *Efecto de IFN-β y HB-48 en* ratones portadores de tumores sólidos. Las Figuras 7A, 7E y 7G muestran el tamaño del tumor (eje y) de ratones NOD-SCID implantados con células tumorales B16 (Figura 7A), células tumorales A375 (Figura 7E) o células tumorales MCF-7 (Figura 7G) y tratados con Control, IFN-β, IFN-β y DMF, HB-48 o IFN-β y HB-48 como se indica en la Figura. Las Figs. 7B y 7H muestran un gráfico de supervivencia (eje y) frente al tiempo (eje Y) de ratones NOD-SCID a los que se les implantaron células tumorales B16 y se trataron con Control, IFN-β, IFN-β y DMF, HB-48 o IFN-β y HB-48, tal como se indica en la Figura. La Figura 7C muestra el tamaño del tumor (eje y) de ratones C57 a los que se les implantaron células tumorales B16 y se trataron con Control, IFN-β, IFN-β y DMF, HB-48 o IFN-β y HB-48, como se indica en la Figura. La Figura 7D muestra un gráfico de supervivencia (eje y) frente al tiempo (eje Y) de ratones C57 a los que se les implantaron células tumorales B16 y se trataron con Control, IFN-β, IFN-β y DMF, HB-48 o IFN-β y HB-48, tal como se indica en la Figura. La Figura 7F muestra el peso tumoral (eje Y) de las células tumorales A375 implantadas en ratones NOD-SCID tratados con Control, IFN-β o IFN-β y HB-48, tal como se indica en la Figura.

Figura 8: *Efecto de HB-48 sobre la expresión de PD-1 en células T CD8+ de ratón in vitro*. La Figura 8A muestra un histograma derivado de la clasificación celular activada por fluorescencia (Fluorescence-Activated cell Sorting - FAC) de células T CD8+ teñidas para la expresión de PD-1 después del tratamiento con PBS, quinurenina (Kyn), Kyn y DMF (Kyn/DMF) y Kyn y HB-48 (Kyn/HB-48) como se indica en la parte superior de cada histograma. La Figura 8B muestra los resultados de la Figura 8A como un gráfico de barras. La Figura 8C muestra la apoptosis (eje y) de células OVA-B16 después del cocultivo con células T CD8+ específicas de OT-1 en presencia de PBS, DMF o HB-48, como se indica en el eje x.

Figura 9: Efecto de HB-48 sobre el crecimiento tumoral in vivo en presencia de células T CD8+ específicas del antígeno transferidas. La Figura 9 muestra el efecto del tratamiento de HB-48 sobre células T CD8+ específicas transferidas adoptivamente en ratones C57 que portan células B16-OVA.

Figura 10: *Efecto de HB-48 sobre la expresión de PD-1 en células T CD8+ humanas in vitro*. La Figura 10A muestra el efecto de HB-48 y DMF en las células T CD8+ humanas en reposo para expresar PD-1; La Figura 10B muestra el efecto de HB-48 y DMF en las células T CD8+ activadas humanas para expresar PD-1 en presencia de Kyn; La Figura 10C muestra el efecto de HB-48 y DMF en las células T CD8+ activadas humanas para expresar el transportador de Kyn PAT4 en presencia de Kyn.

La Figura 11 (A-G) muestra el efecto de HB-48 combinado con IFNβ o IFNγ sobre el tamaño del clon de células tumorales sólidas y leucémicas en condiciones de cultivo 3D. La Figura 11A muestra el tamaño del clon de A375 de células de melanoma maligno humano tratadas con HB-48 combinado con IFNβ o IPNγ en condiciones de cultivo 3D, y la DMF combinada con IFNβ o IFNγ se usa como control positivo. La Figura 11B muestra el tamaño del clon de B16 de células de melanoma maligno murino tratadas con HB-48 combinado con IFNβ o IFNγ en condiciones de cultivo 3D, y la DMF combinada con IFNβ o IFNγ se usa como control positivo. La Figura 11C muestra el tamaño del clon de la línea celular MP-1 de melanoma maligno humano que se trató con HB-48 combinado con IFNβ o IFNγ en condiciones de cultivo 3D, y se usa DMF combinada con IFNβ o IFNγ como control positivo. La Figura 11D muestra el tamaño del clon de la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7 que se trató con HB-48 combinado con IFNβ o IFNγ en condiciones de cultivo 3D, y se usa DMF combinada con IFNβ o IFNγ como control positivo. La Figura 11E muestra el tamaño del clon de la línea celular de leucemia humana HL-60 que se trató con HB-48 combinado con IFNβ o IFNγ en condiciones de cultivo 3D, y se usa DMF combinada con IFNβ o IFNγ como control positivo. La Figura 11F muestra el tamaño del clon de la línea celular de leucemia humana K562 que se trató con HB-48 combinado con IFNβ o IFNγ en condiciones de cultivo 3D, y se usa DMF combinada con IFNβ o IFNγ como control positivo. La Figura 11G muestra el tamaño del clon de la línea celular de leucemia humana ALL-1 que se trató con HB-48 combinado con IFNβ o IFNγ en condiciones de cultivo 3D, y se usa DMF combinada con IFNβ o IFNγ como control positivo.

La Figura 12 (A-G) muestra el efecto del HB-48 combinado con IFNβ o IFNγ sobre el número de clones de células tumorales sólidas y leucémicas en condiciones de cultivo 3D. La Figura 12A muestra el número de colonias de células A375 de melanoma maligno humano tratadas con HB-48 combinado con IFNβ o IFNγ en condiciones de cultivo 3D, y la DMF combinada con IFNβ o IFNγ se usa como control positivo. La Figura 12B muestra el número de colonias de células B16 de melanoma maligno murino tratadas con HB-48 combinado con IFNβ o IFNγ en condiciones de cultivo 3D, y la DMF combinada con IFNβ o IFNγ se usa como control positivo. La Figura 12C muestra el número de colonias de células MP-1 de melanoma maligno humano tratadas con HB-48 combinado con IFNβ o IFNγ en condiciones de cultivo 3D, y la DMF combinada con IFNβ o IFNγ se usa como control positivo. La Figura 12D muestra el número de colonias de la línea celular MCF-7 de cáncer de mama humano tratadas con HB-48 combinado con IFNβ o IFNγ en condiciones de cultivo 3D, y la DMF combinada con IFNβ o IFNγ se usa como control positivo. La Figura 12E muestra el número de colonias de la línea celular de leucemia humana HL-60 tratadas con HB-48 combinado con IFNβ o IFNγ en condiciones de cultivo 3D, y la DMF combinada con IFNβ o IPNγ se usa como control positivo. La Figura 12F muestra el número de colonias de la línea celular de leucemia humana K562 tratadas con HB-48 combinado con IFNβ o IFNγ en condiciones de cultivo 3D, y la DMF combinada con IFNβ o IFNy se usa como control positivo. La Figura 12G muestra el número de colonias de células de leucemia humana ALL-1 tratadas con HB-48 combinado con IFNβ o IFNγ en condiciones de cultivo 3D, y la DMF combinada con IFNβ o IFNγ se usa como control positivo.

La Figura 13 muestra el efecto de HB-48 sobre la expresión *in vitro* de citocinas inflamatorias de macrófagos murinos aislados de la médula ósea de ratón.

Descripción detallada

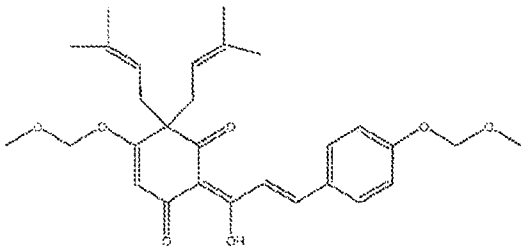
En la presente memoria se presenta un nuevo compuesto de quinochalcona (quinona chalcona), y sus composiciones, para tratar el cáncer o la inflamación.

El compuesto de quinochalcona descrito en la presente memoria puede destruir células tumorales diferenciadas, así como células madre cancerosas. En determinadas realizaciones, el compuesto de quinochalcona descrito en la presente memoria muestra una fuerte actividad antitumoral, solo o en combinación con un IFN. En determinadas realizaciones, la actividad del compuesto de quinochalcona descrito en la presente memoria aumenta cuando se usa con un IFN y/o con otra terapia contra el cáncer. Por consiguiente, el nuevo compuesto de quinochalcona se puede usar solo, o en combinación con un IFN, o en combinación con otra terapia anticancerosa para tratar el cáncer. Las composiciones descritas en la presente memoria, en determinadas realizaciones, pueden inhibir, suprimir, anular o terminar el crecimiento o la viabilidad de una célula cancerosa, por ejemplo, una célula cancerosa diferenciada y/o una célula madre tumoral latente. En determinadas realizaciones, una composición descrita en la presente memoria puede destruir el cáncer al mejorar la respuesta inmunitaria sistémica y tiene las ventajas de una alta seguridad y efectos secundarios tóxicos mínimos. En determinadas realizaciones, un compuesto de quinochalcona puede estimular una respuesta inmunitaria modulando las células inmunitarias, tales como las subpoblaciones de células T (p. ej., las células T CD8+ y CD4+ y las células T reguladoras), los linfocitos naturales, los macrófagos y las células dendríticas, y potenciar los efectos anticancerosos de un IFN.

El compuesto de quinochalcona descrito en la presente memoria también puede suprimir la producción, expresión y/o liberación de citocinas proinflamatorias de los macrófagos. Por consiguiente, el compuesto de quinochalcona descrito en la presente memoria se puede usar solo o en combinación con otro agente antiinflamatorio para tratar la inflamación, las afecciones inflamatorias y/o para reducir la inflamación. También se presentan en la presente memoria composiciones que comprenden un compuesto de quinochalcona para su uso en el tratamiento de la inflamación, las afecciones inflamatorias y/o para reducir la inflamación.

Compuestos de quinochalcona

El compuesto de quinochalcona consiste en la estructura de Fórmula I:



(I).

Por consiguiente, en algunas realizaciones, el compuesto de quinochalcona de estructura I se denomina en la presente memoria HB-48 o 2-[1-hidroxi-3-(4-metoximetoxifenil)aliliden]-5-metoximetoxi-6,6-diprenilciclohex-4-eno-1,3-diona. En algunas realizaciones, un compuesto de quinochalcona comprende o consiste en 2-[1-hidroxi-3-(4-metoximetoxifenil)aliliden]-5-metoximetoxi-6,6-diprenilciclohex-4-eno-1,3-diona.

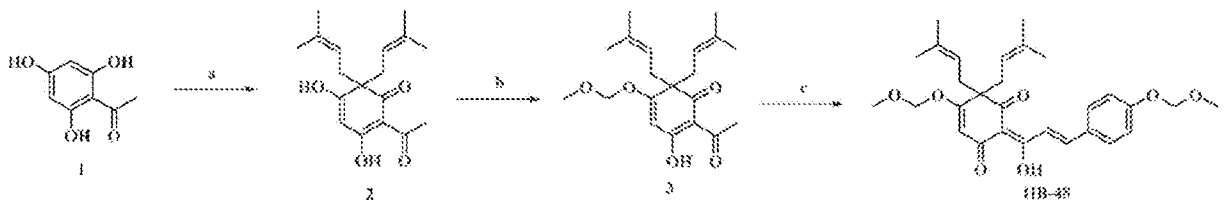
En determinadas realizaciones, un compuesto de quinochalcona, solo o en combinación con un IFN, induce la apoptosis, la necrosis, la autofagia o la muerte de un cáncer, una célula cancerosa, una célula maligna, una célula tumoral, una célula tumoral diferenciada, una célula madre tumoral o una célula madre tumoral latente. En determinadas realizaciones, un compuesto de quinochalcona, solo o en combinación con un IFN, inhibe, suprime, anula o termina el crecimiento, la viabilidad o la metástasis de un cáncer, una célula cancerosa, una célula maligna, una célula tumoral, una célula tumoral diferenciada, una célula madre tumoral o una célula madre tumoral latente. Se puede usar cualquier ensayo adecuado para determinar la capacidad de un compuesto de quinochalcona para inducir apoptosis, necrosis, autofagia o muerte de un cáncer, una célula cancerosa, una célula maligna, una célula tumoral, una célula tumoral diferenciada, una célula madre tumoral o una célula madre tumoral latente. Se puede usar cualquier ensayo adecuado para determinar la capacidad de un compuesto de quinochalcona, en combinación con un IFN, para inducir apoptosis, necrosis, autofagia o muerte de un cáncer, una célula cancerosa, una célula maligna, una célula tumoral, una célula tumoral diferenciada, una célula madre tumoral o una célula madre tumoral latente. Se puede usar cualquier ensayo adecuado para determinar la capacidad de un compuesto de quinochalcona para inhibir, suprimir, anular o terminar el crecimiento, la viabilidad o la metástasis de un cáncer, una célula cancerosa, una célula maligna, una célula tumoral, una célula tumoral diferenciada, una célula madre tumoral o una célula madre tumoral latente. Se puede usar cualquier ensayo adecuado para determinar la capacidad de un compuesto de quinochalcona, en combinación con un IFN, para inhibir, suprimir, anular o terminar el crecimiento, la viabilidad o la metástasis de un cáncer, una célula cancerosa, una célula maligna, una célula tumoral, una célula tumoral diferenciada, una célula madre tumoral o una célula madre tumoral latente. En algunas realizaciones, un compuesto de quinochalcona tiene actividad antiinflamatoria.

Se puede usar cualquier método adecuado para fabricar o sintetizar un compuesto de quinochalcona. El método para fabricar, sintetizar y modificar compuestos pequeños tales como los compuestos de quinochalcona descritos en la presente memoria se describe en "Organic Synthesis", Michael B. Smith, segunda edición, copyright 2002, McGraw-Hill Higher Education,; "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Peter G.M. Wuts, quinta edición, copyright 2014, John Wiley and Sons Inc.; y "The Organic Chemistry of Drug Synthesis", vol. 7, Daniel Lednicer, copyright 2008, John Wiley and Sons Inc. Los métodos para sintetizar compuestos de quinochalcona también se describen en la solicitud de patente china n.º CN210410220017.8.

En algunas realizaciones, un compuesto de quinochalcona de Fórmula I se sintetiza según las siguientes etapas: (1) Síntesis de 2-acetil-3,5-dihidroxi-6,6-diprenilciclohexa-2,4-dienona, (2) Síntesis de 2-acetil-3-hidroxi-5-metoximetil-6,6-diprenilciclohexa-2,4-dienona, (3) Síntesis de quinochalcona con un isopentenilo y metoximetilo (MOMO) y (4) Síntesis de quinochalcona con un isopentenilo eliminando el metoximetilo (MOMO).

A continuación se muestra un ejemplo de un esquema de síntesis para HB-48.

Esquema 1. Síntesis de HB-48



Reactivos y condiciones: (a) bromuro de prenilo, KOH, H_2O; (b) MOMCl, K_2CO_3, acetona, ta, 5h; (c) 4-MOM benzaldehído , 50 % KOH, EtOH

En referencia a la síntesis ilustrativa mostrada anteriormente, las ciclohexenonas se sintetizan primero, seguidas de la metoximetoxilación y la condensación de Claisen-Schmidt, donde finalmente se obtiene el producto objetivo (HB-48). La síntesis comienza con la 2,4,6-trihidroxiacetofenona (1) que se prenila con 2 moles equivalentes de bromuro de prenilo en hidróxido potásico acuoso para generar 2-acetil-3,5-dihidroxi-6,6-diprenilciclohexa-2,4-dienona (2). A continuación, (3) se prepara mediante metoximetoxilación de (2) con éter clorometilmetílico. Finalmente, (3) se mezcla con 4-metoximetoxibenzaldehído en solución acuosa de hidróxido de potasio para generar HB-48.

IFN

En determinadas realizaciones, una composición descrita en la presente memoria comprende un interferón (IFN). Un IFN puede ser cualquier IFN de origen natural o un IFN sintético (p. ej., un IFN recombinante), o una variante biológicamente activa del mismo. En algunas realizaciones un interferón es un IFN de tipo I, un IFN de tipo II o un IFN de tipo III. En algunas realizaciones, un interferón es IFN-α, IFN-β, IFN-ε, IFN-κ IFN-ω. En algunas realizaciones, un IFN es IFN-β. En algunas realizaciones, un IFN es IFN-γ. En determinadas realizaciones, una composición descrita en la presente memoria comprende un IFN y un compuesto de quinochalcona. IFN-β e IFN-γ son citocinas que pertenecen a la familia de proteínas de señalización del interferón, que a menudo se liberan como parte de la respuesta inmune innata a los patógenos. El IFN-γ es el único miembro de la clase de interferones de tipo II. El IFN-β pertenece a la clase de interferones de tipo I, que son importantes para la defensa contra las infecciones virales. Además, los interferones de tipo I suelen participar en la diferenciación celular y en las defensas antitumorales. Tras la secreción, a menudo en respuesta a un patógeno, los interferones de tipo I pueden unirse a un complejo receptor homólogo e inducir la transcripción de genes tales como los que codifican citocinas y quimiocinas inflamatorias. La sobreactivación de la secreción de interferón de tipo I a veces está relacionada con enfermedades autoinmunes. Los ratones con deficiencia de IFN-β a menudo muestran varios fenotipos, incluidos defectos en la maduración de las células B y una mayor susceptibilidad a la infección viral. Algunas enfermedades asociadas con el IFN-β incluyen la esclerosis múltiple recurrente-remitente y la esclerosis múltiple primaria progresiva.

El IFN-β puede ser cualquier IFN-β de mamífero adecuado. En algunas realizaciones, el IFN-β es un IFN-β humano o una variante biológicamente activa del mismo. Los ejemplos no limitantes de IFN-β incluyen IFN-β humano (número de acceso a UniProtKB P01574), IFN-β de ratón (número de acceso a UniProtKB P01575), IFN-β de rata (número de acceso a UniProtKB P70499), IFN-β de gato (número de acceso a UniProtKB Q9N2J0), IFN-β de caballo (número de acceso a UniProtKB P05012), IFN-β de pollo (número de acceso a UniProtKB Q90873), IFN-β bovino (número de acceso a UniProtKB P01578), similares, variantes naturales y artificiales de los mismos y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, una secuencia de aminoácidos del IFN-β, o una secuencia de aminoácidos de una variante del IFN-β comprende una secuencia de aminoácidos de al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica al IFN-β de mamífero nativo o de origen natural descrito en la presente memoria. Por ejemplo, una secuencia de aminoácidos del IFN-β, o una secuencia de aminoácidos de una variante del IFN-β comprende una secuencia de aminoácidos de al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos del IFN-β humano (número de acceso a UniProtKB P01574), IFN-β de ratón (número de acceso a UniProtKB P01575), IFN-β de rata (número de acceso a UniProtKB P70499), IFN-β de gato (número de acceso a UniProtKB Q9N2J0), IFN-β de caballo (número de acceso a UniProtKB P05012), IFN-β de pollo (número de acceso a UniProtKB Q90873) o IFN-β bovino (número de acceso a UniProtKB P01578).

El IFN-γ puede ser cualquier IFN-γ de mamífero adecuado. En algunas realizaciones, el IFN-γ es un IFN-γ humano o una variante biológicamente activa del mismo. Los ejemplos no limitantes de IFN-γ incluyen IFN-γ humano (número de acceso a UniProtKB P01579), IFN-γ de ratón (número de acceso a UniProtKB P01580), IFN-γ de rata (número de acceso a UniProtKB P01581), similares, variantes naturales y artificiales de los mismos y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, una secuencia de aminoácidos del IFN-γ, o una secuencia de aminoácidos de una variante del IFN-γ comprende una secuencia de aminoácidos de al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a un IFN-γ de mamífero nativo o natural descrito en la presente memoria. Por ejemplo, una secuencia de aminoácidos del IFN-γ, o una secuencia de aminoácidos de una variante del IFN-γ comprende una secuencia de aminoácidos de al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos del IFN-γ humano (número de acceso a UniProtKB P01579), IFN-γ de ratón (número de acceso a UniProtKB P01580), IFN-γ de rata (número de acceso a UniProtKB P01581).

En algunas realizaciones, una variante de IFN es una variante biológicamente activa de IFN. Una variante biológicamente activa del IFN es un IFN, o una porción del mismo, y/o una variante del mismo, que retiene al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % de la actividad biológica

de un IFN natural o recombinante (p. ej., un IFN humano, p. ej., IFN-β humano o IFN-γ humano). Un experto en la técnica puede evaluar la actividad biológica de un IFN usando ensayos biológicos de rutina. Una variante biológicamente activa de un IFN puede comprender sustituciones de aminoácidos, deleciones de aminoácidos o inserciones de aminoácidos, en donde la variante de IFN retiene al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % de la actividad biológica del IFN de su progenitor nativo, progenitor natural o progenitor no modificado. Una variante biológicamente activa del IFN puede comprender una porción de otra proteína. En algunas realizaciones, una variante biológicamente activa del IFN es una proteína de fusión de un IFN, o una porción biológicamente activa del mismo, y otra proteína o péptido. Por ejemplo, un IFN, o una porción biológicamente activa del mismo, se puede fusionar con un anticuerpo, una porción de un anticuerpo (p. ej., una región Fc de un anticuerpo) o una porción de otra citocina usando tecnología recombinante.

En determinadas realizaciones, un IFN, o una variante biológicamente activa del mismo, comprende uno o más aminoácidos modificados, análogos de aminoácidos o variantes de aminoácidos. En determinadas realizaciones, un aminoácido modificado incluye uno o más aminoácidos que tienen una cadena lateral, un extremo N o un extremo C que está alterado o derivatizado químicamente. Los ejemplos no limitantes de aminoácidos modificados incluyen aminoácidos modificados por acetilación, acilación, fosforilación, glucosilación, miristoilación, amidación, hidroxilación (p. ej., hidroxilación de ácido aspártico/asparagina), unión de fosfopantetano, metilación, metiltiolación, prenilación, adición de una inteína, ribosilación por ADP, bromación, citrulinación, desaminación, dihidroxilación, formilación, geranilgeranilación, glicación o palmitoilación. Los ejemplos no limitantes de análogos de aminoácidos incluyen D-aminoácidos, β-aminoácidos, ácido α-amino-n-butírico, norvalina, deshidroalanina, norleucina, aloisoleucina, t-leucina, ácido α-amino-n-heptanoico, ácido pipecólico, ácido α,β-diaminopropiónico, ácido α,γ-diaminobutírico, omitina, alotreonina, homocisteína, homoserina, β-alanina, ácido β-amino-n-butírico, ácido β-aminoisobutírico, ácido γ-aminobutírico, ácido α-aminoisobutírico, isovalina, sarcosina, N-etilglicina, N-propilglicina, N-isopropilglicina, N-metilalanina, N-etilalanina, N-metil β-alanina, N-etil β-alanina, isoserina y ácido α-hidroxi-γ-aminobutírico. Un IFN o una variante biológicamente activa del mismo puede incluir uno o más D-aminoácidos sustituidos por L-aminoácidos. En determinadas realizaciones, un IFN o una variante biológicamente activa del mismo comprende uno o más análogos de aminoácidos y/o aminoácidos no naturales. En algunas realizaciones, un IFN o una variante biológicamente activa del mismo comprende uno o más aminoácidos en masa, o aminoácidos aromáticos en masa, cuyos ejemplos no limitantes incluyen Dip (3,3-difenilalanina), Bip (bifenilalanina), Ath (9-antracenilalanina), Nal (1-naftilalanina), Dap (ácido 2,3-diaminopropiónico) y Dab (2,4-diaminobutanoico). En determinadas realizaciones, se introducen uno o más aminoácidos modificados, análogos de aminoácidos, variantes de aminoácidos, D-aminoácidos, aminoácidos en masa o aminoácidos sintéticos en un IFN o una variante biológicamente activa del mismo, para aumentar la estabilidad *in vivo* o la semivida del IFN, o variante del mismo.

En algunas realizaciones, un IFN o una variante biológicamente activa del mismo se deriva, produce, obtiene, aísla y/o purifica a partir de una especie adecuada. En algunas realizaciones, un IFN o una variante biológicamente activa del mismo se deriva, produce, obtiene, aísla y/o purifica a partir de un mamífero adecuado, cuyos ejemplos no limitantes incluyen un primate, un ser humano, un conejo, una cabra, un caballo, una vaca, una rata, un ratón y una llama, por ejemplo. En determinadas realizaciones, un IFN o una variante biológicamente activa del mismo es una proteína recombinante. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, un IFN o una variante biológicamente activa del mismo se expresa, aísla y/o purifica a partir de un sistema de expresión adecuado, cuyos ejemplos no limitantes incluyen un sistema de expresión adecuado de bacterias, fagos, insectos, virus, plantas, aves, peces o mamíferos. Por ejemplo, un ácido nucleico que codifica un IFN o una variante biológicamente activa del mismo puede introducirse en una línea celular de mamífero adecuada que expresa y secreta el IFN o la variante biológicamente activa del mismo, en los medios de cultivo celular. En determinadas realizaciones, un IFN o una variante biológicamente activa del mismo se deriva, produce, obtiene, aísla y/o purifica de un ave (p. ej., de un huevo de gallina o un huevo de ave). En algunas realizaciones, un IFN o una variante biológicamente activa del mismo se deriva, produce, obtiene, aísla y/o purifica a partir de una planta (p. ej., mediante una planta modificada genéticamente). En algunas realizaciones, un IFN o una variante biológicamente activa del mismo se produce, obtiene, aísla o purifica a partir de una célula procariota o eucariota (p. ej., producida por una bacteria modificada genéticamente). En algunas realizaciones, un IFN o una variante biológicamente activa del mismo se produce, obtiene, aísla o purifica a partir de un virus adecuado (p. ej., producido por un virus modificado genéticamente).

Los ácidos nucleicos, o porciones de los mismos, que codifican un IFN o una variante biológicamente activa del mismo, pueden clonarse, subclonarse, reordenarse o modificarse para su expresión recombinante mediante un procedimiento de clonación adecuado y, posteriormente, expresarse usando un sistema de expresión adecuado mediante un método conocido por los expertos en la técnica (p. ej., véase Maniatis y col. (1982) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrook y col. (1989), Molecular Cloning: A Laboratory Manual, segunda edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrook y col. (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., EE: UU.; Ausubel y col., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1987, incluidos sus suplementos 1 a 120 y actualizaciones anuales); y Methods in molecular biology, editado por Benny K. C. Lo, Springer Science & Business Media, (2004)).

El término "identidad porcentual" o "porcentaje de identidad" se refiere a la identidad de secuencia entre dos secuencias de aminoácidos. La identidad puede determinarse comparando una posición en cada secuencia que puede alinearse con fines de comparación. Cuando una posición equivalente en las secuencias comparadas está ocupada

por el mismo aminoácido, entonces las moléculas son idénticas en esa posición. Cuando el sitio equivalente está ocupado por el mismo residuo de aminoácido o uno similar (p. ej., de naturaleza estérica y/o electrónica similar), entonces las moléculas pueden denominarse homólogas (similares) en esa posición. La expresión como porcentaje de homología, similitud o identidad se refiere a una función del número de aminoácidos idénticos o similares en las posiciones compartidas por las secuencias comparadas. La expresión como porcentaje de homología, similitud o identidad se refiere a una función del número de aminoácidos idénticos o similares en las posiciones compartidas por las secuencias comparadas. Se pueden usar varios algoritmos y/o programas de alineación, incluidos FASTA, BLAST o ENTREZ. FASTA y BLAST están disponibles como parte del paquete de análisis de secuencias GCG (Universidad de Wisconsin, Madison, Wisconsin) y se pueden usar, p. ej., con la configuración predeterminada. ENTREZ está disponible a través del Centro Nacional de Información Biotecnológica, la Biblioteca Nacional de Medicina, los Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, Maryland, EE. UU.. En una realización, el programa GCG puede determinar el porcentaje de identidad de dos secuencias con un peso de espacio de 1, p. ej., cada espacio de aminoácidos se pondera como si se tratara de un único desajuste de aminoácidos o nucleótidos entre las dos secuencias.

Otras técnicas de alineación se describen en Methods in Enzymology, vol. 266: Computer Methods for Macromolecular Sequence Analysis (1996), ed. Doolittle, Academic Press, Inc., una división de Harcourt Brace & Co., San Diego, California, EE. UU. En algunas realizaciones, se utiliza un programa de alineación que permite huecos en la secuencia para alinear las secuencias. El Smith-Waterman es un tipo de algoritmo que permite huecos en las alineaciones de secuencias. Véase Meth. Mol. Biol. 70:173-187 (1997). Además, el programa GAP que usa el método de alineación de Needleman y Wunsch se puede utilizar para alinear secuencias.

Identificadores distinguibles

En algunas realizaciones, un compuesto de quinochalcona, IFN o una variante del mismo, se conjuga con uno o más identificadores distinguibles. Por consiguiente, en algunas realizaciones, un compuesto de quinochalcona comprende uno o más identificadores distinguibles. Cualquier identificador distinguible adecuado puede conjugarse con un compuesto de quinochalcona. En algunas realizaciones, un compuesto de quinochalcona se conjuga con un identificador distinguible para determinar las propiedades farmacocinéticas *in vivo* y/o la biodisponibilidad de un compuesto de quinochalcona. En determinadas realizaciones, un identificador distinguible puede asociarse directa o indirectamente con (p. ej., unirse a) un compuesto de quinochalcona. Por ejemplo, un identificador distinguible puede estar unido covalentemente o no covalentemente a un compuesto de quinochalcona. En algunas realizaciones, un identificador distinguible se asocia de forma reversible con un compuesto de quinochalcona. En determinadas realizaciones, un identificador distinguible que esté asociado de manera reversible con un compuesto de quinochalcona puede eliminarse de un compuesto de quinochalcona usando un método adecuado (p. ej., aumentando la concentración de sal, desnaturalizando, lavando, añadiendo un disolvente adecuado y/o calentando).

En algunas realizaciones, un identificador distinguible es un marcador detectable cuyos ejemplos no limitantes incluyen un marcador radioactivo (p. ej., un isótopo), un marcador metálico, un marcador fluorescente, un cromóforo, un marcador quimioluminiscente, un marcador electroquimioluminiscente (p. ej., Origen™), un marcador fosforescente, un extintor (p. ej., un extintor de fluoróforo), un par de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (Fluorescence Resonance Energy Transfer - FRET) (p. ej., donante y aceptor), un colorante, una proteína (p. ej., una enzima); p. ej., fosfatasa alcalina y peroxidasa de rábano picante), un anticuerpo o parte del mismo (p. ej., una porción Fc), un antígeno o parte del mismo (p. ej., para la detección con un anticuerpo adecuado), un conector, un miembro de un par de unión (p. ej., biotina-avidina, anticuerpo-antígeno y similares), un sustrato enzimático, una molécula pequeña (p. ej., biotina, avidina), una etiqueta de masa, puntos cuánticos, nanopartículas, similares o combinaciones de los mismos. Se puede usar cualquier fluoróforo adecuado como marcador detectable. Un marcador detectable puede detectarse y/o cuantificarse mediante una variedad de técnicas adecuadas, lo que permite el seguimiento, la detección y la cuantificación de un compuesto de quinochalcona. Por consiguiente, en algunas realizaciones, una composición descrita en la presente memoria comprende un compuesto de quinochalcona que comprende un identificador distinguible.

Sujetos

El término "sujeto" se refiere a animales, típicamente animales mamíferos. En algunas realizaciones, un sujeto es un mamífero. Cualquier mamífero adecuado puede tratarse mediante un método descrito en la presente memoria. Los ejemplos no limitantes de mamíferos incluyen seres humanos, primates no humanos (p. ej., simios, gibones, chimpancés, orangutanes, monos, macacos y similares), animales domésticos (p. ej., perros y gatos), animales de granja (p. ej., caballos, vacas, cabras, ovejas y cerdos) y animales de experimentación (p. ej., ratones, ratas, conejos y cobayas). En algunas realizaciones, un sujeto es un primate. En algunas realizaciones, un sujeto es un primate no humano. En algunas realizaciones, un sujeto es un ser humano. Un mamífero puede tener cualquier edad o estar en cualquier etapa de desarrollo (p. ej., un adulto, un adolescente, un niño, un bebé o un mamífero en el útero). Un mamífero puede ser macho o hembra. En determinadas realizaciones, un mamífero puede ser un modelo de enfermedad animal, por ejemplo, modelos animales utilizados para el estudio del cáncer o la inflamación.

En determinadas realizaciones, un sujeto tiene o se sospecha que tiene un cáncer. En determinadas realizaciones, un sujeto corre el riesgo de desarrollar un cáncer. Los sujetos en riesgo de desarrollar un cáncer pueden ser sujetos de

grupos de alto riesgo que pueden ser identificados por un profesional médico. Los ejemplos no limitantes de sujetos con riesgo de cáncer incluyen fumadores crónicos, individuos con sobrepeso, sujetos humanos mayores de 60 años, sujetos con antecedentes familiares de cáncer, sujetos que tienen ciertas mutaciones genéticas que están asociadas con ciertos tipos de cáncer, sujetos infectados o previamente infectados con ciertos virus asociados con el desarrollo de ciertos cánceres, sujetos expuestos a carcinógenos conocidos, sujetos expuestos a radiación excesiva (p. ej., radiación UV, radiación alfa, beta o gamma), sujetos que tienen inflamación crónica, similares o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un sujeto o mamífero está "en riesgo" de metástasis del cáncer. Se sabe que ciertos cánceres son metastásicos o tienen una alta probabilidad de metástasis dependiendo del tipo, estadio, tejido u origen del cáncer, y/o de la edad, el sexo o el estado de salud de un sujeto. La enfermedad metastásica típicamente se produce cuando los pacientes presentan una recaída después del tratamiento estándar. Un profesional médico (p. ej., un médico o un oncólogo) puede identificar fácilmente a un sujeto en riesgo.

En determinadas realizaciones, un sujeto tiene o se sospecha que tiene inflamación o una afección inflamatoria.

Métodos de tratamiento

Un compuesto de quinochalcona descrito en la presente memoria puede usarse para tratar la inflamación y/o el cáncer. En algunas realizaciones, un método descrito en la presente memoria comprende un método para tratar la inflamación en un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, una inflamación o una afección inflamatoria. En determinadas realizaciones, un método para tratar la inflamación comprende bloquear, inhibir, mejorar, anular o suprimir la inflamación (p. ej., la inflamación en un sujeto). En determinadas realizaciones, un método para tratar la inflamación comprende inhibir, reducir la gravedad, retrasar la aparición, suprimir, mejorar o anular uno o más síntomas asociados con la inflamación. En determinadas realizaciones, un método para tratar la inflamación comprende prolongar o mantener la vida, o mejorar la calidad de vida de un sujeto que tiene inflamación, en comparación con la duración o la calidad de vida que tendría el sujeto en ausencia de un tratamiento para la inflamación descrito en la presente memoria.

En algunas realizaciones, un método para tratar la inflamación en un sujeto comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona al sujeto. En algunas realizaciones, un método para tratar la inflamación en un sujeto comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, un método para tratar la inflamación en un sujeto comprende (a) proporcionar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una inflamación o una afección inflamatoria, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona. En determinadas realizaciones, un método para tratar la inflamación en un sujeto comprende (a) proporcionar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una inflamación o una afección inflamatoria, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona, solo o en combinación con un agente inflamatorio, cuyos ejemplos no limitantes incluyen un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug - AINE), un analgésico (p. ej., un analgésico no narcótico o un narcótico opioide), un corticosteroide, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), por ejemplo metotrexato, hidroxicloroquina, leflunomida, sulfasalazina, inhibidores de JAK y similares, y productos biológicos.

En algunas realizaciones, un método descrito en la presente memoria comprende un método para tratar un cáncer en un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un cáncer. En determinadas realizaciones, un método para tratar un cáncer comprende bloquear, inhibir, mejorar, anular o suprimir el crecimiento, la metástasis o la viabilidad de un cáncer (p. ej., células cancerosas, p. ej., un tumor). En algunas realizaciones, un método para tratar un cáncer comprende un método para inhibir, bloquear, mejorar, reducir o suprimir el crecimiento o la viabilidad de un cáncer en un sujeto. En algunas realizaciones, un método para tratar un cáncer comprende inhibir, bloquear, mejorar, reducir o suprimir la metástasis de un cáncer en un sujeto. En determinadas realizaciones, un método para tratar un cáncer en un sujeto comprende un intento de inhibir, bloquear, mejorar, reducir o suprimir el crecimiento, la viabilidad o la metástasis de un cáncer en un sujeto, con una expectativa razonable de éxito. En determinadas realizaciones, un método para tratar un cáncer comprende inducir la necrosis, la muerte o la apoptosis de una o más células cancerosas en un sujeto. En determinadas realizaciones, un método para tratar un cáncer comprende inhibir, reducir la gravedad, retrasar la aparición, suprimir, mejorar o anular uno o más síntomas asociados con un cáncer. En determinadas realizaciones, un método para tratar un cáncer comprende prolongar o mantener la vida, o mejorar la calidad de vida de un sujeto que tiene un cáncer, en comparación con la duración o la calidad de vida que tendría el sujeto en ausencia de un tratamiento contra el cáncer.

En algunas realizaciones, un método para tratar a un sujeto comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona y/o una cantidad terapéuticamente eficaz de un IFN, o una variante biológicamente activa del mismo. En algunos casos, un cáncer en un sujeto puede volverse resistente a una terapia contra el cáncer, cuyos ejemplos no limitantes incluyen el tratamiento con IFN-β, el tratamiento con IFN-γ, la disección quirúrgica de un cáncer, el tratamiento con un agente quimioterapéutico, el tratamiento con inmunoterapia, el tratamiento con una vacuna contra el cáncer, el tratamiento con radiación, similares y combinaciones de los mismos. Por lo tanto, en algunas realizaciones, se puede administrar un compuesto de quinochalcona para complementar y/o mejorar la actividad de un IFN u otra terapia contra el cáncer. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, un método para tratar a un sujeto comprende (a) proporcionar a un sujeto en tratamiento, o tratado previamente con, una terapia contra el cáncer, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto de quinochalcona, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un IFN, o una variante biológicamente activa del mismo. En determinadas realizaciones, un método para tratar a un sujeto comprende (a) proporcionar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un cáncer, en donde el sujeto es resistente o no responde al tratamiento con una terapia contra el cáncer, y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un IFN, o una variante biológicamente activa del mismo. En algunas realizaciones, un método para tratar a un sujeto comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de quinochalcona descrito en la presente memoria y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros ingredientes farmacéuticos activos (Active Pharmaceutical Ingredients - API).

En algunas realizaciones, un compuesto de quinochalcona, o una composición que comprende un compuesto de quinochalcona como único ingrediente farmacéutico activo (API), se administra a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un cáncer. En algunas realizaciones, un compuesto de quinochalcona y un IFN, o una variante biológicamente activa del mismo, se administran a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un cáncer. En determinadas realizaciones, un compuesto de quinochalcona y un IFN, o una variante biológicamente activa del mismo, se administran a un sujeto sustancialmente al mismo tiempo. En algunas realizaciones, un compuesto de quinochalcona y un IFN, o una variante biológicamente activa del mismo, se administran a un sujeto en momentos diferentes. En determinadas realizaciones, un compuesto de quinochalcona y un IFN, o una variante biológicamente activa del mismo, se administran con un intervalo de 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos o 120 minutos entre sí. En determinadas realizaciones, un compuesto de quinochalcona y un IFN, o una variante biológicamente activa del mismo, se administran con un intervalo de 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas o 24 horas entre sí. En determinadas realizaciones, un compuesto de quinochalcona y un IFN, o una variante biológicamente activa del mismo, se administran en con intervalo de 1 a 3 días entre sí, o en un intervalo de 1, 2 o 3 días entre sí.

En determinadas realizaciones, un método para tratar un cáncer en un sujeto comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona y/o una cantidad terapéuticamente eficaz de un IFN, o una variante biológicamente activa del mismo, a un sujeto que lo necesite, en combinación con otra terapia contra el cáncer, cuyos ejemplos no limitantes incluyen un agente activador de las células T, un adyuvante, una vacuna contra el cáncer, un tratamiento de radiación, una inmunoterapia (p. ej., anti-HER2 o anti-CD20), una quimioterapia, y similares o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un agente activador de células T es un anticuerpo que se une a CD3, OX40, GITR, CD137 (41BB), CD27, HVEM, LAG-3, TIM3, VISTA o BTLA.

Se puede usar cualquier agente quimioterapéutico adecuado para un método descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, un agente quimioterapéutico comprende o consiste en un agente alquilante, una antraciclina, disruptores del citoesqueleto, epotilonas (p. ej., epotilona), inhibidores de la histona desacetilasa (p. ej., vorinostat, romidepsina), inhibidores de la topoisomerasa I (p. ej., irinotecán, topotecán), inhibidores de la topoisomerasa II (p. ej., etopósido, tenipósido, taflupósido), inhibidores de quinasa, antibióticos peptídicos (p. ej., bleomicina, actinomicina), agentes a base de platino (p. ej., carboplatino, cisplatino, oxaliplatino), compuestos dirigidos a la enzima reparadora del ADN poli-ADP ribosa polimerasa-1, inhibidores de la Parp, retinoides (p. ej., tretinoína, alitretinoína, bexaroteno), alcaloides y compuestos de la vinca (p. ej., vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina), antimetabolitos, extractos vegetales, alcaloides vegetales, nitrosourea, hormonas, análogos de nucleósidos o nucleótidos y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, un agente quimioterapéutico comprende un agente antineoplásico alquilante (p. ej., un agente antineoplásico alquilante). Un agente antineoplásico alquilante es una clase de agente quimioterapéutico que actúa, en parte, uniendo un grupo alquilo (p. ej., CnH2n+1) al ADN, un proceso conocido como alquilación. Algunos agentes antineoplásicos alquilantes se administran como un profármaco que se convierte *in vivo* en un agente alquilante activo. Un agente antineoplásico alquilante alquila con frecuencia una base guanina del ADN. Los agentes antineoplásicos alquilantes son más eficaces en las células en proliferación (p. ej., las células cancerosas) que, en general, proliferan más rápido y con menos corrección de errores que las células sanas. Los ejemplos no limitantes de agentes antineoplásicos alquilantes incluyen altretamina (hexametilmelamina, HEXALEN®), busulfán, carmustina (BCNU), clorambucilo, ciclofosfamida, dacarbazina (DTIC), fotemustina, ifosfamida, lomustina (CCNU), mecloretamina, melfalán, procarbazina, semustina (MeCCNU), estreptozotocina, temozolomida, tiotepa (trietilentiofosforamida), carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, alquilantes monofuncionales, nitrosoureas, temozolomida, similares o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, un agente quimioterapéutico comprende un agente intercalante de ADN que a menudo es un agente que se enlaza o se une al ADN o ARN. Los ejemplos no limitantes de un agente intercalante de ADN incluyen acroleína, antraciclina, fosforamida, actinomicina D, bleomicina, idarrubicina, daunorrubicina, doxorrubicina, elsamicina A, epirubicina, etidio, m-AMSA, mitoxantrona, doxorrubicina (Adriamicina, Doxil, Myocet, hidroxidaunorrubicina) hidroxidaunomicina), epirubicina, idarrubicina, valrubicina, TAS-103, MLN944 (XR5944), obatoclax, mecloretamina, metotrexato, 6-mercaptopurina, tioguanina, 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina, 5-azacitidina (5-AZC) y compuestos relacionados con la 5-azacitidina, mitramicina, mitomicina C, hidroxiurea, carboplatino, oxiplatino, mitotano, un taxano, vinblastina, vincristina, dibromomanitol, gemcitabina, pemetrexed, similares o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, un agente quimioterapéutico comprende un disruptor citoesquelético. Los ejemplos no limitantes de disruptores citoesqueléticos (p. ej., taxanos) incluyen paclitaxel, taxol y docetaxel.

En algunas realizaciones, un agente quimioterapéutico comprende un inhibidor de quinasas. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de quinasas incluyen bortezomib, erlotinib, gefitinib, imatinib, vemurafenib, vismodegib, similares, análogos y compuestos de los mismos.

En algunas realizaciones, un agente quimioterapéutico comprende uno o más análogos de nucleótidos. Los ejemplos no limitantes de análogos de nucleótidos incluyen azacitidina, azatioprina, capecitabina, citarabina, doxifluridina, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexato, tioguanina (anteriormente tioguanina), similares, análogos y compuestos de los mismos.

En algunas realizaciones, un agente quimioterapéutico comprende una o más moléculas que se dirigen a la enzima reparadora del ADN poli-ADP ribosa polimerasa-1 (PARP) e inhiben la reparación del ADN. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de la PARP son olaparib, rucaparib, niraparib, veliparib, talazoparib y similares, análogos y compuestos de los mismos.

Cánceres y metástasis

En algunas realizaciones, un método o composición (p. ej., una composición farmacéutica) descrito en la presente memoria se usa para tratar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un cáncer. En algunas realizaciones, un compuesto de quinochalcona, solo o en combinación con un IFN, se usa para tratar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un cáncer. En algunas realizaciones, un cáncer es una neoplasia, un tumor o un trastorno neoplásico. En determinadas realizaciones, un cáncer es un cáncer maligno. Un cáncer puede ser metastásico o no metastásico. Los ejemplos no limitantes de un cáncer que se puede tratar mediante un método de la presente memoria incluyen un carcinoma, sarcoma, neuroneoplasia, linfoma, mieloma, leucemia, melanoma, mesotelioma, tumores de tejidos sólidos o blandos y cánceres secundarios (p. ej., derivados de un sitio primario). Los ejemplos no limitantes de un carcinoma incluyen carcinomas del sistema respiratorio, carcinomas del sistema gastrointestinal, carcinomas del sistema genitourinario, carcinomas testiculares, carcinomas prostáticos, carcinomas del sistema endocrino, carcinoma de células basales de la piel, carcinoma de origen primario desconocido, colangiocarcinoma, carcinoma ductal d *in situ* (Ductal Carcinoma In Situ - DCIS), carcinoma de células de Merkel, carcinoma de pulmón, carcinoma de timoma y tímico, carcinoma de tracto medio, carcinoma de células pequeñas de pulmón, carcinoma de tiroides, carcinoma hepatocelular de hígado, carcinoma de células escamosas, carcinoma escamoso de cabeza y cuello, carcinoma de mama, carcinoma epitelial, carcinoma de corteza suprarrenal, carcinoma epitelial de la superficie ovárica y similares, incluyendo además los carcinomas de útero, cuello uterino, colon, páncreas, riñón, esófago, estómago y ovario. Los ejemplos no limitantes de un sarcoma incluyen sarcoma de Ewing, linfosarcoma, liposarcoma, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma de Kaposi, rabdomiosarcoma, sarcoma uterino, condrosarcoma, leiomiosarcoma, fibrosarcoma y similares. Los ejemplos no limitantes de una neuroneoplasia incluyen glioma, glioblastoma, meningioma, neuroblastoma, retinoblastoma, astrocitoma, oligodendrocitoma y similares. Los ejemplos no limitantes de linfomas, mielomas y leucemias incluyen leucemia linfoblástica aguda y crónica, leucemia mieloblástica, mieloma múltiple, leucemias agudas poco diferenciadas (p. ej., la leucemia eritroblástica y la leucemia megacarioblástica aguda), leucemia promieloide aguda (LPMA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), que incluye LLA de linaje B y LLA de linaje T, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia prolinfocítica (LPL), leucemia de células pilosas (LCP), macroglobulinemia de Waldenstrom (MW), linfoma no hodgkiniano y variantes, linfomas de células T periféricas, leucemia/linfoma de células T en adultos (LTA), linfoma cutáneo de células T (LCCT), leucemia linfocítica granular grande (LLG), enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Reed-Sternberg. Los ejemplos no limitantes de tumores de tejidos blandos o sólidos incluyen tumores viscerales, seminomas, hepatomas y otros tumores de mama, hígado, pulmón, páncreas, útero, ovario, testículo, cabeza, cuello, ojo, cerebro, boca, faringe, cuerdas vocales, oído, nariz, esófago, estómago, intestino, colon, suprarrenal, riñón, hueso, vejiga, uretra, carcinomas, pulmón, músculo, piel, pies, manos y tejido blando.

Inflamación

En la presente memoria se describen métodos y usos para tratar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene inflamación o una afección inflamatoria. Una afección inflamatoria puede ser una afección proinflamatoria o un trastorno autoinmunitario. Los ejemplos no limitantes de un trastorno autoinmunitario o afección proinflamatoria incluyen polimiositis, síndrome de vasculitis, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, recaída, policondritis, hemofilia A adquirida, enfermedad de Still, enfermedad de Still de inicio en la edad adulta, amiloidosis amiloide A, polimialgia reumática, espondiloartritis, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad de injerto contra huésped, miocarditis autoinmune, hipersensibilidad por contacto (dermatitis de contacto), enfermedad por reflujo gastroesofágico, eritrodermia, enfermedad de Behcet, esclerosis lateral amiotrófica, trasplante, neuromielitis óptica, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide maligna, artritis reumatoide resistente a los fármacos, neuromielitis óptica, enfermedad de Kawasaki, artritis idiopática juvenil poliarticular o sistémica, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Castleman, asma, asma alérgica, encefalomielitis alérgica, artritis, artritis crónica progresiva, artritis reactiva, artritis psoriásica, artritis enterofática, artritis deformante,

enfermedades reumáticas, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, hipersensibilidad (incluida tanto la hipersensibilidad de las vías respiratorias como la dérmica), alergias, lupus eritematoso sistémico (LES), lupus eritematoso cutáneo, eritema nodoso leproso, síndrome de Sjögren, trastornos musculares inflamatorios, policondritis, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, síndrome de Steven-Johnson, hepatitis crónica activa, miastenia grave, esprúe idiopático, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, oftalmopatía endocrina, esclerodermia, enfermedad de Graves, sarcoidosis, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, vaginitis, proctitis, diabetes mellitus insulinodependiente, diabetes mellitus insulinorresistente, diabetes juvenil (diabetes mellitus tipo I), trastornos hematológicos autoinmunes, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos pura, trombocitopenia idiopática (ITP), uveítis autoinmune, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico), síndrome nefrótico idiopático o nefropatía con cambios mínimos, enfermedad inflamatoria de la piel, inflamación de la córnea, miositis, aflojamiento de los implantes óseos, trastorno metabólico, aterosclerosis, dislipidemia, pérdida de masa ósea, artrosis, osteoporosis, enfermedad periodontal de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, bronquitis, neumoconiosis, enfisema pulmonar, reacciones inflamatorias agudas e hiperagudas, infecciones agudas, choque séptico, choque endotóxico, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, meningitis, neumonía, síndrome de caquexia y emaciación, accidente cerebrovascular, queratitis estromal herpética, enfermedad del ojo seco, iritis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome del hombre rígido, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune, encefalomielitis, fiebre reumática aguda, oftalmia simpática, síndrome de Goodpasture, vasculitis necrosante sistémica, síndrome antifosfolípido, enfermedad de Addison, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, dermatitis herpetiforme, dermatitis atópica, dermatitis eccematosa, úlcera aftosa, liquen plano, alopecia autoinmune, vitíligo, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, anemia perniciosa, pérdida auditiva neurosensorial, pérdida auditiva neurosensorial progresiva bilateral idiopática, síndrome poliglandular autoinmunitario tipo I o tipo II, infertilidad inmunitaria e infertilidad inmunomediada.

En algunas realizaciones, la inflamación se asocia con dolor y/o hinchazón. Por consiguiente, se puede usar un compuesto de quinochalcona para tratar el dolor y/o la hinchazón.

Composiciones, administración y dosificación

En algunas realizaciones, una composición comprende un compuesto de quinochalcona. En algunas realizaciones, una composición comprende un compuesto de quinochalcona y un IFN. En determinadas realizaciones, una composición descrita en la presente memoria es una composición farmacéutica adecuada para la administración a un ser humano. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica comprende uno o más excipientes y/o portadores farmacéuticos adecuados.

Se puede formular una composición farmacéutica para una vía de administración adecuada. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica se formula para administración subcutánea (s.c.), intradérmica, intramuscular, intraperitoneal y/o intravenosa (i.v.). En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica puede contener materiales de formulación para modificar, mantener o conservar, por ejemplo, el pH, la osmolaridad, la viscosidad, la claridad, el color, la isotonicidad, el olor, la esterilidad, la estabilidad, la velocidad de disolución o liberación, la adsorción o la penetración de la composición. En determinadas realizaciones, los materiales de formulación adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, aminoácidos (tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina); antimicrobianos; antioxidantes (tales como el ácido ascórbico, el sulfito de sodio o el hidrogenosulfito de sodio); tampones (tales como borato, bicarbonato, Tris-HCl, citratos, fosfatos (p. ej., solución salina tamponada con fosfato) o ácidos orgánicos adecuados); agentes de carga (tales como manitol o glicina); agentes quelantes (tales como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)); agentes formadores de complejos (tales como cafeína, polivinilpirrolidona, beta-ciclodextrina o hidroxipropil-beta-ciclodextrina); proteínas (tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas); agentes colorantes, aromatizantes y diluyentes; agentes emulsionantes; polímeros hidrófilos (tales como la polivinilpirrolidona); polipéptidos de bajo peso molecular; contraiones formadores de sal (tales como el sodio); disolventes (tales como glicerina, propilenglicol o polietilenglicol); diluyentes; excipientes y/o adyuvantes farmacéuticos. En determinadas realizaciones, una composición o composición farmacéutica comprende un material de formulación, diluyente, excipiente o aditivo adecuado descrito en "Remington: The Science And Practice Of Pharmacy" Mack Publishing Co., Easton, PA, 19ª edición, (1995) (en adelante, "Remington '95"), o "Remington: The Science And Practice Of Pharmacy", Pharmaceutical Press, Easton, PA, 22ª edición, (2013) (en adelante, "Remington 2013"). En determinadas realizaciones, una composición o composición farmacéutica descrita en la presente memoria se prepara mediante un proceso descrito en Remington '95 y/o Remington 2013.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica comprende un excipiente adecuado, cuyos ejemplos no limitantes incluyen aditivos, sales, antiadherentes (p. ej., estearato de magnesio), un aglutinante, cargas, monosacáridos, disacáridos, otros carbohidratos (p. ej., glucosa, manosa o dextrina), alcoholes de azúcar (p. ej., manitol o sorbitol), recubrimientos (p. ej., celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), celulosa microcristalina, polímeros sintéticos, goma laca, gelatina, proteína de maíz (zeína, entéricos u otros polisacáridos), almidón (p. ej., almidón de patata, maíz o trigo), sílice, colorantes, desintegrantes, saborizantes, lubricantes, conservantes, sorbentes, edulcorantes, vehículos, agentes de suspensión, tensioactivos y/o agentes humectantes (tales como plurónicos, PEG, ésteres de sorbitán, polisorbatos, tales como polisorbato 20, polisorbato 80, tritón, trometamina, lecitina, colesterol,

tiloxapal), agentes que mejoran la estabilidad (tales como sacarosa o sorbitol) y agentes potenciadores de la tonicidad (tales como haluros de metales alcalinos, cloruro de sodio o potasio, manitol, sorbitol) y/o cualquier excipiente descrito en Remington '95 o Remington 2013. El término "aglutinante", como se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto o ingrediente que ayuda a mantener una mezcla farmacéutica combinada. Los aglutinantes adecuados para preparar formulaciones farmacéuticas que se usan a menudo en la preparación de comprimidos, cápsulas, gránulos, aerosoles, polvos y supositorios farmacéuticos, por ejemplo, son conocidos por los expertos en la técnica.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica comprende un aditivo y/o portador farmacéuticamente aceptable adecuado. Los ejemplos no limitantes de aditivos adecuados incluyen un regulador de pH adecuado, un agente calmante, un tampón, un agente reductor que contiene azufre, un antioxidante y similares. Los ejemplos no limitantes de un agente reductor que contiene azufre incluyen aquellos que tienen un grupo sulfhidrilo (p. ej., un tiol) tal como N-acetilcisteína, N-acetilhomocisteína, ácido tióctico, tiodiglicol, tioetanolamina, tioglicerol, tiosorbitol, ácido tioglicólico y una sal del mismo, tiosulfato de sodio, glutatión y un ácido tioalcanoico C1-C7. Los ejemplos no limitantes de un antioxidante incluyen ácido eritórbico, dibutilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, alfa-tocoferol, acetato de tocoferol, ácido L-ascórbico y una sal del mismo, palmitato de L-ascorbilo, estearato de L-ascorbilo, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, galato de triamilo y galato de propilo, así como agentes quelantes tales como etilendiaminotetraacetato de disodio (EDTA), pirofosfato de sodio y metafosfato de sodio. Además, los diluyentes, aditivos y excipientes pueden comprender otros ingredientes de uso común, por ejemplo, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, fosfato de sodio, fosfato de potasio y bicarbonato de sodio, así como sales orgánicas tales como citrato de sodio, citrato de potasio y acetato de sodio.

Las composiciones farmacéuticas utilizadas en la presente memoria pueden ser estables durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo, del orden de meses o años. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica comprende uno o más conservantes adecuados. Los ejemplos no limitantes de conservantes incluyen cloruro de benzalconio, ácido benzoico, ácido salicílico, timerosal, alcohol fenetílico, metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, ácido sórbico, peróxido de hidrógeno, similares y/o combinaciones de los mismos. Un conservante puede comprender un compuesto de amonio cuaternario, tal como cloruro de benzalconio, cloruro de benzoxonio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de sepazonio, cloruro de cetilpiridinio o bromuro de domifeno (BRADOSOL®). Un conservante puede comprender una sal de alquilmercurio del ácido tiosalicílico, tal como timerosal, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico o borato fenilmercúrico. Un conservante puede comprender un parabeno, tal como metilparabeno o propilparabeno. Un conservante puede comprender un alcohol, tal como clorobutanol, alcohol bencílico o alcohol feniletílico. Un conservante puede comprender un compuesto de biguanida, tal como clorohexidina o biguanida de polihexametileno. Un conservante puede comprender perborato de sodio, imidazolidinilurea y/o ácido sórbico. Un conservante puede comprender complejos de oxicloro estabilizados, tales como los conocidos y disponibles comercialmente con el nombre comercial PURITE®. Un conservante puede comprender resinas de condensación de poliglicol-poliamina, tales como las conocidas y disponibles comercialmente con el nombre comercial POLYQUART® de Henkel KGaA. Un conservante puede comprender peróxido de hidrógeno estabilizado. Un conservante puede ser cloruro de benzalconio. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica está libre de conservantes.

En algunas realizaciones, una composición o composición farmacéutica está sustancialmente libre de contaminantes (p. ej., células sanguíneas, plaquetas, polipéptidos, minerales, compuestos o productos químicos transmitidos por la sangre, virus, bacterias, otros patógenos, toxinas y similares). En algunas realizaciones, una composición o composición farmacéutica está sustancialmente libre de suero y contaminantes séricos (p. ej., proteínas séricas, lípidos séricos, carbohidratos séricos, antígenos séricos y similares). En algunas realizaciones, una composición o composición farmacéutica está sustancialmente libre de un patógeno (p. ej., un virus, un parásito o una bacteria). En algunas realizaciones, una composición o composición farmacéutica está sustancialmente libre de endotoxina. En algunas realizaciones, una composición o composición farmacéutica es estéril. En determinadas realizaciones una composición o composición farmacéutica comprende un compuesto de quinochalcona y un diluyente adecuado (p. ej., solución salina tamponada con fosfato).

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden configurarse para su administración a un sujeto en cualquier forma y/o cantidad adecuada según la terapia en la que se empleen. Por ejemplo, una composición farmacéutica configurada para administración parenteral (p. ej., mediante inyección o infusión) puede adoptar la forma de una suspensión, solución o emulsión en un vehículo oleoso o acuoso y puede contener agentes de formulación, excipientes, aditivos y/o diluyentes tales como disolventes acuosos o no acuosos, codisolventes, soluciones de suspensión, conservantes, agentes estabilizantes y/o agentes dispersantes. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica adecuada para la administración parenteral puede contener uno o más excipientes. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica se liofiliza en forma de polvo seco. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica se liofiliza en forma de polvo seco, que es adecuada para la reconstitución con un disolvente farmacéutico adecuado (p. ej., agua, solución salina, una solución tampón isotónica (p. ej., PBS) y similares). En determinadas realizaciones, las formas reconstituidas de una composición farmacéutica liofilizada son adecuadas para la administración parenteral (p. ej., administración intravenosa) a un mamífero.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica está configurada para administración oral y puede formularse como un comprimido, microcomprimido, minicomprimido, microgránulos, polvos, gránulos, cápsulas (p. ej., cápsulas llenas de microcomprimidos, microgránulos, polvos o gránulos), emulsiones o soluciones. Las composiciones

farmacéuticas configuradas para administración oral pueden comprender recubrimientos adecuados para retrasar o mantener la liberación del ingrediente activo (p. ej., un agente aglutinante), cuyos ejemplos no limitantes incluyen recubrimientos entéricos tales como ácidos grasos, ceras, goma laca, plásticos, copolímeros de acrilato de metilo-ácido metacrílico, acetato ftalato de celulosa (Cellulose Acetate Phthalate - CAP), acetato succinato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (acetato succinato de hipromelosa), acetato ftalato de polivinilo (Polyvinyl Acetate Phthalate - PVAP), copolímeros de metacrilato de metilo-ácido metacrílico, acetato trimelitato de celulosa, alginato de sodio, zeína, fibras vegetales, similares y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede configurarse para administración tópica y puede incluir uno o más de un agente aglutinante y/o lubricante, glicoles poliméricos, gelatinas, manteca de cacao u otras ceras o grasas adecuadas. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente memoria se incorpora a una formulación tópica que contiene un portador tópico que generalmente es adecuado para la administración tópica de fármacos y que comprende cualquier material adecuado conocido por los expertos en la técnica. En determinadas realizaciones, una formulación tópica de una composición farmacéutica se formula para la administración de un agente aglutinante a partir de un parche tópico.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente memoria se formula como un supositorio.

En determinadas realizaciones, un experto en la técnica determinará una composición farmacéutica óptima dependiendo, por ejemplo, de la vía de administración prevista, el formato de administración y la dosis deseada (véase, p. ej., Remington '95 o Remington 2013, supra). En determinadas realizaciones, dichas composiciones pueden influir en el estado físico, la estabilidad, la velocidad de liberación *in vivo* y la velocidad de eliminación *in vivo* de los conjugados de anticuerpo-fármaco de la invención. Una composición farmacéutica se puede fabricar de cualquier manera adecuada, incluyendo, p. ej., mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o formación de comprimidos (p. ej., véanse los métodos descritos en Remington '95 o Remington 2013).

En algunas realizaciones, en la presente memoria se presenta una composición o composición farmacéutica para su uso como medicamento para el tratamiento del cáncer o un trastorno neoplásico en un sujeto, en donde la composición o composición farmacéutica comprende un compuesto de quinochalcona descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, se presenta en la presente memoria una composición o composición farmacéutica que comprende un compuesto de quinochalcona descrito en la presente memoria para su uso en el tratamiento del cáncer o un trastorno neoplásico.

Vía

En algunas realizaciones, un compuesto de quinochalcona y un IFN se administran a un sujeto mediante una vía de administración adecuada. En algunas realizaciones, una composición descrita en la presente memoria se administra a un sujeto por una vía de administración adecuada. Un cuidador o médico individual puede elegir una vía de administración en vista del estado del paciente. En algunas realizaciones, una vía de administración usada en la presente memoria es una vía descrita o enseñada en Fingl y col. 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. Los ejemplos no limitantes de vías de administración incluyen tópica o local (p. ej., transdérmica o cutánea, (p. ej., en la piel o epidermis), en o sobre el ojo, intranasal, transmucosa, en el oído, dentro del oído (p. ej., detrás el tímpano), enteral (p. ej., administrada a través del tracto gastrointestinal, p. ej., por vía oral (p. ej., en forma de comprimido, cápsula, gránulo, líquido, emulsificación, pastilla o combinación de los mismos), sublingual, mediante sonda de alimentación gástrica, rectal y similares), mediante administración parenteral (p. ej., por vía parenteral, p. ej., por vía intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intradérmica, subcutánea, intracavitaria, intracraneal, intraarticular, en un espacio articular, intracardíaca (en el corazón), inyección intracavernosa, intralesional (en una lesión cutánea), infusión intraósea (en la médula ósea), intratecal (en el canal espinal), intrauterina, intravaginal, intratumoral (es decir, intratumoral), infusión intravesical, intravítrea), similares o combinaciones de las mismas.

En algunas realizaciones, un compuesto de quinochalcona y/o un IFN, o una composición descrita en la presente memoria se proporciona a un sujeto para la autoadministración o para la administración al sujeto por parte de otro (p. ej., un cuidador). Por ejemplo, una composición descrita en la presente memoria puede proporcionarse con una instrucción escrita por un médico que autorice a un paciente a recibir una composición o tratamiento descrito en la presente memoria (p. ej., una receta). En otro ejemplo, se puede proporcionar una composición a un sujeto en donde el sujeto se autoadministra una composición por vía oral, intravenosa, tópica o mediante un inhalador, por ejemplo.

Formulaciones

Se pueden formular una o más composiciones (p. ej., composiciones farmacéuticas) para que sean compatibles con una vía de administración o uso particular. Las composiciones para administración parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir un diluyente estéril, tal como agua, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos. Una composición farmacéutica puede contener uno o más conservantes

para prevenir el crecimiento de microorganismos (p. ej., agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos); antioxidantes tales como el ácido ascórbico o el bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como EDTA; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad (tales como cloruro de sodio o dextrosa). Los agentes antibacterianos y antifúngicos incluyen, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico y timerosal.

En algunas realizaciones, un compuesto de quinochalcona, un IFN o una combinación de los mismos se formulan, solos o en combinación, como un polvo liofilizado. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente memoria se formula como un polvo liofilizado. En determinadas realizaciones, un polvo liofilizado se formula para su reconstitución en un disolvente que es adecuado para la inyección en un mamífero (p. ej., un ser humano). En determinadas realizaciones un polvo liofilizado se formula para administración oral, por ejemplo, en forma de un polvo granular o micropartículas rellenas en cápsulas o comprimidos.

Las composiciones para inyección incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ, EE. UU.) o solución salina tamponada con fosfato (Phosphate Buffered Saline - PBS). El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (p. ej., glicerol, propilenglicol y polietilenglicol) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, o mediante el uso de tensioactivos. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica incluye un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina que pueden prolongar la absorción de las composiciones inyectables. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica comprende polisorbato 20 o polisorbato 80, por ejemplo, hasta un 1 %. Otros aditivos no limitantes incluyen histidina HCl y α,α-trehalosa deshidratada.

En algunas realizaciones, se pueden administrar las composiciones para su uso según los métodos de la invención de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante la aplicación directa a la piel, la membrana mucosa o la región de interés para el tratamiento, incluido el uso de una formulación de liberación sostenida o de depósito.

En algunas realizaciones, los ingredientes activos (p. ej., uno o más compuestos de quinochalcona y/o uno o más IFN) pueden administrarse solos o formularse como una composición (p. ej., una composición farmacéutica). En otras realizaciones, se pueden administrar uno o más compuestos de quinochalcona en combinación con uno o más materiales adicionales (p. ej., uno o más agentes quimioterapéuticos o activadores de células T), por ejemplo, o como dos composiciones separadas o como una sola composición donde los materiales adicionales se mezclan o formulan junto con uno o más compuestos de quinochalcona. Por ejemplo, sin limitarse a esto, se pueden formular uno o más compuestos de quinochalcona con excipientes adicionales o ingredientes activos adicionales.

Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar de cualquier manera adecuada, incluyendo, p. ej. mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o formación de comprimidos. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de quinochalcona y/o un IFN pueden formularse de cualquier manera adecuada usando uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, cuyos ejemplos no limitantes incluyen portadores, disolventes, sales, excipientes, aditivos, conservantes y/o auxiliares. La formulación adecuada puede depender de la vía de administración elegida. En particular, las composiciones farmacéuticas pueden comprender cualquier portador, formulación o ingrediente adecuado, similar o combinaciones de los mismos, tal como se enumeran en Remington '95 y/o Remington 2013, cuyos contenidos se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad. Los diversos materiales enumerados en la presente memoria, solos o en combinación, pueden incorporarse o usarse con los materiales descritos en Remington '95 o Remington 2013. Se puede usar cualquier técnica, portador y excipiente adecuados, incluidos los entendidos en la materia; p. ej., como se describe en Remington '95 o Remington 2013.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede formularse, por ejemplo, como una formulación tópica. La formulación tópica puede incluir, por ejemplo, una formulación tal como una formulación en gel, una formulación en crema, una formulación en loción, una formulación en pasta, una formulación en pomada, una formulación en aceite y una formulación en espuma. La composición puede incluir además, por ejemplo, un emoliente de absorción.

Una composición descrita en la presente memoria se puede administrar a diario, según sea necesario o en un intervalo regular, tal como dos veces al día, tres veces al día, cada dos días, etc. Una composición se puede administrar durante un período de tiempo que varía desde una administración única según sea necesario hasta la administración de 1 día a varios años, o cualquier valor intermedio (p. ej., de 1 a 90 días, de 1 a 60 días, de 1 a 30 días, etc.). Las dosis descritas en la presente memoria pueden ser dosis diarias o la dosificación de una administración individual, por ejemplo, incluso si se producen múltiples administraciones (p. ej., 2 pulverizaciones en una fosa nasal).

En algunas realizaciones, una composición descrita en la presente memoria puede formularse para su administración en las vías respiratorias superiores/bronquios o en las cavidades nasales. Por ejemplo, una composición puede

formularse, por ejemplo, como una formulación en aerosol, incluso formularse para su uso en un nebulizador o un inhalador. Las composiciones pueden incluir, por ejemplo, uno o más de diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono y similares. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para su uso en un nebulizador o un inhalador, por ejemplo.

Una composición farmacéutica puede comprender uno o más portadores adecuados. En algunas realizaciones, un portador incluye uno o más compuestos químicos que facilitan la incorporación de un ingrediente activo (p. ej., uno o más compuestos de quinochalcona) en células o tejidos. Por ejemplo, el sulfóxido de dimetilo (DMSO) es un portador comúnmente utilizado, ya que facilita la absorción de muchos compuestos y péptidos en las células o tejidos de un organismo. En algunas realizaciones, un portador farmacéutico para una composición descrita en la presente memoria puede seleccionarse entre aceite de ricino, etilenglicol, éter monobutílico, éter monoetílico de dietilenglicol, aceite de maíz, sulfóxido de dimetilo, etilenglicol, isopropanol, aceite de soja, glicerina, óxido de cinc, dióxido de titanio, glicerina, butilenglicol, alcohol cetílico y hialuronato de sodio.

En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica comprende excipientes hidrófobos, aditivos u otros componentes hidrófobos. Un portador farmacéutico para ciertos péptidos hidrófobos puede ser un sistema codisolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. Un sistema codisolvente común contemplado para su uso en la presente memoria es el sistema codisolvente VPD, que es una solución de alcohol bencílico al 3 % p/v, al 8 % p/v del tensioactivo no polar POLYSORBATE 80™ y al 65 % p/v de polietilenglicol 300, enrasado hasta el volumen en etanol absoluto. Naturalmente, las proporciones de un sistema de codisolventes se pueden variar considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes del codisolvente se puede variar: por ejemplo, se pueden usar otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar de POLYSORBATE 80™; el tamaño de la fracción del polietilenglicol puede variarse; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, p. ej., la polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

Alternativa o adicionalmente, se pueden emplear otros portadores, si es necesario. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o portadores de fármacos y composiciones fármacológicas hidrófobas. Además, una composición descrita en la presente memoria se puede administrar usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden administrar a un paciente en sí, o en composiciones farmacéuticas en las que se mezclan con otros ingredientes activos, como en la terapia de combinación, o con portadores o excipientes adecuados. Los compuestos y composiciones se pueden formular con sales o excipientes, tales como, por ejemplo, sodio o meglumina. Las técnicas de formulación y administración se pueden encontrar en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, EE. UU., 18ª edición, 1990, Remington '95 y/o Remington 2013.

Además, los compuestos y composiciones usados en la presente memoria pueden ser estables durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo, del orden de meses o años. Las composiciones descritas en la presente memoria, en algunas realizaciones, pueden comprender un conservante. El conservante puede comprender un compuesto de amonio cuaternario, tal como cloruro de benzalconio, cloruro de benzoxonio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de sepazonio, cloruro de cetilpiridinio o bromuro de domifeno (BRADOSOL®). El conservante puede comprender una sal de alquilmercurio del ácido tiosalicílico, tal como tiomersal, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico o borato fenilmercúrico. El conservante puede comprender parabenos, tales como metilparabeno o propilparabeno. El conservante puede comprender un alcohol, tal como clorobutanol, alcohol bencílico o alcohol feniletílico. El conservante puede comprender un compuesto de biguanida, tal como clorohexidina o biguanida de polihexametileno. El conservante puede comprender perborato de sodio, imidazolidinilurea y/o ácido sórbico. El conservante puede comprender complejos de oxicloro estabilizados, tales como los conocidos y disponibles comercialmente con el nombre comercial PURITE®). El conservante puede comprender resinas de condensación de poliglicol-poliamina, tales como las conocidas y disponibles comercialmente con el nombre comercial POLYQUART® de Henkel KGaA. El conservante puede comprender peróxido de hidrógeno estabilizado generado a partir de una fuente de peróxido de hidrógeno para proporcionar una cantidad traza eficaz del peróxido de hidrógeno resultante, tal como el perborato de sodio tetrahidratado. El conservante puede ser cloruro de benzalconio.

El conservante puede permitir que una composición se use en múltiples ocasiones. El conservante puede reducir los efectos de una o más de: exposición a ácidos, exposición a bases, exposición al aire, calor y luz sobre el ingrediente activo. Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria pueden incluir cualquier tampón adecuado, tal como, por ejemplo, tampón de citrato de sodio y/o agentes secuestrantes, tales como el agente secuestrante de edetato disódico. Se pueden añadir ingredientes, tales como meglumina, para ajustar el pH de una composición o compuesto descrito en la presente memoria. Los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria pueden comprender sodio y/o yodo, tal como yodo unido orgánicamente. Las composiciones y compuestos usados en la presente memoria pueden proporcionarse en un recipiente en el que el aire se reemplaza por otra sustancia, tal como nitrógeno.

Determinadas realizaciones proporcionan composiciones que comprenden uno o más ingredientes activos (p. ej., un compuesto de quinochalcona, IFN-β, etc.) en una cantidad eficaz para lograr su propósito previsto (p. ej., una cantidad

terapéuticamente eficaz). Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad para prevenir o tratar un cáncer. En determinadas realizaciones, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para bloquear, inhibir, mejorar, anular o suprimir el crecimiento, la metástasis o la viabilidad de un cáncer (p. ej., células cancerosas, p. ej., un tumor, una célula tumoral, una célula tumoral diferenciada, una célula madre tumoral). En determinadas realizaciones, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para inducir la necrosis, la muerte o la apoptosis de una o más células cancerosas en un sujeto. En determinadas realizaciones, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para inhibir, reducir la gravedad, retrasar la aparición, suprimir, mejorar o anular uno o más síntomas asociados con un cáncer. En determinadas realizaciones, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para prolongar o mantener la vida, o mejorar la calidad de vida de un sujeto que tiene un cáncer, en comparación con la duración o la calidad de vida que tendría el sujeto en ausencia de un tratamiento contra el cáncer. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica (p. ej., un médico), especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada en la presente memoria.

En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz se determina mediante un método descrito en Huang Jikhan y col., (2004) "Equivalent dose conversion between animals and animals and humans in pharmacological tests", Clinical Pharmacology and Therapeutics in China, 9(9): 1069-1072). En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz se determina según ciertos estudios en animales descritos en la presente memoria. En la técnica se conocen métodos para convertir dosis de modelos experimentales animales en dosis para humanos y/u otros mamíferos. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz usada para un ratón puede convertirse en una cantidad terapéuticamente eficaz que puede usarse para un ser humano según un coeficiente de conversión del área de superficie corporal de 0,0026. En algunas realizaciones, se administra un IFN a un ratón en una cantidad de 5×10^4 a 1×10^5 U para un ratón que pesa 20 g y, en algunas realizaciones, se administra un compuesto de quinochalcona en una cantidad de aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal del ratón. Además, en algunas realizaciones, de 1 × 107 U a 4×10^7 U de un IFN es una cantidad terapéuticamente eficaz que se puede administrar a un ser humano (p. ej., un ser humano que tiene un peso corporal de aproximadamente 50-70 kg) basándose en experimentos con ratones. En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona es de aproximadamente 30-50 mg por dosis única.

El efecto beneficioso global de un tratamiento descrito en la presente memoria se puede determinar comparando la afección o el estado patológico de un sujeto que recibió un tratamiento descrito en la presente memoria con uno o más individuos que no han recibido tratamiento, o con el mismo paciente antes o después del cese de un tratamiento. Un efecto beneficioso de un tratamiento puede ser completo (sin síntomas detectables ni cáncer) o parcial, de modo que se observen menos síntomas o cantidades de cáncer de lo que probablemente ocurriría sin tratamiento. Por consiguiente, en algunas realizaciones, un tratamiento descrito en la presente memoria proporciona una eliminación completa o parcial de un cáncer en un sujeto.

Dosis

En determinadas realizaciones, un compuesto de quinochalcona y/o un IFN se administran en una cantidad y/o una dosis terapéuticamente eficaces adecuadas (p. ej., en un volumen y una concentración adecuados, que a veces dependen, en parte, de una vía de administración particular). En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona y/o un IFN es una cantidad necesaria para obtener un resultado terapéutico eficaz. En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona y/o IFN-β es una cantidad suficiente para prevenir, tratar, reducir la gravedad, retrasar la aparición y/o aliviar un síntoma de un trastorno neoplásico o cáncer, tal como se contempla en la presente memoria. En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona y/o un IFN es una cantidad suficiente para bloquear, inhibir, mejorar, anular o suprimir el crecimiento, la viabilidad y/o la metástasis de un cáncer o una célula cancerosa. En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona y/o un IFN es una cantidad suficiente para inducir la muerte, necrosis o apoptosis de un cáncer o una célula cancerosa. En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona y/o un IFN es una cantidad suficiente para disminuir, inhibir o reducir la mitosis de una célula cancerosa.

En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona y/o un IFN se selecciona independientemente entre una cantidad de ,01 mg/kg (p. ej., por kg de peso corporal de un sujeto) a 500 mg/kg, 0,1 mg/kg a 500 mg/kg, 0,1 mg/kg a 400 mg/kg, 0,01 mg/kg a 300 mg/kg, 0,1 mg/kg a 300 mg/kg, 0,1 mg/kg a 200 mg/kg, 0,1 mg/kg a 150 mg/kg, 0,1 mg/kg a 100 mg/kg, 0,1 mg/kg a 75 mg/kg, 0,1 mg/kg a 50 mg/kg, 0,1 mg/kg a 25 mg/kg, 0,1 mg/kg a 10 mg/kg, 0,1 mg/kg a 5 mg/kg o 0,1 mg/kg a 1 mg/kg. En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona y/o un IFN es de al menos 0,01 mg/kg, al menos 0,1 mg/kg, al menos 1 mg/kg, al menos 10 mg/kg o al menos 50 mg/kg. En algunos aspectos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona y/o un IFN es de aproximadamente 10 mg/kg, 9 mg/kg, 8 mg/kg, 7 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg, 1 mg/kg, 0,9 mg/kg, 0,8 mg/kg, 0,7 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,3 mg /kg, 0,2 mg/kg o 0,1 mg/kg. Los volúmenes adecuados para diversas vías de administración son conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden administrar 0,1 ml-100 ml de una composición de forma segura por vía intravenosa a un sujeto humano adulto.

En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de IFN comprende una dosis en un intervalo de 1×10^6 unidades (U) a 10×10^8 U, 1×10^6 U a 1×10^8 U, o 1×10^7 U a 4×10^7 U. En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de IFN comprende una dosis en un intervalo de 1×10^4 U/ml a 10×10^8 U/ml, 1×10^5 U/ml a 10×10^8 U/ml, 1×10^6 U/ml a 10×10^8 U/ml, 1×10^6 U/ml a 1×10^8 U/ml, o 1×10^6 U/ml a 1×10^7 U/ml.

En algunas realizaciones, la composición o preparación que comprende un compuesto de quinochalcona y/o un interferón para el tratamiento de un cáncer es una preparación unitaria. Una preparación unitaria se refiere a una preparación que cumple con el requisito de una sola administración, tal como una inyección unitaria (aguja) o una dosis única (comprimido) o gránulo para satisfacer un requisito de dosificación.

En determinadas realizaciones, la cantidad de un fármaco requerida para administrar una sola administración a un paciente puede obtenerse convenientemente calculando el producto del peso corporal del paciente y la unidad de peso corporal requerida para administrar a un paciente una vez. En un proceso de preparación de fármacos, el peso de un adulto generalmente se considera de 50-70 kg. En algunas realizaciones, una dosis inicial se determina según una conversión de dosis equivalente entre la utilizada para un animal de experimentación y el peso corporal humano para determinar una dosis. Por ejemplo, según las directrices proporcionadas por la FDA, la SFDA y otras agencias reguladoras de medicamentos, también se puede hacer referencia a (Huang Jihan y col., "Equivalent dose conversion between animals and animals and humans in pharmacological tests", "Clinical Pharmacology and Therapeutics in China", sept. de 2004; 9 (9): 1069-1072), que se incorpora en la presente memoria como referencia. En algunas realizaciones, una dosis de humanos y ratones se puede convertir según un coeficiente de conversión del área de superficie corporal de 0,0026 de humanos y ratones.

En algunas realizaciones, el HB-48 se administra a una dosis de 5 mg/kg de peso corporal del ratón para ratones que pesan 20 g y el IFN-β se administra en una cantidad de 5×10^4 a 1×10^5 U. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el HB-48 se formula como una solución en agua o en un disolvente farmacéutico, se administra por vía intratumoral o intratumoral a ratones a la dosis diseñada, y el IFN-β se administra a menudo por vía intratumoral.

En algunas realizaciones, basándose en las dosis experimentales administradas a ratones, que se convierten para la administración en humanos (p. ej., en función de un peso corporal de 50-70 kg), un fármaco de preparación unitaria de HB-48 contiene de 1 - 5 mg de HB-48 y 1×10^7- 4×10^7U de IFNβ o IFNγ.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica que contiene HB-48 y un excipiente o adyuvante farmacéutico convencional proporcionado por la presente invención puede contener, como ingrediente activo, HB-48 en una cantidad de, por ejemplo, 0,1 a 95 % (peso/volumen).

En determinadas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona y/o un IFN comprende una o más administraciones independientes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona y/o un IFN comprende administrar una dosis adecuada diariamente, cada dos días, cada tres días, una vez a la semana, dos veces a la semana o tres veces a la semana. En algunas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona y/o un IFN comprende administrar una dosis adecuada cada hora, cada 2 horas, cada 4 horas, cada 6 horas, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día o más. En algunas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona y/o un IFN comprende administrar una dosis constante, por ejemplo, mediante administración intravenosa, durante un período de una o más horas, uno o más días o una o más semanas. Un compuesto de quinochalcona y/o un IFN se pueden administrar en diferentes momentos, a diferentes dosis y a diferentes frecuencias para obtener una cantidad terapéuticamente eficaz óptima del tratamiento combinado.

La invención se ha descrito en la presente memoria utilizando realizaciones específicas únicamente con fines ilustrativos. Sin embargo, será fácilmente evidente para un experto en la técnica que los principios de la invención se pueden incorporar de otras maneras. Por lo tanto, la invención no debe considerarse limitada en su alcance a las realizaciones específicas descritas.

Ejemplos

Células tumorales, fármacos y animales utilizados en los siguientes experimentos

La línea celular de melanoma de ratón B16, la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7, la línea celular de melanoma humano A375, la línea celular de leucemia humana K562 y la línea celular de leucemia humana HL-60 se adquirieron en el Centro ATCC de EE. UU. o en el Centro de Investigación de la Fundación del Colegio Médico Unión de Pekín.

Las células MP-1 se separaron de una muestra tumoral de un paciente con melanoma clínico y se cultivaron en cultivo con múltiples pases.

Las células ALL-1 se obtuvieron de forma estéril de la sangre de la médula ósea de un paciente con leucemia clínica y se cultivaron en condiciones de cultivo 3D.

Se adquirieron ratones C57BL/C hembra, de 4-6 semanas, y ratones NOD-SCID hembra en el Centro de Animales de Laboratorio del Colegio Médico Unión de Pekín.

La DMF (3',4'-dimetoxiflavona) se adquirió de Sigma (EE. UU.).

El derivado de quinochalcona HB-48 se sintetizó mediante un método descrito en la presente memoria.

Ejemplo 1: En condiciones de cultivo 3D, HB-48 puede inhibir eficazmente el crecimiento de tanto células tumorales sólidas como leucémicas.

Procedimiento del experimento

Se usó la tecnología de gel 3D para cultivar células A375, B16, MP-1, MCF-7, HL-60, K562 y ALL-1 a aproximadamente 3000 células/pocillo, y el estado celular se observó durante 2 días. La tecnología de gel 3D implica el cultivo de células en una matriz similar a un gel. Los estudios realizados en el laboratorio de los investigadores han demostrado que las células cancerosas que se cultivan con tecnología 3D se comportan más como los cánceres que se encuentran *in vivo,* ya que las células cancerosas que se cultivan con tecnología 3D muestran una gran capacidad proliferativa, mayor resistencia a los fármacos, mayor tumorigenicidad y una mayor capacidad de transferencia de invasión en el extremo lejano que las células cancerosas cultivadas con métodos tradicionales. Los siguientes tratamientos se añadieron a los cultivos 3D de células viables.

- Grupo de control 1 (Medio): medio RPMI-1640 suplementado con glutamina.

- Grupo experimental 1 (HB-48): se añadió HB-48 a las células a una concentración final de 1 µmol/ml, 5 µmol/ml, 10 µmol/ml, 20 µmol/ml o 50 µmol/ml en el medio.

La dosificación de los fármacos se registró como día 0. El tamaño del clon se determinó tomando imágenes fotográficas 48 y 96 horas después de la dosificación. Se usó el software ImageJ para analizar el tamaño de los clones. Los tamaños de los clones en los diferentes grupos se normalizaron con respecto al grupo de control el segundo día.

Resultados (Figura 1A-1G)

Como se muestra en la Figura 1, HB-48 solo inhibió significativamente el crecimiento de células tumorales sólidas y leucémicas de una manera dependiente de la concentración.

Ejemplo 2: En condiciones de cultivo 3D, HB-48 por sí solo puede reducir eficazmente la cantidad de tanto células tumorales sólidas como leucémicas.

Procedimiento del experimento

Se usó la tecnología de gel 3D para cultivar células A375, B16, MP-1, MCF-7, HL-60, K562 y ALL-1 a aproximadamente 3000 células/pocillo, y el estado celular se observó durante 2 días. Los siguientes tratamientos se añadieron a los cultivos de células viables.

- Grupo de control 1 (Medio): medio RPMI-1640 suplementado con glutamina.

- Grupo experimental 1 (HB-48): se añadió HB-48 a las células a una concentración final de 1 µmol/ml, 5 µmol/ml, 10 µmol/ml, 20 µmol/ml o 50 µmol/ml en el medio.

El día del tratamiento farmacológico se registró como día 0. Después de 48 y 96 horas, se fotografiaron las colonias en gel blando 3D y se calculó el tamaño de las colonias con el software Image J. El tamaño de las colonias en el grupo de control el día 2 se sirve como control.

Resultados (Figura 2A-2G)

El HB-48 libre redujo eficazmente el número de colonias de células tumorales sólidas y células leucémicas de una manera dependiente de la dosis.

Ejemplo 3: El efecto de la terapia con HB-48 en los tumores sólidos fue significativamente mejor que el de la terapia con DMF.

Establecimiento de un modelo de ratones portadores de tumores: se trasplantaron 1×10^5 células B16 de melanoma de ratones a ratones C57BL/C (ratones C57) de 4-6 semanas de edad. El peso de cada ratón era de aproximadamente

20 g. Los tumores fueron visibles el día 7. Los ratones se trataron de la siguiente manera cuando los tamaños de los tumores eran de 5 mm x 5 mm.

- Grupo de control 1 (PBS): inyección intratumoral con PBS.

- Grupo experimental 2 (HB-48): inyección intratumoral con HB-48 a 5 mg/kg cada dos días durante 10 días.

- Grupo experimental 3 (DMF): inyección intratumoral con DMF con 5 mg/kg cada dos días durante 10 días.

Los tamaños de los tumores se registraron diariamente.

Resultados (Figura 3)

HB-48 y DMF podrían inhibir el crecimiento del tumor y HB-48 muestra un efecto anticanceroso significativamente mejorado.

Ejemplo 4: La combinación de HB48 e IFNβ suprimió eficazmente el crecimiento de células tumorales sólidas y colonias de células leucémicas en cultivos 3D.

Procedimiento del experimento

Se usó la tecnología de gel 3D para cultivar células A375, B16, MP-1, MCF-7 a aproximadamente 3000 células/pocillo. Los siguientes tratamientos se añadieron a los cultivos de células viables el día 0.

- Grupo de control 1 (PBS): medio RPMI-1640 suplementado con glutamina (Medio), PBS y vehículo farmacológico, DMF.

- Grupo de control 2 (IFN-β): medio que contiene 6 ng/ml de IFN-β murino o 10 ng/ml de IFN-β humano, según el origen de las células (p. ej., ratón o humano).

- Grupo experimental 3 (HB-48): medio que contiene μmol/ml de HB-48.

- Grupo experimental 4 (IFN-β+ DMF): medio que contiene 6 ng/ml de IFN-β murino o 10 ng/ml de IFN-β humano y 20 μmol/ml de DMF.

- Grupo experimental 5 (IFN-β+HB-48): medio que contiene 6 ng/ml de IFN-β murino o 10 ng/ml de IFN-β humano y HB-48 (10 μmol/ml).

Los días 1, 2, 3, 4 y 5 se fotografiaron las colonias en gel blando 3D y se calculó el tamaño de las colonias con el software Image J. Los resultados se muestran en la Figura 4A-4D.

Se usó la tecnología de gel 3D para cultivar células HL-60, K562 y ALL-1 a aproximadamente 3000 células/pocillo. Los siguientes tratamientos se añadieron a los cultivos de células viables el día 0.

- Grupo de control 1 (PBS): medio RPMI-1640 suplementado con glutamina (Medio).

- Grupo experimental 2 (IFN-β + HB-48): medio que contiene 6 ng de IFN-β murino o 10 ng de IFN-β humano y HB-48 en una concentración de 1 μmol/ml, 3 μmol/ml, 5 μmol/ml, 6 μmol/ml, 10 μmol/ml y 20 μmol/ml.

La dosificación de los fármacos se registró como día 0. El tamaño del clon se determinó tomando imágenes fotográficas 48 y 96 horas después de la dosificación. Se usó el software Image J para analizar el tamaño de los clones. Los tamaños de los clones en los diferentes grupos se normalizaron con respecto al grupo de control. Los resultados se muestran en las Figs. 4E, 4F y 4G.

Resultados (Figura 4)

Los datos de la Figura 4 indicaron que la combinación de IFNβ y HB-48 podría reducir eficazmente el tamaño de la colonia de células tumorales sólidas y células leucémicas con dependencia de la dosis de HB48.

Ejemplo 5: La combinación de IFN-β y HB-48 redujo eficazmente el número de colonias de células tumorales sólidas y células leucémicas.

Procedimiento experimental

Se usó la tecnología de gel 3D para cultivar células A375, B16, MP-1, MCF-7, HL-60, K562 y ALL-1 a aproximadamente 3000 células/pocillo, y el estado celular se observó durante 2 días. Los siguientes tratamientos se añadieron a los cultivos de células viables.

- Grupo de control 1 (PBS): medio RPMI-1640 suplementado con glutamina (Medio).
- Grupo de control 2 (IFN-β): medio que contiene 6 ng/ml de IFN-β murino o 10 ng/ml de IFNβ humano.
- Grupo de control 3 (IFNβ+ DMF): medio que contiene 6 ng/ml de IFN-β murino o 10 ng/ml de IFN-β humano y 20 µmol/ml de DMF.
- Grupo experimental 4 (HB-48): medio que contiene HB-48 a una concentración de 10 µmol/ml.
- Grupo experimental 5 (IFNβ+HB-48): medio que contiene 6 ng de IFN-β murino o 10 ng/ml de IFN-β humano y HB-48 en una concentración de 10 µmol/ml.

Resultados (Figura 5)

La Figura 5 indicó que la combinación de IFNβ y HB-48 podría reducir eficazmente el número de colonias de células tumorales sólidas y células leucémicas, lo que muestra efectos mejorados en comparación con la combinación de IFNβ y DMF.

Ejemplo 6: La combinación de IFNβ y HB-48 podría inducir eficazmente la apoptosis de las células tumorales sólidas y las células leucémicas, sin mostrar ningún efecto en las células del cultivo en matraz.

Procedimiento experimental

Se usó la tecnología de gel 3D para cultivar células A375, B16, MP-1, MCF-7, HL-60, K562 y ALL-1 a aproximadamente 8000 células/pocillo (3D) o a aproximadamente 30.000/pocillo para placas de 6 pocillos (Flask), y el estado celular se observó durante 2 días. Los siguientes tratamientos se añadieron a los cultivos de células viables.

- Grupo de control 1 (PBS): medio RPMI-1640 suplementado con glutamina (Medio) y disolvente farmacológico
- Grupo de control 2 (IFN-β): medio que contiene 6 ng/ml de IFN-β murino o 10 ng/ml de IFNβ humano.
- Grupo de control 3 (IPNβ+ DMF): medio que contiene 6 ng/ml de IFN-β murino o 10 ng/ml de IFN-β humano y 20 µmol/ml de DMF.
- Grupo experimental 4 (HB-48): medio que contiene HB-48 a una concentración de 10 µmol/ml.
- Grupo experimental 5 (IFNβ+HB-48): medio que contiene 6 ng/ml de IFN-β murino o 10 ng/ml de IFN-β humano y HB-48 en una concentración de 10 µmol/ml.

El cultivo 3D se realizó en placas de 24 pocillos y el cultivo en matraz se realizó en placas de 6 pocillos. Los fármacos y el cultivo se mezclaron homogéneamente antes de añadirlos a las placas. La apoptosis se midió 48 horas después. La apoptosis de las células se determinó mediante FACS.

Resultados (Figura 6)

En el cultivo en matraz (Flask), el IFN-β libre o el IFN-β combinado con el HB-48 no muestran una citotoxicidad evidente para las células tumorales sólidas y las células leucémicas. En el cultivo 3D, el IFN-β combinado con el HB-48 mejoró eficazmente la citotoxicidad de las células tumorales sólidas y el HB-48 en combinación mostró efectos mejorados en comparación con la DMF (Figura 6).

Ejemplo 7: La combinación de IFNβ y HB-48 podría inhibir el crecimiento del tumor sólido y prolongar el tiempo de supervivencia.

Se usó una combinación de IFN-β y HB-48 para el tratamiento de ratones C57BL/C portadores de tumores.

Procedimiento experimental

Establecimiento de un modelo de ratón portador de tumores: se trasplantaron 1×10^5 células B16 de melanoma a ratones C56BL/C de 4-6 semanas de edad. Se separaron aleatoriamente treinta y cinco ratones en 5 grupos. El peso de cada ratón era de aproximadamente 20 gramos (g). Los tumores fueron visibles el día 7. Cuando los tamaños de los tumores eran de 5 mm x 5 mm, los ratones se trataron de la siguiente manera:

- Grupo de control 1 (PBS): inyección intratumoral con PBS.

- Grupo experimental 2 (IFN-β): inyección intratumoral con 1 × 10^5 unidades (U) de IFN-β cada dos días durante 10 días.

- Grupo experimental 3 (HB-48): inyección intratumoral con HB-48 a 5 mg/kg cada dos días durante 10 días.

- Grupo experimental 4 (IFN-β/HB-48): inyección intratumoral con IFN-β (1 × 10^5 U cada dos días) y HB-48 (5 mg/kg, cada dos días). El tratamiento duró 10 días.

- Grupo experimental 5 (IFN-β/DMF): a los ratones se les inyectó por vía intratumoral IFN-β y DMF (igual que en el experimento 3).

El tamaño de los tumores y la fecha de muerte se registraron diariamente.

Resultados (Figura 7A-7B)

IFN-β combinado con DMF o HB-48 inhibió significativamente el crecimiento del melanoma (Figura 7A) y prolongó el tiempo de supervivencia de los ratones (Figura 7B) en comparación con los grupos de control.

Se usó una combinación de IFN-β y HB-48 para el tratamiento de ratones con NOD-SCID portadores de tumores (Figura 7C-7D).

Procedimiento experimental

Establecimiento de un modelo de ratón portador de tumores: se trasplantaron 1 × 10^5 células B16 de melanoma a ratones NOD-SCID de 4-6 semanas de edad. Se separaron aleatoriamente treinta y cinco ratones en 5 grupos. El peso de cada ratón era de aproximadamente 20 gramos (g). Los tumores fueron visibles el día 7. Cuando los tamaños de los tumores eran de 5 mm x 5 mm, los ratones se trataron de la siguiente manera:

- Grupo de control 1 (PBS): inyección intratumoral con PBS.

- Grupo experimental 2 (IFN-β): inyección intratumoral con 1 × 10^5 unidades (U) de IFN-β cada dos días durante 10 días.

- Grupo experimental 3 (HB-48): inyección intratumoral con HB-48 a 5 mg/kg cada dos días durante 10 días.

- Grupo experimental 4 (IFN-β/HB-48): inyección intratumoral con IFN-β (1 × 10^5 U cada dos días) y HB-48 (5 mg/kg, cada dos días). El tratamiento duró 10 días.

- Grupo experimental 5 (IFN-β/DMF): a los ratones se les inyectó por vía intratumoral IFN-β y DMF (igual que en el experimento 3).

El tamaño de los tumores se midió a diario y la fecha de muerte de los ratones se registró a diario.

Resultados (Figura 7C-7H)

La administración combinada de IFN-β y HB-48 inhibió significativamente el crecimiento tumoral durante la administración, los cuales fueron estadísticamente significativos (P <0,001) (Figura 7), y la combinación de HB-48 fue significativamente mejor que la combinación de IFN-β y DMF. Los datos mostraron que el uso combinado de IFN-β y HB-48 prolongó significativamente la supervivencia de los ratones (Figs. 7B y 7H), y la combinación de HB-48 fue significativamente mejor que la combinación de IFN-β/DMF. Además, las células de melanoma humano A375 y las células de cáncer de mama humano MCF-7 también se inyectaron por vía subcutánea en ratones NOD-SCID para formar ratones portadores de tumores. Después de 10 días, se observó la formación de tumores y se realizaron experimentos para descubrir que IFN-β y HB-48 combinados mostraban una inhibición significativa del crecimiento tumoral (véase la Figura 7E-7G).

Ejemplo 8: HB-48 puede reducir la expresión de PD-1 en células T CD8+ de ratón y mejorar la función de destrucción de las células T.

Se determinó el efecto de HB-48 sobre la expresión de PD-1 en células T CD8+ de ratón activadas.

Procedimiento experimental

Las células T CD8+ del bazo de ratón se clasificaron mediante perlas magnéticas y se sembraron en placas de 96 pocillos con fondo en U (100.000 /pocillo) y las células T se activaron mediante perlas magnéticas anti-CD3/CD28. El medio era RPMI-1640 más 10 ng/IL-2 de ratón y β-mercaptoetanol 50 nM. El tratamiento y la dosificación se describen a continuación:

- Grupo de control 1 (PBS): medio y PBS;
- Grupo experimental 2 (Kyn): se añadió Kyn 200 μM al medio.
- Grupo experimental 3 (Kyn + DMF): se añadieron Kyn 200 μM y DMF 10 μM al medio simultáneamente.
- Grupo experimental 4 (Kyn + HB-48): se añadieron Kyn 200 μM y HB-48 10 μM al medio simultáneamente.

Los niveles de expresión de PD-1 se midieron mediante citometría de flujo en cada grupo de células T a las 48 horas.

Resultados

HB-48 inhibió la regulación positiva mediada por Kyn de la PD-1 en las células T CD8+ de manera más eficaz que DMF, lo que indica que HB-48 inhibe los receptores de moléculas pequeñas de manera más eficaz que DMF (Figs. 8A y 8B).

Se determinó el efecto de HB-48 sobre la función de células T CD8+ específicas.

Procedimiento experimental

Las células T CD8+ del bazo de ratones OT-1 se obtuvieron mediante clasificación con perlas magnéticas, se sembraron en una placa de 96 pocillos con fondo en forma de U (100.000 células/pocillo) y se trataron de la siguiente manera.

- Grupo de control 1 (PBS): medio más PBS.
- Grupo experimental 2 (DMF): se añadió DMF 10 μM al medio.
- Grupo experimental 3 (HB-48): se añadió HB-48 10 μM al medio.

Tras el pretratamiento de las células T durante 24 horas, la OVA-B16 cultivada en 3D se cocultivó con las células T OT-1 CD8+ en una relación de 1 a 10, y la apoptosis de las células OVA-B16 se detectó mediante citometría de flujo después de 4 horas.

Resultados

La Figura 8C muestra que el porcentaje de apoptosis de células tumorales OVA-B16 cocultivadas con células T pretratadas con HB-48 aumenta significativamente, lo que indica que HB-48 puede inhibir significativamente los receptores de moléculas pequeñas de las células T, regular negativamente la expresión de PD-1 y mejorar la expresión de la función de destrucción de las células T CD8+.

Ejemplo 9: HB-48 se combinó de manera significativa con el tratamiento adoptivo específico de células T CD8+ de tumores sólidos en ratones.

Procedimiento experimental

Se construyeron ratones portadores de tumores: Las células de melanoma OVA-B16 se sembraron en ratones C57BL/6 (cantidad de inoculación de 1×10^5 células) durante 4-6 semanas. El peso de los ratones fue de 20 g y se observó la formación de tumores durante 7 días. Cuando el tamaño del tumor alcanzó los 5 mm x 5 mm, los ratones portadores de tumores se trataron de la siguiente manera:

- Grupo de control 1 (PBS): inyección intratumoral de PBS únicamente.
- Grupo experimental 2 (células T CD8+): los ratones portadores de tumores fueron transferidos por vía intravenosa de forma adoptiva con 4×10^6 células T $CD8^+$específicas de OVA (células T OT-1) una vez cada 5 días durante 3 veces.
- Grupo experimental 3 (DMF): a los ratones portadores de tumores se les inyectó DMF por vía intratumoral cada dos días, un total de 10 veces, cada dosis de 5 mg/kg.

- Grupo experimental 4 (HB-48): a los ratones portadores de tumores se les inyectó HB-48 por vía intratumoral cada dos días, un total de 10 veces, cada dosis de 5 mg/kg.

- Grupo experimental 5 (T CD8+ y DMF): a los ratones portadores de tumores se les transfirieron por vía intravenosa células T OT-1 cada 5 días durante 3 veces, y se les inyectó DMF por vía intratumoral cada dos días durante 10 veces al mismo tiempo.

- Grupo experimental 6 (T CD8+ y HB-48): a los ratones portadores de tumores se les transfirieron por vía intravenosa células T OT-1 cada 5 días durante 3 veces, y se les inyectó HB-48 por vía intratumoral cada dos días durante 10 veces al mismo tiempo.

La longitud y el ancho del tumor se midieron diariamente y se calcularon los cambios en el volumen del tumor.

Resultados

Como puede verse en la Figura 9, las células T CD8+ adoptivas solas y la monoterapia con HB-48 tuvieron un cierto efecto terapéutico. Sin embargo, las células T CD8+ combinadas con HB-48 fueron eficaces y significativamente mejores que los controles. HB-48 podría inhibir el receptor de hidrocarburo arílico de las células T CD8+ de forma más eficaz que DMF y mejorar el efecto destructor de las células T CD8+ *in vivo.*

Ejemplo 10: HB-48 puede reducir la expresión de PD-1 en células T CD8+ de sangre periférica humana.

El efecto de HB-48 sobre la expresión de PD-1 en las células T CD8+ de sangre periférica de pacientes con cáncer de mama

Procedimiento experimental

Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica de pacientes con cáncer de mama utilizando Ficoll. Las células T CD8+ se clasificaron mediante perlas magnéticas y se colocaron en placas de 96 pocillos con fondo en U (100.000 células/pocillo) suplementadas con RPMI-1640 suplementado con 10 ng/ml de IL-2 humana. Dosificación por los siguientes grupos:

- Grupo de control 1 (PBS): medio más PBS.

- Grupo experimental 2 (DMF): se añadió DMF 10 μM al medio.

- Grupo experimental 3 (HB-48): se añadió HB-48 10 μM al medio.

Los niveles de expresión de PD-1 se midieron mediante citometría de flujo en cada grupo de células T a las 48 horas.

Resultados

Como puede verse en la Figura 10A, HB-48 reguló a la baja de manera más eficaz la expresión de PD-1 en las células T CD8+ de sangre periférica en pacientes con cáncer de mama que DMF.

Se determinó el efecto del HB-48 sobre la expresión de PD-1 en las células T CD8+ de sangre periférica en pacientes con cáncer de mama activo.

Procedimiento experimental

Se obtuvieron células mononucleares de sangre entera periférica de pacientes con cáncer de mama utilizando Ficoll. Las células T CD8+ se clasificaron mediante perlas magnéticas y se colocaron en placas inferiores en forma de U de 96 pocillos (100.000 células/pocillo). Las células T se activaron mediante perlas magnéticas anti-CD3/CD28. El medio fue RPMI-1640 más 10 ng/ml de IL-2 humana. Dosificación por los siguientes grupos:

- Grupo de control 1 (PBS): medio y PBS.

- Grupo experimental 2 (Kyn): se añadió Kyn 200 μM al medio.

- Grupo experimental 3 (Kyn + DMF): se añadieron Kyn 200 μM y DMF 10 μM al medio simultáneamente.

- Grupo experimental 4 (Kyn + HB-48): se añadieron Kyn 200 μM y HB-48 10 μM al medio simultáneamente.

Los niveles de expresión de PD-1 se midieron mediante citometría de flujo en cada grupo de células T a las 48 horas.

Resultados

Como puede verse en la Figura 10B, HB-48 inhibió la regulación positiva de la PD-1 mediada por Kyn en las células T CD8+ de sangre periférica en pacientes con cáncer de mama de manera más eficaz que DMF, lo que indica que HB-48 inhibe la T CD8+ humana de manera más eficaz que DMF en el receptor de células pequeñas.

Se determinó el efecto de HB-48 sobre la expresión del transportador de Kyn PAT4 en células T CD8+ de sangre periférica humana activadas.

Procedimiento experimental

Se obtuvieron células mononucleares de sangre entera periférica de pacientes con cáncer de mama utilizando Ficoll. Las células T CD8+ se clasificaron mediante perlas magnéticas y se colocaron en placas inferiores en forma de U de 96 pocillos (100.000 células/pocillo). Las células T se activaron mediante perlas magnéticas anti-CD3/CD28. El medio fue RPMI-1640 más 10 ng/ml de IL-2 humana. Dosificación por los siguientes grupos:

- Grupo de control 1 (PBS): medio y PBS.
- Grupo experimental 2 (Kyn): se añadió Kyn 200 µM al medio.
- Grupo experimental 3 (Kyn + DMF): se añadieron Kyn 200 µM y DMF 10 µM al medio simultáneamente.
- Grupo experimental 4 (Kyn + HB-48): se añadieron Kyn 200 µM y HB-48 10 µM al medio simultáneamente.

Cada grupo de ARN de células T se extrajo después de 48 horas y la expresión de PAT4 se detectó mediante PCR cuantitativa de fluorescencia.

Resultados

La Figura 10C muestra que Kyn puede regular al alza la expresión de su transportador PAT4, mientras que HB-48 puede regular a la baja la expresión de PAT4 en las células T CD8+ de sangre periférica en pacientes con cáncer de mama de manera más eficaz que DMF. Los resultados mostraron que HB-48 podía inhibir la captación de Kyn por las células T CD8+ y disminuir la expresión de PD-1.

En conjunto, los resultados de los ejemplos anteriores mostraron que HB-48 usado solo o en combinación con IFN-β puede destruir eficazmente el tumor sólido (p. ej., A375, B16, MP-1 y MCF-7) y las células leucémicas (p. ej., HL-60, K562 y ALL-1), mejorar el efecto destructivo e inhibir el crecimiento del tumor. Los resultados también mostraron que, en comparación con DMF, HB-48 redujo significativamente la expresión de PD-1 en las células T CD8+, inhibió la regulación positiva de la PD-1 mediada por Kyn y aumentó la citotoxicidad de células T CD8+ específicas para varias células tumorales.

Ejemplo 11 - Estudios de inhibidores de moléculas pequeñas HB-48 e IPNβ o IFNγ en tumores sólidos y leucemia. Este experimento muestra que HB-48 en combinación con IFNβ o el IFNγ inhibe eficazmente el crecimiento de clones de células tumorales sólidas y leucémicas en condiciones de cultivo 3D.

Procedimiento del experimento

Se sembraron A375, B16, MP-1, MCF-7, HL-60, K562 y ALL-1 en un gel blando 3D (3000/pocillo) y la morfología celular se observó después de 2 días. Las células cultivadas se dividen en un grupo de control y un grupo experimental, que se tratan de la siguiente manera:

- Control 1 (control): medio suplementado con glutamina (p. ej., medio RPMI-1640);
- Grupo de control 2 (IFNβ o IFNγ): 6 ng/ml de IFNβ/IFNγ murino o 10 ng/ml humano en medio suplementado con glutamina (p. ej., medio RPMI-1640);
- Grupo de control 3 (IFNβ/IFNγ+ DMF): se añadieron 6 ng/ml de IFNβ/IFNγ murino o 10 ng/mg humano y 20 µmol/ml de DMF al medio suplementado con glutamina (medio RPMI-1640, por ejemplo);
- Grupo experimental 4 (HB-48): se añadieron 10 µmol/ml de HB-48 al medio suplementado con glutamina (p. ej., medio RPMI-1640*);*
- Grupo experimental 5 (IFNβ/IFNγ+ HB-48): se añadieron 6 ng/ml de IFNβ/IFNγ murino o 10 ng/ml humano y 10 µmol/ml de HB-48 a un medio suplementado con glutamina (p. ej., medio RPMI-1640);

- Grupo experimental 6 (IFNβ/IFNγ+ HB-48): se añadieron 6 ng/ml de IFNβ/IFNγ murino o 10 ng/ml humano y diferentes concentraciones de HB-48 a un medio suplementado con glutamina (p. ej., medio RPMI-1640).

Los fármacos se mezclaron uniformemente en el medio y luego se añadieron a cada grupo de grupos experimentales. El día del tratamiento farmacológico se registró como el día 0. Las células se fotografiaron en 48 y 96 horas. Se usó el software Image J para analizar el tamaño de los clones. El tamaño relativo de los clones en diferentes grupos en diferentes puntos temporales se calculó basándose en el tamaño clonado del grupo de control el segundo día, y se realizó el análisis estadístico.

Nota: El experimento utiliza "IFNβ/IFNγ de ratón" o "IFNβ/IFNγ humano" según las propiedades de las células tumorales cultivadas, y los siguientes ejemplos son los mismos.

Resultados

Los resultados de los tamaños de clonación relativos de cada grupo y los diferentes efectos de las concentraciones de HB-48 sobre el tamaño de los clones celulares en el grupo experimental de HB-48 con IFNβ/IFNγ+ se muestran en la Figura 11 A-D son los resultados de tres grupos de control y los grupos experimentales 4. La Figura 11E-G es el resultado del grupo experimental 6.

En la Figura 11, los inhibidores de moléculas pequeñas DMF y HB-48 combinados con IFNβ/IFNγ mostraron un mejor efecto de inhibición tumoral, pero el grupo experimental IFNβ/IFNγ y HB-48 (IFNβ/IFNγ+ HB-48) mostró una mayor inhibición en el tamaño de los clones de células tumorales sólidas y leucémicas. El HB-48 depende de la concentración y los resultados estadísticos fueron significativamente diferentes.

Ejemplo 12 - HB-48 combinado con IFNβ/IFNγ es eficaz para reducir el número de clones de células tumorales sólidas y leucémicas en condiciones de cultivo 3D.

Procedimiento del experimento

Se usó la tecnología de gel 3D para cultivar células A375, B16, MP-1, MCF-7, HL-60, K562 y ALL-1 a aproximadamente 3000 células/pocillo, y el estado celular se observó después de 2 días. Bajo el buen estado de las células, agregar fármacos de la siguiente lista:

- Grupo de control 1 (control): medio de cultivo común con glutamina (tal como el medio de cultivo RPMI 1640);

- Grupo experimental 2 (IFNβ/IFNγ): añadir 6 ng/ml de IFNβ/IFNγ murino o 10 ng/ml humano a un medio de cultivo común con glutamina (tal como el medio de cultivo RPMI 1640);

- Grupo experimental 3 (IFNβ/IFNγ+DMF): añadir 6 ng/ml de IFNβ/IFNγ murino o 10 ng/ml humano más 20 μmol/ml de DMF a un medio de cultivo común con glutamina (tal como el medio de cultivo RPMI 1640);

- Grupo experimental 4 (HB48): se añadió el inhibidor de molécula pequeña HB-48 al medio normal suplementado con glutamina (tal como el medio RPMI-1640);

- Grupo experimental 5 (IFNβ/IFNγ+HB-48): añadir 6 ng/ml de IFNβ/IFNγ murino o 10 ng/ml humano más 10 μmol/ml de HB-48 a un medio de cultivo común con glutamina (tal como el medio de cultivo RPMI 1640).

El medio y los fármacos deben mezclarse uniformemente antes de agregarlos a cada grupo. El inicio de la dosificación se registró el día 0, el número de clones se contó al cuarto día bajo el microscopio.

Resultados

Los resultados del número de clones en cada grupo se muestran en la Figura 12. Los resultados estadísticos correspondientes se muestran en la Figura 12, de izquierda a derecha en el histograma de cada célula tumoral, que a su vez representa el grupo control, el grupo IFNβ, los grupos IFNβ/IFNγ+DMF, el grupo HB-48 y los grupos IFNβ/IFNγ+HB-48.

Como se muestra en la Figura 12, el grupo experimental tratado con HB-48 que combina IFNβ/IFNγ puede reducir eficazmente el número de clones de células tumorales sólidas y leucémicas, y el efecto fue significativamente mejor que el de IFNβ/IFNγ combinado con DMF.

Ejemplo 13 - El efecto de HB-48 sobre la expresión de factores inflamatorios de macrófagos derivados de la médula ósea de ratón. HB-48 inhibe significativamente la expresión de los factores inflamatorios secretados por los macrófagos derivados de la médula ósea murina.

Procedimiento del experimento

Los macrófagos derivados de la médula ósea se obtuvieron de células de médula ósea de ratón, RPMI-1640 más 20 ng/mL de M-CSF de ratón durante 5 días y se trataron de la siguiente manera:

- Grupo de control 1 (PBS): medio más PBS;
- Grupo experimental 2 (HB-48): medio más HB-48 a una dosis de 10 μM.

Después de 48 h, se recolectaron los macrófagos y la expresión de IFN-γ, TNF-a, IL-12p35, IL-12p40 e IL-2 se detectó mediante qPCR en ambos grupos.

Resultados

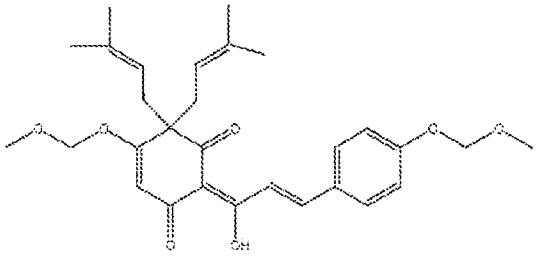
Como se muestra en la Figura 13, las expresiones de IFN-γ, TNF-a, IL-12p35, IL-12p40 e IL-1β se redujeron significativamente en el grupo tratado con HB-48, lo que indica que HB-48 podría inhibir notablemente los factores inflamatorios secretados por los macrófagos.

Los datos anteriores son representativos de un gran número de estudios. En resumen, los ejemplos del ejemplo 1 al ejemplo 13 muestran que el inhibidor de moléculas pequeñas HB-48 puede inhibir eficazmente el crecimiento maligno de tumores sólidos y leucemias. Además, cuando los inhibidores de moléculas pequeñas HB-48 e IFNβ o IFNγ se usaron en combinación, se observó un mejor efecto terapéutico con una dosis reducida de un solo fármaco, lo que indica que el inhibidor de moléculas pequeñas HB-48 combinado con IFNβ no solo puede reducir la dosis para un tratamiento eficaz, sino que también puede mejorar significativamente la eficacia. En el tratamiento clínico se podrían obtener efectos anticancerígenos mejorados y la supresión del crecimiento tumoral.

En comparación con DMF, HB-48 (un inhibidor de moléculas pequeñas) puede reducir significativamente la expresión de PD-1 en las células T $CD8^+$, inhibir la regulación positiva de PD-1 mediada por Kyn y mejorar la citotoxicidad específica de las células T $CD8^+$ para las células tumorales.

Ejemplo 14 - Realizaciones

A1. Una composición que comprende un compuesto de quinochalcona, o una sal del mismo, en donde el compuesto de quinochalcona tiene la estructura de Fórmula I:



(I).

A2. La composición de la realización A1, que comprende además un interferón (IFN) o una variante del mismo.

A2.1. La composición de una cualquiera de las realizaciones A1 a A2, que comprende además un disolvente orgánico.

A2.2. La composición de A2.1, en donde el disolvente orgánico es 3',4'-dimetoxiflavona (DMF).

A2.3. La composición de una cualquiera de las realizaciones A1 a A2.2, en donde la composición induce la apoptosis, la necrosis, la autofagia o la muerte de un cáncer, una célula cancerosa, una célula maligna, una célula tumoral, una célula tumoral diferenciada, una célula madre tumoral o una célula madre tumoral latente.

A2.4. La composición de una cualquiera de las realizaciones A1 a A2.3, en donde la composición inhibe, suprime, anula o termina el crecimiento, la viabilidad o la metástasis de un cáncer, una célula cancerosa, una célula maligna, una célula tumoral, una célula tumoral diferenciada, una célula madre tumoral o una célula madre tumoral latente.

A3. La composición de una cualquiera de las realizaciones A2 a A2.4, en donde el IFN es IFN-β, o una variante biológicamente activa del mismo.

A3.1. La composición de la realización A2.5, en donde el IFN-β es IFN-β humano.

A4. La composición de una cualquiera de las realizaciones A2 a A2.4, en donde el IFN es IFN-γ, o una variante biológicamente activa del mismo.

A4.1. La composición de la realización A4, en donde el IFN-γ es IFN-γ humano.

A5. La composición de una cualquiera de las realizaciones A1 a A4.1, en donde la composición es una composición farmacéutica que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

A6. La composición de una cualquiera de las realizaciones A1 a A5, en donde la composición comprende una cantidad del compuesto de quinochalcona en un intervalo de 1 µg a 100 g, 1 mg a 100 g, 100 mg a 10 g o 1 g a 10 g.

A7. La composición de una cualquiera de las realizaciones A1 a A6, en donde la composición comprende una cantidad del compuesto de quinochalcona en un intervalo de 1 ng/ml a 1 g/ml, 1 µg/ml a 100 mg/ml o 100 µg/ml a 100 mg/ml.

A8. La composición de una cualquiera de las realizaciones A2 a A7, en donde la composición comprende una cantidad de IFN en un intervalo de 1×10^6 unidades (U) a 10×10^8 U, 1×10^6 U a 1×10^8 U, o 1×10^7 U a 4×10^7 U.

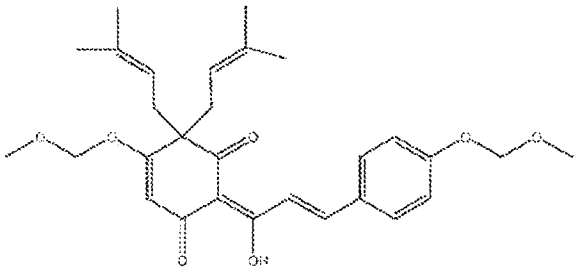
A9. La composición de una cualquiera de las realizaciones A2 a A8, en donde la composición comprende una cantidad de IFN en un intervalo de 1×10^4 U/ml a 10×10^8 U/ml, 1×10^5 U/ml a 10×10^8 U/ml, 1×10^6 U/ml a 10×10^8 U/ml, 1×10^6 U/ml a 1×10^8 U/ml, o 1×10^6 U/ml a 1×10^7 U/ml.

B1. Un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición según una cualquiera de las realizaciones A1 a A9.

B2. La composición de una cualquiera de las realizaciones A1 a A9, para su uso en el tratamiento de un cáncer en un sujeto, en donde el sujeto tiene o se sospecha que tiene un cáncer.

B3. La composición para su uso según la realización B2, en donde el sujeto es un ser humano.

C1. Un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de quinochalcona, o una sal del mismo, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un IFN, o una variante biológicamente activa del mismo, en donde el compuesto de quinochalcona tiene la estructura de Fórmula I:



(I)

C2. El método de la realización C1, en donde el IFN es IFN-β, o una variante biológicamente activa del mismo, o en donde el IFN es IFN-γ, o una variante biológicamente activa del mismo.

C2.1. El método de una cualquiera de las realizaciones C1 a C2, en donde el IFN es un IFN humano o una variante biológicamente activa del mismo.

C3. El método de una cualquiera de las realizaciones B1 y C1 a C2, en donde el sujeto es un ser humano.

C4. El método de una cualquiera de las realizaciones B1 a B3 y C1 a C3, en donde el sujeto tiene o se sospecha que tiene un cáncer.

C5. El método de una cualquiera de las realizaciones B1 a B3 y C1 a C4, en donde el cáncer es una neoplasia o un tumor.

C6. El método de una cualquiera de las realizaciones B1 a B3 y C1 a C5, en donde el cáncer es un cáncer maligno y/o metastásico.

C7. El método de una cualquiera de las realizaciones B1 a B3 y C1 a C5, en donde el cáncer es metastásico o no.

C8. El método de una cualquiera de las realizaciones B1 a B3 y C1 a C7, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en un carcinoma, un sarcoma, una neuroneoplasia, un linfoma, un mieloma, una leucemia, un melanoma, un mesotelioma, un tumor de tejido sólido o blando y un cáncer secundario.

C9. El método de la realización C8, en donde el carcinoma se selecciona entre carcinomas del sistema respiratorio, carcinomas del sistema gastrointestinal, carcinomas del sistema genitourinario, carcinomas testiculares, carcinomas prostáticos, carcinomas del sistema endocrino, carcinoma de células basales de la piel, carcinoma de células basales de la piel, carcinoma de origen primario desconocido, colangiocarcinoma, carcinoma ductal *in situ* (Ductal Carcinoma In Situ - DCIS), carcinoma de células de Merkel, carcinoma de pulmón, carcinoma de timoma y tímico, carcinoma de tracto medio, carcinoma de células pequeñas de pulmón, carcinoma de tiroides, carcinoma hepatocelular de hígado, carcinoma de células escamosas, carcinoma escamoso de cabeza y cuello, carcinoma de mama, carcinoma epitelial, carcinoma de corteza suprarrenal, carcinoma epitelial de la superficie ovárica y similares.

C10. El método de la realización C8, en donde el carcinoma se selecciona de un carcinoma de útero, cuello uterino, colon, páncreas, riñón, esófago, estómago y ovario.

C11. El método de la realización C8, en donde el sarcoma se selecciona del grupo que consiste en un sarcoma de Ewing, un linfosarcoma, un liposarcoma, un osteosarcoma, un sarcoma de tejidos blandos, un sarcoma de Kaposi, un rabdomiosarcoma, un sarcoma uterino, un condrosarcoma, un leiomiosarcoma, un fibrosarcoma y similares.

C12. El método de la realización C8, en donde la neuroneoplasia se selecciona del grupo que consiste en un glioma, un glioblastoma, un meningioma, un neuroblastoma, un retinoblastoma, un astrocitoma, un oligodendrocitoma y similares.

C13. El método de la realización C8, en donde el linfoma, el mieloma o la leucemia se selecciona del grupo que consiste en leucemia mieloblástica, mieloma múltiple, leucemias agudas poco diferenciadas (p. ej., leucemia eritroblástica y leucemia megacarioblástica aguda), leucemia promieloide aguda (LPMA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), que incluye la LLA de linaje B y la LLA de linaje T, leucemia linfoblástica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia prolinfocítica (LPL), leucemia de células pilosas (LCP), macroglobulinemia de Waldenstrom (MW), linfoma no hodgkiniano y variantes del mismo, linfomas de células T periféricas, leucemia/linfoma de células T en adultos (LTA), linfoma cutáneo de células T (LCCT), leucemia linfocítica de grano grande (LLG), enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Reed-Sternberg y variantes de las mismas.

C14. El método de la realización C8, en donde el tumor de tejido blando o sólido se selecciona entre tumores viscerales, seminomas, hepatomas y otros tumores sólidos o blandos de mama, hígado, pulmón, páncreas, útero, ovario, testículo, cabeza, cuello, ojos, cerebro, boca, faringe, cuerdas vocales, oído, nariz, esófago, estómago, intestino, colon, glándulas suprarrenales, riñón, huesos, vejiga, uretra, carcinomas, pulmón, músculo, piel, pies, manos y tejidos blandos.

C15. El método de una cualquiera de las realizaciones B1 a B3 y C1 a C14, que comprende además administrar un tratamiento anticanceroso al sujeto.

C16. El método según la realización C15, en donde el tratamiento contra el cáncer comprende administrar una vacuna contra el cáncer al sujeto.

C17. El método de la realización C15, en donde el tratamiento contra el cáncer comprende administrar un agente quimioterapéutico o radioterapia al sujeto.

C18. El método de la realización C15, en donde el tratamiento contra el cáncer comprende administrar una inmunoterapia al sujeto.

C19. El método de la realización C18, en donde la inmunoterapia comprende administrar un anticuerpo que se une específicamente a CD20, CD52, CD274, CD279, CTLA-4, el ligando de muerte programada 1 (PD-L1), la proteína de muerte celular programada-1 (PD-1) o el receptor PD-1.

C20. El método de una cualquiera de las realizaciones B1 a B3 y C1 a C19, en donde el compuesto de quinochalcona y el IFN se administran al sujeto al mismo tiempo.

C21. El método de una cualquiera de las realizaciones B1 a B3 y C1 a C19, en donde el compuesto de quinochalcona y el IFN se administran al sujeto en momentos diferentes.

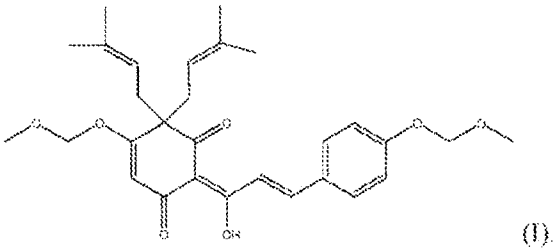
C22. El método de la realización C21, en donde el compuesto de quinochalcona y el IFN se administran al sujeto con un intervalo de 5 minutos, de 1 a 12 horas o de 1 a 2 días entre sí.

C23. El método de una cualquiera de las realizaciones B1 a B3 y C1 a C22, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de quinochalcona comprende una cantidad en el intervalo de 1 µg/kg (peso de API/peso corporal del sujeto) a 10 g/kg, 1 mg/kg a 10 g/kg, 1 mg/kg a 1 g/kg, 1 mg/kg a 100 mg/kg o 1 mg/kg a 10 mg/kg.

C24. El método de la realización C23, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de quinochalcona se administra con una frecuencia seleccionada entre una vez al mes, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, a intervalos intermedios de los mismos, o una combinación de los mismos.

C25. El método de una cualquiera de las realizaciones B1 a B3 y C1 a C24, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del IFN es una cantidad en un intervalo de 1 ug a 1000 ug, 10 ug a 500 ug, 25 ug a 300 ug o 30 ug a 250 ug administrada con una frecuencia seleccionada entre una vez al mes, dos veces al mes, una vez a la semana, dos veces a la semana, cada dos días o diariamente.

D1. Un compuesto de quinochalcona, o una sal del mismo, que tiene la estructura de Fórmula I:



(I)

D2. El compuesto de quinochalcona de la realización D1, en donde el compuesto de quinochalcona es HB-48.

D3. Un método para inducir la apoptosis, necrosis, autofagia o muerte de un cáncer, una célula cancerosa, una célula maligna, una célula tumoral, una célula tumoral diferenciada, una célula madre tumoral o una célula madre tumoral latente, que comprende poner en contacto el cáncer, la célula cancerosa, la célula maligna, la célula tumoral, la célula tumoral diferenciada, la célula madre tumoral o la célula madre tumoral latente con el compuesto de quinochalcona según la realización D1 o D2.

D4. El método de la realización D3, que comprende además poner en contacto el cáncer, la célula cancerosa, la célula maligna, la célula tumoral, la célula tumoral diferenciada, la célula madre tumoral o la célula madre tumoral latente con IFNβ o IFNγ.

D5. El compuesto de quinochalcona de las realizaciones D1 o D2 para su uso en la supresión, anulación o terminación del crecimiento, la viabilidad o la metástasis de un cáncer, una célula cancerosa, una célula maligna, una célula tumoral, una célula tumoral diferenciada, una célula madre tumoral o una célula madre tumoral latente.

D6. Una composición que comprende (i) el compuesto de quinochalcona de las realizaciones D1 o D2 y (ii) IFNβ o IFNγ para su uso en la supresión, anulación o terminación del crecimiento, la viabilidad o la metástasis de un cáncer, una célula cancerosa, una célula maligna, una célula tumoral, una célula tumoral diferenciada, una célula madre tumoral o una célula madre tumoral latente.

E1. Un método para inducir la apoptosis, la necrosis, la autofagia o la muerte de un cáncer, una célula cancerosa, una célula maligna, una célula tumoral, una célula tumoral diferenciada, una célula madre tumoral o una célula madre tumoral latente, que comprende poner en contacto el cáncer, la célula cancerosa, la célula maligna, la célula tumoral, la célula tumoral diferenciada, la célula madre tumoral o la célula madre tumoral latente con la composición según una cualquiera de las realizaciones A1 a A9.

E2. El método de la realización E1, en donde el contacto induce la apoptosis, la necrosis, la autofagia o la muerte del cáncer, la célula cancerosa, la célula maligna, la célula tumoral, la célula tumoral diferenciada, la célula madre tumoral o la célula madre tumoral latente.

E3. El método de la realización E2, en donde el contacto induce la apoptosis, la necrosis, la autofagia o la muerte de la célula tumoral diferenciada y la célula madre tumoral latente.

E4. Un método para inhibir, suprimir, anular o terminar el crecimiento, la viabilidad o la metástasis de un cáncer, una célula cancerosa, una célula maligna, una célula tumoral, una célula tumoral diferenciada, una célula madre tumoral o una célula madre tumoral latente, que comprende poner en contacto el cáncer, la célula cancerosa, la célula maligna, la célula tumoral, la célula tumoral diferenciada, la célula madre tumoral o la célula madre tumoral latente con la composición de una cualquiera de las realizaciones A1 a A9.

E5. El método de la realización E4, en donde el contacto inhibe, suprime, anula o termina el crecimiento, la viabilidad o la metástasis del cáncer, la célula cancerosa, la célula maligna, la célula tumoral, la célula tumoral diferenciada, la célula madre tumoral o la célula madre tumoral latente.

E6. El método de la realización E5, en donde el contacto inhibe, suprime, anula o termina el crecimiento, la viabilidad o la metástasis de la célula tumoral diferenciada y la célula madre tumoral latente.

G1. Un método para inducir o mejorar la citotoxicidad de las células tumorales mediada por una célula T CD8+ que comprende: (i) poner en contacto una célula T CD8+ con la composición según una cualquiera de las realizaciones A1 a A9 y (ii) poner en contacto la célula T CD8+ con una célula tumoral, induciendo o aumentando así la citotoxicidad de la célula tumoral por parte de la célula T CD8+.

H1. La composición según una cualquiera de las realizaciones A1 a A9, o el compuesto de quinochalcona de una cualquiera de las realizaciones D1 a D4 para su uso en el tratamiento de la inflamación.

H2. La composición de la realización H1, en donde la inflamación es vasculitis, artritis, artrosis o colitis.

J1. Un alimento comestible para consumo humano que comprende una composición según una cualquiera de las realizaciones A1 a A9, o el compuesto de quinochalcona según una cualquiera de las realizaciones D1 a D4.

K1. Un método para tratar la inflamación en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de una cualquiera de las realizaciones A1 a A9, o el compuesto de quinochalcona de una cualquiera de las realizaciones D1 a D4.

L1. Una composición que comprende HB-48.

L2. La composición de la realización L1 que comprende además IFN-β, o una variante del mismo.

L3. La composición de la realización L1 o L2, en donde la composición es una composición farmacéutica que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

L4. La composición de la realización L2 o L3, en donde el IFN-β es IFN-β humano.

L5. La composición de una cualquiera de las realizaciones L2 a L4, en donde la variante de IFN-β es una variante biológicamente activa.

L6. Un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de una cualquiera de las realizaciones L1 a L5.

L7. Un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de HB-48, sola o en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de IFN-β.

L8. El método de la realización L6 o L7, en donde el IFN-β es IFN-β humano, o una variante biológicamente activa del mismo.

L9. El método de una cualquiera de las realizaciones L6 a L8, en donde el sujeto es un ser humano.

L10. El método de una cualquiera de las realizaciones L6 a L9, en donde el cáncer se selecciona entre un linfoma, leucemia, neoplasia hematopoyética, mieloma, melanoma y tumor sólido.

L11. El método de una cualquiera de las realizaciones L6 a L11, que comprende además administrar un tratamiento contra el cáncer al sujeto.

L12. El método de la realización L11, en donde el tratamiento contra el cáncer comprende administrar una vacuna contra el cáncer al sujeto.

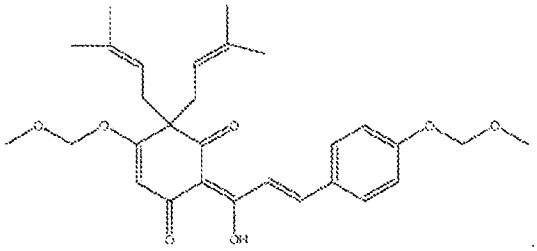
L13. El método de la realización L11, en donde el tratamiento contra el cáncer comprende administrar un agente quimioterapéutico al sujeto.

L14. El método de una cualquiera de las realizaciones L6 a L13, en donde el HB-48 y el IFN-β se administran al sujeto al mismo tiempo.

L15. El método de una cualquiera de las realizaciones L6 a L13, en donde el HB-48 y el IFN-β se administran al sujeto en momentos diferentes.

L16. El método de la realización L15, en donde el HB-48 y el IFN-β se administran con un intervalo de 5 minutos, de 1 a 12 horas o de 1 a 2 días entre sí.

M1. Un compuesto de quinona chalcona (quinochalcona) para preparar un medicamento para tratar enfermedades tumorales, en donde el compuesto de quinona chalcona tiene la siguiente estructura:



M2. El uso según la realización M1, en donde las enfermedades oncológicas incluyen cáncer de mama, melanoma maligno, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, tumor cerebral o leucemia.

M3. El uso según la realización M1 o M2, en donde el fármaco para el tratamiento de enfermedades oncológicas incluye formas de dosificación inyectables y orales.

M4. El uso según una cualquiera de las realizaciones M1 a M3, en donde el agente para tratar enfermedades tumorales es una preparación unitaria.

M5. El uso según la realización M4, en donde un medicamento de dicha preparación unitaria contiene de 1 - 5 mg de dicho compuesto de quinona chalcona como ingrediente activo.

M6. El uso según una cualquiera de las realizaciones M1 a M3, en donde el agente para tratar enfermedades tumorales es una combinación de agentes que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de interferón y el compuesto de quinona chalcona.

M7. El uso según la realización M6, en donde el agente para tratar enfermedades tumorales es una preparación unitaria.

M8. El uso según la realización M7, en donde el fármaco de la forma de dosificación unitaria comprende una cantidad de interferón terapéuticamente eficaz para el tumor y de 1 a 5 mg del compuesto de quinona chalcona como ingrediente activo.

M9. El uso según la realización M8, en donde la preparación unitaria contiene de 1×10^7 a 4×10^7 U de interferón en el fármaco.

M10. El uso según una cualquiera de las realizaciones M1 a M4, en donde el fármaco para tratar enfermedades tumorales es una combinación de una preparación que comprende un fármaco antitumoral clínico y el compuesto de quinona chalcona.

M11. El uso según la realización M10, en donde el fármaco antitumoral clínico comprende una vacuna antitumoral o un fármaco quimioterapéutico.

M12. Una combinación de agentes para la preparación de agentes antineoplásicos, en donde el ingrediente terapéuticamente activo comprende un interferón y el compuesto de quinona chalcona según la realización M1.

M13. La combinación de preparación según la realización M12, en donde la combinación de preparación es una preparación unitaria.

M14. La combinación según la realización M13, en donde la formulación de dosificación unitaria comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un interferón tumoral y de 1 - 5 mg del compuesto de quinona chalcona como ingrediente activo.

M15. La preparación según la realización M14, en donde la preparación unitaria comprende de 1×10^7 a 4×10^7 U de interferón.

M16. La combinación de agentes según las realizaciones M12-M15, seleccionándose dicho interferón entre el interferón beta o el interferón gamma.

M17. Una combinación de agentes antineoplásicos, en donde los ingredientes terapéuticamente activos comprenden el compuesto de quinona chalcona según la realización M1 y un agente antineoplásico clínico.

M18. La combinación de la realización M17, en donde el fármaco antitumoral clínico comprende una vacuna antitumoral o un agente quimioterapéutico.

La citación de cualquier patente, solicitud de patente, publicación o cualquier otro documento no es una admisión de que nada de lo anterior sea pertinente al estado de la técnica, ni constituye una admisión en cuanto al contenido o la fecha de estas publicaciones o documentos.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria en la práctica o el ensayo de la presente invención, en la presente memoria se describen métodos y materiales adecuados.

Todas las características descritas en la presente memoria pueden combinarse en cualquier combinación. Cada característica descrita en la memoria descriptiva puede reemplazarse por una característica alternativa que sirva para el mismo propósito, equivalente o similar. Por lo tanto, a menos que se indique expresamente lo contrario, las características descritas (p. ej., anticuerpos) son un ejemplo de un género de características equivalentes o similares.

Como se usa en la presente memoria, todos los valores numéricos o intervalos numéricos incluyen números enteros dentro de dichos intervalos y fracciones de los valores o los números enteros dentro de los intervalos, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, cuando se describe una lista de valores en la presente memoria (p. ej., aproximadamente 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 % o 86 %), la lista incluye todos los valores intermedios y fraccionarios de la misma (p. ej., 54 %, 85,4 %). Por lo tanto, para ilustrar, la referencia a 80 % o más de identidad incluye 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, etc., así como 81,1 %, 81,2 %, 81,3 %, 81,4 %, 81,5 %, etc., 82,1 %, 82,2 %, 82,3 %, 82,4 %, 82,5 %, etc., y así sucesivamente.

La referencia a una cantidad que es “inferior a” incluye cualquier cantidad distinta de cero inferior a un número de referencia mencionado.

La referencia a una serie de intervalos incluye intervalos que combinan los valores de los límites de diferentes intervalos dentro de la serie. Por lo tanto, para ilustrar la referencia a una serie de intervalos, por ejemplo, de 1 - 10 y de 10 - 20, incluye intervalos de 1 - 20.

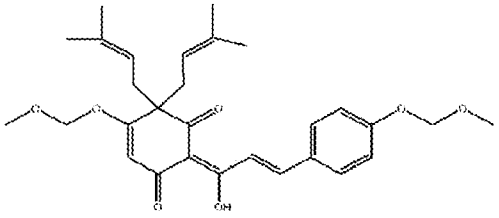
La invención se describe generalmente en la presente memoria usando un lenguaje afirmativo para describir las numerosas realizaciones y aspectos. La invención también incluye específicamente realizaciones en las que se excluye un tema particular, total o parcialmente, tales como sustancias o materiales, etapas y condiciones del método, protocolos o procedimientos. Por ejemplo, en determinadas realizaciones o aspectos de la invención, se excluyen los materiales y/o las etapas del método. Por lo tanto, aunque la invención generalmente no se expresa en la presente memoria en términos de lo que la invención no incluye, los aspectos que no están expresamente excluidos en la invención se describen en la presente memoria.

La tecnología descrita de manera ilustrativa en la presente memoria se puede poner en práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos no descritos específicamente en la presente memoria. Así, por ejemplo, en cada caso dla presente memoria, cualquiera de los términos “que comprende”, “que consiste esencialmente en” y “que consiste en” puede sustituirse por cualquiera de los otros dos términos. Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y el uso de dichos términos y expresiones no excluye ningún equivalente de las características mostradas y descritas o segmentos de las mismas, y son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la tecnología reivindicada. El término “un” o “una” puede referirse a uno o a una pluralidad de los elementos que modifica (p. ej., “un reactivo” puede significar uno o más reactivos) a menos que esté claro contextualmente que se describe uno de los elementos o más de uno de los elementos. El término “aproximadamente”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un valor dentro del 10 % del parámetro subyacente (es decir, más o menos el 10 %), y el uso del término “aproximadamente” al principio de una cadena de valores modifica cada uno de los valores (es decir, “aproximadamente 1, 2 y 3” se refiere a aproximadamente 1, aproximadamente 2 y aproximadamente 3). Por ejemplo, un peso de “aproximadamente 100 gramos” puede incluir pesos entre 90 gramos y 110 gramos. El término “sustancialmente”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un modificador de valor que significa “al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %”, “al menos 96 %”, “al menos 97 %”, “al menos 98 %” o “al menos 99 %” y puede incluir 100 %. Por ejemplo, una composición que está sustancialmente libre de X puede incluir menos del 5 %, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 % o menos del 1 % de X, y/o X puede estar ausente o ser indetectable en la composición.

La expresión “se une específicamente” se refiere a un agente de unión que se une a una proteína o péptido diana con preferencia a unirse a otras moléculas u otros péptidos en un ensayo particular ensayo in vitro (p. ej., un Elisa, un inmunoblot, una citometría de flujo y similares). Una interacción de unión específica discrimina las interacciones de unión no específicas en aproximadamente 2 veces o más, a menudo aproximadamente 10 veces o más, y a veces aproximadamente 100 veces o más, 1000 veces o más, 10.000 veces o más, 100.000 veces o más, o 1.000.000 veces o más.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un compuesto de quinochalcona, o una sal del mismo, en donde el compuesto de quinochalcona tiene la estructura de Fórmula I:



(I).

2. La composición de la reivindicación 1, que comprende además un interferón, o una variante del mismo, en donde el interferón es IFN-β o IFN-γ.

3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde la composición es una composición farmacéutica que comprende uno o más aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

4. La composición de la reivindicación 2 o 3, en donde el interferón es un interferón humano.

5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde la variante del interferón es una variante biológicamente activa.

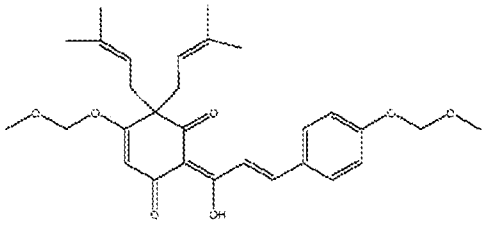
6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como medicamento para el tratamiento del cáncer o un trastorno neoplásico.

7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento del cáncer o la inflamación o una afección inflamatoria en un sujeto.

8. La composición para su uso según la reivindicación 7, en donde el cáncer se selecciona entre un linfoma, leucemia, neoplasia hematopoyética, mieloma, melanoma y tumor sólido, la inflamación o afección inflamatoria comprende un trastorno autoinmunitario o afección proinflamatoria seleccionado del grupo que consiste en polimiositis, síndrome de vasculitis, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, recaída, policondritis, hemofilia A adquirida, enfermedad de Still, enfermedad de Still de inicio en la edad adulta, amiloidosis amiloide A, polimialgia reumática, espondiloartritis, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad de injerto contra huésped, miocarditis autoinmune, hipersensibilidad por contacto (dermatitis de contacto), enfermedad por reflujo gastroesofágico, eritrodermia, enfermedad de Behcet, esclerosis lateral amiotrófica, trasplante, neuromielitis óptica, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide maligna, artritis reumatoide resistente a los fármacos, neuromielitis óptica, enfermedad de Kawasaki, artritis idiopática juvenil poliarticular o sistémica, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Castleman, asma, asma alérgica, encefalomielitis alérgica, artritis, artritis crónica progresiva, artritis reactiva, artritis psoriásica, artritis enterofática, artritis deformante, enfermedades reumáticas, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, hipersensibilidad (incluida tanto la hipersensibilidad de las vías respiratorias como la dérmica), alergias, lupus eritematoso sistémico (LES), lupus eritematoso cutáneo, eritema nodoso leproso, síndrome de Sjögren, trastornos musculares inflamatorios, policondritis, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, síndrome de Steven-Johnson, hepatitis crónica activa, miastenia grave, esprúe idiopático, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, oftalmopatía endocrina, esclerodermia, enfermedad de Graves, sarcoidosis, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, vaginitis, proctitis, diabetes mellitus insulinodependiente, diabetes mellitus insulinorresistente, diabetes juvenil (diabetes mellitus tipo I), trastornos hematológicos autoinmunes, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos pura, trombocitopenia idiopática (Idiopathic Thrombocytopenia - ITP), uveítis autoinmune, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico), síndrome nefrótico idiopático o nefropatía con cambios mínimos, enfermedad inflamatoria de la piel, inflamación de la córnea, miositis, aflojamiento de los implantes óseos, trastorno metabólico, aterosclerosis, dislipidemia, pérdida de masa ósea, artrosis, osteoporosis, enfermedad periodontal de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, bronquitis, neumoconiosis, enfisema pulmonar, reacciones inflamatorias agudas e hiperagudas, infecciones agudas, choque séptico, choque endotóxico, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, meningitis, neumonía, síndrome de caquexia y emaciación, accidente cerebrovascular, queratitis estromal herpética, enfermedad del ojo seco, iritis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome del hombre rígido, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune, encefalomielitis, fiebre reumática aguda, oftalmia simpática, síndrome de Goodpasture, vasculitis necrosante sistémica, síndrome antifosfolípido, enfermedad de Addison, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, dermatitis herpetiforme, dermatitis atópica, dermatitis eccematosa, úlcera

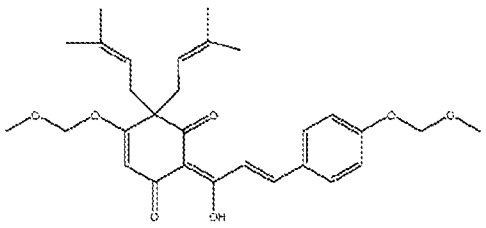
aftosa, liquen plano, alopecia autoinmune, vitíligo, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, anemia perniciosa, pérdida auditiva neurosensorial, pérdida auditiva neurosensorial progresiva bilateral idiopática, síndrome poliglandular autoinmunitario tipo I o tipo II, infertilidad inmunitaria, infertilidad inmunomediada, cefalea, migraña, dolor e hinchazón.

9. Un compuesto de quinochalcona, o una sal del mismo para su uso como medicamento, el compuesto de quinochalcona tiene la estructura de Fórmula I:



(I).

10. Un compuesto de quinochalcona, o una sal del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer, la inflamación o una afección inflamatoria en un sujeto, el compuesto de quinochalcona tiene la estructura de Fórmula I:



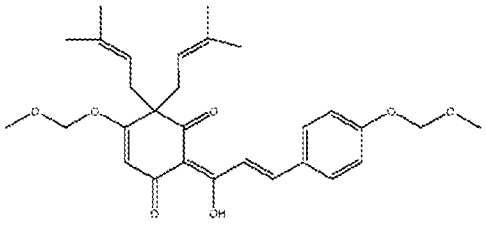
(I).

11. El compuesto de quinochalcona, o una sal del mismo, para su uso según la reivindicación 10, en donde el sujeto es un ser humano.

12. El compuesto de quinochalcona, o una sal del mismo para su uso según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde el cáncer se selecciona entre un linfoma, leucemia, neoplasia hematopoyética, mieloma, melanoma y tumor sólido, la inflamación o afección inflamatoria comprende un trastorno autoinmunitario o afección proinflamatoria seleccionado del grupo que consiste en polimiositis, síndrome de vasculitis, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, recaída, policondritis, hemofilia A adquirida, enfermedad de Still, enfermedad de Still de inicio en la edad adulta, amiloidosis amiloide A, polimialgia reumática, espondiloartritis, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad de injerto contra huésped, miocarditis autoinmune, hipersensibilidad por contacto (dermatitis de contacto), enfermedad por reflujo gastroesofágico, eritrodermia, enfermedad de Behcet, esclerosis lateral amiotrófica, trasplante, neuromielitis óptica, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide maligna, artritis reumatoide resistente a los fármacos, neuromielitis óptica, enfermedad de Kawasaki, artritis idiopática juvenil poliarticular o sistémica, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Castleman, asma, asma alérgica, encefalomielitis alérgica, artritis, artritis crónica progresiva, artritis reactiva, artritis psoriásica, artritis enterofática, artritis deformante, enfermedades reumáticas, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, hipersensibilidad (incluida tanto la hipersensibilidad de las vías respiratorias como la dérmica), alergias, lupus eritematoso sistémico (LES), lupus eritematoso cutáneo, eritema nodoso leproso, síndrome de Sjögren, trastornos musculares inflamatorios, policondritis, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, síndrome de Steven-Johnson, hepatitis crónica activa, miastenia grave, esprúe idiopático, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, oftalmopatía endocrina, esclerodermia, enfermedad de Graves, sarcoidosis, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, vaginitis, proctitis, diabetes mellitus insulinodependiente, diabetes mellitus insulinorresistente, diabetes juvenil (diabetes mellitus tipo I), trastornos hematológicos autoinmunes, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos pura, trombocitopenia idiopática (ITP), uveítis autoinmune, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico), síndrome nefrótico idiopático o nefropatía con cambios mínimos, enfermedad inflamatoria de la piel, inflamación de la córnea, miositis, aflojamiento de los implantes óseos, trastorno metabólico, aterosclerosis, dislipidemia, pérdida de masa ósea, artrosis, osteoporosis, enfermedad periodontal de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, bronquitis, neumoconiosis, enfisema pulmonar, reacciones inflamatorias agudas e hiperagudas, infecciones agudas, choque séptico, choque endotóxico, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, meningitis, neumonía, síndrome de caquexia y emaciación, accidente cerebrovascular, queratitis estromal herpética, enfermedad del ojo seco, iritis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, síndrome de Guillain-Barré,

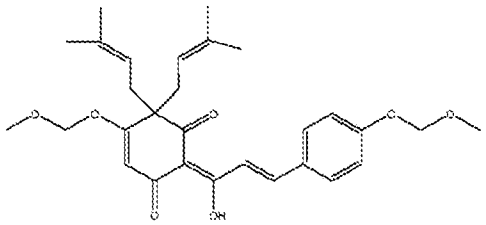
síndrome del hombre rígido, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune, encefalomielitis, fiebre reumática aguda, oftalmia simpática, síndrome de Goodpasture, vasculitis necrosante sistémica, síndrome antifosfolípido, enfermedad de Addison, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, dermatitis herpetiforme, dermatitis atópica, dermatitis eccematosa, úlcera aftosa, liquen plano, alopecia autoinmune, vitíligo, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, anemia perniciosa, pérdida auditiva neurosensorial, pérdida auditiva neurosensorial progresiva bilateral idiopática, síndrome poliglandular autoinmunitario tipo I o tipo II, infertilidad inmunitaria, infertilidad inmunomediada, cefalea, migraña, dolor e hinchazón.

13. Un compuesto de quinochalcona, o una sal del mismo en combinación con IFN-β o IFN-γ para su uso como medicamento, el compuesto de quinochalcona tiene la estructura de Fórmula I:



(I).

14. Un compuesto de quinochalcona, o una sal del mismo en combinación con IFN-β o IFN-γ para su uso en el tratamiento del cáncer, la inflamación o una afección inflamatoria en un sujeto, el compuesto de quinochalcona tiene la estructura de Fórmula I:



(I).

15. El compuesto de quinochalcona, o una sal del mismo para su uso según la reivindicación 14, en donde el cáncer se selecciona entre un linfoma, leucemia, neoplasia hematopoyética, mieloma, melanoma y tumor sólido, la inflamación o afección inflamatoria comprende un trastorno autoinmunitario o afección proinflamatoria seleccionado del grupo que consiste en polimiositis, síndrome de vasculitis, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, recaída, policondritis, hemofilia A adquirida, enfermedad de Still, enfermedad de Still de inicio en la edad adulta, amiloidosis amiloide A, polimialgia reumática, espondiloartritis, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad de injerto contra huésped, miocarditis autoinmune, hipersensibilidad por contacto (dermatitis de contacto), enfermedad por reflujo gastroesofágico, eritrodermia, enfermedad de Behcet, esclerosis lateral amiotrófica, trasplante, neuromielitis óptica, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide maligna, artritis reumatoide resistente a los fármacos, neuromielitis óptica, enfermedad de Kawasaki, artritis idiopática juvenil poliarticular o sistémica, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Castleman, asma, asma alérgica, encefalomielitis alérgica, artritis, artritis crónica progresiva, artritis reactiva, artritis psoriásica, artritis enterofática, artritis deformante, enfermedades reumáticas, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, hipersensibilidad (incluida tanto la hipersensibilidad de las vías respiratorias como la dérmica), alergias, lupus eritematoso sistémico (LES), lupus eritematoso cutáneo, eritema nodoso leproso, síndrome de Sjögren, trastornos musculares inflamatorios, policondritis, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, síndrome de Steven-Johnson, hepatitis crónica activa, miastenia grave, esprúe idiopático, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, oftalmopatía endocrina, esclerodermia, enfermedad de Graves, sarcoidosis, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, vaginitis, proctitis, diabetes mellitus insulinodependiente, diabetes mellitus insulinorresistente, diabetes juvenil (diabetes mellitus tipo I), trastornos hematológicos autoinmunes, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos pura, trombocitopenia idiopática (ITP), uveítis autoinmune, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca, queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico), síndrome nefrótico idiopático o nefropatía con cambios mínimos, enfermedad inflamatoria de la piel, inflamación de la córnea, miositis, aflojamiento de los implantes óseos, trastorno metabólico, aterosclerosis, dislipidemia, pérdida de masa ósea, artrosis, osteoporosis, enfermedad periodontal de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, bronquitis, neumoconiosis, enfisema pulmonar, reacciones inflamatorias agudas e hiperagudas, infecciones agudas, choque séptico, choque endotóxico, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, meningitis, neumonía, síndrome de caquexia y emaciación, accidente cerebrovascular, queratitis estromal herpética, enfermedad del ojo seco, iritis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome del hombre rígido, tiroiditis de

Hashimoto, tiroiditis autoinmune, encefalomielitis, fiebre reumática aguda, oftalmia simpática, síndrome de Goodpasture, vasculitis necrosante sistémica, síndrome antifosfolípido, enfermedad de Addison, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, dermatitis herpetiforme, dermatitis atópica, dermatitis eccematosa, úlcera aftosa, liquen plano, alopecia autoinmune, vitíligo, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, anemia perniciosa, pérdida auditiva neurosensorial, pérdida auditiva neurosensorial progresiva bilateral idiopática, síndrome poliglandular autoinmunitario tipo I o tipo II, infertilidad inmunitaria, infertilidad inmunomediada, cefalea, migraña, dolor e hinchazón.

Figura 1

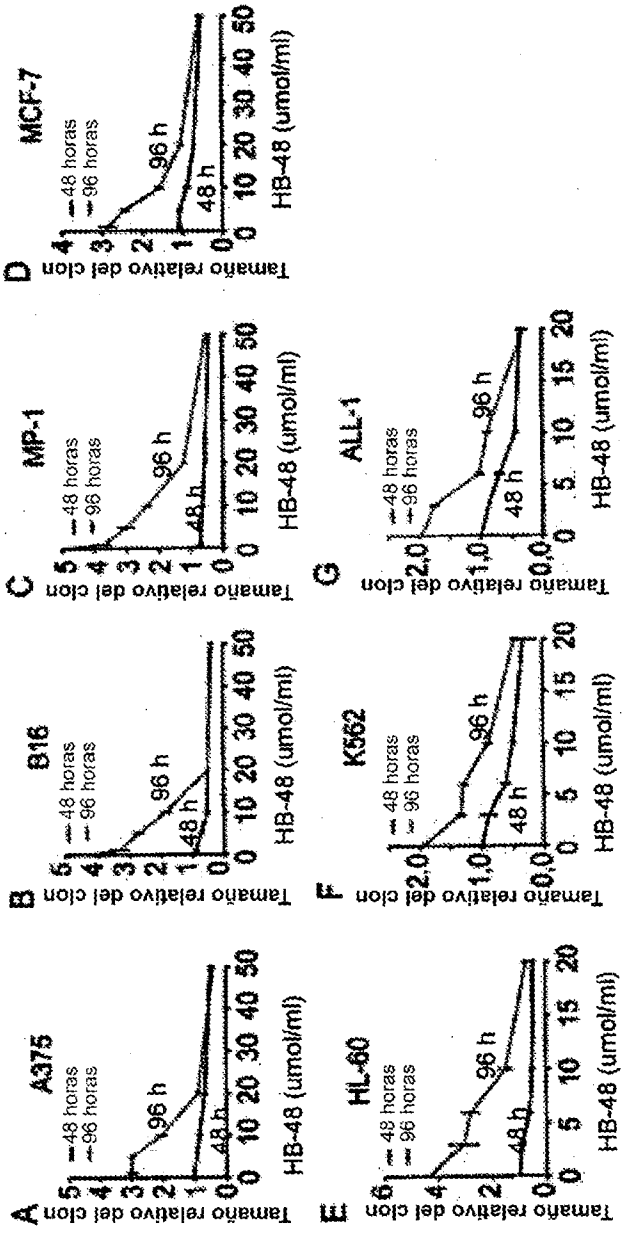

A
A375
B
B16
C
MP-1
D
MCF-7
E
HL-60
F
K562
G
ALL-1
48 horas
96 horas
48 h
96 h
Tamaño relativo del clon
HB-48 (umol/ml)

Figura 2

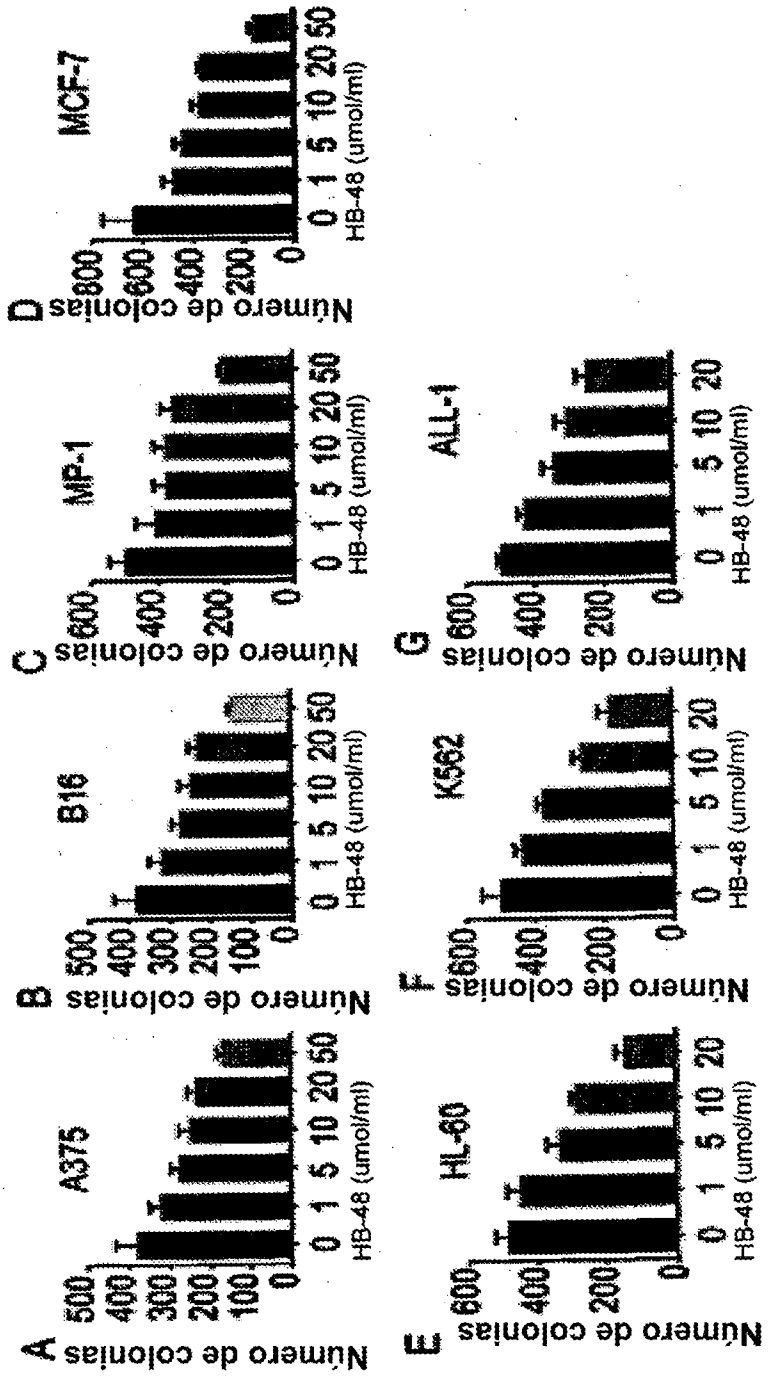

A
A375
B
B16
C
MP-1
D
MCF-7
E
HL-60
F
K562
G
ALL-1
Número de colonias
HB-48 (umol/ml)
0 1 5 10 20 50
0 1 5 10 20

Figura 3

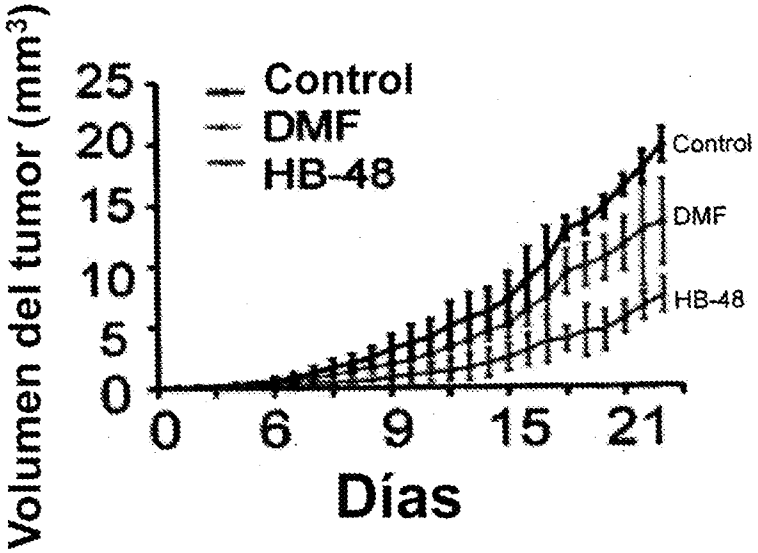

Volumen del tumor (mm3)
25
20
15
10
5
0
Control
DMF
HB-48
0
6
9
15
21
Días
Control
DMF
HB-48

Figura 4A

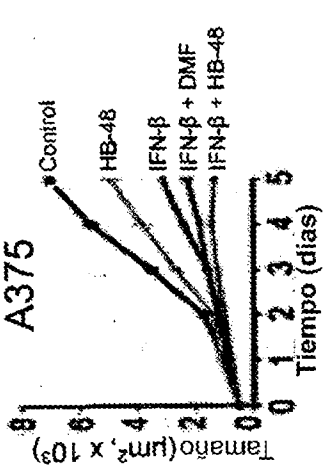


Figura 4B

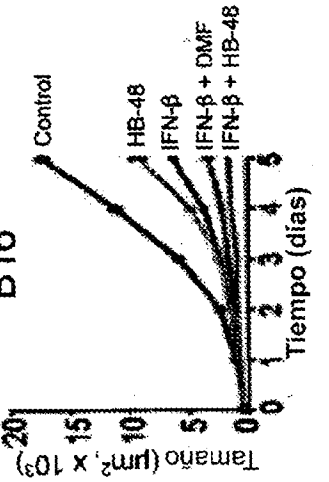


Figura 4C

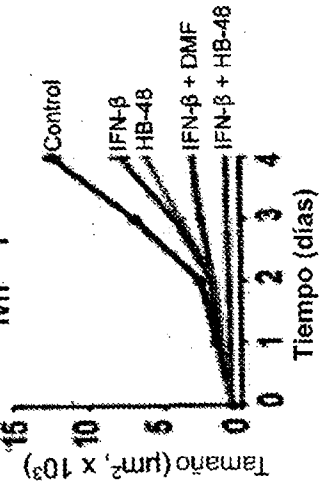


Figura 4D

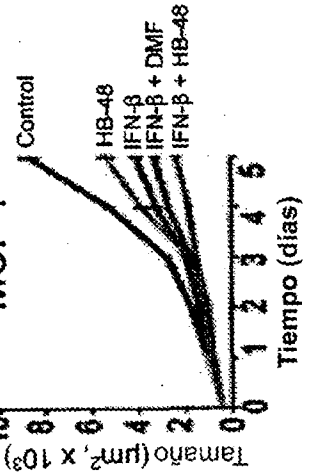


Figura 4E

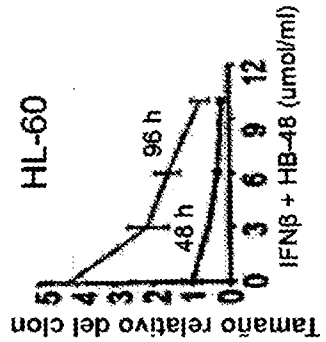


Figura 4F

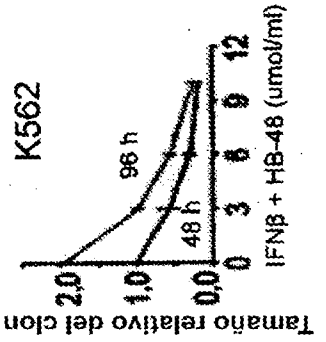
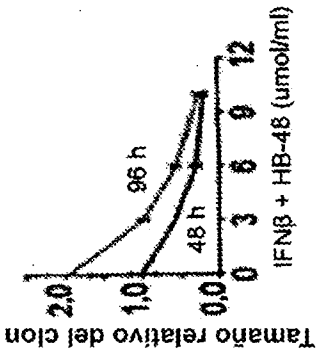


Figura 4G



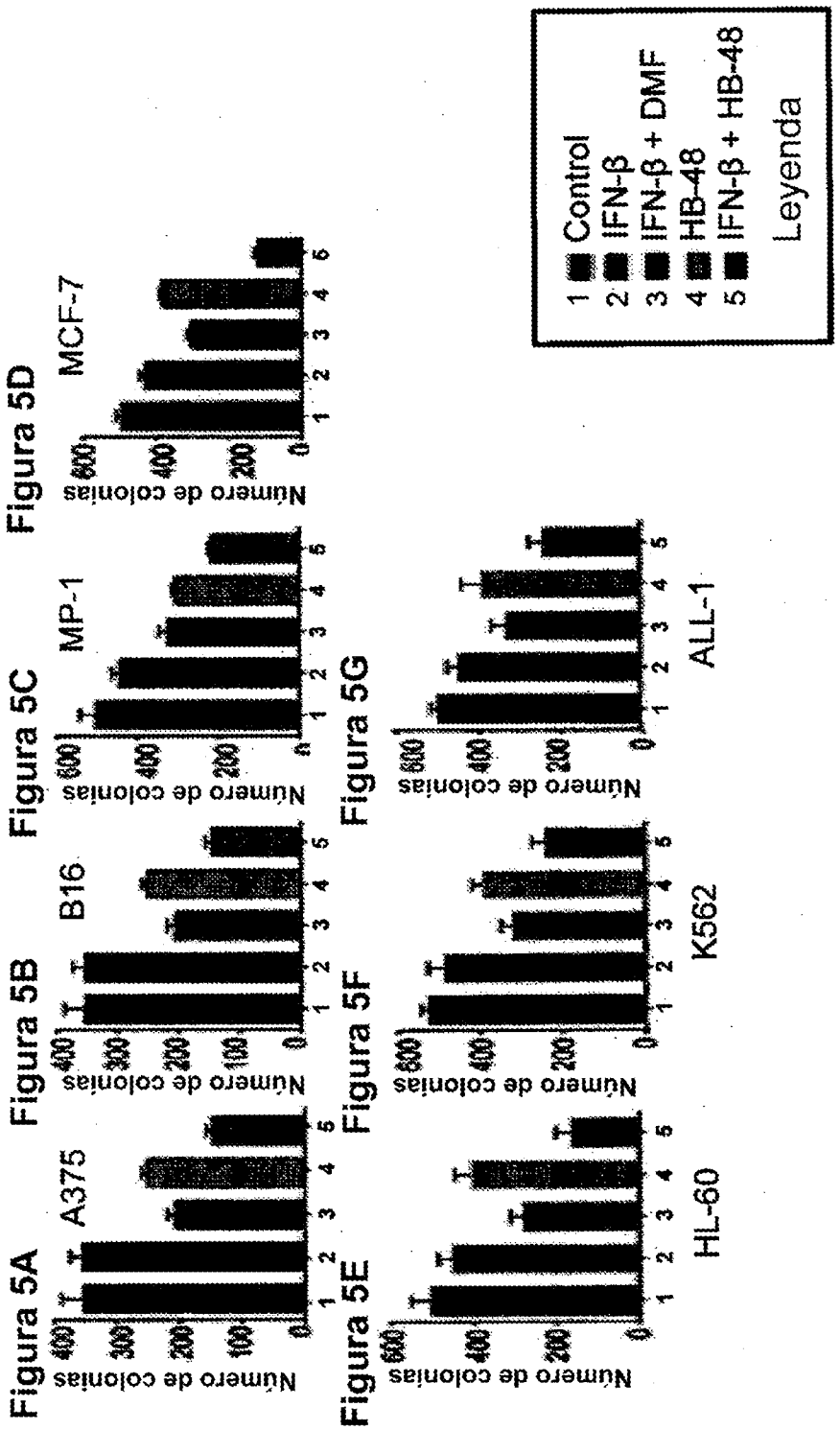


Figura 5A
A375
Número de colonias
Figura 5B
B16
Número de colonias
Figura 5C
MP-1
Número de colonias
Figura 5D
MCF-7
Número de colonias
Figura 5E
HL-60
Número de colonias
Figura 5F
K562
Número de colonias
Figura 5G
ALL-1
Número de colonias
Leyenda
1 Control
2 IFN-β
3 IFN-β + DMF
4 HB-48
5 IFN-β + HB-48

Figura 6A

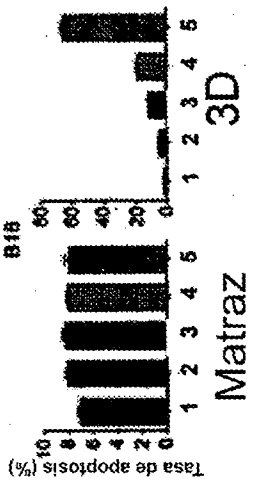


Figura 6B

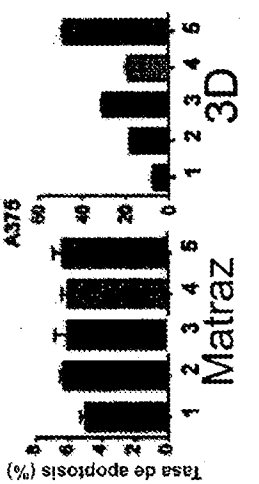


Figura 6C

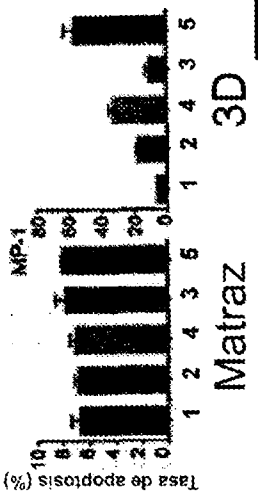
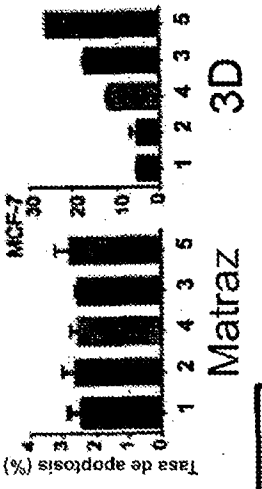
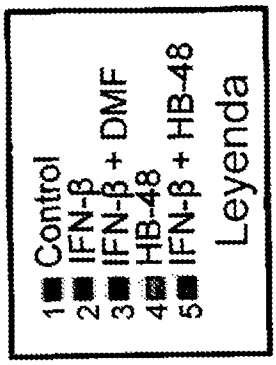


Figura 6D





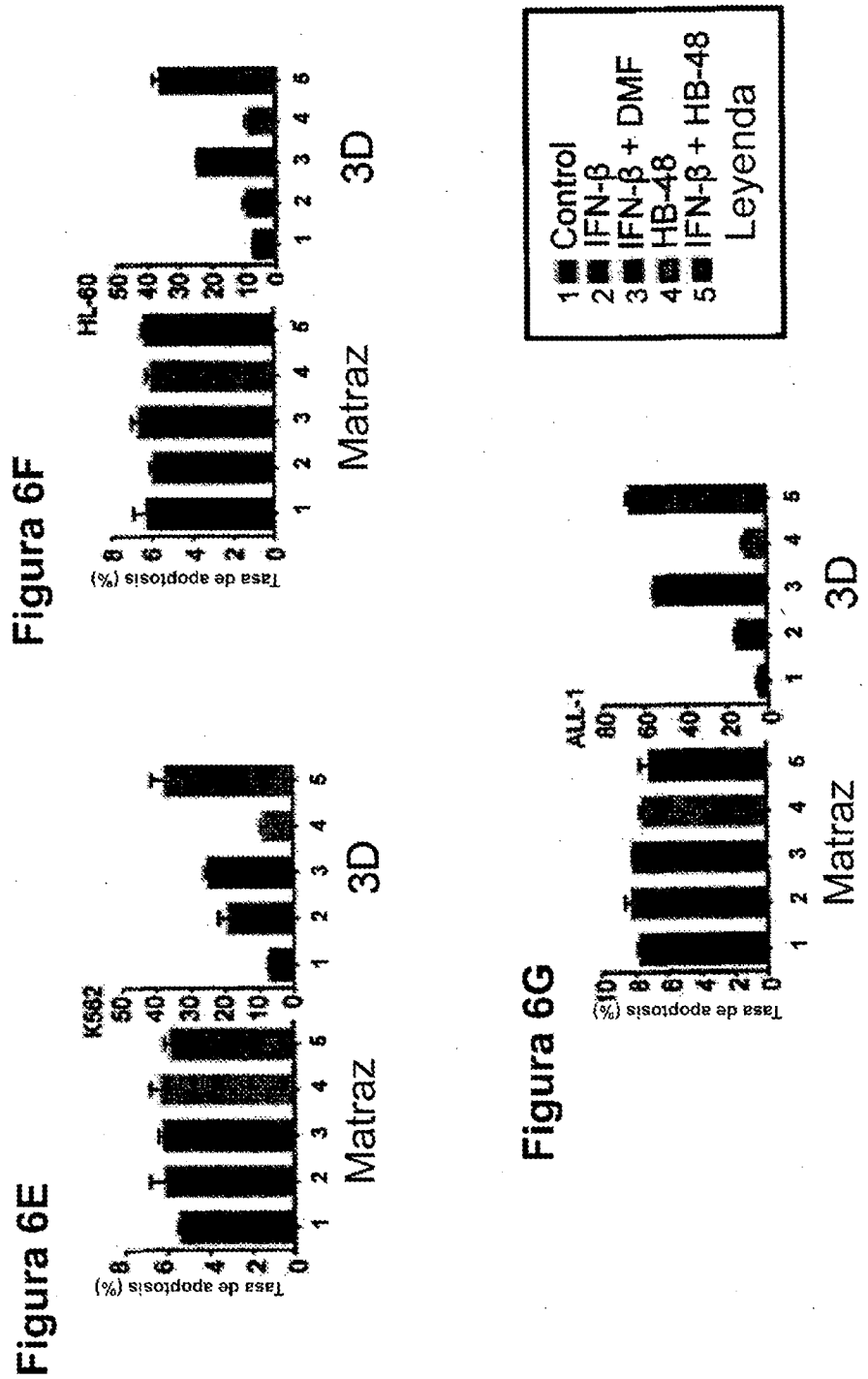


Figura 6E
K562
Tasa de apoptosis (%)
Matraz
3D
Figura 6F
HL-60
Tasa de apoptosis (%)
Matraz
3D
Figura 6G
ALL-1
Tasa de apoptosis (%)
Matraz
3D
Leyenda
1 Control
2 IFN-β
3 IFN-β + DMF
4 HB-48
5 IFN-β + HB-48

Figura 7A

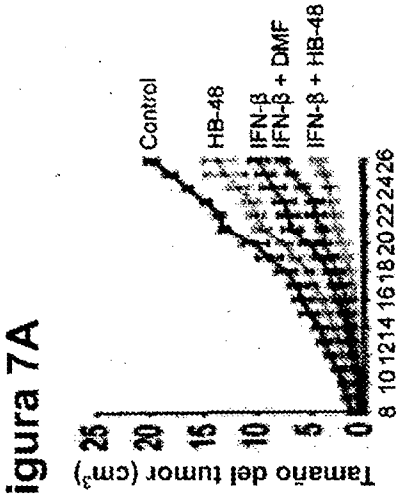


Figura 7B

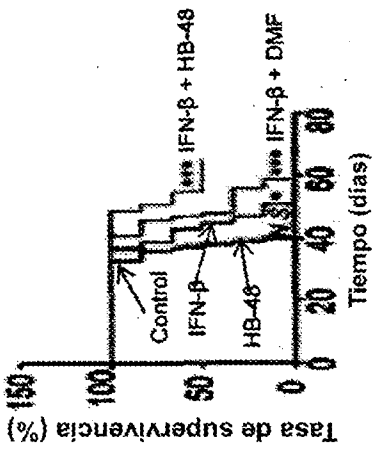


Figura 7C

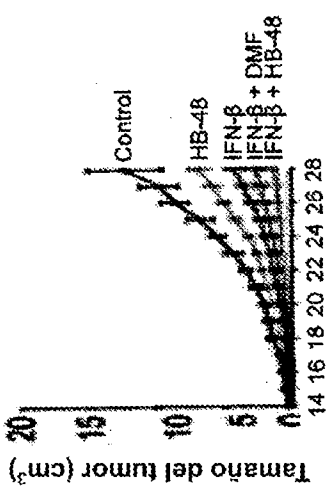


Figura 7D

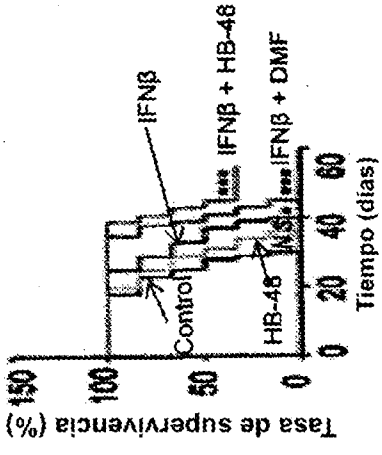


Figura 7E

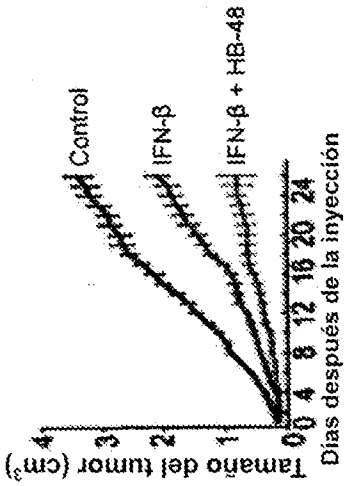


Figura 7F

Figura 7G

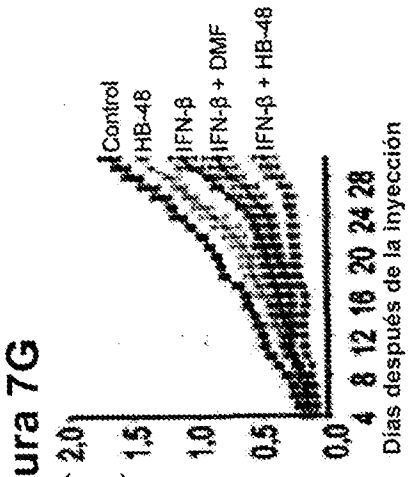


Figura 7H

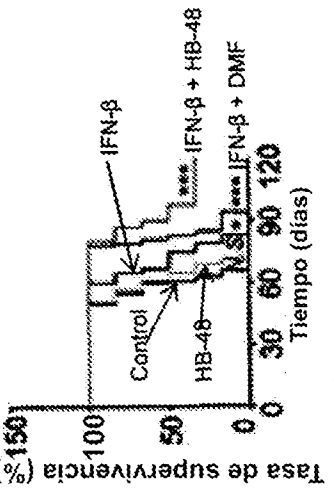


Figura 8A

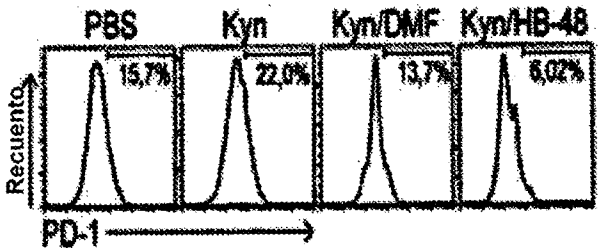


Figura 8B

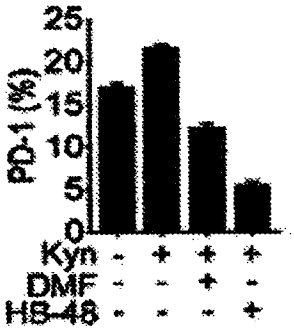


Figura 8C

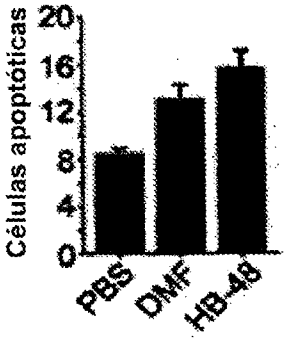


Figura 9

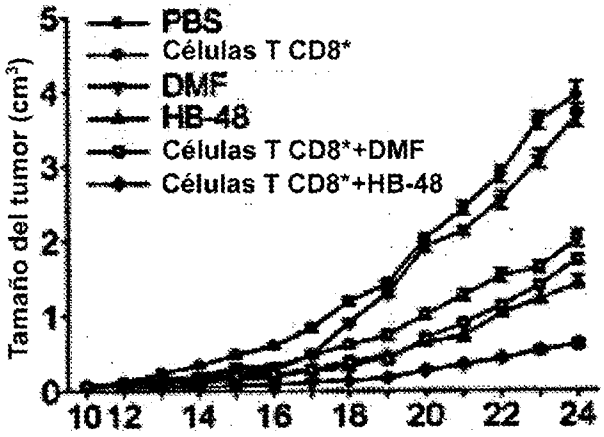


Figura 10A

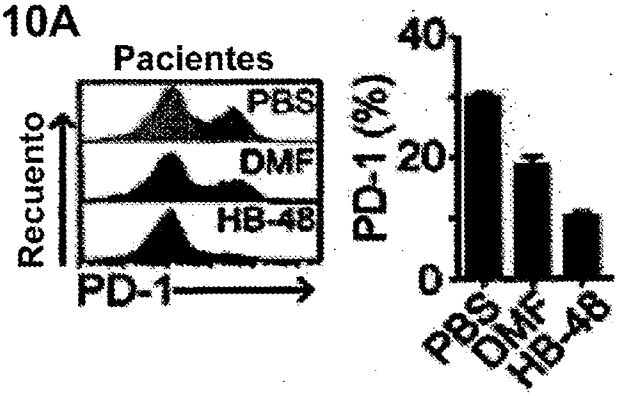


Figura 10B

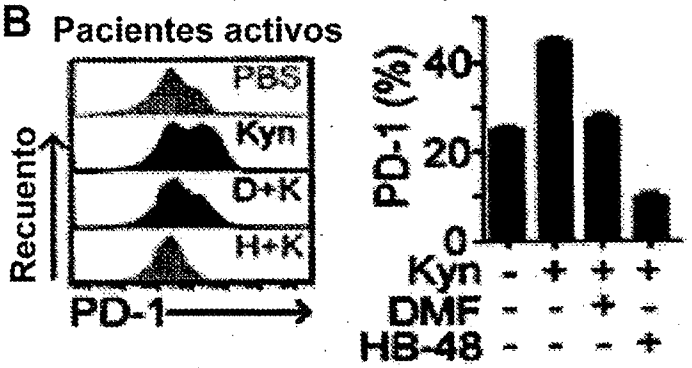


Figura 10C

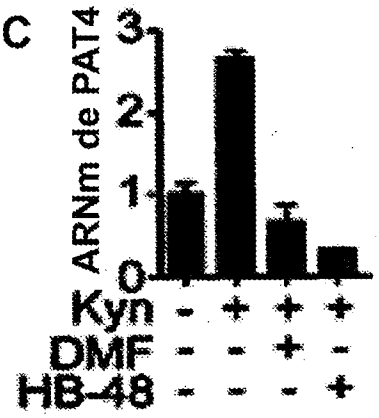


Figura 11

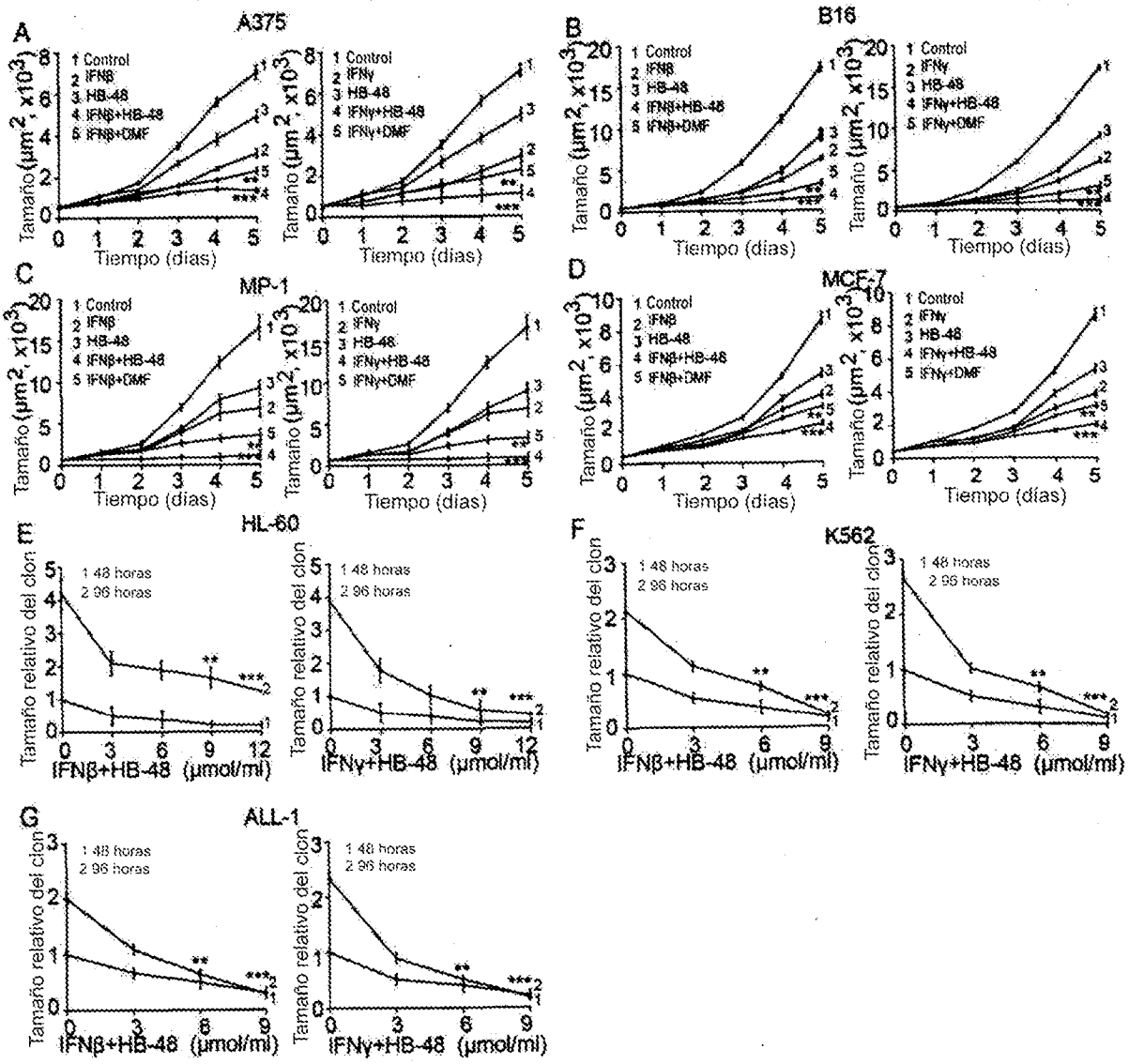

A
A375
1 Control
2 IFNβ
3 HB-48
4 IFNβ+HB-48
5 IFNβ+DMF
Tamaño (µm2, x10^3)
Tiempo (días)
2 IFNγ
4 IFNγ+HB-48
5 IFNγ+DMF
B
B16
C
MP-1
D
MCF-7
E
HL-60
1 48 horas
2 96 horas
Tamaño relativo del clon
IFNβ+HB-48 (µmol/ml)
IFNγ+HB-48 (µmol/ml)
F
K562
G
ALL-1

Figura 12

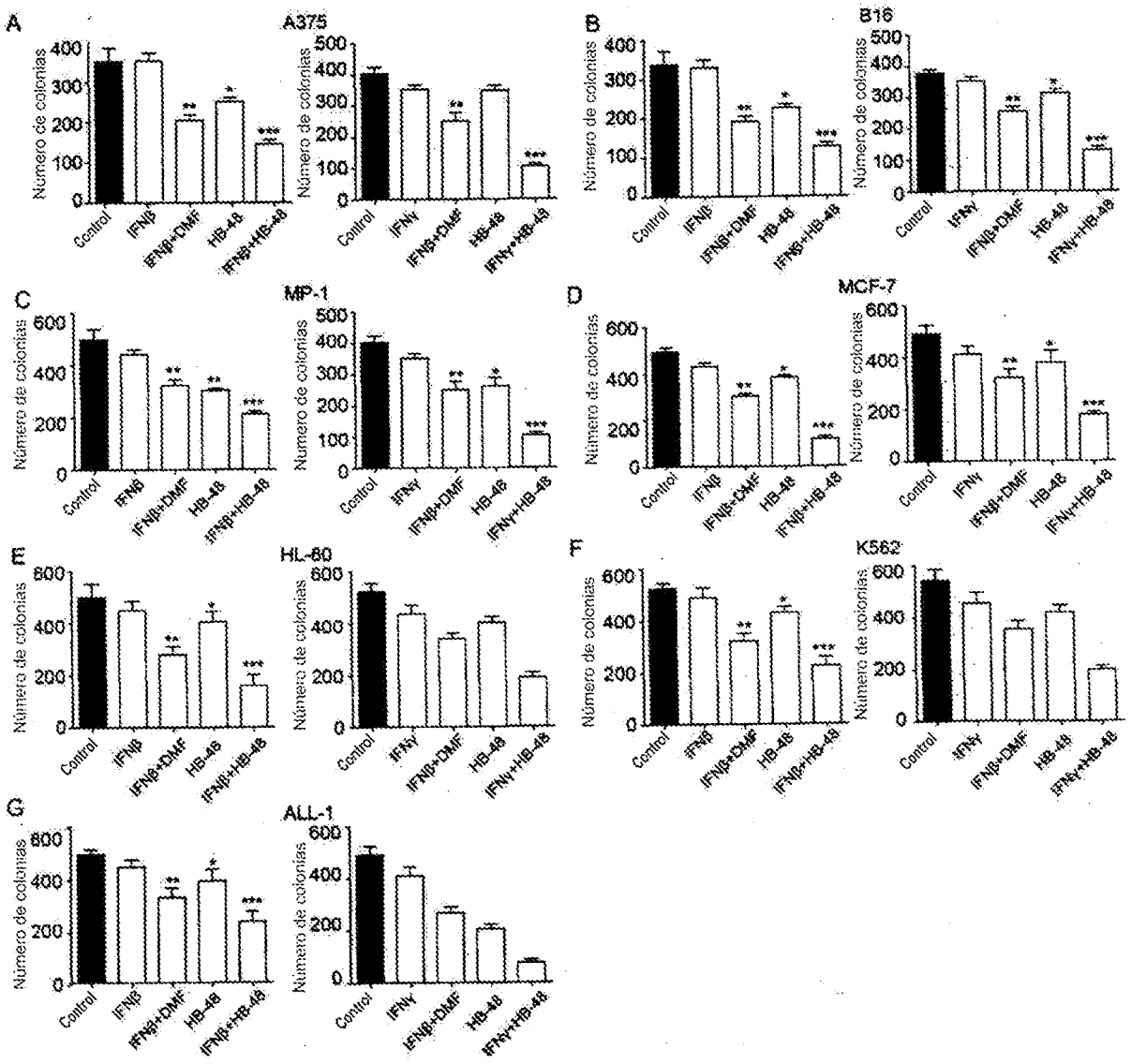
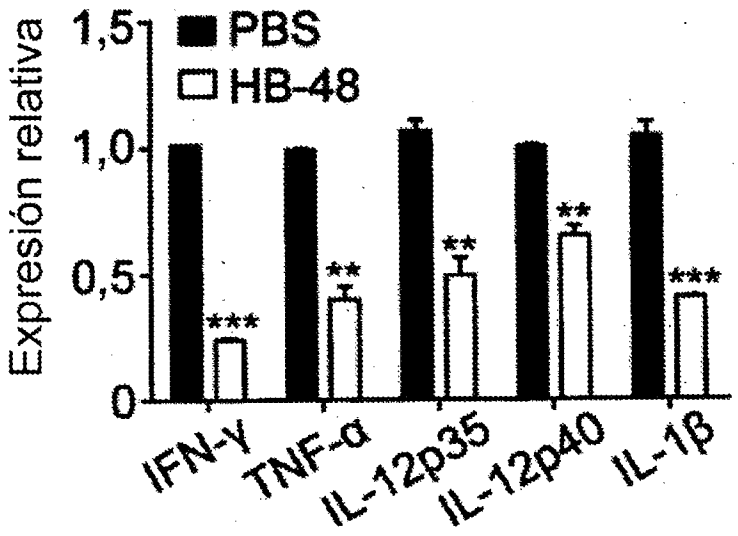

A
A375
B
B16
C
MP-1
D
MCF-7
E
HL-60
F
K562
G
ALL-1
Número de colonias
Control
IFNβ
IFNγ
IFNβ+DMF
IFNγ+DMF
HB-48
IFNβ+HB-48
IFNγ+HB-48

Figura 13


Expresión relativa
1,5
1,0
0,5
0
PBS
HB-48
***
**
**
**
***
IFN-γ
TNF-α
IL-12p35
IL-12p40
IL-1β