

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS PARA CONTRARRESTAR LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos con número de serie 62/291.480, presentada el 04 de febrero de 2016, así como de la solicitud provisional con número de serie 62/348.102, presentada el 09 de junio de 2016, las cuales se adjuntan en su totalidad y para todos los efectos como referencia.

ANTECEDENTES

La cardiotoxicidad y la insuficiencia cardíaca congestiva constituyen graves efectos secundarios de las terapias oncológicas, principalmente aquellas que utilizan antraciclinas, las cuales se administran a más de 1 millón pacientes de cáncer cada año y a la mitad de los niños que padecen cáncer. Asimismo, se observan efectos secundarios cardíacos adversos en los pacientes tratados con inhibidores de proteína quinasas y agentes biológicos basados en anticuerpos que actúan sobre las proteína quinasas. Se ha logrado reducir las tasas de insuficiencia cardíaca al limitar las dosis máximas de antraciclinas y al cambiar el cronograma de administración éstas. Todo lo anterior limita significativamente el potencial terapéutico de estos agentes anticancerígenos. La cardiotoxicidad de los fármacos contra el cáncer puede también impedir que los pacientes con padecimientos cardíacos preexistentes reciban tratamiento.

Generalmente, las antraciclinas pertenecen a una clase de compuestos que tienen la base estructural del antraceno. A menudo son compuestos quimioterapéuticos altamente eficaces y por lo tanto se utilizan para el tratamiento de muchos tipos de cánceres, incluyendo la leucemia, el linfático, mamario, uterino, ovárico, de vejiga y pulmonar, además de que se utilizan con frecuencia en los regímenes de tratamiento de cáncer infantil. Algunos fármacos de antraciclina incluyen la doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina, y epirubicina. Aunque los mecanismos exactos aún no se han corroborado, existen reportes de que las antraciclinas funcionan mediante la inhibición de la síntesis de ADN y ARN, lo que fomenta la formación de radicales libres por medio de reducción cíclica y el hierro funge como promotor de la conversión de superóxido en radicales hidroxilo, lo que inhibe a las topoisomerasas (por ejemplo a las topoisomerasas II α o II β) y permite la expulsión de histonas de las zonas cromosómicas abiertas.

Un efecto secundario común al uso de antraciclinas está asociado a la toxicidad cardíaca, la cual es dependiente de la dosis y puede ser también un resultado de exposiciones acumuladas. En algunos casos, la cardiotoxicidad puede ser resultado de la formación de especies reactivas de oxígeno tóxicas mediante reducción cíclica durante el metabolismo de las antraciclinas

y de la formación de rupturas en el ADN de doble cadena causadas por inhibición de la topoisomerasa II. Las especies reactivas del oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) pueden activar vías apoptóticas, lo que conduce a la muerte celular tanto en células cancerígenas como en células normales. Los cardiomiocitos pueden ser sensibles al estrés oxidativo. Las mitocondrias cardiacas pueden sufrir lesiones fácilmente por acción de la antraciclina y los complejos antraciclina-hierro, que tienen una alta afinidad por la cardiolipina dianiónica fosfolípida que está presente en una alta concentración en la membrana mitocondrial interna.

Algunos inhibidores de proteína quinasas, incluyendo inhibidores de moléculas pequeñas e inhibidores biológicos, pueden causar toxicidad cardiaca. Los inhibidores de proteína quinasas comprenden un amplio grupo de compuestos que inhiben la actividad de las proteína quinasas y pueden ser utilizados en tratamientos contra el cáncer. Las tirosina quinasas regulan una variedad de funciones celulares, incluyendo el crecimiento celular, (por ejemplo, el factor de crecimiento epidérmico o EGFR, por sus siglas en inglés) y una disfunción puede derivar en ciertas formas de cáncer. La inhibición de tales proteína quinasas se puede lograr mediante el uso de pequeñas moléculas que se adhieren al sitio de unión ATP de una determinada proteína quinasa, lo que impide catalizar la fosforilación de determinadas proteínas. Las moléculas pequeñas pueden causar toxicidad cardiaca al: (1) inhibir selectivamente las quinasas que también juegan un papel en las células cardiacas (p. ej., efectos secundarios específicos); (2) incidir en múltiples quinasas en la misma vía (por ejemplo, al impactar en quinasas no específicas); y (3) inhibir compuestos no quinásicos que desempeñan un papel en la función cardiaca; las moléculas pequeñas también pueden causar toxicidad cardiaca a través de un mecanismo diferente. Se ha reportado previamente la cardiotoxicidad de inhibidores de TKI (tirosina quinasas) como el mesilato de imatinib (Gleevec®), Nilotinib (Tasigna®), sorafenib (Nexavar®), sunitinib (Sutent®) y dasatinib (Sprycel®) [Chu *et al.*, Lancet (2007) 370:2011-2019; Xu *et al.*, Hematol Rev. (2009) Mar; 1(1): e4; Kerketla *et al.*, Nature Medicine, (2006), 12:908-916].

La actividad de las proteína quinasas también se puede inhibir por medio de biofármacos como anticuerpos monoclonales contra receptores de proteína quinasas. Este tipo de terapias pueden ejercer su eficacia al impedir que los receptores de proteína quinasas se activen y generalmente son capaces de unir o ligar antígenos de superficie celular con alta especificidad. Varios anticuerpos monoclonales inciden directamente en receptores de proteína quinasas que desempeñan un papel importante en la función del corazón y de esta forma pueden causar cardiotoxicidad como resultado. El trastuzumab y el bevacizumab son ejemplos de anticuerpos monoclonales que pueden causar toxicidad cardiaca (p. ej., insuficiencia cardiaca como resultado

de daños al tejido cardíaco, disfunción electrofisiológica, toxicidad mitocondrial, apoptosis o estrés oxidativo). Se sabe que los compuestos inhibidores de proteasoma para quimioterapia (p. ej., el bortezomib) están asociados a la cardiotoxicidad y a la insuficiencia cardíaca.

Actualmente, el dexrazoxano (DEX), una bisdioxipiperazina, es el único medicamento aprobado para reducir la incidencia de cardiotoxicidad y la insuficiencia cardíaca en pacientes con cáncer a quienes se administran agentes anticancerígenos. A pesar de sus efectos clínicos, el DEX sólo está aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que ya han recibido dosis acumuladas de antraciclinas como la doxorubicina o epirubicina de 300-500 mg/m². El DEX no está aprobado para uso en niños y adolescentes. Resulta desalentador encontrar informes de alta incidencia de insuficiencia cardíaca en niños tratados con antraciclina más adelante en su vida una vez terminado el tratamiento contra el cáncer. Adicionalmente, su limitada aprobación para recetarlos, así como su uso reducido son prueba de sus deficiencias, que incluyen la posibilidad de interferencia de la eficacia antitumoral de las antraciclinas, la formación de neoplasias secundarias o causar trastornos sanguíneos y de médula ósea.

Debido al grave impacto que muchos tratamientos contra el cáncer ejercen sobre las funciones cardíacas, existe una necesidad clínica clara para el desarrollo de un fármaco eficaz que prevenga, alivie o elimine la toxicidad cardíaca causada por las antraciclinas, los inhibidores de proteína quinasa (p. ej., el inhibidor de la tirosina quinasa), inhibidores de proteasoma y otros tratamientos contra el cáncer. De particular importancia es el desarrollo de fármacos que puedan prevenir o reducir la cardiotoxicidad inducida por fármacos contra el cáncer sin interferir significativamente con su acción anticancerígena. También es importante el desarrollo de fármacos cardioprotectores que no causen efectos secundarios graves tales como la neutropenia, el empeoramiento de problemas cardíacos o el aumento del riesgo de aparición de neoplasias secundarias. Estos fármacos potenciales mejorarán significativamente los tratamientos existentes contra el cáncer, ya que no sólo protegerían a los pacientes de cáncer de posibles lesiones al corazón, sino también porque permiten optimizar las dosis de quimioterapia para potenciar al máximo los efectos anticancerígenos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** representa generalmente un método de reducción de la cardiotoxicidad provocada a un paciente por el tratamiento contra el cáncer, al administrar conjuntamente un tratamiento contra el cáncer y un agente protector para el paciente.

La **Figura 2** generalmente representa la administración conjunta de un tratamiento contra el cáncer, así como de dexrazoxano (DEX) y de un agente protector.

La **Figura 3** muestra los efectos que tiene en la supervivencia celular un tratamiento simulado, la administración de doxorubicina (DOX), de miricetina o la administración conjunta de doxorubicina y miricetina en los cardiomiocitos derivados de las células madre pluripotentes inducidas (iPSC-CM, por sus siglas en inglés) a 3 días del tratamiento.

Las **Figuras 4A y 4B** representan los efectos en la salud mitocondrial de la doxorubicina (DOX) (4A) o de una administración conjunta de doxorubicina y miricetina (4B) en los cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas (iPSC-CM) a 2 días del tratamiento.

La **Figura 5** muestra los efectos en la contractilidad de un tratamiento simulado, la administración de doxorubicina o la administración conjunta de doxorubicina y miricetina en los cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas (iPSC-CM) a 3 días del tratamiento.

Las **Figuras 6A a 6C** muestran una tabla con los datos en bruto (6A), los datos normalizados (6B) para los experimentos representados en la figura 3 o los datos en bruto para los experimentos representados en la figura 5 (6C).

Las **Figuras 7A a 7C** representan los efectos de la miricetina (7A), la miricitrina/miricetrina (7B) o la dihidromiricetina (7C) sobre la apoptosis inducida por doxorubicina, a concentraciones crecientes, en los cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas (iPSC-CM) a 3 días del tratamiento.

La **Figura 8** corresponde a una gráfica que muestra el efecto protector de la miricetina (MYR; 100µM) sobre la cardiotoxicidad inducida por doxorubicina (DOX) a concentraciones crecientes de doxorubicina durante 72 horas. El eje y representa el porcentaje de supervivencia celular y el eje x representa el aumento en la concentración de DOX.

La **Figura 9** es una gráfica que muestra el porcentaje de protección de cardiomiocitos derivados de células madre humanas pluripotentes inducidas tratadas con doxorubicina 0.5µM (DOX), al aumentar la concentración (eje x) de miricetina (MYR; círculos) y el dexrazoxano (DEX; cuadrados).

La **Figura 10** muestra los efectos protectores de la miricetina contra la disfunción contractil inducida por doxorubicina (DOX) en cardiomiocitos, representada en una escala de frecuencia de latidos (por minuto, panel izquierdo), duración (por segundo, panel central) y altura

máxima (en unidades arbitrarias, panel derecho) para tratamiento simulado, DOX (0.5 μ M), DOX más DEX (100 μ M), o DOX más MYR (100 μ M) después de 48 horas de tratamiento.

La **Figura 11** muestra el efecto de la miricetina (MYR) en las rupturas de ADN de doble cadena inducidas por DOX en cardiomiocitos derivados de las células madre pluripotentes inducidas tratadas con DMSO, DOX solo (0.5 μ M), DOX más DEX (100 μ M), o DOX más MYR (100 μ M), medido después de 48 horas del tratamiento, presentado en porcentaje de células γ H2AX-positivas cuantificadas para cada caso (derecha), así como en imágenes representativas de las células (izquierda).

La **Figura 12** muestra el efecto de la miricetina (MYR) sobre interrupciones de sarcómero inducidas por doxorubicina (DOX) como se muestra en las imágenes representativas para tratamiento simulado (DMSO, izquierda), DOX solo (0.5 μ M, centro), o DOX más MYR (100 μ M; derecha).

La **Figura 13** muestra el efecto de la miricetina (MYR) sobre la inhibición de topoisomerasas II α y β (TOPOII α y TOPOII β), comparado con el de dexrazoxano (DEX).

La **Figura 14** muestra los efectos de la miricetina (MYR) y el dexrazoxano (DEX) en la degradación de las proteínas TOPOII β ilustradas en una gráfica (arriba) y en imágenes representativas (parte inferior).

La **Figura 15** representa el efecto de la miricetina (MYR) y la dihidromiricetina (DHM) en la inhibición enzimática de topoisomerasas II β (TOPOII β) y en la potencia relativa correspondiente como se muestra en un gel de decatenación (arriba) y en una gráfica (abajo).

La **Figura 16** es una gráfica que ilustra la potencia relativa de MYR y DHM en la protección de cardiomiocitos a partir de la muerte celular inducida por DOX.

La **Figura 17** es un gráfico que ilustra la potencia relativa de MYR y DHM en la protección de cardiomiocitos a partir de la ruptura de doble cadena inducida por DOX.

La **Figura 18** es una gráfica que ilustra el efecto de MYR en niveles de expresión de ARN de TOPOII α (derecha) y TOPOII β (izquierda) como se demuestra en los cardiomiocitos tratados con DOX solo o DOX más MYR.

La **Figura 19** muestra dos gráficas que ilustran la potencia de la miricetina (MYR) en la protección de cardiomiocitos contra la citotoxicidad inducida por epirubicina (EPI; izquierda) e idarrubicina (IDA; derecha).

La **Figura 20** es una gráfica que ilustra el efecto de la miricetina (MYR) sobre la muerte celular inducida por sunitinib (SUN).

La **Figura 21** es una gráfica que ilustra el efecto de la miricetina (MYR) sobre la disfunción contráctil inducida por sorafenib (SOR).

La **Figura 22** es una gráfica que ilustra el efecto de la miricetina (MYR) sobre la muerte celular inducida por bortezomib (BOR).

La **Figura 23** es un gráfico que ilustra la falta de efecto que tiene la miricetina (MYR) sobre la actividad anticancerígena de DOX.

La **Figura 24** muestra el efecto de MYR en la disfunción contráctil inducida por DOX en ratones, medido en porcentaje de acortamiento fraccional (izquierda) y fracción de eyección (derecha).

La **Figura 25** muestra los efectos de DOX, DEX y varios agentes protectores sobre la toxicidad mitocondrial en los cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas.

La **Figura 26** muestra los efectos de DOX, DEX y varios agentes protectores sobre la apoptosis en cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas.

Las **Figuras 27A-D** representan los efectos de un tratamiento simulado (27 A), DEX (27B), una administración conjunta de doxorubicina y dexrazoxano (27 C) o una administración conjunta de doxorubicina y vitexina (27D) sobre la salud mitocondrial en cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas.

Las **Figuras 28A-B** ilustran los efectos de DOX, o la administración conjunta de DOX con diferentes concentraciones de vitexina (VIT) sobre la actividad electrofisiológica en cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas durante un período de tiempo de tres días (izquierda), o en un punto en el tiempo de 30 horas (derecha).

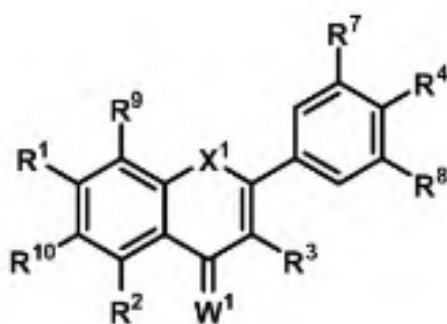
Las **Figuras 29A-B** representan los efectos de una administración conjunta de doxorubicina con kaempferol (KAE; izquierda) y vitexina (VIT; derecha) sobre la viabilidad de las células de cáncer de mama metastásico MDA-MB-231.

BREVE DESCRIPCIÓN

Esta divulgación proporciona la composición, los *kits* y los métodos para la protección del corazón y para la prevención de la insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con antraciclinas, inhibidores de proteínas quinasa o agentes biológicos. Al reducir al mínimo el riesgo de insuficiencia cardíaca potencialmente devastador en un paciente de cáncer bajo quimioterapia, un tratamiento convencional contra el cáncer puede lograr una mejor eficacia y seguridad con la invención descrita en el presente documento.

Las composiciones incluyen a uno o más agentes protectores, con o sin un agente anticancerígeno. Los *kits* incluyen a menudo uno o más agentes protectores y algunas veces también agentes anticancerígenos. Los métodos incluyen procedimientos para reducir, prevenir o eliminar la cardiotoxicidad inducida por un fármaco u otra terapia, incluyendo tratamientos contra el

En algunas modalidades, esta divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende a un agente protector de acuerdo con la Fórmula 1,



Fórmula 1

en donde:

X^1 es CR^5R^6 , NR^5 , O, S, $C=O$ o $C=S$;

cada R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^9 y R^{10} es, de manera independiente, un grupo alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, acilo, aciloxi, ácido carboxílico, éster, amina, amida, carbonato, carbamato, nitro, tioéter, tioéster, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, monosacárido, arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales está sustituido o no sustituido, halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo, nitro, nitroso, ciano, azido o hidrógeno;

R^4 , R^7 y R^8 son alcoxi, hidroxilo o hidrógeno;

W^1 es O o S; o

o una sal de los mismos.

En algunas modalidades, X^1 puede ser O o S; en donde cada grupo R^1 , R^2 , R^3 , R^9 y R^{10} puede ser, de manera independiente, un grupo alcoxi, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo, nitro, nitroso, ciano, azido o H; y cada grupo R^4 , R^7 y R^8 puede ser independientemente alcoxi, hidroxilo o H.

En algunas modalidades, X^1 es O; cada grupo R^1 , R^2 , R^3 , R^9 y R^{10} puede ser, de manera independiente, un grupo alcoxi, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, sulfhidrido, nitro, nitroso, ciano, azido o H; y cada grupo R^4 , R^7 y R^8 puede ser independientemente alcoxi, hidroxilo o H.

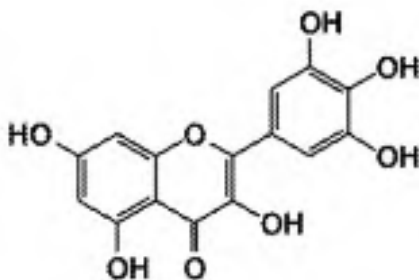
En otra modalidad más, X^1 es O; cada grupo R^1 y R^2 puede ser, de manera independiente, un grupo hidroxilo o H; cada grupo R^3 , R^9 y R^{10} puede ser independientemente un cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo o H; R^4 es hidroxilo; y cada grupo R^7 y R^8 puede ser independientemente hidroxilo o H.

En otras modalidades más, X^1 es O; R^1 es hidroxilo; cada grupo R^2 y R^3 puede ser independientemente un hidroxilo o H; R^9 y R^{10} son H; R^4 es hidroxilo; y cada grupo R^7 y R^8 puede ser independientemente hidroxilo o H.

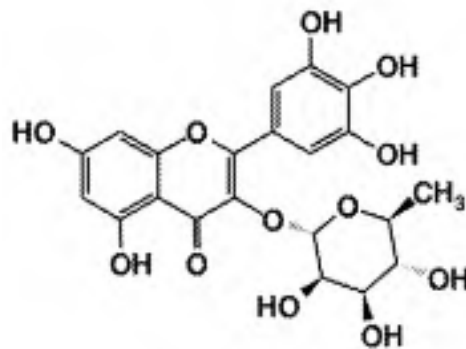
En otras modalidades más, X^1 es O; R^1 es hidroxilo; cada grupo R^2 y R^3 puede ser independientemente hidroxilo o H; R^9 puede ser un heterociclilo o H; R^{10} es H; R^4 puede ser independientemente hidroxilo o H; y cada grupo R^7 y R^8 puede ser independientemente hidroxilo o H.

En otras modalidades más, X^1 es O, R^1 es hidroxilo; cada grupo R^2 y R^9 pueden ser, de manera independiente, un hidroxilo o H; R^3 puede ser un cicloalquilo, hidroxilo o H; R^{10} es H; R^4 es hidroxilo; y cada grupo R^7 y R^8 puede ser, de manera independiente, hidroxilo o H. En una modalidad, el cicloalquilo de R^3 puede ser un monosacárido.

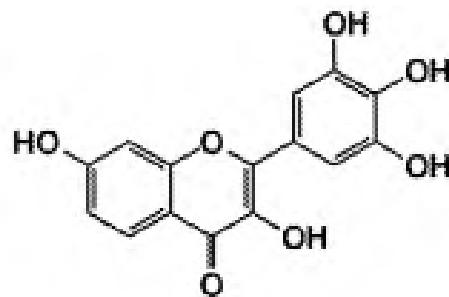
En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede estar constituida por miricetina y es un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula.



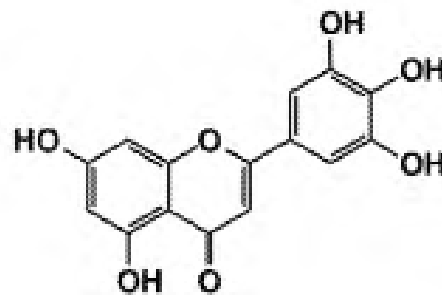
En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender miricetrina/ miricitrina y es un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula.



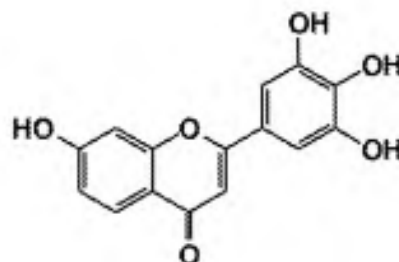
En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender robinetina y es un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula.



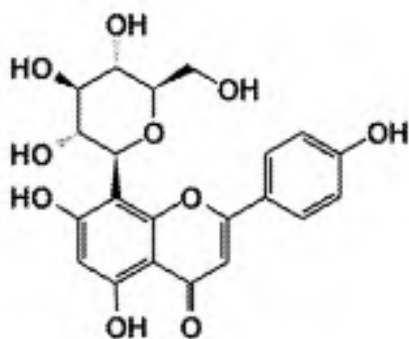
En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender tricetina y es un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula.



En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede constar de 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona y es un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula.



En algunas modalidades, la composición farmacéutica consta además de ficetina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica consta además de quercetina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica consta además de kaempferol. En algunas modalidades, el agente de protección dentro de la composición farmacéutica puede ser un compuesto con la siguiente estructura:



En un ejemplo en particular, el agente de protección dentro de la composición farmacéutica puede ser vitexina.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede incluir uno o más fármacos de quimioterapia (agentes contra el cáncer) o agentes biológicos. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede incluir un fármaco quimioterapéutico. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede incluir uno o más fármacos quimioterapéuticos (agentes anticancerígenos) y uno o más agentes de protección seleccionados de un grupo conformado por miricetina, tricetina (**5, 7, 3', 4', 5'-pentahidroxiflavona**), robinetina, ficetina, vitexina, **7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona** y miricetrina.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede constar de una antraciclina o una sal de la misma. En algunas modalidades, la antraciclina puede ser daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona o valrubicina. En algunas modalidades, la antraciclina es doxorrubicina. En algunas modalidades, la antraciclina es epirubicina. En algunas modalidades, la antraciclina es idarrubicina.

En algunas modalidades, el fármaco quimioterapéutico puede ser un inhibidor de proteína quinasas. En algunas modalidades, el inhibidor de proteína quinasas es afatinib, axitinib,

bosutinib, cabozantinib, carfilzomib, ceritinib, cobimetanib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, ibrutinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, nilotinib, nintedanib, osimertinib, palbociclib, pazopanib, pegaptanib, ponatinib, regorafenib, ruxolitinib, sirolimus, sorafenib, sunitinib, tofacitinib, tofacitinib, temsirolimus, trametinib, vandetanib, vemurafenib o vismodegib.

5 En algunas modalidades, el fármaco quimioterapéutico puede ser un inhibidor de proteasoma. En un ejemplo en particular, el inhibidor de proteasoma puede bortezomib.

 En algunas modalidades, el inhibidor de la proteína quinasa puede ser un inhibidor de la tirosina quinasa. En algunas modalidades, por ejemplo, el inhibidor de tirosina quinasa es seleccionado de un grupo que consta de sorafenib, sunitinib, bosutinib, gefitinib, dasatinib, dabrafenib, vemurafenib, imatinib, lapatinib, mesilato y nilotinib. En un ejemplo en particular, el
10 inhibidor de la tirosina quinasa es sorafenib. En otro ejemplo en particular, el inhibidor de la tirosina quinasa es sunitinib.

 En algunas modalidades, el fármaco quimioterapéutico puede ser un agente biológico. En algunas otras modalidades, el agente biológico es un anticuerpo. En algunas
15 modalidades, el anticuerpo puede ser adotrastuzumabemtansina, alemtuzumab, bevacizumab, blinatumomab, brentuximab vedotin, cetumaxomab, cetuximab, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab tiuxetan, ipilimumab, necitumumab, nivolumab, obinutuzumab, ofatumumab, panitumumab, pembrolizumab, pertuzumab, ramucirumab, rituximab, tositumomab-I131 o trastuzumab. En un ejemplo en particular, el anticuerpo es trastuzumab.

20 En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede ser una composición líquida. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede ser una cápsula, una cápsula de gel, o un liposoma. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede ser una tableta.

 En algunas modalidades, la composición farmacéutica también puede incluir dexrazoxano como un agente de protección adicional.

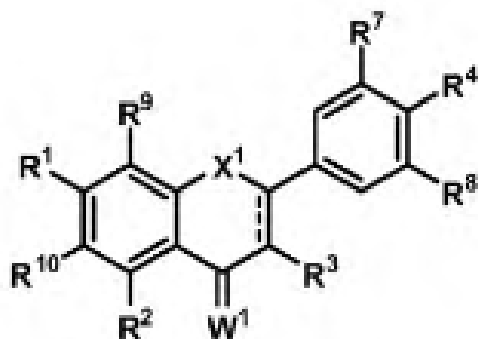
25 En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede constar de al menos 1 mg de uno o más agentes protectores. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender entre 0.1 mg y 200 mg de uno o más agentes protectores. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender entre 0.1 mg y 300 mg de uno o más agentes protectores.

30 En algunas modalidades, están presentes dos agentes protectores formulados conjuntamente. En algunas modalidades, los dos agentes de protección pueden estar presentes como entidades distintas dentro de la composición farmacéutica. En algunas modalidades, la

composición farmacéutica puede constar de un fármaco quimioterapéutico, el cual es formulado conjuntamente con uno de los dos agentes de protección.

En algunas modalidades, esta divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) un agente protector seleccionado de entre grupo conformado por:

un compuesto de acuerdo con la Fórmula 2,



Fórmula 2

en donde:

==== representa un enlace sencillo o doble;

X¹ es CR⁵R⁶, NR⁵, O, S, C=O o C=S;

cada grupo R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁹ y R¹⁰ es, de manera independiente, un alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, aciloxi, ácido carboxílico, éster, amina, amida, carbonato, carbamato, nitro, tioéter, tioéster, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales se encuentra sustituido o no sustituido, halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo, nitro, nitroso, ciano, azido o H; R⁴, R⁷ y R⁸ son grupos hidroxilo;

W¹ es O o S;

o una sal correspondiente,

(b) un fármaco quimioterapéutico o un agente biológico.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede constar de un agente anticancerígeno o un fármaco quimioterapéutico. En algunas modalidades, el agente protector es seleccionado de entre un grupo conformado por miricetina, tricetina, robinetina, ficetina, vitexina, dihidrorrobinetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona y miricetrina.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender uno o más agentes protectores. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede constar de miricetina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede constar de miricetrina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede constar de robinetina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede constar de dihidrorrobinetina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede constar de vitexina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede constar de tricetina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica consta de quercetina. En algunas modalidades, la composición farmacéutica consta además de kaempferol.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica consta de una antraciclina o una sal de la misma. En algunas modalidades, la antraciclina es daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona o valrubicina. En algunas modalidades, la antraciclina es doxorubicina. En algunas modalidades, la antraciclina es epirubicina. En algunas modalidades, la antraciclina es idarrubicina.

En algunas modalidades, el fármaco quimioterapéutico puede ser un inhibidor de proteína quinasas. En algunas modalidades, el inhibidor de proteína quinasas es afatinib, axitinib, bosutinib, cabozantinib, carfilzomib, ceritinib, cobimetanib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, ibrutinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, nilotinib, nintedanib, osimertinib, palbociclib, pazopanib, pegaptanib, ponatinib, regorafenib, ruxolitinib, sirolimus, sorafenib, sunitinib, tofacitinib, tofacitinib, temsirolimus, trametinib, vandetanib, vemurafenib o vismodegib.

En algunas modalidades, el fármaco quimioterapéutico puede ser un inhibidor de proteasoma. En un ejemplo en particular, el inhibidor de proteasoma es bortezomib.

En algunas modalidades, el inhibidor de la proteína quinasa es un inhibidor de la tirosina quinasa. En algunas modalidades, el inhibidor de tirosina quinasa es seleccionado de un grupo que consta de sorafenib, sunitinib, bosutinib, gefitinib, dasatinib, dabrafenib, vemurafenib, imatinib, lapatinib, mesilato y nilotinib. En un ejemplo en particular, el inhibidor de la tirosina quinasa es sorafenib. En otro ejemplo en particular, el inhibidor de la tirosina quinasa es sunitinib.

En algunas modalidades, el fármaco quimioterapéutico es un agente biológico. En algunas otras modalidades, el agente biológico es un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es adotrastuzumabemtansina, alemtuzumab, bevacizumab, blinatumomab, brentuximab vedotin, cetumaxomab, cetuximab, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab tiuxetan, ipilimumab, necitumumab, nivolumab, obinutuzumab, ofatumumab, panitumumab, pembrolizumab, pertuzumab,

ramucirumab, rituximab, tositumomab-I131 o trastuzumab. En un ejemplo en particular, el anticuerpo es trastuzumab. En un ejemplo en particular, el anticuerpo es bevacizumab.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 o 300 mg de uno o más agentes protectores.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender entre 0.1 mg y 50 mg de un agente protector. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender entre 1 mg y 10 mg de un agente protector. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender entre 1 mg y 20 mg de un agente protector. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender entre 1 mg y 30 mg de un agente protector. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender entre 1 mg y 40 mg de un agente protector. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender entre 1 mg y 50 mg de un agente protector. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender entre 1 mg y 100 mg de un agente protector. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender entre 1 mg y 200 mg de un agente protector. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender entre 40 mg y 300 mg de un agente protector. En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender entre 50 mg y 400 mg de un agente protector.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede constar de un fármaco quimioterapéutico, y éste junto con el agente protector se mezclan en la composición farmacéutica.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica consta del fármaco quimioterapéutico, cuya dosis es de al menos 0.1 mg. En algunas modalidades, la composición farmacéutica consta del fármaco quimioterapéutico, cuya dosis es de entre 0.01 mg y 50 mg. En algunas modalidades, la composición farmacéutica consta del fármaco quimioterapéutico, cuya dosis es de entre 0.01 mg y 100 mg. En algunas modalidades, la composición farmacéutica consta del fármaco quimioterapéutico, cuya dosis es de entre 0.01 mg y 200 mg.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica consta del agente biológico a una dosis de al menos 50 mg. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende a un agente biológico a una dosis de entre 0.1 mg y 100 mg. En algunas modalidades, la composición farmacéutica consta de un agente biológico a una dosis de entre 0.1 mg y 200 mg.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al fármaco quimioterapéutico y la proporción molar del agente protector en relación al fármaco quimioterapéutico es de al menos 1:1. En algunas modalidades, la composición farmacéutica

comprende al fármaco quimioterapéutico y la proporción molar del agente protector en relación al fármaco quimioterapéutico es de al menos 2:1. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al fármaco quimioterapéutico y la proporción molar del agente protector en relación al fármaco quimioterapéutico es de al menos 3:1. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al fármaco quimioterapéutico y la proporción molar del agente protector en relación al fármaco quimioterapéutico es de al menos 4:1. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al fármaco quimioterapéutico y la proporción molar del agente protector en relación al fármaco quimioterapéutico es de al menos 5:1. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al fármaco quimioterapéutico y la proporción molar del agente protector en relación al fármaco quimioterapéutico es de al menos 6:1. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al fármaco quimioterapéutico y la proporción molar del agente protector en relación al fármaco quimioterapéutico es de al menos 7:1. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al fármaco quimioterapéutico y la proporción molar del agente protector en relación al fármaco quimioterapéutico es de al menos 8:1. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al fármaco quimioterapéutico y la proporción molar del agente protector en relación al fármaco quimioterapéutico es de al menos 9:1. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al fármaco quimioterapéutico y la proporción molar del agente protector en relación al fármaco quimioterapéutico es de al menos 10:1. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al fármaco quimioterapéutico y la proporción del agente protector en relación al fármaco quimioterapéutico es de al menos 20:1. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al fármaco quimioterapéutico y la proporción molar del agente protector en relación al fármaco quimioterapéutico es de al menos 100:1. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al fármaco quimioterapéutico y la proporción molar del agente protector en relación al fármaco quimioterapéutico es de al menos 1:2. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al fármaco quimioterapéutico y la proporción molar del agente protector en relación al fármaco quimioterapéutico es de al menos 1:3. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al fármaco quimioterapéutico y la proporción molar del agente protector en relación al fármaco quimioterapéutico es de al menos 1:4. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al fármaco quimioterapéutico y la proporción molar del agente protector en relación al fármaco quimioterapéutico es de al menos 1:5.

Esta divulgación proporciona métodos para administrar a un sujeto cualquiera de las composiciones farmacéuticas divulgadas aquí. En algunas modalidades, esta divulgación proporciona un método para prevenir, reducir o eliminar la toxicidad cardíaca o la insuficiencia

cardiaca en general. En algunas modalidades, esta divulgación proporciona un método para la prevención, reducción, o eliminación de la cardiotoxicidad inducida por fármacos quimioterapéuticos o agentes biológicos en un sujeto. El método comprende: la administración de uno o más agentes protectores acordes con la Fórmula 1 en un sujeto, lo que evita, reduce o elimina la cardiotoxicidad inducida por fármacos quimioterapéuticos o agentes biológicos en un sujeto. En algunos casos, la composición farmacéutica consta de un compuesto seleccionado de entre un grupo conformado por miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona y miricitrina.

En algunas modalidades, esta divulgación proporciona un método para la prevención, reducción, o eliminación de la cardiotoxicidad inducida por un fármaco quimioterapéutico o un agente biológico en un sujeto. El método comprende: la administración de al menos un agente protector de acuerdo con la Fórmula 1 o con la Fórmula 2 en un sujeto, lo que evita, reduce o elimina la cardiotoxicidad inducida por fármacos quimioterapéuticos o agentes biológicos en un sujeto.

En algunas modalidades, se administra un fármaco quimioterapéutico o un agente biológico a un sujeto antes de suministrarle uno o más agentes protectores de acuerdo con la Fórmula 1 o 2.

En algunas modalidades, se administra un fármaco quimioterapéutico o un agente biológico después de la administración de al menos dos agentes protectores de la Fórmula 1 o 2 a un sujeto.

En algunas modalidades, esta divulgación proporciona un método para tratar el cáncer. El método comprende: (a) la administración de un fármaco quimioterapéutico o un agente biológico a un sujeto que padece cáncer y el fármaco quimioterapéutico o el agente biológico son capaces de provocar cardiotoxicidad en el sujeto; y (b) la administración de al menos un agente protector de acuerdo con la Fórmula 1 o la Fórmula 2 a un sujeto, donde el agente protector evita, reduce o elimina la cardiotoxicidad en el sujeto.

En algunas modalidades, el sujeto presenta sufrimiento intenso por cáncer. En algunas modalidades, el tipo de cáncer corresponde a: cáncer de vejiga, cáncer óseo, un tumor cerebral, cáncer de mama, de esófago, gastrointestinal, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer linfático, mieloma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, sarcoma, cáncer de estómago, o cáncer tiroideo.

En algunas modalidades, antes de la administración del agente protector, el sujeto padece una enfermedad cardiaca o tiene antecedentes de sufrir una afección cardiaca. En algunas modalidades, la administración del agente protector reduce el riesgo de que el sujeto sufra cardiotoxicidad inducida por el fármaco quimioterapéutico o por el agente biológico. En algunas

modalidades, la administración del agente protector reduce el riesgo de que el sujeto sufra cardiotoxicidad inducida por el fármaco quimioterapéutico o el agente biológico en al menos 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 95%. En algunas modalidades, la cardiotoxicidad puede abarcar daños al tejido cardíaco, disfunción electrofisiológica, toxicidad mitocondrial, apoptosis o estrés oxidativo. En algunas modalidades, la cardiotoxicidad supone daños al tejido cardíaco. En algunas modalidades, la cardiotoxicidad supone disfunción electrofisiológica.

En algunas modalidades, el fármaco quimioterapéutico utilizado en los métodos descritos puede constar de una antraciclina o una sal de la misma. En algunas modalidades, la antraciclina es daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona o valrubicina. En algunas modalidades, la antraciclina es doxorrubicina. En algunas modalidades, la antraciclina es epirubicina. En algunas modalidades, la antraciclina es idarrubicina.

En algunas modalidades, el fármaco quimioterapéutico utilizado en los métodos descritos es un inhibidor de proteína quinasas. En algunas modalidades, el inhibidor de proteína quinasas es afatinib, axitinib, bosutinib, cabozantinib, carfilzomib, ceritinib, cobimetanib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, ibrutinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, nilotinib, nintedanib, osimertinib, palbociclib, pazopanib, pegaptanib, ponatinib, regorafenib, ruxolitinib, sirolimus, sorafenib, sunitinib, tofacitinib, tofacitinib, temsirolimus, trametinib, vandetanib, vemurafenib o vismodegib.

En algunas modalidades, el inhibidor de la proteína quinasa es un inhibidor de la tirosina quinasa. En algunas modalidades, el inhibidor de la proteína quinasa es un inhibidor de la tirosina quinasa. En algunas modalidades, el inhibidor de tirosina quinasa es seleccionado de un grupo que consta de sorafenib, sunitinib, bosutinib, gefitinib, dasatinib, dabrafenib, vemurafenib, imatinib, lapatinib, mesilato y nilotinib. En un ejemplo en particular, el inhibidor de la tirosina quinasa es sorafenib. En otro ejemplo en particular, el inhibidor de la tirosina quinasa es sunitinib.

En algunas modalidades, el fármaco quimioterapéutico es un inhibidor de proteasoma. En un ejemplo en particular, el inhibidor de proteasoma es bortezomib.

En algunas modalidades, el fármaco quimioterapéutico utilizado en los métodos descritos puede ser un anticuerpo. En algunas modalidades, el anticuerpo es adotrastuzumabemtansina, alemtuzumab, bevacizumab, blinatumomab, brentuximab vedotin, cetumaxomab, cetuximab, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab tiuxetan, ipilimumab, necitumumab, nivolumab, obinutuzumab, ofatumumab, panitumumab, pembrolizumab, pertuzumab, ramucirumab, rituximab, tositumomab-I131 o trastuzumab. En un ejemplo en particular, el anticuerpo es trastuzumab.

En algunas modalidades, según los métodos descritos en el presente documento, el sujeto tiene un menor intervalo QTc después de administrar el agente protector. En algunos casos, el agente protector se selecciona de entre un grupo conformado por miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona y miricitrina. En un ejemplo en particular, el agente protector es miricetina.

En algunas modalidades, el fármaco quimioterapéutico y el agente protector de la Fórmula 1 o la Fórmula 2 se administran de manera concurrente. En algunas modalidades, el fármaco quimioterapéutico y el agente protector se administran al sujeto de forma secuencial. En algunas modalidades, el agente protector se administra al sujeto antes de suministrar el fármaco quimioterapéutico. En algunas modalidades, se administra al sujeto el agente protector después de suministrar el fármaco quimioterapéutico.

En algunas modalidades, pueden administrarse al menos dos agentes protectores de la Fórmula 1 o de la Fórmula 2. Por ejemplo, al menos dos agentes protectores pueden seleccionarse de entre un grupo conformado por miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, dihidrorrobinetina y miricitrina.

En algunas modalidades, uno o más agentes de protección pueden constar de dexrazoxano.

Esta divulgación proporciona un método para tratar o prevenir daños a nivel de órganos en un sujeto. Tal método se compone de: administrar uno o más agentes protectores seleccionados de entre un grupo compuesto por miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona y miricitrina a un sujeto con daños de órgano, de forma tal que se eviten dichos daños.

Esta divulgación también proporciona *kits*. En algunas modalidades, esta divulgación proporciona un *kit* que comprende: (a) un agente protector seleccionado de entre un grupo que consta de miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona y miricitrina; y (b) un fármaco quimioterapéutico o un agente biológico.

En algunas modalidades, esta divulgación proporciona un *kit* que comprende: (a) un agente protector seleccionado de entre un grupo conformado por miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona y miricitrina; (b) un fármaco quimioterapéutico o un agente biológico; y (c) dexrazoxano. En algunas modalidades, el agente protector es miricetina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Ciertos fármacos contra el cáncer (por ejemplo, fármacos antraciclínicos, inhibidores de proteína quinasas) y otros tratamientos pueden causar cardiotoxicidad en los pacientes. Por ejemplo, la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas se produce cuando un fármaco como la doxorubicina intercala el ADN sobre una escisión de ADN por medio de enzimas topoisomerasa II, de tal modo que se impide que TOPOII α o β puedan ligar nuevamente las cadenas escindidas.

Esta divulgación proporciona composiciones farmacéuticas y métodos que pueden evitar, reducir o eliminar tal cardiotoxicidad y que, asimismo, pueden evitar, reducir o eliminar el daño a los órganos provocado por daños al tejido cardíaco, disfunción electrofisiológica, toxicidad mitocondrial, apoptosis o estrés oxidativo. Muchas de las composiciones y métodos proporcionados en este documento se refieren a la administración de un agente protector específico en conjunto con uno o más tratamientos contra el cáncer, reduciendo así el riesgo de que el tratamiento contra el cáncer provoque o agrave incidentes cardiotóxicos en un paciente. Los agentes protectores descritos en este documento incluyen a la miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, dihidrorrobinetina, miricitrina o derivados o sales de los mismos. En algunos casos, los agentes protectores pueden ser flavonoides. En algunos casos, el agente protector puede administrarse en combinación con un agente protector diferente. En algunos casos, el agente protector puede administrarse en combinaciones, tal como la combinación de dexrazoxano y otro agente protector.

La presente divulgación puede permitir que pacientes con cáncer (incluyendo pacientes sanos del corazón y pacientes con padecimientos cardíacos preexistentes) reciban una determinada dosis de tratamiento (por ejemplo, una antraciclina o una sal de la misma) sin tener un régimen de dosificación significativamente alterado por el riesgo a la cardiotoxicidad. Otra ventaja de la presente divulgación es que puede permitir que un grupo más amplio de pacientes pueda recibir un tratamiento determinado, tal como ciertos pacientes con padecimientos cardíacos preexistentes o con límites de edad. Además, la reducción o prevención de la cardiotoxicidad puede permitir a un paciente de cáncer evitar tener que tomar un fármaco para tratar un padecimiento cardíaco. En general, las ventajas presentadas en este documento pueden ayudar a facilitar un mejor resultado terapéutico para los pacientes.

Las composiciones farmacéuticas y los métodos (incluyendo los métodos de uso) proporcionados en este documento generalmente se refieren a la reducción, eliminación o prevención de la cardiotoxicidad causada por fármacos quimioterapéuticos, agentes biológicos o radioterapia; también pueden ser utilizados para reducir o eliminar el daño a los órganos causado por disfunción electrofisiológica, toxicidad mitocondrial, apoptosis o estrés oxidativo. **La Figura 1**

muestra un esquema general de algunas modalidades de los métodos proporcionados en el presente. El panel superior muestra un tratamiento contra el cáncer **(110)**, como un fármaco quimioterapéutico, un agente biológico o radioterapia, que se administra a un paciente **(120)**, quien desarrolla cardiotoxicidad y al que gradualmente se suministran dosis reducidas de tratamientos en el transcurso del tiempo **(130)**. Por lo tanto, la cardiotoxicidad asociada a la administración de tratamientos contra el cáncer **(110)** en ausencia de un agente protector **(140)** puede limitar el número de pacientes que sean candidatos a recibir tratamiento. En el panel inferior, el tratamiento contra el cáncer **(110)** se administra conjuntamente con un agente protector **(140)**, como la miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'- **tetrahidroxiflavona**, dihidrorrobinetina y miricitrina a un paciente, por ejemplo **(151)** que exhibe una reducción de cardiotoxicidad o ningún grado de cardiotoxicidad **(160)**, permitiendo al paciente tolerar el régimen de dosificación. Aunque se muestran vehículos separados para el tratamiento contra el cáncer y el agente protector, en algunos casos el tratamiento contra el cáncer y el agente protector se formulan conjuntamente. La administración conjunta del tratamiento contra el cáncer **(110)** y el agente protector **(140)** puede permitir a un mayor número de pacientes **(150)** recibir el tratamiento contra el cáncer, incluyendo pacientes sanos y pacientes con padecimientos cardíacos preexistentes **(152, 153)**.

La **Figura 2** también muestra un esquema general de las modalidades del presente documento. El panel superior muestra un tratamiento contra el cáncer **(210)** (p. ej., un fármaco quimioterapéutico, un agente biológico o radioterapia) y dexrazoxano **(220)** que son administrados conjuntamente a un paciente **(230)** que posteriormente padece cierta radiotoxicidad en el transcurso del tiempo **(240)**. La administración conjunta de un tratamiento contra el cáncer **(210)** y de dexrazoxano **(220)** en ausencia del agente protector **(250)** puede limitar el número de pacientes que son candidatos a recibir tratamiento. En el panel inferior, el tratamiento contra el cáncer **(210)**, el dexrazoxano **(220)** y un agente protector **(250)** (tal como la miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, dihidrorrobinetina y miricitrina) se administran a un paciente **(261)** que experimenta menor cardiotoxicidad o ningún grado de la misma **(270)**. En esta modalidad, la administración conjunta del agente protector **(250)** con el tratamiento contra el cáncer **(210)** y el dexrazoxano **(220)** puede aumentar la actividad de dexrazoxano para evitar, aliviar o eliminar la toxicidad cardíaca en un paciente **(261)**, lo que permite a un mayor número de pacientes **(260)** recibir tratamiento, incluyendo a pacientes sin padecimientos cardíacos preexistentes y a aquellos con padecimientos cardíacos preexistentes **(262, 263)**. En algunos casos, el agente protector, el dexrazoxano o el tratamiento contra el cáncer se administran por separado; en algunos casos se administran simultáneamente o en coformulación. Generalmente, las coformulaciones y los métodos

proporcionados en este documento pueden reducir la cardiotoxicidad inducida en pacientes por medio de fármacos quimioterapéuticos, agentes biológicos o radioterapias.

Las composiciones proporcionadas en el presente pueden incluir una coformulación de dos o más agentes protectores. Por ejemplo, la coformulación puede constar de miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7,3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, dihidrorrobinetina, miricitrina y dexrazoxano. En algunos casos, las composiciones pueden incluir una coformulación de un agente protector (por ejemplo, la miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, dihidrorrobinetina y miricitrina) con un determinado tratamiento contra el cáncer (por ejemplo, fármacos quimioterapéuticos o agentes biológicos). En algunos casos, el presente documento proporciona *kits* que contienen al menos dos agentes protectores (o un agente protector y un tratamiento contra el cáncer) como componentes separados, a menudo junto con las instrucciones de uso.

MÉTODOS

En el presente documento se proporcionan métodos para administrar a un paciente (particularmente a un paciente con cáncer) una composición farmacéutica que puede reducir, eliminar o prevenir la cardiotoxicidad causada por un tratamiento contra el cáncer (por ejemplo, fármacos quimioterapéuticos, agentes biológicos o radioterapia). Los métodos proporcionados en este documento también comprenden el tratamiento contra el cáncer en un paciente, utilizando al menos una de las composiciones proporcionadas. En algunos casos, el paciente puede tener buena salud cardíaca; en otros casos, el paciente está en riesgo de padecimientos cardíacos.

Los métodos proporcionados en el presente documento generalmente comprenden administrar a un paciente una composición farmacéutica que consta de al menos un agente protector descrito en este documento o por lo menos un agente protector y un tratamiento contra el cáncer (por ejemplo, un fármaco antraciclínico, un inhibidor de proteína quinasas, un agente biológico o radioterapia). El agente protector y el tratamiento contra el cáncer también pueden combinarse con un agente cardioprotector diferente (por ejemplo, dexrazoxano). En algunos casos, el agente protector y el tratamiento contra el cáncer pueden coformularse, ya que se mezclan dentro de la misma composición farmacéutica (por ejemplo, tabletas, cápsulas, liposomas, líquido o vapor); en algunos casos existen como entidades distintas.

Sujetos:

Los métodos y las composiciones divulgados en el presente documento se utilizan para prevenir, reducir, tratar o eliminar la cardiotoxicidad inducida por tratamientos contra el cáncer en un sujeto. El sujeto puede ser cualquier paciente humano, particularmente un paciente con cáncer, un paciente en riesgo de padecer cáncer o un paciente con antecedentes familiares o personales de cáncer. En algunos casos, el paciente está en una determinada etapa de cáncer. Por ejemplo, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede ser administrada a un paciente humano con cáncer en estadio temprano o avanzado para reducir la cardiotoxicidad causada por un tratamiento contra el cáncer.

Los pacientes con cáncer pueden tener cualquier tipo de cáncer. Los tipos de cáncer pueden incluir, de manera enunciativa mas no limitativa, al cáncer suprarrenal, cáncer anal, carcinoma de células basales, colangiocarcinoma, cáncer de vejiga, cáncer de sangre, cáncer de hueso, un tumor cerebral, cáncer de mama, cáncer de bronquios, cáncer del sistema cardiovascular, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer del aparato digestivo, cáncer del sistema endócrino, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de ojos, cáncer de vesícula biliar, un tumor gastrointestinal, cáncer de riñón, tumores hematopoyéticos, cáncer de laringe, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfoma, melanoma, mesotelioma, cáncer del sistema muscular, síndrome mielodisplásico (MDS, por sus siglas en inglés), mieloma, cáncer de la cavidad nasal, cáncer nasofaríngeo, cáncer del sistema nervioso, cáncer del sistema linfático, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de pene, tumores hipofisarios, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de pelvis renal, cáncer del sistema reproductor, cáncer del sistema respiratorio, sarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer del sistema esquelético, cáncer de piel, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de garganta, cáncer de timo, cáncer de tiroides, un tumor, cáncer del sistema urinario, cáncer uterino, vaginal o cáncer de vulva. El término "linfoma" se puede referir a cualquier tipo de linfoma, incluyendo el linfoma de células B (por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma de células de manto, linfoma de zona marginal de células B, linfoma de Burkitt, linfoma linfoplasmocítico, leucemia de células pilosas y el linfoma primario del sistema nervioso central) o un linfoma de células T (p. ej., linfoma linfoblástico de células T precursoras o linfoma periférico de células T). El término 'leucemia' puede referirse a cualquier tipo de leucemia, incluyendo la leucemia aguda o leucemia crónica. Los tipos de leucemia incluyen la leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia indiferenciada aguda o leucemia linfocítica crónica. En algunos casos, el

paciente de cáncer no padece un tipo particular de cáncer. Por ejemplo, en algunos casos, el paciente puede padecer un cáncer que no es el cáncer de mama.

Algunos ejemplos de cáncer incluyen cánceres que originan tumores sólidos, así como cánceres que no originan tumores sólidos. Además, cualquiera de los cánceres mencionados puede ser un cáncer primario (por ejemplo, un cáncer que lleva por nombre la parte del cuerpo donde primero comenzó a desarrollarse) o un cáncer secundario o metastásico (por ejemplo, un cáncer que se originó en otra parte del cuerpo).

Un paciente en riesgo de padecer cáncer puede estarlo debido a un padecimiento particular como una afección precancerosa. Las condiciones precancerosas incluyen, de manera enunciativa mas no limitativa, a la queratosis actínica, síndrome de Barret, gastritis atrófica, carcinoma ductal *in situ*, Disqueratosis congénita, síndrome de Plummer-Vinson, líquen plano, fibrosis submucosa oral, elastosis actínica, displasia cervical, leucoplasia y eritroplasia). En algunos casos, el paciente puede estar en riesgo de padecer cáncer por causa de displasia tisular o celular (por ejemplo, un cambio anormal en el número de células, un cambio anormal en la forma de las células, un cambio anormal en el tamaño de las células o un cambio anormal en la pigmentación de las células).

Un paciente en riesgo de padecer cáncer puede ser un paciente que fue expuesto a un agente carcinógeno. Tales pacientes pueden ser pacientes que hayan sido expuestos a agentes carcinógenos conocidos o probables (por ejemplo, acetaldehído, asbesto, o productos de tabaco), o pacientes expuestos a la radiación ionizante (por ejemplo, radiación gama, radiación beta, radiación X o radiación ultravioleta). En algunos casos, un paciente en riesgo de padecer cáncer está en riesgo debido a antecedentes familiares de cáncer.

Los métodos y composiciones divulgados en el presente documento también se pueden usar para prevenir, reducir, o eliminar la cardiotoxicidad en pacientes con antecedentes de cáncer, particularmente pacientes a quienes se ha administrado un tratamiento contra el cáncer (por ejemplo, fármacos de antraciclina, inhibidores de proteína quinasas, inhibidores de proteasoma o agentes biológicos) con efectos cardiotóxicos. Algunos ejemplos de pacientes con antecedentes de cáncer incluyen, de manera enunciativa mas no limitativa, a pacientes en remisión, pacientes en remisión completa, pacientes de cáncer reincidente o pacientes con cáncer recurrente.

Los métodos y composiciones divulgados en el presente documento se utilizan generalmente en un paciente al que se administró o a quien se está administrando un agente inductor de cardiotoxicidad (por ejemplo, un tratamiento contra el cáncer). Se describen ejemplos no limitativos de agentes inductores de cardiotoxicidad en otra parte del presente documento, que

pueden incluir tratamientos contra el cáncer, fármacos quimioterapéuticos, antraciclinas (doxorrubicina, epirubicina e idarrubicina), inhibidores de proteína quinasas (p. ej., inhibidores de tirosina quinasa), agentes biológicos (por ejemplo, trastuzumab) o radioterapia, así como cualquier tratamiento contra el cáncer que se sabe que provoca cardiotoxicidad. En algunos ejemplos, una

5 composición farmacéutica divulgada en el presente documento se administra a un paciente de cáncer que haya sido expuesto previamente a un tratamiento contra el cáncer conocido por tener efectos cardiotóxicos, con el fin de reducir el riesgo de cardiotoxicidad asociado con el régimen de tratamiento actual del paciente. En algunos casos, la composición farmacéutica se administra a un paciente de cáncer con el fin de reducir o contrarrestar los efectos acumulativos por exposición

10 previa a tratamientos contra el cáncer, fármacos, o a otros agentes que producen cardiotoxicidad. En algunos ejemplos, una coformulación que comprende miricetina y antraciclina puede administrarse a un paciente de cáncer de próstata que también padezca de cardiomiopatía dilatada provocada por un tratamiento de cáncer previo. En otro ejemplo, una coformulación farmacéutica que comprende vitexina puede administrarse a un paciente con cáncer de pulmón que está siendo

15 tratado simultáneamente con una antraciclina. En otro ejemplo, una coformulación farmacéutica que consta de robinetina puede ser administrada a un paciente con cáncer de mama. En otro ejemplo, una coformulación farmacéutica que consta de tricetina puede ser administrada a un paciente con sarcoma de Kaposi. En otro ejemplo más, una coformulación farmacéutica que comprende ficetina puede ser administrada a un paciente con cáncer de mama. En otro ejemplo adicional, una

20 coformulación farmacéutica conformada por 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona puede ser administrada a un paciente con cáncer de mama. En otro ejemplo, una coformulación farmacéutica que consta de miricitrina puede ser administrada a un paciente con cáncer de mama. En otro ejemplo más, una coformulación que comprende miricetina y antraciclina puede administrarse a un paciente con cáncer de hígado que también padezca de cardiomiopatía dilatada provocada por un tratamiento de

25 cáncer previo. En otro ejemplo más, una coformulación farmacéutica que comprende miricetina puede ser administrada a un paciente con sarcoma.

En algunos casos, los métodos y las composiciones del presente documento pueden ser utilizados para mitigar la cardiotoxicidad que no es causada por un tratamiento contra el cáncer. Como tal, el paciente puede sufrir o estar en riesgo de sufrir cardiotoxicidad inducida por un fármaco

30 que no es específicamente contra el cáncer, como puede ser un inhibidor de proteína quinasas. Tales pacientes pueden padecer una afección, como un trastorno neurológico o cardíaco. En algunos casos, el padecimiento puede ser tratable por un inhibidor de proteína quinasas.

En algunos casos, el paciente puede tener daños en órganos o puede estar en riesgo de sufrirlos. Por ejemplo, el paciente puede tener daños en órganos (o riesgo de sufrirlos) como resultado de daños en el tejido cardíaco, disfunción electrofisiológica, toxicidad mitocondrial, apoptosis o estrés oxidativo. Para tales pacientes, los métodos y las composiciones proporcionados en el presente documento pueden reducir o eliminar el daño en los órganos causado por daños al tejido cardíaco, disfunción electrofisiológica, toxicidad mitocondrial, apoptosis o estrés oxidativo.

En algunos casos, los pacientes tratados con cualquiera de los métodos o composiciones descritos pueden padecer de enfermedades del corazón o tienen antecedentes familiares de padecimientos cardíacos. Algunos ejemplos de enfermedades del corazón incluyen, de manera enunciativa mas no limitativa, la miocardiopatía arritmogénica, arteriopatía, síndrome de Brugada, cardiopatías congénitas, miocardiopatía dilatada, palpitaciones del corazón, valvulopatía, cardiopatía hipertensiva, miocardiopatía hipertrófica, síndrome de QT largo, cardiopatía reumática o enfermedades vasculares. En algunos casos, la enfermedad cardíaca es causada por un agente cardiotóxico (p. ej., una antraciclina). Por ejemplo, la enfermedad cardíaca puede ser causada por cualquiera de los agentes cardiotóxicos mencionados. En un ejemplo en particular, una coformulación farmacéutica que comprende miricetina y doxorubicina puede ser administrada a un paciente con cáncer de mama que también padece miocardiopatía hipertrófica. En otro ejemplo, una coformulación de uno o más compuestos seleccionados de entre un grupo conformado por miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, dihidrorobinetina y miricitrina puede ser administrada a un paciente de cáncer que sufra cardiotoxicidad producida por un fármaco quimioterapéutico administrado previamente.

Un paciente tratado por cualquiera de los métodos o composiciones descritas en el presente documento puede ser de cualquier edad: puede ser un adulto, un niño o un infante. En algunos casos, el paciente tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, o 99 años de edad, o está dentro de alguno de estos rangos (por ejemplo, entre 2 y 20 años de edad, entre 20 y 40 años de edad o entre 40 y 90 años de edad). Un grupo particular de pacientes que puede beneficiarse es el de los pacientes mayores de 40 años. Otro grupo particular de pacientes que puede beneficiarse es el de los pacientes pediátricos, quienes pueden estar en riesgo de padecer síntomas cardíacos crónicos. Además, un paciente tratado con cualquiera de los métodos o composiciones descritas en el presente documento puede ser un paciente masculino o femenino.

Cualquiera de las composiciones descritas en este documento también puede administrarse a un sujeto no humano, tal como un animal de laboratorio o de granja. Ejemplos no limitativos de sujetos no humanos incluyen a perros, cabras, conejillos de Indias, hámsters, ratones, cerdos, primates (por ejemplo, gorilas, monos, orangutanes, lémures o babuinos), ratas, ovejas, vacas, o peces cebra.

Administración de fármacos

La divulgación proporcionada en el presente documento describe los métodos para prevenir, reducir, o eliminar la cardiotoxicidad inducida por tratamientos contra el cáncer en pacientes mediante la administración de uno o más agentes protectores de la Fórmula 1, de la Fórmula 2 o de un derivado o sal de las mismas. La divulgación del presente documento también describe métodos para prevenir, reducir, o eliminar la cardiotoxicidad inducida por el tratamiento contra el cáncer en pacientes mediante la administración de uno o más agentes protectores seleccionados de entre un grupo conformado por miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, dihidrorrobinetina, y miricitrina (o un derivado o sal de los mismos). La divulgación proporcionada en el presente documento también describe métodos de administración para un sujeto, el cual padece cáncer, y cuyo tratamiento contra el cáncer es capaz de provocar cardiotoxicidad y daño en órganos, así como la administración de uno o más agentes protectores (o derivados o sales de los mismos) seleccionados de entre un grupo constituido por miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, dihidrorrobinetina y miricitrina, en el que el agente protector previene, reduce o elimina la cardiotoxicidad en el sujeto.

Adicionalmente, los métodos divulgados en el presente documento pueden constar de la administración a un paciente de una combinación de dexrazoxano (o un derivado o sal del mismo) y un agente protector de acuerdo con la Fórmula 1, la Fórmula 2, o un derivado o sal las mismas. Los agentes combinados pueden ser administrados en formulación conjunta o por separado. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar al paciente una combinación de dexrazoxano (o un derivado o sal de éste) y miricetrina (o derivado o sal de ésta). Los agentes combinados pueden ser administrados como una formulación conjunta o por separado.

Los métodos divulgados en el presente pueden abarcar además la administración a un paciente de agentes combinados compuestos por una combinación de dexrazoxano (o un derivado o sal del mismo) y un agente protector seleccionado de entre un grupo conformado por miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, dihidrorrobinetina y

miricitrina. (o un derivado sal de ésta). Los agentes combinados pueden ser administrados como una formulación conjunta o por separado.

Los agentes protectores se pueden administrar al sujeto o paciente en cualquier combinación de un compuesto de la Fórmula 1 o la Fórmula 2. En algunos casos, sólo se administra un agente protector (por ejemplo, miricetina o un derivado o sal de ésta) a un sujeto o paciente. En algunos casos, sólo se administra un agente protector (por ejemplo, miricitrina o un derivado o sal de ésta) a un sujeto o paciente. En algunos casos, sólo se administra un agente protector (por ejemplo, vitexina o un derivado o sal de la misma) a un sujeto o paciente. En algunos casos, sólo se administra un agente protector (por ejemplo, robinetina o un derivado o sal de éste) a un sujeto o paciente. En algunos casos, sólo se administra un agente protector (por ejemplo, tricetina un derivado o sal de ésta) a un sujeto o paciente. En algunos casos, sólo se administra un agente protector (por ejemplo, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona o un derivado o sal de la misma) a un sujeto o paciente. En un ejemplo en particular, se puede administrar a un sujeto o paciente descrito en este documento una dosis terapéutica efectiva de miricetina (o un derivado o sal de la misma). En otro ejemplo, se puede administrar a un sujeto o paciente descrito en este documento una dosis terapéutica eficaz de robinetina (o un derivado o sal de la misma). En otro ejemplo más, se puede administrar a un sujeto o paciente descrito en este documento una dosis terapéutica eficaz de vitexina (o un derivado o sal de la misma).

En algunos casos, se administran a un paciente dos agentes protectores (o sus derivados o sales), seleccionados de entre un grupo conformado por miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, dihidrorrobinetina, miricitrina y dexrazoxano. En los casos en los que se administran dos o más agentes protectores a un paciente, estos pueden administrarse como entidades separadas o en formulación conjunta. Por ejemplo, se puede administrar a un paciente que padezca cardiotoxicidad una formulación conjunta terapéuticamente eficaz de miricetina y robinetina; miricetina y dexrazoxan; u otra coformulación descrita en el presente documento. Pueden administrarse dos o más agentes protectores simultáneamente o secuencialmente. En algunos casos, dos o más agentes de protección se pueden administrar secuencialmente en un orden determinado. Por ejemplo, primero se puede administrar a un paciente miricetina y subsecuentemente administrar dexrazoxano o primero se le puede administrar dexrazoxano y luego miricetina.

En algunos casos, se puede administrar a un paciente un agente anticancerígeno (p. ej., fármacos quimioterapéuticos, agentes biológicos, inhibidores de proteína quinasas, radioterapia u otro tratamiento) y uno o más agentes protectores de la Fórmula 1 o 2 (por ejemplo, miricetina,

vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, dihidrorrobinetina y miricitrina). En los casos en los que se administre a un paciente un tratamiento contra el cáncer (u otros tratamientos) y al menos dos agentes protectores, tanto el tratamiento contra el cáncer (u otro tratamiento) como al menos dos agentes protectores (o derivados o sales de ellos) se pueden administrar como coformulaciones en cualquier combinación. Por ejemplo, se puede administrar a un paciente una formulación conjunta de un agente protector y un fármaco quimioterapéutico o una coformulación que contenga uno o más fármacos quimioterapéuticos y al menos dos agentes protectores.

En algunos casos, se puede administrar a un paciente o sujeto uno o más agentes de protección (o derivados o sales de los mismos) y uno o más tratamientos contra el cáncer (u otros tratamientos) simultáneamente. Por ejemplo, el método puede comprender administrar a un paciente un agente de protección y quimioterapia como entidades separadas, pero de forma simultánea.

En algunos casos, se puede administrar a un paciente o sujeto uno o más agentes protectores de la Fórmula 1 o la Fórmula 2 (o un derivado o sal de las mismas) y uno o más tratamientos contra el cáncer (u otro tratamiento) secuencialmente. Por ejemplo, el agente protector puede administrarse antes de la aplicación del tratamiento contra el cáncer (u otro tratamiento). Por ejemplo, a un paciente con cáncer se le puede administrar una dosis terapéuticamente eficaz de miricitina para evitar la cardiotoxicidad y, posteriormente, administrar un fármaco quimioterapéutico (por ejemplo, doxorubicina). En otro ejemplo, se puede administrar a un paciente con cáncer una dosis terapéuticamente eficaz de miricitrina para evitar la cardiotoxicidad y, posteriormente, administrar un fármaco quimioterapéutico (por ejemplo, doxorubicina). En otro ejemplo más, se puede administrar a un paciente con cáncer una dosis terapéuticamente eficaz de vitexina para evitar la cardiotoxicidad y, posteriormente, administrar un fármaco quimioterapéutico (por ejemplo, doxorubicina). En otro ejemplo, se puede administrar a un paciente con cáncer una dosis terapéuticamente eficaz de robinetina para evitar la cardiotoxicidad y, posteriormente, administrar un fármaco quimioterapéutico (por ejemplo, doxorubicina). En otros ejemplos, el tratamiento contra el cáncer (u otro tratamiento) se administra al paciente o al sujeto antes de la aplicación de los agentes de protección de la Fórmula 1 o la Fórmula 2. En algunos casos, se administra al paciente uno o más agentes protectores antes de recibir el tratamiento contra el cáncer (u otro tratamiento) y luego se le administran uno o más agentes protectores luego del tratamiento contra el cáncer.

En los casos de administración secuencial, puede haber un periodo de demora entre la administración de uno o más agentes protectores y la administración de uno o más tratamientos contra el cáncer (u otros tratamientos). Por ejemplo, el agente de protección puede ser administrado por algunos minutos, horas, días o semanas previos a la administración de un tratamiento contra el

5 cáncer u otro tratamiento (por ejemplo, por lo menos 5 minutos , por lo menos 10 minutos, por lo menos 30 minutos, por lo menos 1 hora, por lo menos 2 horas, por lo menos 3 horas , por lo menos 4 horas, por lo menos 5 horas, por lo menos 6 horas, por lo menos 7 horas, por lo menos 8 horas, por lo menos 9 horas, por lo menos 10 horas, por lo menos 1 día, por lo menos 2 días, por lo menos 3 días, por lo menos 5 días, por lo menos 1 semana , por lo menos 2 semanas, por lo menos 3

10 semanas, por lo menos 4 semanas, por lo menos 2 meses, como máximo 2 meses, como máximo 1 mes, como máximo 3 semanas, como máximo 2 semanas, como máximo 1 semana, como máximo 6 días, como máximo 5 días, como máximo 4 días como máximo 3 días, como máximo 2 días, como máximo 1 día, como máximo 12 horas, como máximo 6 horas, como máximo 4 horas, como máximo 3 horas, como máximo 2 horas o como máximo 1 hora antes de la administración del tratamiento contra el cáncer). En algunos casos, se administró el agente protector al paciente al menos 1 día antes del tratamiento contra el cáncer. En algunos casos, se administró el agente protector al

15 paciente, como máximo 1 día antes del tratamiento de cáncer. En algunos casos, se administró el agente protector al paciente, como máximo 2 horas después del tratamiento contra el cáncer. En algunos casos, se administró el agente protector al paciente, como máximo 4 horas después del

20 tratamiento contra el cáncer. En algunos casos, se administró el agente protector al paciente, como máximo 6 horas después del tratamiento contra el cáncer. En algunos casos, se administró el agente protector al paciente, como máximo 12 horas después del tratamiento contra el cáncer. En algunos casos, se administró el agente protector al paciente, como máximo 1 día después del tratamiento contra el cáncer. En algunos casos, se administró el agente protector al paciente, como máximo 2

25 días después del tratamiento contra el cáncer. En algunos casos, se administró el agente protector al paciente, como máximo 3 días después del tratamiento contra el cáncer. En algunos casos, se administró el agente protector al paciente, como máximo 4 días después del tratamiento contra el cáncer. En algunos casos, se administró el agente protector al paciente, como máximo 5 días después del tratamiento contra el cáncer.

30 Los compuestos de la presente divulgación (por ejemplo, los agentes protectores de la Fórmula 1) pueden ser administrados a un paciente cada vez que el paciente reciba una dosis de un agente anticancerígeno bajo un régimen de dosificación descrito en el presente. Por ejemplo, se puede administrar el agente de protección a un paciente en un lapso de 24 horas, antes de recibir

cada vez su dosificación programada de un agente anticancerígeno. En algunos casos, el agente de protección puede ser administrado a un paciente dentro de 48 horas antes de recibir cada vez su dosificación programada de un agente anticancerígeno. En algunos casos, el agente protector puede administrarse a un paciente simultáneamente cada vez que el paciente reciba una dosis de un agente anticancerígeno. En algunos casos, el agente de protección puede ser administrado a un paciente cada vez que éste haya sido dosificado con un agente anticancerígeno al menos 24 horas después de la aplicación del tratamiento contra el cáncer.

Los compuestos de la presente divulgación pueden ser administrados por medio de cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes con utilidades similares, por ejemplo, por vía cutánea, oral, tópica, intradérmica, intratecal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraespinal o espinal, nasal, epidural, rectal, vaginal o transdérmica/transmucosal. La ruta o vía más adecuada dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección a tratar. Las vías subcutánea, intradérmica y las inyecciones percutáneas pueden constituir rutas para los compuestos de la presente divulgación. La administración sublingual puede ser una vía de administración para compuestos de esta divulgación. La administración intravenosa puede ser una vía de administración para compuestos de esta divulgación. En un ejemplo en particular, la composición farmacéutica proporcionada en el presente documento puede administrarse a un paciente por vía oral. En otro ejemplo en particular, la composición farmacéutica que consta de un agente protector proporcionado en el presente documento se puede administrar a un paciente por vía intravenosa (a través de, por ejemplo, inyección o infusión). En otro ejemplo en particular, la composición farmacéutica que consta de un agente protector proporcionado en el presente documento se puede administrar a un paciente por vía intramuscular. En un ejemplo en particular, la composición farmacéutica que consta de un agente protector proporcionada en el presente documento puede administrarse a un paciente por vía nasal.

Una composición farmacéutica (*p. ej.*, para administración oral o por inyección, infusión, administración subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, sublingual u otro método) puede estar en forma líquida. Una composición farmacéutica líquida puede incluir, por ejemplo, uno o más de los siguientes elementos: un diluyente estéril como agua, una solución salina, preferiblemente una solución salina fisiológica, una solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio, aceites no volátiles que pueden servir como disolventes o medios de suspensión, glicoles de polietileno, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos; antioxidantes; agentes quelantes; soluciones tampón y agentes para la regulación de tonicidad como el cloruro de sodio o la dextrosa. La composición de resina parenteral puede estar contenida en ampolletas,

jeringas desechables o viales de vidrio o plástico de dosis múltiples. Se prefiere el uso de suero fisiológico, y una composición farmacéutica inyectable preferiblemente estéril. En otra modalidad, para el tratamiento de una afección o enfermedad oftalmológica, se puede aplicar al ojo una composición farmacéutica líquida en forma de gotas. Una composición farmacéutica líquida puede 5 suministrarse por vía oral.

Para formulaciones orales, por lo menos uno de los compuestos o agentes descritos se pueden utilizar solos o en combinación con los aditivos adecuados para hacer tabletas, polvos, gránulos o cápsulas y, si lo desea, con diluyentes, soluciones tampón, agentes humectantes conservantes, agentes colorantes y saborizantes. Los compuestos se pueden formular con una 10 solución tampón para proteger al compuesto de un bajo pH en el entorno gástrico o con un recubrimiento entérico. Se puede formular un compuesto incluido en una composición farmacéutica para administración oral con un agente saborizante, **por ejemplo**, en una formulación líquida, sólida o semisólida o con un recubrimiento entérico. En algunos casos, los compuestos de esta divulgación pueden ser solubilizados y encapsulados (por ejemplo, en un liposoma o un polímero biodegradable) 15 o utilizados en forma de microcristales recubiertos de un lípido no tóxico apropiado. En algunos casos, los compuestos de esta divulgación pueden ser solubilizados y encapsulados en un liposoma, una micela o ambos.

Una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos o agentes descritos en la presente pueden formularse para una liberación sostenida o lenta (también 20 llamada liberación temporizada o liberación controlada). Tales composiciones pueden prepararse generalmente usando tecnología conocida y administrarse mediante implantación, por ejemplo, oral, rectal, intradérmica o subcutánea, o por implantación en el sitio deseado. Las formulaciones de liberación sostenida pueden contener el compuesto disperso en una matriz vehículo o puede estar contenido dentro de un depósito rodeado por una membrana que controle la velocidad. Los 25 excipientes para uso dentro de tales formulaciones son biocompatibles, y también pueden ser biodegradables; preferiblemente la formulación aporta un nivel relativamente constante de liberación del componente activo. Los ejemplos no limitativos de excipientes incluyen agua, alcohol, glicerol, quitosano, alginato, condroitina, vitamina E, aceite mineral y sulfóxido de dimetilo (DMSO). La cantidad de compuesto contenida dentro de una formulación de liberación sostenida depende del 30 sitio de implantación, la velocidad y duración esperada de la liberación, así como la naturaleza del padecimiento, enfermedad o trastorno a tratar o prevenir.

La divulgación proporcionada en el presente documento también describe métodos para prevenir, reducir, o eliminar daños a los órganos en un sujeto mediante la administración a un

paciente de uno o más agentes protectores de la Fórmula 1 o la Fórmula 2. El agente protector de la Fórmula 1 o la Fórmula 2 para prevenir, reducir, o eliminar daños a los órganos en un sujeto pueden incluir, de manera enunciativa mas no limitativa, a la miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5' -tetrahidroxiflavona, dihidrorrobinetina, o miricitrina (o un derivado o sal de la misma). En particular, el daño a los órganos puede ser causado por daños al tejido cardiaco, disfunción electrofisiológica, toxicidad mitocondrial, apoptosis o estrés oxidativo, que conduce a la insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula 1 (es decir, un agente protector) se puede administrar a un paciente que esté padeciendo insuficiencia cardíaca inducida por un tratamiento contra el cáncer. La administración de esta composición farmacéutica previene que se extienda la insuficiencia cardiaca.

Los métodos farmacéuticos y composiciones descritos en el presente documento, reducen o eliminan la cardiotoxicidad inducida por tratamientos contra el cáncer en un paciente. En consecuencia, los métodos y las composiciones proporcionados en el presente permiten a un paciente (por ejemplo, a un paciente que goza de buena salud cardiaca, o a un paciente con alguna cardiopatía) recibir una dosis más alta de tratamiento sin alterar significativamente el régimen de dosificación por riesgo de cardiotoxicidad. En algunos casos, administrar a un paciente una composición farmacéutica puede incluir administrar al paciente una dosis diaria mayor a 0.1 mg/m², 1 mg/m², 2 mg/m², 3 mg/m², 4 mg/m², 5 mg/m², 6 mg/m², 7 mg/m², 8 mg/m², 9 mg/m², 10 mg/m², 11 mg/m², 12 mg/m², 13 mg/m², 14 mg/m², 15 mg/m², 16 mg/m², 17 mg/m², 18 mg/m², 19 mg/m², 20 mg/m², 21 mg/m², 22 mg/m², 23 mg/m², 24 mg/m², 25 mg/m², 26 mg/m², 27 mg/m², 28 mg/m², 29 mg/m², 30 mg/m², 31 mg/m², 32 mg/m², 33 mg/m², 34 mg/m², 35 mg/m², 36 mg/m², 37 mg/m², 38 mg/m², 39 mg/m², 40 mg/m², 41 mg/m², 42 mg/m², 43 mg/m², 44 mg/m², 45 mg/m², 46 mg/m², 47 mg/m², 48 mg/m², 49 mg/m², 50 mg/m², 100 mg/m², 150 mg/m², 200 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 450 mg/m², 500 mg/m², 750 mg/m², 1000 mg/m², 1250 mg/m², 1500 mg/m², 1750 mg/m², o 2000 mg/m² de fármacos quimioterapéuticos (por ejemplo, antraciclina, doxorubicina o un derivado o una sal de ésta).

En algunos casos, administrar a un paciente una composición farmacéutica puede incluir administrar al paciente una dosis diaria de alrededor de 0.1 mg/m², 0.2 mg/m², 0.3 mg/m², 0.4 mg/m², 0.5 mg/m², 0.6 mg/m², 0.7 mg/m², 0.8 mg/m², 0.9 mg/m², 1 mg/m², 1.1 mg/m², 1.2 mg/m², 1.3 mg/m², 1.4 mg/m², 1.5 mg/m², 1.6 mg/m², 1.7 mg/m², 1.8 mg/m², 1.9 mg/m², 2 mg/m², 2.1 mg/m², 2.2 mg/m², 2.3 mg/m², 2.4 mg/m², 2.5 mg/m², 2.6 mg/m², 2.7 mg/m², 2.8 mg/m², 2.9 mg/m², 3 mg/m², 3.1 mg/m², 3.2 mg/m², 3.3 mg/m², 3.4 mg/m², 3.5 mg/m², 3.6 mg/m², 3.7 mg/m², 3.8 mg/m², 3.9 mg/m², 4 mg/m², 4.1 mg/m², 4.2 mg/m², 4.3 mg/m², 4.4 mg/m², 4.5 mg/m², 4.6 mg/m², 4.7 mg/m², 4.8 mg/m²,

4.9 mg/m², 5 mg/m², 5.1 mg/m², 5.2 mg/m², 5.3 mg/m², 5.4 mg/m², 5.5 mg/m², 5.6 mg/m², 5.7 mg/m², 5.8 mg/m², 5.9 mg/m², 6 mg/m², 6.1 mg/m², 6.2 mg/m², 6.3 mg/m², 6.4 mg/m², 6.5 mg/m², 6.6 mg/m², 6.7 mg/m², 6.8 mg/m², 6.9 mg/m², 7 mg/m², 7.1 mg/m², 7.2 mg/m², 7.3 mg/m², 7.4 mg/m², 7.5 mg/m², 7.6 mg/m², 7.7 mg/m², 7.8 mg/m², 7.9 mg/m², 8 mg/m², 8.1 mg/m², 8.2 mg/m², 8.3 mg/m², 8.4 mg/m², 8.5 mg/m², 8.6 mg/m², 8.7 mg/m², 8.8 mg/m², 8.9 mg/m², 9 mg/m², 9.1 mg/m², 9.2 mg/m², 9.3 mg/m², 9.4 mg/m², 9.5 mg/m², 9.6 mg/m², 9.7 mg/m², 9.8 mg/m², 9.9 mg/m², 10 mg/m², 11 mg/m², 12 mg/m², 13 mg/m², 14 mg/m², 15 mg/m², 16 mg/m², 17 mg/m², 18 mg/m², 19 mg/m², 20 mg/m², 21 mg/m², 22 mg/m², 23 mg/m², 24 mg/m², 25 mg/m², 26 mg/m², 27 mg/m², 28 mg/m², 29 mg/m², 30 mg/m², 31 mg/m², 32 mg/m², 33 mg/m², 34 mg/m², 35 mg/m², 36 mg/m², 37 mg/m², 38 mg/m², 39 mg/m², 40 mg/m², 41 mg/m², 42 mg/m², 43 mg/m², 44 mg/m², 45 mg/m², 46 mg/m², 47 mg/m², 48 mg/m², 49 mg/m², 50 mg/m², 51 mg/m², 52 mg/m², 53 mg/m², 54 mg/m², 55 mg/m², 56 mg/m², 57 mg/m², 58 mg/m², 59 mg/m², 60 mg/m², 61 mg/m², 62 mg/m², 63 mg/m², 64 mg/m², 65 mg/m², 66 mg/m², 67 mg/m², 68 mg/m², 69 mg/m², 70 mg/m², 71 mg/m², 72 mg/m², 73 mg/m², 74 mg/m², 75 mg/m², 76 mg/m², 77 mg/m², 78 mg/m², 79 mg/m², 80 mg/m², 81 mg/m², 82 mg/m², 83 mg/m², 84 mg/m², 85 mg/m², 86 mg/m², 87 mg/m², 88 mg/m², 89 mg/m², 90 mg/m², 91 mg/m², 92 mg/m², 93 mg/m², 94 mg/m², 95 mg/m², 96 mg/m², 97 mg/m², 98 mg/m², 99 mg/m², o 100 mg/m² de un agente biológico.

En algunos casos, administrar a un paciente una composición farmacéutica puede incluir administrar una dosis diaria de alrededor de 0.1 mg/m², 1 mg/m², 2 mg/m², 3mg/m², 4 mg/m², 5 mg/m², 6 mg/m², 7 mg/m², 8 mg/m², 9 mg/m², 10 mg/m², 11 mg/m², 12 mg/m², 13 mg/m², 14 mg/m², 15 mg/m², 16 mg/m², 17 mg/m², 18 mg/m², 19 mg/m², 20 mg/m², 21 mg/m², 22 mg/m², 23 mg/m², 24 mg/m², 25 mg/m², 26 mg/m², 27 mg/m², 28 mg/m², 29 mg/m², 30 mg/m², 31 mg/m², 32 mg/m², 33 mg/m², 34 mg/m², 35 mg/m², 36 mg/m², 37 mg/m², 38 mg/m², 39 mg/m², 40 mg/m², 41 mg/m², 42 mg/m², 43 mg/m², 44 mg/m², 45 mg/m², 46 mg/m², 47 mg/m², 48 mg/m², 49 mg/m², 50 mg/m², 51 mg/m², 52 mg/m², 53 mg/m², 54 mg/m², 55 mg/m², 56 mg/m², 57 mg/m², 58 mg/m², 59 mg/m², 60 mg/m², 61 mg/m², 62 mg/m², 63 mg/m², 64 mg/m², 65 mg/m², 66 mg/m², 67 mg/m², 68 mg/m², 69 mg/m², 70 mg/m², 71 mg/m², 72 mg/m², 73 mg/m², 74 mg/m², 75 mg/m², 76 mg/m², 77 mg/m², 78 mg/m², 79 mg/m², 80 mg/m², 81 mg/m², 82 mg/m², 83 mg/m², 84 mg/m², 85 mg/m², 86 mg/m², 87 mg/m², 88 mg/m², 89 mg/m², 90 mg/m², 90 mg/m², 95 mg/m², 100 mg/m², 110 mg/m², 120 mg/m², 130 mg/m², 140 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 170 mg/m², 180 mg/m², 190 mg/m², 200 mg/m², 300 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m² de un fármaco agente protector de la Fórmula 1 o la Fórmula 2 (por ejemplo, miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, dihidrorrobinetina, miricitrina o un derivado o sal de la misma).

La dosis diaria fija del agente protector descrito en este documento, o la dosis colectiva de una combinación de agentes protectores puede ser mayor a 0.1 mg, 1mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 750 mg o más, del agente protector (o cualquier derivado o sal del mismo). En algunos casos, se selecciona el agente o agentes protectores de entre un grupo conformado por miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, dihidrorrobinetina, miricitrina o un derivado o sal de la misma. En un ejemplo en particular, administrar a un paciente una composición farmacéutica puede incluir la administración de una formulación conjunta de un fármaco quimioterapéutico (por ejemplo, doxorubicina) con al menos 10 mg de miricetina. En algunos casos, administrar una composición farmacéutica a un paciente puede incluir administrar una dosis diaria de 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2 mg, 2.1 mg, 2.2 mg, 2.3 mg, 2.4 mg, 2.5 mg, 2.6 mg, 2.7 mg, 2.8 mg, 2.9 mg, 3 mg, 3.1 mg, 3.2 mg, 3.3 mg, 3.4 mg, 3.5 mg, 3.6 mg, 3.7 mg, 3.8 mg, 3.9 mg, 4 mg, 4.1 mg, 4.2 mg, 4.3 mg, 4.4 mg, 4.5 mg, 4.6 mg, 4.7 mg, 4.8 mg, 4.9 mg, 5 mg, 5.1 mg, 5.2 mg, 5.3 mg, 5.4 mg, 5.5 mg, 5.6 mg, 5.7 mg, 5.8 mg, 5.9 mg, 6 mg, 6.1 mg, 6.2 mg, 6.3 mg, 6.4 mg, 6.5 mg, 6.6 mg, 6.7 mg, 6.8 mg, 6.9 mg, 7 mg, 7.1 mg, 7.2 mg, 7.3 mg, 7.4 mg, 7.5 mg, 7.6 mg, 7.7 mg, 7.8 mg, 7.9 mg, 8 mg, 8.1 mg, 8.2 mg, 8.3 mg, 8.4 mg, 8.5 mg, 8.6 mg, 8.7 mg, 8.8 mg, 8.9 mg, 9 mg, 9.1 mg, 9.2 mg, 9.3 mg, 9.4 mg, 9.5 mg, 9.6 mg, 9.7 mg, 9.8 mg, 9.9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg, 750 mg, o 1 g de miricetina (o cualquier derivado o su sal).

En otro ejemplo, la administración de una composición farmacéutica a un paciente puede incluir la administración de una formulación conjunta de un fármaco quimioterapéutico (por ejemplo, doxorubicina) con al menos 10 mg de miricetina. En algunos casos, administrar una composición farmacéutica a un paciente puede incluir la administración de una dosis diaria de 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2 mg, 2.1 mg, 2.2 mg, 2.3 mg, 2.4 mg, 2.5 mg, 2.6 mg, 2.7 mg, 2.8 mg, 2.9 mg, 3 mg, 3.1 mg, 3.2 mg, 3.3 mg, 3.4 mg, 3.5 mg, 3.6 mg, 3.7 mg, 3.8 mg,

3.9 mg, 4 mg, 4.1 mg, 4.2 mg, 4.3 mg, 4.4 mg, 4.5 mg, 4.6 mg, 4.7 mg, 4.8 mg, 4.9 mg, 5 mg, 5.1 mg, 5.2 mg, 5.3 mg, 5.4 mg, 5.5 mg, 5.6 mg, 5.7 mg, 5.8 mg, 5.9 mg, 6 mg, 6.1 mg, 6.2 mg, 6.3 mg, 6.4 mg, 6.5 mg, 6.6 mg, 6.7 mg, 6.8 mg, 6.9 mg, 7 mg, 7.1 mg, 7.2 mg, 7.3 mg, 7.4 mg, 7.5 mg, 7.6 mg, 7.7 mg, 7.8 mg, 7.9 mg, 8 mg, 8.1 mg, 8.2 mg, 8.3 mg, 8.4 mg, 8.5 mg, 8.6 mg, 8.7 mg, 8.8 mg, 8.9 mg, 9 mg, 9.1 mg, 9.2 mg, 9.3 mg, 9.4 mg, 9.5 mg, 9.6 mg, 9.7 mg, 9.8 mg, 9.9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg, 750 mg, o 1 g de miricetrina (o cualquier derivado o sal de la misma).

10 En otro ejemplo más, la administración de una composición farmacéutica a un paciente puede incluir la administración de una formulación conjunta de un fármaco quimioterapéutico (por ejemplo, doxorubicina) con al menos 10 mg de vitexina. En algunos casos, administrar una composición farmacéutica a un paciente puede incluir la administración de una dosis diaria de 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2 mg, 2.1 mg, 2.2 mg, 2.3 mg, 2.4 mg, 2.5 mg, 2.6 mg, 2.7 mg, 2.8 mg, 2.9 mg, 3 mg, 3.1 mg, 3.2 mg, 3.3 mg, 3.4 mg, 3.5 mg, 3.6 mg, 3.7 mg, 3.8 mg, 3.9 mg, 4 mg, 4.1 mg, 4.2 mg, 4.3 mg, 4.4 mg, 4.5 mg, 4.6 mg, 4.7 mg, 4.8 mg, 4.9 mg, 5 mg, 5.1 mg, 5.2 mg, 5.3 mg, 5.4 mg, 5.5 mg, 5.6 mg, 5.7 mg, 5.8 mg, 5.9 mg, 6 mg, 6.1 mg, 6.2 mg, 6.3 mg, 6.4 mg, 6.5 mg, 6.6 mg, 6.7 mg, 6.8 mg, 6.9 mg, 7 mg, 7.1 mg, 7.2 mg, 7.3 mg, 7.4 mg, 7.5 mg, 7.6 mg, 7.7 mg, 7.8 mg, 7.9 mg, 8 mg, 8.1 mg, 8.2 mg, 8.3 mg, 8.4 mg, 8.5 mg, 8.6 mg, 8.7 mg, 8.8 mg, 8.9 mg, 9 mg, 9.1 mg, 9.2 mg, 9.3 mg, 9.4 mg, 9.5 mg, 9.6 mg, 9.7 mg, 9.8 mg, 9.9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg, 750 mg, o 1 g de vitexina (o cualquier derivado o sal de la misma).

25 En algunos casos, administrar una composición farmacéutica a un paciente puede incluir administrar una dosis diaria de 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2 mg, 2.1 mg, 2.2 mg, 2.3 mg, 2.4 mg, 2.5 mg, 2.6 mg, 2.7 mg, 2.8 mg, 2.9 mg, 3 mg, 3.1 mg, 3.2 mg, 3.3 mg, 3.4 mg, 3.5 mg, 3.6 mg, 3.7 mg, 3.8 mg, 3.9 mg, 4 mg, 4.1 mg, 4.2 mg, 4.3 mg, 4.4 mg, 4.5 mg, 4.6 mg, 4.7 mg, 4.8 mg, 4.9 mg, 5 mg, 5.1 mg, 5.2 mg, 5.3 mg, 5.4 mg, 5.5 mg, 5.6 mg, 5.7 mg, 5.8 mg, 5.9 mg, 6 mg, 6.1 mg, 6.2 mg, 6.3 mg, 6.4 mg, 6.5 mg, 6.6 mg, 6.7 mg, 6.8 mg, 6.9 mg, 7 mg, 7.1 mg, 7.2 mg, 7.3 mg, 7.4 mg, 7.5 mg, 7.6 mg, 7.7 mg, 7.8 mg, 7.9 mg, 8 mg, 8.1 mg, 8.2 mg, 8.3

mg, 8.4 mg, 8.5 mg, 8.6 mg, 8.7 mg, 8.8 mg, 8.9 mg, 9 mg, 9.1 mg, 9.2 mg, 9.3 mg, 9.4 mg, 9.5 mg, 9.6 mg, 9.7 mg, 9.8 mg, 9.9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg, 750 mg, o 1 g de robinetina (o cualquier derivado o sal de la misma).

En algunos casos, administrar una composición farmacéutica a un paciente puede incluir administrar una dosis diaria de 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2 mg, 2.1 mg, 2.2 mg, 2.3 mg, 2.4 mg, 2.5 mg, 2.6 mg, 2.7 mg, 2.8 mg, 2.9 mg, 3 mg, 3.1 mg, 3.2 mg, 3.3 mg, 3.4 mg, 3.5 mg, 3.6 mg, 3.7 mg, 3.8 mg, 3.9 mg, 4 mg, 4.1 mg, 4.2 mg, 4.3 mg, 4.4 mg, 4.5 mg, 4.6 mg, 4.7 mg, 4.8 mg, 4.9 mg, 5 mg, 5.1 mg, 5.2 mg, 5.3 mg, 5.4 mg, 5.5 mg, 5.6 mg, 5.7 mg, 5.8 mg, 5.9 mg, 6 mg, 6.1 mg, 6.2 mg, 6.3 mg, 6.4 mg, 6.5 mg, 6.6 mg, 6.7 mg, 6.8 mg, 6.9 mg, 7 mg, 7.1 mg, 7.2 mg, 7.3 mg, 7.4 mg, 7.5 mg, 7.6 mg, 7.7 mg, 7.8 mg, 7.9 mg, 8 mg, 8.1 mg, 8.2 mg, 8.3 mg, 8.4 mg, 8.5 mg, 8.6 mg, 8.7 mg, 8.8 mg, 8.9 mg, 9 mg, 9.1 mg, 9.2 mg, 9.3 mg, 9.4 mg, 9.5 mg, 9.6 mg, 9.7 mg, 9.8 mg, 9.9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg, 750 mg, o 1 g de tricetina (o cualquier derivado o sal de la misma).

En algunos casos, administrar una composición farmacéutica a un paciente puede incluir administrar una dosis diaria de 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2 mg, 2.1 mg, 2.2 mg, 2.3 mg, 2.4 mg, 2.5 mg, 2.6 mg, 2.7 mg, 2.8 mg, 2.9 mg, 3 mg, 3.1 mg, 3.2 mg, 3.3 mg, 3.4 mg, 3.5 mg, 3.6 mg, 3.7 mg, 3.8 mg, 3.9 mg, 4 mg, 4.1 mg, 4.2 mg, 4.3 mg, 4.4 mg, 4.5 mg, 4.6 mg, 4.7 mg, 4.8 mg, 4.9 mg, 5 mg, 5.1 mg, 5.2 mg, 5.3 mg, 5.4 mg, 5.5 mg, 5.6 mg, 5.7 mg, 5.8 mg, 5.9 mg, 6 mg, 6.1 mg, 6.2 mg, 6.3 mg, 6.4 mg, 6.5 mg, 6.6 mg, 6.7 mg, 6.8 mg, 6.9 mg, 7 mg, 7.1 mg, 7.2 mg, 7.3 mg, 7.4 mg, 7.5 mg, 7.6 mg, 7.7 mg, 7.8 mg, 7.9 mg, 8 mg, 8.1 mg, 8.2 mg, 8.3 mg, 8.4 mg, 8.5 mg, 8.6 mg, 8.7 mg, 8.8 mg, 8.9 mg, 9 mg, 9.1 mg, 9.2 mg, 9.3 mg, 9.4 mg, 9.5 mg, 9.6 mg, 9.7 mg, 9.8 mg, 9.9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45

mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg, 750 mg, o 1 g de 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona (o cualquier derivado o sal de la misma).

En algunos casos, administrar una composición farmacéutica a un paciente puede incluir administrar una dosis diaria de 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2 mg, 2.1 mg, 2.2 mg, 2.3 mg, 2.4 mg, 2.5 mg, 2.6 mg, 2.7 mg, 2.8 mg, 2.9 mg, 3 mg, 3.1 mg, 3.2 mg, 3.3 mg, 3.4 mg, 3.5 mg, 3.6 mg, 3.7 mg, 3.8 mg, 3.9 mg, 4 mg, 4.1 mg, 4.2 mg, 4.3 mg, 4.4 mg, 4.5 mg, 4.6 mg, 4.7 mg, 4.8 mg, 4.9 mg, 5 mg, 5.1 mg, 5.2 mg, 5.3 mg, 5.4 mg, 5.5 mg, 5.6 mg, 5.7 mg, 5.8 mg, 5.9 mg, 6 mg, 6.1 mg, 6.2 mg, 6.3 mg, 6.4 mg, 6.5 mg, 6.6 mg, 6.7 mg, 6.8 mg, 6.9 mg, 7 mg, 7.1 mg, 7.2 mg, 7.3 mg, 7.4 mg, 7.5 mg, 7.6 mg, 7.7 mg, 7.8 mg, 7.9 mg, 8 mg, 8.1 mg, 8.2 mg, 8.3 mg, 8.4 mg, 8.5 mg, 8.6 mg, 8.7 mg, 8.8 mg, 8.9 mg, 9 mg, 9.1 mg, 9.2 mg, 9.3 mg, 9.4 mg, 9.5 mg, 9.6 mg, 9.7 mg, 9.8 mg, 9.9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg, 750 mg, o 1 g de ficetina (o cualquier derivado o sal de la misma).

Los métodos farmacéuticos y composiciones descritos en el presente documento previenen, reducen o eliminan la cardiotoxicidad inducida por tratamientos contra el cáncer en un paciente. En consecuencia, los métodos y las composiciones proporcionados en el presente permiten a un paciente recibir un tratamiento con mayor frecuencia sin tener que alterar significativamente el régimen de dosificación por riesgo de cardiotoxicidad. La dosis diaria de un fármaco quimioterapéutico, un agente biológico o un agente protector dentro de la composición farmacéutica proporcionada en el presente documento puede ser administrada a un paciente en una o dos dosis al día. En algunos casos, la dosis diaria del fármaco quimioterapéutico puede administrarse en una sola dosis. En algunos casos, la dosis diaria del fármaco quimioterapéutico puede dividirse en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 dosis al día. Por ejemplo, la dosis diaria de medicamentos quimioterapéuticos (por ejemplo, la doxorubicina) puede dividirse en 3 dosis al día. En algunos casos, la dosis diaria del fármaco quimioterapéutico puede dividirse en al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 infusiones por hora. En algunos casos, cada infusión de una composición conformada por un fármaco quimioterapéutico puede durar al menos 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 25 minutos, 30 minutos, 35 minutos, 40 minutos, 45 minutos, 50 minutos, 55 minutos, 1 hora, 1.5 horas, 2 horas, 2.5 horas, 3 horas, 3.5 horas, 4 horas, 4.5 horas, 5 horas, 5.5 horas o 6 horas. En algunos casos, la dosis diaria del agente

biológico puede administrarse en una sola dosis. En algunos casos, la dosis diaria del agente biológico puede dividirse en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 dosis al día. Por ejemplo, la dosis diaria del agente biológico (por ejemplo, bevacizumab) puede dividirse en 3 dosis al día. En algunos casos, la dosis diaria del agente biológico puede dividirse en al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 infusiones por hora. En algunos casos, cada infusión de una composición conformada por un agente biológico puede durar al menos 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 25 minutos, 30 minutos, 35 minutos, 40 minutos, 45 minutos, 50 minutos, 55 minutos, 1 hora, 1.5 horas, 2 horas, 2.5 horas, 3 horas, 3.5 horas, 4 horas, 4.5 horas, 5 horas, 5.5 horas o 6 horas. En algunos casos, la dosis diaria del agente protector puede administrarse en una sola dosis. En algunos casos, la dosis diaria del agente protector puede dividirse en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 dosis al día. Por ejemplo, la dosis diaria del agente protector (por ejemplo, miricetina) puede dividirse en 3 dosis al día. En algunos casos, la dosis diaria del agente biológico puede dividirse en al menos 1, 2, 3, 4, 5, o 6 infusiones por hora. En algunos casos, cada infusión de una composición conformada por uno o más agentes biológicos puede durar al menos 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 25 minutos, 30 minutos, 35 minutos, 40 minutos, 45 minutos, 50 minutos, 55 minutos, 1 hora, 1.5 horas, 2 horas, 2.5 horas, 3 horas, 3.5 horas, 4 horas, 4.5 horas, 5 horas, 5.5 horas o 6 horas.

Las composiciones farmacéuticas descritas se pueden administrar a un paciente una o más veces al día. En algunos casos, la composición farmacéutica se puede administrar a un paciente una vez al día. En algunos casos, la composición farmacéutica pueda ser administrada a un paciente por lo menos 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 11 veces, 12 veces, 13 veces, 14 veces, 15 veces, 16 veces, 17 veces, 18 veces, 19 veces, 20 veces, 21 veces, 22 veces, 23 veces, o 24 veces al día. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede ser administrada a un paciente 3 veces al día.

Las composiciones farmacéuticas descritas se pueden administrar a un paciente durante uno o más días. En algunos casos, la composición farmacéutica se puede administrar a un paciente durante un día. En algunos casos, la composición farmacéutica puede administrarse al paciente por al menos 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 6 años, 7 años, 8 años, 9 años, 10 años, 20 años, 30 años, 40 años o 50 años. Por ejemplo, se puede administrar a un paciente con cáncer una formulación farmacéutica conjunta de doxorrubicina y miricetina durante un período de al menos 1

año. En algunos casos, la composición farmacéutica se puede administrar a un paciente por dos o más días consecutivos. En algunos casos, la composición farmacéutica se puede administrar a un paciente por dos o más días no consecutivos. Por ejemplo, se puede administrar a un paciente una composición farmacéutica cada día, durante 4 días consecutivos. En otro ejemplo, se puede administrar a un paciente una composición farmacéutica en el día 1, en el día 3, en el día 7 y en el día 15. En algunos casos, cuando se administra a un paciente una composición farmacéutica durante un período de tiempo, la dosis administrada al paciente en un día puede ser distinta de la dosis administrada al paciente en un día posterior. Por ejemplo, se pueden administrar a un paciente 5 mg de una composición farmacéutica en el primer día, y administrarle 10 mg de una composición farmacéutica en un día posterior.

Las composiciones farmacéuticas descritas pueden ser eficaces con el transcurso del tiempo. En algunos casos, la composición farmacéutica puede ser eficaz por uno o más días. En algunos casos, la duración de la eficacia de la composición farmacéutica es palpable en el transcurso de un largo período de tiempo. En algunos casos, la eficacia de la composición farmacéutica puede durar por más de 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas o 1 mes.

Los métodos proporcionados en este documento pueden incluir la administración de dexrazoxano (o cualquier derivado o sal del mismo) a un paciente como parte de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas. Tales métodos permiten administrar a un paciente una composición farmacéutica que contiene al menos un agente protector y dexrazoxano, en donde la formulación conjunta de al menos un agente protector y dexrazoxano puede proporcionar un mayor efecto protector en comparación con la administración de sólo dexrazoxano. En algunos casos, la administración de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas puede reducir la posibilidad de cardiotoxicidad en un grupo de pacientes en un 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o un 100%. Por ejemplo, si hay una probabilidad de 80% de que los pacientes de un determinado grupo al que se administra dexrazoxano padecerán de toxicidad cardíaca, administrar a dichos pacientes una formulación conjunta de miricetina y dexrazoxano puede reducir la probabilidad de padecer cardiotoxicidad en un 75%, lo que resulta en una probabilidad del 20% de que los pacientes experimentarán cardiotoxicidad. Este mayor efecto

protector también puede permitir a un mayor número de pacientes, incluyendo a aquellos con padecimientos cardíacos preexistentes, recibir un tratamiento contra el cáncer (por ejemplo, doxorrubicina) que de otra forma no podrían recibir. En algunos casos, el dexrazoxano puede ser formulado conjuntamente en la composición farmacéutica, considerando que se mezcla en la composición farmacéutica o existe como una entidad distinta. En algunos casos, el tratamiento contra el cáncer, el agente protector y el dexrazoxano pueden administrarse al mismo tiempo. En algunos casos, el tratamiento contra el cáncer, el agente protector y el dexrazoxano se pueden administrar secuencialmente. En un ejemplo, se puede administrar a un paciente con cáncer una formulación conjunta de fármacos quimioterapéuticos, dexrazoxano y miricetina en una sola dosis, al menos una vez al día. En otro ejemplo, se puede administrar dexrazoxano y posteriormente miricetina a un paciente con cáncer.

La dosis de dexrazoxano (o cualquier derivado o sal de éste) administrada en la composición farmacéutica puede ser mayor a 0.1 mg/m², 1 mg/m², 2 mg/m², 3 mg/m², 4 mg/m², 5 mg/m², 6 mg/m², 7 mg/m², 8 mg/m², 9 mg/m², 10 mg/m², 11 mg/m², 12 mg/m², 13 mg/m², 14 mg/m², 15 mg/m², 16 mg/m², 17 mg/m², 18 mg/m², 19 mg/m², 20 mg/m², 21 mg/m², 22 mg/m², 23 mg/m², 24 mg/m², 25 mg/m², 26 mg/m², 27 mg/m², 28 mg/m², 29 mg/m², 30 mg/m², 31 mg/m², 32 mg/m², 33 mg/m², 34 mg/m², 35 mg/m², 36 mg/m², 37 mg/m², 38 mg/m², 39 mg/m², 40 mg/m², 41 mg/m², 42 mg/m², 43 mg/m², 44 mg/m², 45 mg/m², 46 mg/m², 47 mg/m², 48 mg/m², 49 mg/m², 50 mg/m², 51 mg/m², 52 mg/m², 53 mg/m², 54 mg/m², 55 mg/m², 56 mg/m², 57 mg/m², 58 mg/m², 59 mg/m², 60 mg/m², 61 mg/m², 62 mg/m², 63 mg/m², 64 mg/m², 65 mg/m², 66 mg/m², 67 mg/m², 68 mg/m², 69 mg/m², 70 mg/m², 71 mg/m², 72 mg/m², 73 mg/m², 74 mg/m², 75 mg/m², 76 mg/m², 77 mg/m², 78 mg/m², 79 mg/m², 80 mg/m², 81 mg/m², 82 mg/m², 83 mg/m², 84 mg/m², 85 mg/m², 86 mg/m², 87 mg/m², 88 mg/m², 89 mg/m², 90 mg/m², 91 mg/m², 92 mg/m², 93 mg/m², 94 mg/m², 95 mg/m², 96 mg/m², 97 mg/m², 98 mg/m², 99 mg/m², 100 mg/m², 150 mg/m², 200 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 450 mg/m², 500 mg/m², 750 mg/m², 1 g/m², 5 g/m², 10 g/m², o más. En un ejemplo en particular, administrar una composición farmacéutica a un paciente puede incluir la administración de una formulación conjunta de un agente protector de la Fórmula 1 o de la Fórmula 2 (por ejemplo, miricetina) con 50 mg/m² de dexrazoxano.

En algunos casos, administrar una composición farmacéutica descrita en el presente documento a un paciente puede incluir administrar una dosis de alrededor de 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 2 mg/kg, 2.5 mg/kg, 3 mg/kg, 3.5 mg/kg, 4 mg/kg, 4.5 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg,

19 mg/kg, 20 mg/kg, 21 mg/kg, 22 mg/kg, 23 mg/kg, 24 mg/kg, 25 mg/kg, 26 mg/kg, 27 mg/kg, 28 mg/kg, 29 mg/kg, 30 mg/kg, 31 mg/kg, 32 mg/kg, 33 mg/kg, 34 mg/kg, 35 mg/kg, 36 mg/kg, 37 mg/kg, 38 mg/kg, 39 mg/kg, 40 mg/kg, 41 mg/kg, 42 mg/kg, 43 mg/kg, 44 mg/kg, 45 mg/kg, 46 mg/kg, 47 mg/kg, 48 mg/kg, 49 mg/kg, 50 mg/kg, 51 mg/kg, 52 mg/kg, 53 mg/kg, 54 mg/kg, 55 mg/kg, 56 mg/kg, 57 mg/kg, 58 mg/kg, 59 mg/kg, 60 mg/kg, 61 mg/kg, 62 mg/kg, 63 mg/kg, 64 mg/kg, 65 mg/kg, 66 mg/kg, 67 mg/kg, 68 mg/kg, 69 mg/kg, 70 mg/kg, 71 mg/kg, 72 mg/kg, 73 mg/kg, 74 mg/kg, 75 mg/kg, 76 mg/kg, 77 mg/kg, 78 mg/kg, 79 mg/kg, 80 mg/kg, 81 mg/kg, 82 mg/kg, 83 mg/kg, 84 mg/kg, 85 mg/kg, 86 mg/kg, 87 mg/kg, 88 mg/kg, 89 mg/kg, 90 mg/kg, 95 mg/kg, 100 mg/kg, 110 mg/kg, 120 mg/kg, 130 mg/kg, 140 mg/kg, 150 mg/kg, 160 mg/kg, 170 mg/kg, 180 mg/kg, 190 mg/kg, 200 mg/kg, 300 mg/kg, 400 mg/kg, 500 mg/kg de un agente protector de la Fórmula 1 o la Fórmula 2. En algunas modalidades, el agente protector puede ser seleccionado de entre un grupo conformado por miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, dihidrorrobinetina, miricitrina y un derivado o sal de la misma. En una modalidad, se administra al paciente por vía intravenosa un agente protector en concentraciones de 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 2 mg/kg, 2.5 mg/kg, 3mg/kg, 3.5 mg/kg, 4 mg/kg, 4.5 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 21 mg/kg, 22 mg/kg, 23 mg/kg, 24 mg/kg, 25 mg/kg, 26 mg/kg, 27 mg/kg, 28 mg/kg, 29 mg/kg, 30 mg/kg, 31 mg/kg, 32 mg/kg, 33 mg/kg, 34 mg/kg, 35 mg/kg, 36 mg/kg, 37 mg/kg, 38 mg/kg, 39 mg/kg, 40 mg/kg, 41 mg/kg, 42 mg/kg, 43 mg/kg, 44 mg/kg, 45 mg/kg, 46 mg/kg, 47 mg/kg, 48 mg/kg, 49 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, o 100 mg/kg, 150 mg/kg, o 200 mg/kg. En una modalidad, se administra al paciente una dosis de miricetina de entre alrededor de 0.5 mg/kg y alrededor de 50 mg/kg al menos 10 minutos antes de administrar una antraciclina (p. ej., doxorrubicina, epirubicina o idarrubicina). En una modalidad, se administra al paciente una dosis de miricetina de entre alrededor de 0.5 mg/kg y alrededor de 100 mg/kg al menos 10 minutos antes de administrar una antraciclina (p. ej., doxorrubicina, epirubicina o idarrubicina). En una modalidad, se administra al paciente por vía intravenosa una dosis de miricetina de entre alrededor de 0.5 mg/kg y alrededor de 200 mg/kg por lo menos 30 minutos antes de la administración de una antraciclina (p. ej., doxorrubicina, epirubicina o idarrubicina). En una modalidad, se administra al paciente por vía intravenosa una dosis de miricetina de entre aproximadamente 0.5 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg al menos 1 hora antes de la administración de una antraciclina (por ejemplo, doxorrubicina, epirubicina, o idarrubicina). En una modalidad, se administra al paciente por vía intravenosa una dosis de miricetina de entre aproximadamente 0.5 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg al menos 2 horas antes de la

administración de una antraciclina (por ejemplo, doxorubicina, epirubicina, o idarrubicina). En una modalidad, se administra a un paciente por vía intravenosa una dosis de miricetina de entre aproximadamente 0.5 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg al menos 4 horas antes de la administración de una antraciclina (por ejemplo, doxorubicina, epirubicina, o idarrubicina). En una modalidad, se administra al paciente por vía intravenosa una dosis de miricetina de entre aproximadamente 0.5 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg al menos 6 horas antes de la administración de una antraciclina (por ejemplo, doxorubicina, epirubicina, o idarrubicina). En una modalidad, se administra al paciente por vía intravenosa una dosis de miricetina de entre aproximadamente 0.5 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg dentro de las 6 horas posteriores a la administración de una antraciclina (por ejemplo, doxorubicina, epirubicina, o idarrubicina). En una modalidad, la miricetina se administra por vía oral a una dosis de entre 0.5 mg/kg y 200 mg/kg, al menos 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 horas antes de la administración de una antraciclina (por ejemplo, doxorubicina, epirubicina, o idarrubicina).

En algunas modalidades, se administra al paciente por vía intravenosa o por vía oral un agente protector (por ejemplo, miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, dihidrorrobinetina o miricitrina) a una dosis de entre aproximadamente 0.5 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg por lo menos 4 horas antes de la primera administración de una antraciclina (p. ej., doxorubicina, epirubicina o idarrubicina) después de que el paciente haya sido diagnosticado con cáncer.

Respuesta del Paciente

Los métodos y las composiciones proporcionados en el presente documento evitan, reducen o eliminan la toxicidad cardíaca en un paciente causada por fármacos quimioterapéuticos, agentes biológicos o radioterapia. Además, administrar a un paciente una composición farmacéutica divulgada en el presente documento puede también prevenir, reducir o eliminar daños a órganos inducidos por tratamientos contra el cáncer (por ejemplo, daños a los órganos causados por daño al tejido cardíaco, disfunción electrofisiológica, toxicidad mitocondrial, apoptosis o estrés oxidativo).

Los métodos y las composiciones descritos generalmente pueden reducir la cardiotoxicidad en un paciente. Algunos ejemplos de cardiotoxicidad pueden incluir, de forma enunciativa mas no limitativa, apoptosis, disfunción electrofisiológica (p. ej., prolongación de intervalo QT), disfunción mecánica (p. ej., fracción de eyección cardíaca reducida), estrés oxidativo, daño al tejido cardíaco (por ejemplo, daños causados por estrés oxidativo, daño mitocondrial o daños

causados por un aumento en el flujo de especies reactivas al oxígeno) y lesiones citotóxicas en cualquier órgano (por ejemplo, hígado, riñón o páncreas) que no corresponden al corazón.

La toxicidad mitocondrial puede referirse a cualquier daño que disminuye el número de las mitocondrias activas dentro de una determinada célula, tejido, órgano u organismo. En algunos casos, la toxicidad mitocondrial puede medirse mediante un ensayo *in vitro*. Uno de tales métodos que se puede utilizar para medir la toxicidad mitocondrial es por exposición conjunta de las células a (1) un tinte fluorescente permeable a las células que marca núcleos celulares y (2) éster de tetrametilrodamina de metilo (TMRM, por sus siglas en inglés), un colorante fluorescente permeable a la célula que es retenido por la mitocondria activa. La toxicidad mitocondrial puede calcularse como la fracción de células TMRM positivas respecto al número total de núcleos celulares. Como se midió en el ensayo *in vitro*, la toxicidad mitocondrial inducida por tratamientos contra el cáncer puede ser mayor al 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% en cardiomiocitos, cuando se compara con los controles sin tratamiento. Por ejemplo, exponer a los cardiomiocitos a una solución 1 micro molar de doxorrubicina durante al menos 48 horas puede provocar toxicidad mitocondrial al 100%, en comparación con el control sin tratamiento. Los métodos farmacéuticos y composiciones descritas en este documento generalmente reducen la toxicidad mitocondrial inducida por tratamientos contra el cáncer. Según las mediciones del ensayo *in vitro*, la exposición de cardiomiocitos a cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas puede reducir la toxicidad mitocondrial hasta en un 100%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, 80%, 79%, 78%, 77%, 76%, 75%, 74%, 73%, 72%, 71%, 70%, 69%, 68%, 67%, 66%, 65%, 64%, 63%, 62%, 61%, 60%, 59%, 58%, 57%, 56%, 55%, 54%, 53%, 52%, 51%, 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, o 1% en comparación con cardiomiocitos expuestos a un tratamiento contra el cáncer en ausencia de un agente protector. Por ejemplo, exponer cardiomiocitos a una formulación conjunta de doxorrubicina 1 micro molar y de miricetina 115 micro molar durante al menos 48 horas

puede reducir la toxicidad mitocondrial en un 30%, en comparación con cardiomiocitos expuestos a doxorubicina 1 micro molar.

La apoptosis puede referirse a un proceso por el cual una célula experimenta una muerte celular programada. Los cambios detectables en una célula que experimenta apoptosis incluyen, mas no se limitan a la translocación de citocromo C de la mitocondria, función mitocondrial disminuida, cambios en la estructura de la membrana, aumento de la actividad proteolítica y fragmentación de ADN. En algunos casos, la apoptosis puede medirse usando un análisis *in vitro*. Uno de estos métodos utilizado para medir la apoptosis es la exposición conjunta de células a (1) un tinte fluorescente permeable a la célula que marca núcleos celulares y a (2) el reactivo de detección CellEvent Caspase 3/7, un sustrato fluorogénico para la caspasa 3 activada, que está exclusivamente presente en las células apoptóticas. El porcentaje de apoptosis puede calcularse como la fracción de células CellEvent-positivas con respecto al número total de núcleos celulares. Como se midió en el ensayo *in vitro*, la apoptosis inducida por un tratamiento contra el cáncer puede ser mayor a 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% en cardiomiocitos, en comparación con los controles sin tratamiento. Por ejemplo, la exposición de cardiomiocitos a doxorubicina 1 micromolar durante al menos 48 horas puede provocar un 100% de apoptosis, en comparación con el control sin tratamiento.

Los métodos y composiciones farmacéuticas descritas en este documento, generalmente pueden reducir la apoptosis inducida por tratamientos contra el cáncer. Como se midió en el ensayo *in vitro*, la exposición de cardiomiocitos a cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento puede reducir la apoptosis hasta en un 100%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, 80%, 79%, 78%, 77%, 76%, 75%, 74%, 73%, 72%, 71%, 70%, 69%, 68%, 67%, 66%, 65%, 64%, 63%, 62%, 61%, 60%, 59%, 58%, 57%, 56%, 55%, 54%, 53%, 52%, 51%, 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, o 1% en comparación con los cardiomiocitos expuestos a un tratamiento contra el cáncer en ausencia de un agente protector. Por

ejemplo, la exposición de cardiomiocitos a una formulación conjunta de doxorubicina 1 micro molar y de miricetina 115 micro molar durante al menos 48 horas puede reducir la toxicidad mitocondrial en un 30%, en comparación con los cardiomiocitos expuestos a doxorubicina 1 micro molar.

La disfunción electrofisiológica puede referirse a cualquier daño en el que el flujo de iones a través de un tejido biológico se interrumpe. Por ejemplo, administrar un fármaco quimioterapéutico (por ejemplo, doxorubicina) a un paciente con cáncer, puede causar un infarto agudo al miocardio, en el que los iones ya no pueden fluir a través del tejido cardíaco dañado, lo que resulta en un bloqueo de conducción. En algunos casos, la disfunción electrofisiológica puede incluir una prolongación de intervalo QT y se puede medir mediante un ensayo *in vivo*. Se puede utilizar el intervalo QT para describir el lapso de tiempo que transcurre entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T en un electrocardiograma. Una prolongación del intervalo QT puede indicar un retraso de la repolarización ventricular y puede predisponer al corazón a post-despolarizaciones tempranas (EADs, por sus siglas en inglés), que derivan en arritmias regresivas (por ejemplo, Torsades de Pointes). Un intervalo QT también puede depender de la longitud del ciclo cardíaco (RR), la cantidad de tiempo entre el inicio de un complejo QRS y el inicio del siguiente complejo QRS. Un intervalo QT (QTc) corregido puede usarse para representar un intervalo QT que se ha corregido para justificar la duración del ciclo. Se puede utilizar la fórmula de Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$), la fórmula de Fridericia ($QTc = QT/\sqrt[3]{RR}$), o un método de análisis de regresión ($QTc = QT + 0.154(1 - RR)$) para calcular el intervalo QTc a partir del intervalo QT.

La administración de fármacos quimioterapéuticos, agentes biológicos o radioterapia a un paciente puede causar una prolongación del intervalo QTc, por encima del intervalo basal QTc del paciente, en ausencia de un agente protector. El intervalo basal QTc de un paciente es el intervalo QTc medido en un paciente antes de la administración de cualquier fármaco. Por ejemplo, administrar un fármaco quimioterapéutico (p. ej., doxorubicina) a un paciente en ausencia de un agente protector puede causar una prolongación del intervalo QTc de 40 milisegundos (ms) por encima del intervalo basal QTc del paciente. En algunos casos, la administración de un fármaco quimioterapéutico, un agente biológico, o radioterapia a un paciente, particularmente en ausencia de un agente protector, puede causar una prolongación del intervalo QTc de al menos 1 ms, 2 ms, 3 ms, 4 ms, 5 ms, 6 ms, 7 ms, 8 ms, 9 ms, 10 ms, 15 ms, 20 ms, 25 ms, 30 ms, 35 ms, 40ms, 45 ms, 50 ms, 55 ms, 60 ms, 65 ms, 70 ms, 75 ms, 80 ms, 85 ms, 90 ms, 95 ms, o 100 ms por encima del intervalo basal QTc del paciente.

La administración de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento puede limitar la prolongación del intervalo QTc inducida por tratamientos contra

el cáncer que experimenta el paciente, por encima del intervalo basal QTc del paciente. Por ejemplo, administrar a un paciente una formulación conjunta de un fármaco quimioterapéutico (p. ej., doxorrubicina) y un agente protector (por ejemplo, miricetina) puede causar una prolongación del intervalo QTC menor a 5 ms. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas pueden

5 causar un incremento de menos de 100 ms, 95 ms, 90 ms, 85 ms, 80 ms, 75 ms, 70 ms, 65 ms, 60 ms, 55 ms, 50 ms, 45 ms, 40 ms, 35 ms, 30 ms, 25 ms, 20 ms, 15 ms, 10 ms, 9 ms, 8 ms, 7 ms, 6 ms, 5 ms, 4 ms, 3 ms, 2 ms, o 1 ms en la prolongación del intervalo QTc, por encima del intervalo basal QTc del paciente.

En algunos casos, la disfunción electrofisiológica puede constar también de actividad

10 eléctrica disminuida y puede ser medida mediante un ensayo *in vitro*. Las matrices multielectrodo (MEA, por sus siglas en inglés) son dispositivos que contienen múltiples electrodos conductores planos en los que pueden contactarse células (por ejemplo, cardiomiocitos). Aunque el tamaño y la forma del registro eléctrico medido desde una MEA puede depender de varios factores (por ejemplo, la homogeneidad celular, el contacto entre la célula y un electrodo, la geometría de una MEA), los

15 cambios en el tiempo pueden medirse por el electrodo, lo que proporciona información sobre la actividad eléctrica de las células en contacto (p. ej., porcentaje de electrodos activos, duración del potencial de campo y la frecuencia de latidos).

La exposición de cardiomiocitos a un fármaco quimioterapéutico, un agente biológico o a radioterapia, en ausencia de un agente protector, puede provocar una disminución temporal en

20 el porcentaje de electrodos activos (por ejemplo, un electrodo que es capaz de medir algo de actividad eléctrica de la célula en contacto), como se midió en el ensayo *in vitro*. Por ejemplo, la exposición de cardiomiocitos a la doxorrubicina 1 molar durante al menos 24 horas puede provocar una disminución de 50% en el número de electrodos activos, en comparación con el tiempo cero. En algunos casos, la exposición de cardiomiocitos a un tratamiento contra el cáncer (por ejemplo,

25 doxorrubicina) en ausencia de un agente protector (por ejemplo, miricetina) puede causar una reducción de hasta un 100%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, 80%, 79%, 78%, 77%, 76%, 75%, 74%, 73%, 72%, 71%, 70%, 69%, 68%, 67%, 66%, 65%, 64%, 63%, 62%, 61%, 60%, 59%, 58%, 57%, 56%, 55%, 54%, 53%, 52%, 51%, 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%,

30 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, o 1% en el número de electrodos activos, según se midió en el ensayo *in vitro*. En un ejemplo en particular,

la exposición de cardiomiocitos a la doxorubicina 1 μ M durante al menos 24 horas puede causar una reducción de hasta el 50% en el número de electrodos activos.

Los métodos farmacéuticos y composiciones descritas en este documento generalmente reducen la disfunción electrofisiológica inducida por tratamientos contra el cáncer (p. ej., una disminución en el número de electrodos activos). Como se midió en el ensayo *in vitro*, la exposición de cardiomiocitos a cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas puede producir una disminución menor al 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% en el número de electrodos activos, en comparación con los cardiomiocitos expuestos a un tratamiento contra el cáncer en ausencia de un agente protector. Por ejemplo, la exposición de cardiomiocitos a una formulación conjunta de doxorubicina 1 μ M y de miricetina 100 μ M durante al menos 24 horas puede producir una disminución menor a 5% en el número de electrodos activos.

Los métodos y composiciones farmacéuticas descritas en este documento generalmente reducen el riesgo de que el paciente padezca cardiotoxicidad con la administración de un tratamiento contra el cáncer. En algunos casos, los métodos y composiciones farmacéuticas descritas en este documento pueden reducir el riesgo de cardiotoxicidad en el paciente en un 100%, 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, 80%, 79%, 78%, 77%, 76%, 75%, 74%, 73%, 72%, 71%, 70%, 69%, 68%, 67%, 66%, 65%, 64%, 63%, 62%, 61%, 60%, 59%, 58%, 57%, 56%, 55%, 54%, 53%, 52%, 51%, 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, o 1%. En algunos casos, los métodos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente pueden reducir el riesgo de cardiotoxicidad en el paciente en más de un 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99%. Por ejemplo, si un

paciente tiene un riesgo de 90% de sufrir una prolongación del intervalo QT cuando se administra un fármaco quimioterapéutico (por ejemplo, doxorubicina, epirubicina, o idarrubicina) en ausencia de un agente protector (por ejemplo, miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, miricitrina o un derivado o sal de la misma), el paciente puede experimentar una reducción del 50% de riesgo de prolongación del intervalo QT, cuando el agente protector se administra por separado o como una formulación conjunta con un fármaco quimioterapéutico, lo que deriva en un 45% de riesgo de prolongación del intervalo QT en el paciente. Por ejemplo, en una modalidad particular, se administra al paciente por vía intravenosa un agente protector (por ejemplo, miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7,3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, miricitrina o un derivado o sal de la misma) en una dosis de entre aproximadamente 0.5 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg, al menos 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas o 6 horas antes de la administración del fármaco quimioterapéutico (por ejemplo, doxorubicina, epirubicina, o idarrubicina), en donde el riesgo de prolongación del intervalo QT se reduce en al menos 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90%, en comparación con el control sin agente protector.

El efecto de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en la contractilidad también puede evaluarse mediante la medición del acortamiento fraccional (FS, por sus siglas en inglés) y la fracción de eyección (EF, por sus siglas en inglés), que son índices de la función sistólica. Una antraciclina como la doxorubicina puede tener un profundo impacto en las propiedades contráctiles. Sin embargo, un paciente al que se administra un agente protector de la Fórmula 1 o 2 (por ejemplo, miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, dihidrorrobinetina, miricitrina o un derivado o sal de ésta) puede experimentar una reducción significativa de cardiotoxicidad inducida por doxorubicina como se constató en mejoras muy marcadas en términos de FS y EF. Por ejemplo, la miricetina puede otorgar protección contra la disfunción de FS y EF inducida por antraciclina en al menos un 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90% en un paciente, en comparación con un grupo de control que ha sido tratado con antraciclinas, pero que no recibió una dosis del agente de protección.

El término "aproximadamente", usado con respecto a un número o un rango numérico significa que el número o rango numérico referido es una aproximación en el ámbito de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico) y, de esta forma, el número o rango numérico puede variar con respecto a, por ejemplo, entre el 1% y el 10% del número o rango numérico indicado.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" generalmente se refiere a la cantidad (o dosis) de un compuesto u otro tratamiento que sea mínimamente suficiente para evitar, reducir,

tratar o eliminar un padecimiento, o el riesgo de adquirirlo, cuando se administra a un sujeto que necesita de tal compuesto u otro tratamiento. En algunos casos, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede referirse la cantidad de un compuesto o un tratamiento que es suficiente para surtir un efecto profiláctico cuando se administra a un sujeto. La cantidad terapéuticamente efectiva puede variar; por ejemplo, puede variar dependiendo del padecimiento del sujeto, de su peso y edad, de la severidad de la enfermedad, de la forma de administración y otros similares, todo lo cual puede ser determinado por un experto en la materia.

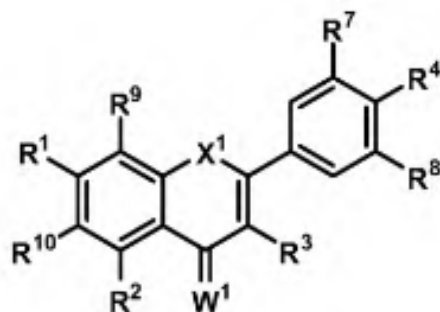
COMPOSICIONES

Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden abarcar un agente protector de la Fórmula 1 o la Fórmula 2 (por ejemplo, miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, dihidrorrobinetina, miricitrina o un derivado o sal de ésta). La composición farmacéutica puede estar conformada por uno o más agentes protectores en cualquier combinación, dos o más agentes en cualquier combinación, tres o más agentes protectores en cualquier combinación o cuatro o más agentes protectores en cualquier combinación. En algunos casos, la composición farmacéutica puede ser una formulación conjunta de al menos dos agentes protectores (por ejemplo, miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, miricetina (miricitrina), dexrazoxano o un derivado o sal del mismo) o una formulación conjunta de al menos un agente protector y un tratamiento contra el cáncer (p. ej., fármacos quimioterapéuticos, agentes biológicos, inhibidores de proteína quinasas o radioterapia). Los agentes protectores de la composición farmacéutica pueden reducir, eliminar o prevenir la cardiotoxicidad inducida por el tratamiento contra el cáncer. Además, los agentes de protección de la composición farmacéutica pueden también reducir, eliminar o prevenir el daño a los órganos inducido por el tratamiento contra el cáncer. En un ejemplo, esta divulgación proporciona una formulación conjunta de miricetina y dexrazoxano. En otro ejemplo, esta divulgación proporciona una formulación conjunta que incluye el fármaco quimioterapéutico doxorubicina y miricetina.

En algunos casos, al menos uno de los agentes protectores en la composición puede ser un flavonoide o un derivado del mismo. Generalmente, un flavonoide puede ser cualquier compuesto con una cadena principal de 15 carbonos que consta de dos grupos fenilo y un anillo heterocíclico. Los flavonoides pueden pertenecer a cualquiera de las siguientes clases de compuestos, incluyendo, de manera enunciativa mas no limitativa, antroxantinas, flavanonas, flavonoles, flavanonoles, flavanos, antocianinas, bioflavonoides, isoflavonoides, isoflavonas, isoflavanos, isoflavandioles, isoflavenos neoflavonoides. Algunos ejemplos no limitativos de

flavonoides incluyen la ayanina, carlinosida, dihidrodaidzeína, dihydroobavatina, irigenina, isoanhidroicaritina, isokurarinona, isoxantohumol, gardenina, lupiwighteona, metoxipuerarina, mirificina, miricetina, miricetrina (miricitrina), dihidromiricetina, pirróside, kaempferol, quercetina, swertisina, syzalterina, tricetina, ficetina, robinetina, dihidrorrobinetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxilflavona, 5, 7, 3', 4', 5'-pentahidroxilflavona o thevetiaflavona. En un ejemplo, una composición farmacéutica descrita en este documento puede estar compuesta por una flavona como 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxilflavona y tricetina. En otro ejemplo, una composición farmacéutica descrita en este documento puede comprender un flavonol como miricetina, ficetina, robinetina, quercetina y kaempferol. En otro ejemplo, una composición farmacéutica divulgada en este documento puede comprender miricetrina. En un ejemplo adicional, una composición farmacéutica descrita en este documento puede comprender un flavonoide como la dihidromiricetina y la dihidrorrobinetina. En otro ejemplo más, una composición farmacéutica divulgada en el presente documento puede comprender una formulación conjunta de dexrazoxano y el flavonoide miricetina. En particular, el flavonoide miricetina puede regular la toxicidad mitocondrial en el corazón mediante la alteración de la actividad de piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK4, por sus siglas en inglés), una proteína que pueden regular la actividad enzimática en el tejido cardíaco.

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas pueden abarcar un compuesto conforme a la Fórmula 1,



Fórmula 1

en donde:

X¹ es CR⁵R⁶, NR⁵, O, S, C=O o C=S;

cada grupo R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁹ y R¹⁰ es, de manera independiente, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, aciloxi, ácido carboxílico, éster, amina, amida, carbonato, carbamato, nitro, tioéter, tioéster, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, monosacárido, arilo o

heteroarilo, cualquiera de los cuales está sustituido o no sustituido, halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo, nitro, nitroso, ciano, azido o hidrógeno;

R^4 , R^7 y R^8 son alcoxi, hidroxilo o hidrógeno;

W^1 es O o S; o

5 o una sal de los mismos.

En algunas modalidades, X^1 puede ser O o S; cada grupo R^1 , R^2 , R^3 , R^9 y R^{10} puede ser, de manera independiente, un grupo alcoxi, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo, nitro, nitroso, ciano, azido o H; y cada grupo R^4 , R^7 y R^8 puede ser alcoxi, hidroxilo o H.

10 En algunas modalidades, X^1 puede ser O; cada grupo R^1 , R^2 , R^3 , R^9 y R^{10} puede ser, independientemente, un grupo alcoxi, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo, nitro, nitroso, ciano, azido o H; y cada grupo R^4 , R^7 y R^8 puede ser alcoxi, hidroxilo o H.

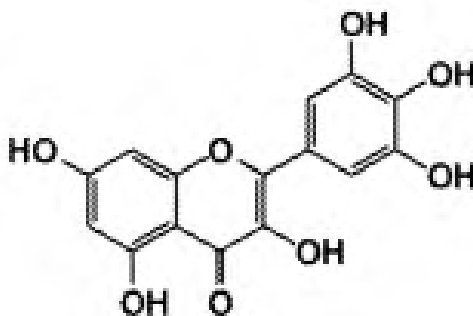
En otras modalidades más, X^1 puede ser O; cada grupo R^1 y R^2 puede ser, independientemente, un grupo hidroxilo o H; cada grupo R^3 , R^9 y R^{10} puede ser cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo o H; R^4 puede ser hidroxilo; y R^7 y R^8 pueden ser hidroxilo o H.

15 En otras modalidades más, X^1 puede ser O; R^1 puede ser hidroxilo; cada grupo R^2 y R^3 puede ser, independientemente, hidroxilo o H; R^9 y R^{10} puede ser H; R^4 puede ser hidroxilo; y R^7 y R^8 pueden ser hidroxilo o H.

20 En otras modalidades más, X^1 es O; R^1 es hidroxilo; cada grupo R^2 y R^3 puede ser independientemente hidroxilo o H; R^9 puede ser un heterociclilo o H; R^{10} es H; R^4 puede ser independientemente hidroxilo o H; y cada grupo R^7 y R^8 puede ser independientemente hidroxilo o H.

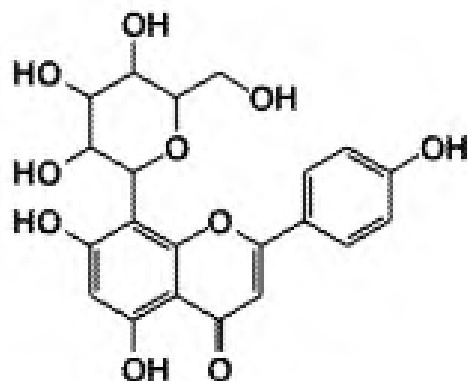
25 En otras modalidades más, X^1 es O; R^1 es hidroxilo; cada grupo R^2 y R^9 puede ser independientemente hidroxilo o H; R^3 puede ser cicloalquilo, hidroxilo o H; R^{10} es H; R^4 es hidroxilo; y cada grupo R^7 y R^8 puede ser independientemente hidroxilo o H. En una modalidad, el grupo cicloalquilo de R^3 puede ser un monosacárido.

En un ejemplo en particular, el compuesto puede tener la siguiente fórmula:

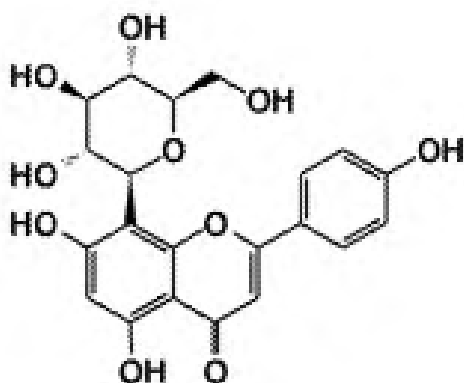


En un ejemplo en particular, el compuesto puede ser miricetina. En un ejemplo en particular, el compuesto puede ser robinetina. En un ejemplo en particular, el compuesto puede ser tricetina. En un ejemplo en particular, el compuesto puede ser 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona. En un ejemplo en particular, el compuesto puede ser ficetina. En un ejemplo en particular, el compuesto puede ser kaempferol. En un ejemplo en particular, el compuesto puede ser quercetina.

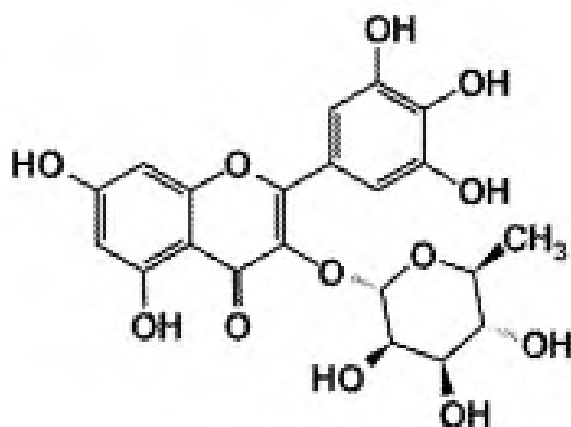
En un ejemplo en particular, un agente protector de la composición farmacéutica puede ser un compuesto con la siguiente estructura:



En un ejemplo en particular, un agente protector de la composición farmacéutica puede ser vitexina, la cual tiene la siguiente estructura:



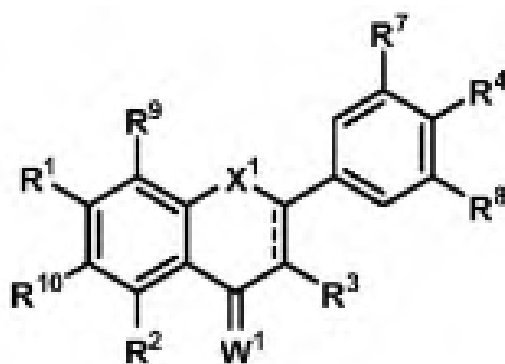
En un ejemplo en particular, el compuesto puede ser un compuesto conforme a la Fórmula 1, en donde R^1 es hidroxilo, R^2 es hidroxilo, R^3 es un monosacárido R^4 es hidroxilo, R^7 es hidroxilo, R^8 es hidroxilo, R^9 es H, R^{10} es H, X^1 es O y W^1 es O o una sal del mismo. En un ejemplo en particular, el compuesto puede tener la siguiente fórmula:



En un ejemplo en particular, el compuesto puede ser miricetrina/miricitrina.

En algunos casos, el monosacárido puede ser una molécula de azúcar natural o no natural. Algunos ejemplos no limitativos de un monosacárido incluyen a la glucosa, dextrosa, fructosa, galactosa, manosa, ribosa, desoxirribosa, D-alosa, L-alosa, D-altrosa, L-altrosa, D-fucosa, L-fucosa, D-gulosa, L-gulosa, D-sorbosa, D-tagatosa, D-arabinosa, L-arabinosa, D-lixosa, L-Lixosa, ramnosa, D-ribosa, ribulosa, sucrorribulosa, D-xilosa, D-eritrosa, L-eritrosa, Eritrulosa, D-treosa y L-treosa.

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas pueden abarcar un compuesto conforme a la Fórmula 2,



Fórmula 2

en donde:

X^1 es CR^5R^6 , NR^5 , O, S, C=O o C=S;

===== representa un enlace sencillo o doble;

cada grupo R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^9 y R^{10} es, de manera independiente, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, aciloxi, ácido carboxílico, éster, amina, amida, carbonato, carbamato, nitro, tioéter, tioéster, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, monosacárido, arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales está sustituido o no sustituido, halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo, nitro, nitroso, ciano, azido o hidrógeno;

R^4 , R^7 y R^8 son grupos hidroxilo;

W^1 es O o S;

o una sal de los mismos.

10 En un ejemplo en particular, las composiciones farmacéuticas de la Fórmula 2 pueden abarcar una dihidrorrobinetina.

En algunos casos, el tratamiento contra el cáncer de la composición farmacéutica descrita puede ser un fármaco quimioterapéutico (p. ej., antraciclinas, inhibidores de proteína quinasas e inhibidores de proteasoma). Generalmente, el fármaco quimioterapéutico puede ser fármaco que produzca cardiotoxicidad cardíaca en un paciente o sujeto. Algunos ejemplos no limitativos de antraciclinas pueden incluir a la daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona o valrubicina. Algunos ejemplos no limitativos de un inhibidor de proteína quinasas pueden incluir a inhibidores de tirosina quinasa, afatinib, axitinib, bosutinib, cabozantinib, carfilzomib, ceritinib, cobimetanib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, ibrutinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, nilotinib, nintedanib, osimertinib, palbociclib, pazopanib, pegaptanib, ponatinib, regorafenib, ruxolitinib, sirolimus, sorafenib, sunitinib, tofacitinib, tofacitinib, temsirolimus, trametinib, vandetanib, vemurafenib o vismodegib. Algunos ejemplos no limitativos de inhibidores de tirosina quinasa que causan cardiotoxicidad incluyen al dasatinib, imatinib, lapatinib, mesilato, nilotinib, sorafenib y sunitinib. Algunos ejemplos no limitativos de inhibidores de proteasoma incluyen al bortezomib.

En algunos casos, una composición farmacéutica divulgada en el presente documento puede comprender una formulación conjunta de una antraciclina (por ejemplo, doxorrubicina) y un compuesto de la Fórmula 1 o la Fórmula 2 (por ejemplo, miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, dihidrorrobinetina, miricitrina o un derivado o sal de la misma). Por ejemplo, la composición farmacéutica consta de una formulación conjunta de doxorrubicina y miricetina. En otro ejemplo, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento puede comprender una formulación conjunta de un inhibidor proteína quinasas o un inhibidor de proteasoma (por ejemplo, afatinib o bortezomib) y miricetina. En otro

ejemplo, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento puede comprender una formulación conjunta de un inhibidor de tirosina quinasa y un agente protector. En una modalidad, la composición farmacéutica divulgada puede comprender una formulación conjunta de sunitinib y miricetina. En otro ejemplo, la composición farmacéutica divulgada puede comprender una formulación conjunta de sorafenib y miricetina.

En algunos casos, el tratamiento contra el cáncer dentro de la composición farmacéutica descrita en el presente documento puede ser un agente biológico (por ejemplo, un anticuerpo). Los ejemplos no limitativos de un agente biológico incluyen adotrastuzumabemtansina, alemtuzumab, bevacizumab, blinatumomab, brentuximab vedotin, cetumaxomab, cetuximab, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab tiuxetan, ipilimumab, necitumumab, nivolumab, obinutuzumab, ofatumumab, panitumumab, pembrolizumab, pertuzumab, ramucirumab, rituximab, tositumomab-I131 o trastuzumab. Por ejemplo, una composición farmacéutica divulgada en el presente documento puede comprender una formulación conjunta de bevacizumab y miricetina. Por ejemplo, una composición farmacéutica divulgada puede comprender una formulación conjunta de trastuzumab y miricetina.

Los compuestos descritos en este documento o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar origen a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o como (D)- o (L)- para los aminoácidos. La presente invención está destinada a incluir todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos enlazados por los mismos enlaces pero con diferentes estructuras tridimensionales y que no son intercambiables. La presente divulgación contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", un término que designa a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S), o (D)- y (L)- pueden prepararse utilizando reactivos o sintones quirales o separarse utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/ aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC, por sus siglas en inglés). Cuando los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z.

Cuando se requiera, los isómeros (R)- y (S)- de los compuestos de la presente divulgación, en caso de estar presentes, pueden separarse por métodos conocidos por aquellos expertos en la materia, por ejemplo por formación de sales o complejos diastereoisoméricos o complejos que puedan ser separados, por ejemplo, por cristalización; a través de la formación de derivados diastereoisoméricos que pueden ser separados, por ejemplo, por cristalización, cromatografía líquida o cromatografía gas-líquido; por reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómeros, por ejemplo por oxidación o reducción enzimática, seguida por la separación de enantiómeros modificados y no modificados; o por cromatografía gas-líquido o cromatografía líquida en un medio quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, tal como el sílice con un ligando quiral enlazado o en presencia de un disolvente quiral. Alternativamente, un enantiómero específico puede sintetizarse por síntesis asimétrica utilizando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o al convertir un enantiómero en otro por transformación asimétrica.

Los compuestos pueden ser dosificados en su forma enantioméricamente pura. En algunos ejemplos, el compuesto tiene un exceso enantiomérico mayor a aproximadamente el 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%. Los compuestos se pueden dosificar en su estado diastereoisomérico puro. En algunos ejemplos, el compuesto tiene un el exceso diastereoisomérico mayor al 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%.

Los estereocentros pueden definirse usando las reglas de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos pueden tener estereocentros en la configuración *R*-. Los compuestos pueden tener estereocentros en la configuración *S*-.

Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Se entiende que la presente divulgación abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, estereoisomérica, o mezclas de las anteriores, de un compuesto de esta divulgación, el cual posee las propiedades útiles descritas en el presente documento y se conoce en el ámbito de la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por separación de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral, o mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral).

En ciertas modalidades en particular, se puede administrar más de un compuesto a la vez de la presente divulgación a un sujeto. En algunas modalidades, dos compuestos en combinación de esta divulgación pueden actuar sinérgicamente o de manera aditiva, y cualquiera de los compuestos puede ser utilizado en una cantidad menor en relación a si se administrara solo.

En ciertas modalidades, los compuestos divulgados en el presente o algunas de sus composiciones farmacéuticas se pueden utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos. Los compuestos divulgados en el presente o sus composiciones farmacéuticas, así como el agente terapéutico pueden actuar aditivamente o, preferiblemente, sinérgicamente. En algunas modalidades, los compuestos divulgados en el presente o sus composiciones farmacéuticas se administran conjuntamente con la aplicación de otro agente terapéutico. Por ejemplo, los compuestos divulgados en el presente o sus composiciones farmacéuticas pueden administrarse de manera conjunta con otro agente terapéutico. En otras modalidades, los compuestos divulgados en el presente o sus composiciones farmacéuticas se pueden administrar antes o después de la aplicación de otros agentes terapéuticos.

Los compuestos de la presente divulgación o sus sales farmacéuticamente aceptables, generalmente se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto administrado puede determinarse por un médico o auxiliar terapéutico de acuerdo a las circunstancias, incluyendo el padecimiento a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto administrado y su actividad relativa, la edad, el peso, la respuesta de cada paciente, la severidad de los síntomas del paciente y otras circunstancias similares.

Además, la presente divulgación proporciona sales de cualquier compuesto descrito en el presente. El término "sal" se refiere a las sales derivadas de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos muy conocidas en el medio. Las sales incluyen, por ejemplo, sales por adición de ácido y sales por adición de bases. El ácido que se añade a un compuesto para formar una sal por adición de ácido puede ser un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Los ácidos inorgánicos de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácidos similares. Los ácidos orgánicos de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y ácidos similares. Un compuesto al que se añade una base para formar una sal por adición de base puede ser una base orgánica o una base inorgánica. En algunos casos, una sal puede ser una sal metálica. En algunos casos, una sal puede ser una sal de amonio. Las bases inorgánicas de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y bases similares. Las bases orgánicas de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas,

(incluyendo aminas sustituidas de origen natural), aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y bases similares.

Las sales por adición de ácidos pueden derivarse de agregar un ácido a un compuesto descrito en el presente documento. En algunos casos, el ácido puede ser orgánico. En algunos casos, el ácido puede ser inorgánico. Algunos ejemplos no limitativos de ácidos adecuados incluyen al ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido nitroso, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido paraaminosalicílico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido gentísico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido sacárico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido pantoténico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido hidroxmaleico, ácido metilmaleico, ácido glicólico, ácido málico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido pamoico, ácido fenilacético, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido 4-metilbencensulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1, 5-disulfónico, ácido 2-fosfoglicérico, ácido 3- fosfoglicérico, ácido glucosa-6-fosfórico y un aminoácido. Algunos ejemplos no limitativos de sales por adición de ácido adecuadas incluyen: una sal de hidrocioruro, una sal de hidrobromuro, una sal de hidroyoduro, una sal de nitrato, una sal de nitrito, una sal de sulfato, una sal de sulfito, una sal de fosfato, una sal de fosfato de hidrógeno, una sal de fosfato dihidrógeno, una sal de carbonato, una sal de bicarbonato, una sal de nicotinato, una sal de isonicotinato, una sal de lactato, una sal de salicilato, una sal de 4-aminosalicilato, una sal de tartrato, una sal de ascorbato, una sal de gentisinato, una sal de gluconato, una sal de glucaronato, una sal de sacarato, una sal de formiato, una sal de benzoato, una sal de glutamato, una sal de pantotenato, una sal de acetato, una sal de propionato, una sal de butirato, una sal de fumarato, una sal de succinato, una sal de citrato, una sal de oxalato, una sal de maleato, una sal de hidroxmaleato, una sal de metilmaleato, una sal de glicolato, una sal de malato, una sal de cinamato, una sal de mandelato, una sal de 2-fenoxibenzoato, una sal de 2-acetoxibenzoato, una sal de embonato, una sal de fenilacetato, una sal de N-ciclohexilsulfamato, una sal de metanosulfonato, una sal de etanosulfonato, una sal de bencenosulfonato, una sal de p-toluenosulfonato, una sal de 2-hidroxietanosulfonato, una sal de etano-1,2-disulfonato, una sal de 4-metilbencensulfonato, una sal de naftalen-2-sulfonato, una sal de naftalen-1,5-disulfonato, una sal de 2-fosfoglicerato, una sal de 3-fosfoglicerato, una sal de glucosa-6-fosfato y una sal de aminoácido.

Las sales metálicas pueden originarse a partir de la adición de una base inorgánica a un compuesto descrito en el presente documento. La base inorgánica consiste en un catión metálico acoplado con un contraión básico, como, por ejemplo, hidróxido, carbonato, bicarbonato o fosfato. El metal puede ser un metal alcalino, alcalinotérreo, de transición o de grupo principal. Algunos ejemplos no limitativos de metales adecuados incluyen al litio, sodio, potasio, cesio, cerio, magnesio, manganeso, hierro, calcio, estroncio, cobalto, titanio, aluminio, cobre, cadmio y cinc. Algunos ejemplos no limitativos de sales metálicas adecuadas incluyen: una sal de litio, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de cesio, una sal de cerio, una sal de magnesio, una sal de manganeso, una sal de hierro, una sal de calcio, una sal de estroncio, una sal de cobalto, una sal de titanio, una sal de aluminio, una sal de cobre, una sal de cadmio y una sal del cinc. Las sales de amonio pueden formarse a partir de la adición de amoniaco o de una amina orgánica a un compuesto descrito en el presente documento. Algunos ejemplos no limitativos de aminas orgánicas adecuadas incluyen la trietilamina, diisopropilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, morfolina, N-metilmorfolina, piperidina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, dibencilamina, piperazina, piridina, pirazol, pipirrazol, imidazol, pirazina, pipirazina, etilendiamina, N, N'-dibenciletilendiamina, procaína, cloroprocaína, colina, dicitclohexil amina y N-metilglucamina. Algunos ejemplos no limitativos de sales de amonio adecuadas incluyen pueden ser una sal de trietilamina, una sal de diisopropilamina, una sal de etanolamina, una sal de dietanolamina, una sal de trietanolamina, una sal de morfolina, una sal de N-metilmorfolina, una sal de piperidina, una sal de N-metilpiperidina, una sal de N-etilpiperidina, una sal de dibencil amina, una sal de piperazina, una sal de piridina, una sal de pirazol, una sal de pipirrazol, una sal de imidazol, una sal de pirazina, una sal de pipirazina, una sal de etilendiamina, una sal de N, N'-dibenciletilen diamina, una sal de procaína, una sal de cloroprocaína, una sal de colina, una sal de dicitclohexil amina y una sal de N-metilglucamina.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y fungicidas, agentes isotónicos y agentes retardantes de absorción y otros similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en el ámbito de la materia. Salvo en la medida en que alguno de los medios o agentes convencionales sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas de esta divulgación. También pueden ser incorporados principios activos complementarios en las composiciones.

El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" pretende incluir a vehículos y excipientes capaces de administrarse conjuntamente con un compuesto para facilitar el desempeño

de su función prevista. El uso de tales medios para sustancias farmacéuticamente activas es conocido en el ámbito de la materia. Algunos ejemplos de tales vehículos y excipientes incluyen soluciones, disolventes, medios de dispersión, agentes retardantes, emulsiones y otros similares. Cualquier otro excipiente convencional apropiado para utilizarse con los compuestos de unión múltiple también se encuentra dentro del alcance de la presente divulgación.

En la conformación de las composiciones de esta divulgación, el principio activo puede diluirse por un excipiente. Algunos ejemplos de excipientes apropiados incluyen la lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, PEG, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, solución salina estéril, jarabe y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservadores tales como metil y propilhidroxi benzoatos; edulcorantes; y saborizantes. Las composiciones de esta divulgación pueden ser formuladas con el fin de proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente mediante procedimientos conocidos en la materia.

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden constar de un excipiente que permita la conservación a largo plazo, que potencie una formulación que contiene ingredientes activos potentes, facilitar la absorción del fármaco, reducir la viscosidad, añadir saborizante o mejorar la solubilidad de la composición farmacéutica. Algunos ejemplos no limitativos de excipientes pueden incluir antiadherentes, aglutinantes (por ejemplo, sacarosa, lactosa, almidones, celulosa, gelatina, o polietilenglicol), revestimientos (por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa o gelatina), disgregantes, colorantes, saborizantes (por ejemplo, menta, durazno, frambuesa, o de vainilla), deslizantes, lubricantes, conservantes (por ejemplo, ácidos, ésteres, fenoles, compuestos mercúricos, o compuestos de amonio), absorbentes o vehículos (por ejemplo, petróleo o aceite mineral).

Formulaciones

Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento pueden ser cualquier tipo de formulación, incluyendo formulaciones sólidas que comprenden un compuesto de la Fórmula 1 o la Fórmula 2.

En algunos casos, la formulación sólida consta de al menos 0.01 mg, 0.1 mg, 1 mg, 2mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg,

550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg o 1000 mg de uno o más agentes protectores de la Fórmula 1 o la Fórmula 2, formulada por separado o en combinación con un fármaco quimioterapéutico o biológico.

En algunos casos, la formulación sólida puede constar de al menos 0.1 mg, 1 mg, 2mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1 g, 5 g, 10 g, 25 g, 50 g o 100 g de uno o más agentes protectores (por ejemplo, miricetina o un derivado o sal de la misma). Por ejemplo, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede ser una formulación conjunta sólida de 100 mg de miricetina (75 g de la dosis de 100 mg) y doxorubicina (25 mg de la dosis de 100 mg).

En algunos casos, la formulación sólida (u otro tipo de formulación) puede constar de al menos 0.1 mg, 1 mg, 2mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, o 1000 mg de dexrazoxano. Por ejemplo, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede abarcar una formulación conjunta de 100 mg de miricetina (75 mg de la dosis de 100 mg) y dexrazoxano (25 mg de la dosis de 100 mg).

Las composiciones farmacéuticas descritas pueden ser formulaciones líquidas. En algunos casos, la formulación líquida puede constar de al menos 0.1 mg/mL, 1 mg/mL, 2 mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 10 mg/mL, 20 mg/mL, 30 mg/mL, 40 mg/mL, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 150 mg/mL, 200 mg/mL, 250 mg/mL, 300 mg/mL, 350 mg/mL, 400 mg/mL, 450 mg/mL, 500 mg/mL, 550 mg/mL, 600 mg/mL, 650 mg/mL, 700 mg/mL, 750 mg/mL, 800 mg/mL, 850 mg/mL, 900 mg/mL, 950 mg/mL, o 1000 mg/mL de concentración de uno o más agentes protectores de la Fórmula 1 y la Fórmula 2, formulados individualmente o en combinación ya sea con un fármaco quimioterapéutico o un agente biológico. Por ejemplo, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede estar conformada por el agente protector miricetina a una concentración de 100 mg/mL y doxorubicina a una concentración de 50 mg/mL.

En algunos casos, la formulación líquida puede constar de una concentración de miricitenina o algún derivado o sal de ésta de al menos 0.1 mg/mL, 1 mg/mL, 2 mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 10 mg/mL, 20 mg/mL, 30 mg/mL, 40 mg/mL, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 150 mg/mL, 200 mg/mL,

250 mg/mL, 300 mg/mL, 350 mg/mL, 400 mg/mL, 450 mg/mL, 500 mg/mL, 550 mg/mL, 600 mg/mL, 650 mg/mL, 700 mg/mL, 750 mg/mL, 800 mg/mL, 850 mg/mL, 900 mg/mL, 950 mg/mL, o 1000 mg/mL. Por ejemplo, una composición farmacéutica descrita puede constar de miricetina a una concentración de 100 mg/mL.

5 En algunos casos, la formulación líquida puede constar de dexrazoxano a una concentración de al menos 0.1 mg/mL, 1 mg/mL, 2 mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 10 mg/mL, 20 mg/mL, 30 mg/mL, 40 mg/mL, 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 150 mg/mL, 200 mg/mL, 250 mg/mL, 300 mg/mL, 350 mg/mL, 400 mg/mL, 450 mg/mL, 500 mg/mL, 550 mg/mL, 600 mg/mL, 650 mg/mL, 700 mg/mL, 750
10 mg/mL, 800 mg/mL, 850 mg/mL, 900 mg/mL, 950 mg/mL, or 1000 mg/mL, formulado conjuntamente con uno o más agentes protectores.

En algunos casos, una composición farmacéutica descrita en el presente puede abarcar por lo menos 2 agentes protectores. La proporción molar de un agente protector en relación a al menos otro agente protector puede ser de aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2,
15 aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:9, aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:30, aproximadamente 1:40, aproximadamente 1:50, aproximadamente 1: 60 , aproximadamente 1:70, aproximadamente 1: 80, aproximadamente 1:90, aproximadamente 1: 100, aproximadamente 1:1 000, aproximadamente 1:10 000 y
20 aproximadamente 1: > 10 000.

En algunos casos, una composición farmacéutica descrita puede constar de un tratamiento contra el cáncer (p. ej., fármacos quimioterapéuticos o agentes biológicos) y al menos un agente protector. La proporción molar del tratamiento contra el cáncer en relación con al menos otro agente protector puede ser de alrededor de > 10 000:1, alrededor de 10 000:1, alrededor de 1
25 000:1, alrededor de 100:1, alrededor de 90:1, alrededor de 80: 1, alrededor de 70:1, alrededor 60:1, alrededor de 50: 1, alrededor de 40:1, alrededor de 30: 1, alrededor de 20:1, alrededor de 10:1, alrededor de 9:1, alrededor de 8:1, alrededor de 7:1, alrededor de 6:1, alrededor de 5:1, alrededor de 4:1, alrededor de 3:1, alrededor de 2:1, alrededor de 1:1, alrededor de 1:2, alrededor de 1:3, alrededor de 1:4, alrededor de 1:5, alrededor de 1:6, alrededor de 1:7, alrededor de 1:8, alrededor
30 de 1:9, alrededor de 1:10, alrededor de 1:20, alrededor de 1:30, alrededor de 1:40, alrededor de 1:50, alrededor de 1: 60, alrededor de 1:70, alrededor de 1: 80, alrededor de 1:90, alrededor de 1: 100, alrededor de 1:1 000, alrededor de 1:10 000 o de alrededor de 1: > 10 000.

Kits

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden armarse en *kits*. En algunos casos, el *kit* puede constar de un agente protector, que puede existir como una entidad distinta dentro del *kit* o como una formulación conjunta. Por ejemplo, el *kit* puede abarcar uno o más agentes protectores seleccionados de entre un grupo conformado por miricetina, tricetina, robinetina, ficetina, vitexina, dihidrorrobinetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona, miricitrina y dexraozoxano. En algunos casos, el *kit* puede constar de al menos dos agentes protectores, que pueden existir como entidades distintas dentro del *kit* o como una formulación conjunta. Por ejemplo, el *kit* puede constar de al menos dos agentes protectores seleccionados de entre un grupo formado por miricetina, tricetina, robinetina, ficetina, vitexina, dihidrorrobinetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavone, miricitrina y dexrazoxano. En un ejemplo en particular, el *kit* puede constar de una formulación conjunta de miricetina y dexrazoxano. En algunos casos, el *kit* puede constar de un tratamiento contra el cáncer y por lo menos un agente protector. Ambos pueden existir como entidades distintas dentro del *kit* o como una formulación conjunta. Por ejemplo, el *kit* puede constar de un tratamiento contra el cáncer y miricetina o un derivado de ésta. Por ejemplo, el *kit* puede constar de un tratamiento contra el cáncer y robinetina o un derivado de la misma. Por ejemplo, el *kit* puede constar de un tratamiento contra el cáncer y dihidrorrobinetina o un derivado de la misma. Por ejemplo, el *kit* puede abarcar un tratamiento contra el cáncer y tricetina o un derivado de la misma. Por ejemplo, el *kit* puede constar de un tratamiento contra el cáncer y ficetina o un derivado de la misma. Por ejemplo, el *kit* puede constar de un tratamiento contra el cáncer y 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona o un derivado de ésta.

En una modalidad, el *kit* puede constar de una formulación conjunta de doxorrubicina y miricetina.

En algunos casos, el *kit* puede incluir también las instrucciones de uso. El *kit* puede constar también de frascos, tubos, agujas, envases u otros materiales.

Se incluyen los *kits* con dosis unitarias de uno o más de los compuestos descritos, generalmente en dosis orales o inyectables. Estos *kits* pueden incluir un recipiente que contiene la dosis unitaria, un folleto informativo que describe el uso y los consiguientes beneficios de los fármacos en el tratamiento de la enfermedad y, opcionalmente, un aparato o dispositivo para suministrar la composición.

El *kit* puede constar además de cualquier dispositivo apropiado para la administración de la composición. Por ejemplo, un *kit* que consta de una formulación inyectable de composiciones

farmacéuticas puede incluir una aguja adecuada para la administración subcutánea y una toallita con alcohol para la esterilización del lugar de inyección.

En algunos casos, los *kits* pueden incluir instrucciones. Las instrucciones se pueden incluir en el *kit* o pueden consultarse electrónicamente. Las instrucciones pueden proporcionar información sobre el uso de las composiciones de la presente divulgación. Las instrucciones pueden proporcionar información adicional sobre el uso de los dispositivos de la presente divulgación. Las instrucciones pueden proporcionar información sobre cómo llevar a cabo los métodos de la divulgación. En algunos casos, las instrucciones pueden proporcionar información sobre la dosificación. Las instrucciones pueden proporcionar información acerca de los fármacos, como puede ser su mecanismo de acción, la formulación del fármaco, riesgos adversos, contraindicaciones, y otros similares. En algunos casos, un médico o profesional de la salud compra el *kit* para su administración en una clínica u hospital. En algunos casos, un laboratorio compra el *kit* y se utiliza para las pruebas de compuestos candidatos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. La miricetina proporciona cardioprotección a largo plazo (viabilidad celular)

Muestras de células fueron preparadas por diferenciación de células madre pluripotentes inducidas en cardiomiocitos. Las células fueron cultivadas por 4 días posteriores a la diferenciación, con un cambio de medios en el tercer día, antes de realizar los experimentos. Las muestras eran tratadas con tratamiento simulado, tratadas con doxorubicina 1.25µM, tratadas con miricetina o tratadas conjuntamente con doxorubicina 1.25µM y miricetina durante 72 horas. Después del tratamiento, las muestras se incubaron en solución Hoechst 33342 para marcar los núcleos celulares. Se obtuvieron imágenes celulares usando INCell Analyzer2200 y se analizaron las imágenes para cuantificar el número total de células y se representaron como un porcentaje de células total normalizado para el control (**izquierda**), donde cada punto se obtuvo a partir de réplicas biológicas. Las imágenes representativas (**Fig. 3, derecha**) se presentan para cada muestra, donde un aumento en la señal de Hoechst 33342 representa un incremento de la viabilidad de iones celulares.

Los cardiomiocitos fueron sujetos a tratamiento simulado, tratados con doxorubicina 1.25 µM, tratados con miricetina o tratados conjuntamente con doxorubicina 1.25µM y miricetina por 72 horas. Posteriormente se tiñeron para detectar el número total de células (**Fig. 3**). La miricetina fue un potente protector de la viabilidad celular. Los cardiomiocitos tratados con doxorubicina 1.25 µM en ausencia de miricetina, exhibieron una reducción de 62.6% en el número

de células totales, mientras que los cardiomiocitos tratados conjuntamente con miricetina y doxorubicina 1.25 μ M exhibieron una reducción de 27.57% del número de células totales, en comparación con los controles de tratamiento simulado. Los cardiomiocitos tratados con miricetina en ausencia de doxorubicina, no exhibieron ninguna diferencia significativa en el número de células

5 totales, en comparación con los controles de tratamiento simulado. Las barras de error representan la desviación estándar. Se presentan las imágenes representativas para cada muestra, donde un aumento en la señal de Hoechst 33342 representa un aumento en la viabilidad celular. Los cardiomiocitos tratados con doxorubicina 1.25 μ M (**Fig. 3, derecha: panel izquierdo inferior**) en ausencia de miricetina, exhibieron una reducción en la señal de Hoechst 33342, en tanto que los

10 cardiomiocitos tratados conjuntamente con miricetina 79 μ M y doxorubicina 1.25 μ M (**Fig. 3, derecha: panel derecho inferior**) exhibieron menos reducción de la señal de Hoechst 33342, en comparación con los controles de tratamiento simulado (**Fig. 3, derecha: panel izquierdo superior**). Los cardiomiocitos tratados con miricetina (**Fig. 3, derecha: panel superior derecho**) en ausencia de doxorubicina, no exhibieron ninguna diferencia significativa en la señal de Hoechst

15 33342, en comparación con los controles de tratamiento simulado.

Ejemplo 2 Efectos de miricetina en la cardiotoxicidad inducida por doxorubicina 2 días después del tratamiento (toxicidad mitocondrial)

Los cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas fueron

20 preparados por diferenciación de las células madre pluripotentes inducidas en cardiomiocitos. Las células fueron cultivadas por 4 días posteriores a la diferenciación, con un cambio de medios en el tercer día, antes de realizar los experimentos. Se trató a los cardiomiocitos con doxorubicina 1.25 μ M (**Fig. 4A**) o tratados conjuntamente con doxorubicina 1.25 μ M y miricetina 79 μ M (**Fig. 4B**) durante 2 días. Después del tratamiento, las muestras se incubaron con un tinte de

25 tetrametilrodamina metil éster (TMRM) para marcar la salud mitocondrial y con Hoechst 33342 para marcar núcleos celulares. Se obtuvieron imágenes celulares utilizando INCell Analyzer2200. Se exponen imágenes representativas para cada muestra, en donde una disminución en la señal TMRM indica un aumento en la toxicidad mitocondrial. La miricetina fue un potente protector contra la toxicidad mitocondrial inducida por doxorubicina, indicado por una señal TMRM mayor en células

30 tratadas conjuntamente con doxorubicina 1.25 μ M y miricetina 79 μ M (**Fig. 4B**) en comparación con las células tratadas con doxorubicina 1.25 μ M en ausencia de miricetina (**Fig. 4A**).

Ejemplo 3 Efectos de la miricetina en la cardiotoxicidad inducida por la doxorubicina 3 días después del tratamiento (contractilidad)

Los cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas fueron preparados como se describió anteriormente. Las muestras se sometieron a tratamiento simulado, fueron tratadas con doxorubicina 1.25 μ M, tratadas con miricetina 79 μ M o tratadas conjuntamente con doxorubicina 1.25 μ M y miricetina 79 μ M por 72 horas. Después del tratamiento, por medio de Pulse se capturó en video a cardiomiocitos que latían y que se analizaron para cuantificar la frecuencia de latido (**Fig. 5; izquierda**) a partir de las gráficas de contracción celular, donde cada punto de datos se obtuvo de tres réplicas biológicas. Se presentan gráficas representativas de contracción celular (**Fig. 5; derecha**) para cada muestra. La miricetina fue un potente protector de la contractilidad celular. Los cardiomiocitos sometidos a tratamiento simulado se contrajeron a 33.33 pulsaciones por minuto, en tanto que el tratamiento con doxorubicina 1.25 μ M en ausencia de miricetina, inhibió completamente la contracción. Los cardiomiocitos tratados con miricetina o tratados conjuntamente con miricetina y doxorubicina 1.25 μ M se contrajeron a 39.33 o 37.33 pulsaciones por minuto, respectivamente. Las **Figuras 6A-C** muestran una tabla que proporciona los datos en bruto (**6A**) o datos normalizados (**6B**) para los experimentos descritos en la **Fig. 3**, o los datos en bruto para los experimentos descritos en **figura 5 (6C)**.

Ejemplo 4 Efectos de varios flavonoles y flavonas en la cardiotoxicidad inducida por doxorubicina 3 días después del tratamiento (apoptosis)

La preparación de cardiomiocitos se llevó a cabo como se describió anteriormente. Las células fueron tratadas conjuntamente con doxorubicina 1 μ M y ya fuera con miricetina (**Fig. 7A**), miricetrina (**Fig. 7B**), o dihidromiricetina (**Fig. 7C**) por 3 días. Después del tratamiento, las muestras se incubaron con un tinte de CellEvent para marcar las células positivas de apoptosis y un segundo colorante para identificar los núcleos celulares. Se obtuvieron imágenes celulares usando INCell Analyzer2200 y éstas se analizaron para cuantificar el porcentaje de células apoptóticas. Se presentan los datos de dos sistemas independientes de pruebas, en donde cada punto de datos se obtuvo por triplicado.

Los cardiomiocitos tratados conjuntamente con doxorubicina y, ya fuera con miricetina (**Fig. 7A**), miricetrina (**Fig. 7B**) o dihidromiricetina (**Fig. 7C**) exhibieron efectos protectores contra la apoptosis, con concentraciones inhibitorias mínimas medias (IC₅₀; por ejemplo, la concentración del fármaco que produce apoptosis en un 50 por ciento) de 20.46 μ M, 38.48 μ M y 40.48 μ M, respectivamente.

Ejemplo 5 La miricetina reduce la citotoxicidad de DOX en cardiomiocitos

Para evaluar el efecto de MYR contra la citotoxicidad inducida por DOX, los cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas fueron sometidos a tratamiento simulado (triángulo) o tratados con miricetina 100µM de (MYR; círculo) y a concentraciones crecientes de doxorubicina (DOX) por 72 horas. Luego se incubaron con tintes que marcan la salud mitocondrial (TMRM, Life Technologies) y núcleos celulares (Hoechst33342, Life Technologies). Se obtuvieron imágenes celulares con INCell Analyzer2200 (GE). El número total de células sanas se contabilizó y graficó como porcentaje de los controles con tratamiento simulado. La concentración letal con la que el 50% de las células murieron (LC50) por doxorubicina se modificó de 0.41µM, en tratamiento simulado, a 1.29 µM, en condiciones de tratamiento con MYR, para cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas. **(Fig. 8)**. Se presentan los datos de diversos conjuntos independientes de pruebas, en donde cada punto de datos se obtuvo por triplicado. (n=3). Eje Y: porcentaje de supervivencia celular; y eje X: aumento de las concentraciones de DOX **(Fig. 8)**.

Ejemplo 6 La miricetina protege a los cardiomiocitos de la muerte celular inducida por DOX.

Para medir los índices de protección contra la muerte celular inducida por DOX en cardiomiocitos, el efecto protector de la miricetina se comparó directamente con el del dexrazoxano (DEX; estándar de cuidado). Los cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas se trataron con 0.5µM de doxorubicina y concentraciones crecientes de miricetina (MYR, círculo) o dexrazoxano (DEX, cuadrados). Después de 72 horas de tratamiento, las células fueron incubadas con tintes que marcan la salud mitocondrial (TMRM, Life Technologies) y los núcleos celulares (Hoechst33342, Life Technologies). Se obtuvieron imágenes celulares con INCell Analyzer2200 (GE). El número total de células sanas se contaron y se graficaron como porcentajes de controles con tratamiento de doxorubicina. La concentración efectiva media máxima (EC50) para MYR fue de 7.50µM **(Fig. 9)**. En contraste, DEX no exhibió ningún efecto de protección significativo con respecto a citotoxicidad inducida por DOX. (n=3).

Ejemplo 7 La miricetina protege a los cardiomiocitos de la disfunción de contractilidad inducida por DOX inducida y de rupturas de ADN de doble cadena.

Para evaluar el efecto protector de la miricetina en la contractilidad de las células cardíacas, se prepararon muestras celulares por la diferenciación de células madre pluripotentes inducidas en cardiomiocitos.

Las células fueron cultivadas por 4 días posteriores a la diferenciación, con un cambio de medios en el tercer día, antes de realizar los experimentos. Posteriormente, se trató a los cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas con DMSO, DOX (0.5µM), DOX más DEX (100µM) o DOX más MYR (100µM). Después de 48 horas de tratamiento, se capturó en video por medio de Pulse (Cellogy) el latido de cardiomiocitos. El tratamiento con DOX produjo disfunción contráctil de cardiomiocitos según lo evidencian la reducción de latidos, su duración y pico máximo. Esta disfunción contráctil se corrigió significativamente por acción de MYR, en comparación con DEX (**Fig. 10**). Se presentan los datos de varios conjuntos independientes de experimentos, donde cada punto de datos se obtuvo de 6 muestras (n = 6). Se utilizó la prueba t de Student (desapareada, de dos colas) para determinar la magnitud de la diferencia.

Para determinar si MYR muestra protección contra las roturas de ADN de doble cadena inducidas por DOX en células, se trató a cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas con DMSO, DOX (0.5µM), DOX más DEX (100µM) o DOX más MYR (100µM). Después de 48 horas de tratamiento, las células se sometieron a inmunotinción con anticuerpos contra γH2AX (EMD Millipore) para detectar rupturas de doble cadena. Se obtuvieron imágenes celulares utilizando INCell Analyzer2200 (GE) y se cuantificaron los porcentajes de células γH2AX positivas para cada padecimiento. Mientras que DEX exhibió poca o ninguna protección contra rupturas de doble cadena inducidas por DOX en las células del corazón evaluadas, MYR evidenció una protección significativa contra el daño producido al ADN provocado por DOX (**Fig. 11**). Prueba t de Student (desapareada, dos colas; n = 6).

Ejemplo 8 MYR protege contra rotura de sarcómero por DOX

La muerte celular inducida por DOX se manifiesta a menudo por la severidad de las perturbaciones estructurales de la organización de cardiomiocitos (por ejemplo, sarcómero). Para evaluar el efecto protector de MYR contra roturas de sarcómero inducida por DOX, se trató a cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas con DMSO, DOX (0.5µM) o DOX más MYR (100µM). Después de 72 horas de tratamiento, las células se sometieron a inmunotinción con anticuerpos contra la troponina cardíaca T (Abeam) para mostrar la organización sarcomérica de las células del corazón. Como se muestra en la **Fig. 12**, MYR exhibió una protección significativa contra roturas de sarcómero inducidas por DOX en los cardiomiocitos, lo que sugiere que los efectos

protectores de MYR contra la muerte celular inducida por DOX bien se manifiestan por la integridad estructural de los cardiomiocitos.

Ejemplo 9 La miricetina es un potente inhibidor de TOPOII α y β

Para comprender mejor el mecanismo molecular de la miricetina (MYR) y el del dexrazoxano (DEX) en términos de cardioprotección, se evaluó el efecto de estos dos compuestos en las topoisomerasas tipo II (es decir, TOPOII α y β), un objetivo aparente de DOX.

Se incubaron 200ng de ADN cinetoplasto (kADN, por sus siglas en inglés) con una unidad enzimática TOPOII α o TOPOII β (Inspiralis) y con diferentes concentraciones de MYR o DEX a 37° C durante 30 minutos. La reacción se separó a continuación en gel de agarosa al 1% para la visualización de ADN decatenado (banda inferior). La eficacia de inhibición catalítica se cuantificó mediante la medición de la intensidad relativa de la banda.

MYR y DEX mostraron una inhibición del 50% (IC50) de la actividad enzimática de TOPOII α a concentraciones de 1.18 μ M y 52.70 μ M, respectivamente (**Fig. 13**; n = 3). El índice de inhibición IC50 de TOPOII β para MYR y DEX fue de 2.07 μ M y 34.43 μ M, respectivamente (**Fig. 13**; n = 3). Los datos sugieren que MYR es un inhibidor mucho más potente que DEX para ambas topoisomerasas II α y β .

Ejemplo 10 A diferencia de DEX, MYR no induce la degradación de proteínas TOPOII

Para distinguir mejor los mecanismos moleculares de MYR con respecto a DEX y también para determinar si los efectos inhibitorios de MYR en TOPOII, observados en los ensayos de decatenación anteriores, se debe a la degradación de proteínas TOPOII, los cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas fueron tratados con DMSO, DEX (100 μ M) o MYR (100 μ M) durante 24 horas y sometidos a inmunotinción con anticuerpos contra topoisomerasa II β (BD Biosciences).

Se obtuvieron imágenes celulares con INCell Analyzer2200 (GE) y se cuantificaron los niveles de la proteína II β topoisomerasa. La prueba t de Student (desapareada, dos colas) fue utilizada para determinar la magnitud de la diferencia.

Como se muestra en la **figura 14**, el tratamiento con DEX dio lugar a marcada desaparición de TOPOII β en cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas, mientras que MYR no ejerce ningún efecto sobre los niveles de proteínas II β topoisomerasa (**Fig. 14**) (n = 3). Los resultados confirmaron la hipótesis de que DEX puede afectar de manera negativa la estabilidad de topoisomerasas II β (TOPOII β), que puede conducir al agotamiento de estas

enzimas de las células del corazón, lo que resulta en la prevención de daños al ADN generados por efectos venenosos sobre estas enzimas por antraciclinas. Estos resultados también confirman que el mecanismo por el cual MYR provee protección contra la toxicidad inducida por antraciclina es completamente independiente y se puede distinguir del de DEX. Además, el efecto de MYR observado en la inhibición de topoisomerasas no se debe a la degradación de las proteínas TOPO II β o el agotamiento de la enzima a partir de los efectos debilitantes de DOX en las células del corazón. Se puede concluir que la inhibición de la actividad de topoisomerasa II, particularmente sin afectar la estabilidad de las enzimas TOPOII, es un factor importante para la capacidad de MYR de proporcionar cardioprotección.

Ejemplo 11 Ni DHM ni DHR inhiben a TOPOII α o TOPOII β

Dado que la capacidad de MYR de proporcionar cardioprotección contra la toxicidad inducida por DOX es independiente de DEX, se llevaron investigaciones para determinar si otros compuestos flavonoides tienen un efecto similar sobre la actividad de topoisomerasa II, como en MYR.

En primer lugar, se probaron los efectos inhibitorios sobre la función enzimática de topoisomerasa II que tienen tanto MYR (un flavonol) y la dihidromiricetina (un flavanono). La dihidromiricetina (DHM, por sus siglas en inglés) comparte una estructura química similar, excepto por la presencia de un enlace sencillo en anillo C mayor de la estructura o esqueleto flavonoide.

Se incubaron 200ng de ADN cinetoplasto (kDNA) con una unidad enzimática de TOPOII β y diferentes concentraciones de MYR (círculos) o DHM (triángulos) a 37°C por 30 minutos (**Fig. 15**). La reacción se separó a continuación en gel de agarosa al 1% para la visualización de ADN decatenado (banda inferior) y la eficiencia de inhibición catalítica se cuantificó mediante la medición de la intensidad relativa de la banda. Sorprendentemente, DHM no inhibió la actividad enzimática de TOPOII β (n = 3) (**Fig. 15**) o de TOPOII α , incluso a concentraciones extremas (> 200 μ M).

Además, este resultado con respecto a DHM fue confirmado en experimentos separados con dihidrorrobinetina (DHR) y robinetina (ROB), en los cuales DHR, al igual que DHM, no demostró ninguna actividad inhibitoria hacia estas topoisomerasas, mientras que robinetina, al igual que MYR, muestra un alto nivel de inhibición en TOPOII β y TOPOII α . Estos datos indican que la diferencia estructural en el anillo C del esqueleto o estructura flavona/flavonoide desempeña un papel importante en la inhibición de TOPOII.

Ejemplo 12 MYR es 2 veces más potente en la protección contra muerte celular inducida por DOX que DHM

A continuación, la capacidad de MYR de proporcionar cardioprotección fue comparada directamente con la de DHM, dado que estos dos compuestos exhiben una distintiva propiedad en sus estructuras y en la inhibición de la actividad de TOPoII. Muestras de células fueron preparadas por diferenciación de células madre pluripotentes inducidas en cardiomiocitos. Las células se cultivaron durante 4 días posteriores a la diferenciación, con un cambio de medios en el tercer día, antes de realizar los experimentos. Se trataron cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas con doxorubicina 0.5µM y concentraciones crecientes de miricetina (MYR, círculos) o dihidromiricetina (DHM, triángulos). Después de 72 horas de tratamiento, las células fueron incubadas con tintes que marcan la salud mitocondrial y los núcleos celulares. Se obtuvieron entonces imágenes celulares y se contó el número total de células sanas, se graficaron como porcentaje de controles con tratamiento de doxorubicina como se describe anteriormente.

Como se ilustra en la **Fig. 16**, MYR exhibió 2 veces mayor potencia de protección contra la muerte celular inducida por DOX que DHM, ya que la concentración eficaz máxima media (EC50) para MYR y DHM fue de 7.50µM y 13.96µM, respectivamente. (n = 3) Con base en estos resultados, se concluyó que un doble enlace en el anillo C de la estructura flavona/flavonoide aumenta la potencia de las propiedades cardioprotectoras al conferir efectos inhibidores sobre las topoisomerasas II.

A estas observaciones siguió un ensayo de ruptura de doble cadena de ADN inducida por DOX. Los cardiomiocitos se trataron con doxorubicina 0.5 µM y con concentraciones crecientes de MYR (círculos) o DHM (triángulos). Después de 48 horas de tratamiento, las células se sometieron a inmunotinción con anticuerpos contra γH2AX (EMD Millipore) para detectar rupturas de ADN de doble cadena. Se obtuvieron imágenes celulares utilizando InCell Analyzer2200 (GE) y los porcentajes de células γH2AX positivas se cuantificaron para cada padecimiento. En concordancia con el índice de protección contra muerte celular, MYR fue 2 veces más potente que DHM en términos de protección contra rupturas de doble cadena inducidas por DOX. Las concentraciones a las que las rupturas de doble cadena inducidas por DOX se redujeron en 50% (IC50) para MYR y DHM fueron de 5.28µM y 11.30µM, respectivamente (**Fig. 17**). n=3.

Para investigar el efecto de la miricetina en cardiomiocitos expuestos a doxorubicina, se determinaron los niveles de expresión de ARNm en las células tratadas con sólo con DOX, sólo con miricetina y con DOX más miricetina. Sorprendentemente, en tanto que la miricetina no tuvo ningún efecto sobre la expresión de ARNm TOPoIIβ por sí misma, DOX suprimió significativamente

la expresión de TOP2 β en 24 y 48 horas (**Fig. 18**). Sin embargo, en presencia de miricetina, la expresión de TOP2 β fue restaurada a un nivel cercano a la normalidad por miricetina, impidiendo de manera efectiva cualquier alteración de la transcripción por DOX (**Fig. 18**). Estos datos sugieren que pareciera haber un efecto sinérgico entre DOX y miricetina en la expresión de TOP2 β . Con respecto a la expresión de TOP2 α , DOX reprime lentamente la expresión de TOP2 α con el transcurso del tiempo. Sin embargo, en presencia de DOX, la miricetina suprimió aún más a TOP2 α , lo cual sugiere un efecto diferencial de miricetina en estas topoisomerasas II a nivel molecular y celular. El efecto regulador combinado de la miricetina y DOX en TOP2 α es mayor que lo observado sólo con DOX.

Ejemplo 13 Propiedades cardioprotectoras de análogos de MYR

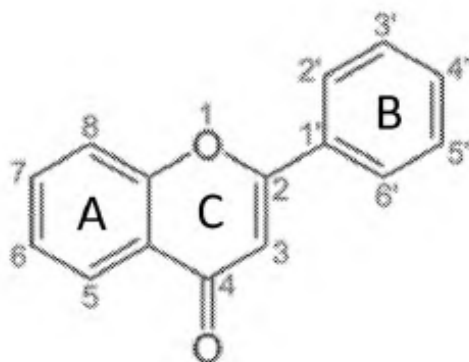
Para investigar más la relación entre la estructura (por ejemplo, el esqueleto o estructura flavona/flavonol) y la actividad biológica (por ejemplo, cardioprotección, inhibición de TOP2, etc.), se identificó un grupo de compuestos flavonoides adicionales relacionados con la miricetina y se evaluó su actividad.

I. Identificación de flavonoides con propiedades cardioprotectoras mediadas por inhibición de TOP2

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas se produce cuando los fármacos como la doxorubicina intercala el ADN en una escisión de ADN por medio de enzimas de topoisomerasa II, lo que evita efectivamente que TOP2 α o β una nuevamente las cadenas de ADN. Por lo tanto, se planteó una hipótesis con base en las propiedades cardioprotectoras de flavonoides que mediados por inhibición de topoisomerasas II α y β (TOP2 α y TOP2 β).

Se realizó un estudio sistemático de actividad biológica sobre los sustituyentes hidroxilo de la estructura MYR. El objetivo fue explorar el espacio químico alrededor de MYR para identificar qué sustituyentes (por ejemplo, hidroxilo, alcóxido o heterocíclico) se requieren en diferentes posiciones y determinar qué estructura o estructuras químicas son componentes esenciales para ser cardioprotectores.

Con respecto a la actividad biológica, se utilizó un ensayo bioquímico de decatenación como se describe anteriormente para evaluar la inhibición de TOP2 α y TOP2 β . Los cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas tratados con doxorubicina se utilizaron para medir el efecto protector de estos análogos en los cardiomiocitos.



Estructura flavona/flavonol

A partir de la flavona básica, se identificaron 48 compuestos análogos de miricetina con sustituyentes hidroxilo presentes o ausentes en las posiciones 3, 5, 7, 3', 4' o 5' (la miricetina es el compuesto con todos los 6 sustituyentes hidroxilo presentes). Además de los 48 compuestos análogos de miricetina, la cromona carece del anillo B de una flavona, en tanto que la dihidromiricetina y dihidrorrobinetina (DHR) carecen de doble enlace en el anillo C.

Debido a que los sustituyentes pueden ser incorporados a la estructura de flavona en las posiciones 8 o 6 en el anillo A, de forma similar a la vitexina, y también en las posiciones 2' o 6' en el anillo C, se contemplaron también los grupos hidroxilo, alcoxi, alquilo, heterocíclicos y haluros para el análisis. El estudio incluyó también residuos químicos distintos a los sustituyentes hidroxilo presentes en la estructura MYR (Fórmula 1), tales como alcoxi (particularmente metoxi), alquilo (metilo), heterocíclico o haluros en las posiciones 3, 5, 7, 3', 4' o 5'.

Este estudio condujo a la identificación de la estructura mínima basada en el esqueleto o estructura de MYR para la actividad de punto de finalización. Entre los compuestos de combinación específica de grupos hidroxilo en las posiciones 3, 5, 7, 3', 4', o 5' seleccionados para la actividad biológica de cardioprotección (p. ej., inhibición de TOPOII β y rupturas de doble cadena de ADN), se descubrió que un cierto grupo de compuestos con combinaciones específicas de sustituyentes presentes o ausentes en las posiciones 3, 5, 7, 3', 4' o 5' resulta crítico para las propiedades biológicas, en su calidad de cardioprotectores con cardiotoxicidad reducida.

TABLA 1

ID	Nombre del compuesto	Máximo efecto de protección a iPSC-CM (%)	EC50 (μM)	Toxicidad	Protección	Inhibición de TOPOIIβ	Inhibición de TOPOIIα
5	1 3 5 7 3' 4' 5'-hexahidroxiflavona (miricetina)	78	14.48	-	++++	+++	+++
	2 3 7 3' 4' 5'-pentahidroxiflavona (robinetina)	64	12.62	-	++++	+++	+++
10	3 5 7 3' 4' 5'-pentahidroxiflavona (tricetina)	56	17.19	*	+++	+++	+++
	4 3 5 7 3' 4'-pentahidroxiflavona (quercetina)	58	20.5	*	++	+++	+++
15	5 3,7,3',4'-tetrahidroxiflavona (fisetina)	36	16.32	*	++	+++	+++
	6 7,3',4',5'-tetrahidroxiflavona	71	17.13	-	+++	-	-
20	7 3,5,7,4'-tetrahidroxiflavona (kaempferol)	46	26.01	-	++	-	-
	8 3',4',5'-trihidroxiflavona	64	43.01	-	+	-	-
25	9 5,7,3',4'-tetrahidroxiflavona (luteolina)	62	9.67	*	+++	-	-
	10 3,7,4'-trihidroxiflavona (resokaempferol)	27	3.26	*	+	-	-
30	11 7,3',4'-trihidroxiflavona	24	6.25	*	+	-	-
	12 3,3',4'-trihidroxiflavona	16	6.43	*	+	-	-
	13 5,7,4'-trihidroxiflavona (apigenina)	†	-	-	-	N/A	N/A
	14 3',4'-dihidroxiflavona	†	-	*	-	N/A	N/A
	15 7,4'-dihidroxiflavona	†	-	*	-	N/A	N/A
	16 3,4'-dihidroxiflavona	†	-	*	-	N/A	N/A

5	17	4'-hidroxiflavona	†	-	-	-	N/A	N/A
	18	3,7,3'-trihidroxiflavona	†	-	*	-	N/A	N/A
	19	3,5,7- trihidroxiflavona	†	-	*	-	N/A	N/A
	20	3,7- dihidroxiflavona	†	-	*	-	N/A	N/A
	21	7,3'- dihidroxiflavona	†	-	*	-	N/A	N/A
10	22	3,3'- dihidroxiflavona	†	-	*	-	N/A	N/A
	23	5,7- dihidroxiflavona	†	-	*	-	N/A	N/A
	24	7-hidroxiflavona	†	-	*	-	N/A	N/A
	25	3 -hidroxiflavona	†	-	*	-	N/A	N/A
	26	3',5'- dihidroxiflavona	†	-	*	-	N/A	N/A
15	27	3' -hidroxiflavona	†	-	*	-	N/A	N/A
	28	flavona	†	-	*	-	N/A	N/A
	29	cromona	†	-	-	-	N/A	N/A
	30	dihidrorrobinetina	53	14.02	-	+++	-	-
	31	3'-O- metilmiricetina	76	58.7	-	+	-	-
20	32	4'-O- metilmiricetina	68	48.6	-	+	-	-
	33	3,5 -O - dimetilmiricetina	†	-	*	-	-	-
	34	3',4',5'-O- trimetilmiricetina	†	-	*	-	-	-
	35	3',4',5'-O- trimetilrobinetina	†	-	*	-	-	-
	36	7,3',4',5'-O- tetrametilrobinetina	†	-	*	-	-	-
25	37	3,7,3',4',5'-O- pentametilrobinetina	†	-	*	-	-	-
	38	7-hidroxi-4- cromona	†	-	*	-	-	-

+ Los compuestos mostraron efectos positivos en las propiedades biológicas respectivas.

-Los compuestos exhibieron efectos negativos en las propiedades biológicas respectivas.

† Los compuestos no exhibieron > 30% de protección con máximo efecto a 10 µM o 100 µM en la prueba inicial.

* Los compuestos exhibieron citotoxicidad a 100 µM

N/A, el experimento no se realizó, ya que los compuestos exhibieron citotoxicidad y ninguna actividad de cardioprotección

Requisitos mínimos de los sustituyentes hidroxilo para efectos de inhibición de TOPOII β y cardioprotección.

Como se muestra en la tabla 1, las características comunes de los inhibidores de TOPOII β (**1 - 5**) permiten inferir que se requieren sustituyentes hidroxilo en las posiciones 3, 7, 3' y 4' para que los compuestos flavonoides inhiban a TOPOII β . La única excepción es la tricetina (**3**), que no tiene el sustituyente 3-hidroxilo; los 4 inhibidores de TOPOII β tienen sustituyentes hidroxilo en las posiciones 3, 7, 3' y 4'. Además, las características comunes de los compuestos cardioprotectores (**1-12**) en la tabla 1 anterior, permiten inferir además que el sustituyente hidroxilo 4' en el anillo B puede ser esencial, junto a dos de los otros tres hidroxilos sustituyentes en las posiciones 3, 7 y 3', para la actividad cardioprotectora, en donde se prefiere el hidroxilo en la posición 7. La única excepción es el compuesto 8, que no tiene grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 7 y, sin embargo, tiene los tres sustituyentes hidroxilo en las posiciones 3', 4' y 5' en el anillo B. Por otra parte, teniendo en cuenta la toxicidad de los compuestos evaluados (ver **tabla 1**), se puede deducir una tendencia que indica que los compuestos cardioprotectores (**1-12**) que tienen los tres sustituyentes hidroxilo 3', 4' y 5' en el anillo B, no presentan efectos tóxicos en concentraciones menores a 100 μ M, mientras que aquellos compuestos cardioprotectores que tienen sustituyentes hidroxilo sólo en las posiciones 3' y 4' de hecho exhiben efectos tóxicos a concentraciones menores a 100 μ M. Una vez más, la única excepción a esta tendencia fue la tricetina (**3**), que exhibe algunos efectos tóxicos a concentraciones menores a 100 μ M a pesar de que tiene los 3 sustituyentes del hidroxilo en el anillo B. De los dos compuestos cardioprotectores que sólo tienen el sustituyente hidroxilo 4' en el anillo B (kaempferol **7** y resokaempferol **10**), el kaempferol no mostró efectos tóxicos por debajo de 100 μ M, mientras que el resokaempferol mostró efectos tóxicos a concentraciones por debajo de 100 μ M. Partiendo de este análisis, se concluyó que:

(1) para la cardioprotección, es necesario el sustituyente hidroxilo 4' en el anillo B, junto con una de las siguientes condiciones: (a) dos de los tres sustituyentes hidroxilo en las posiciones 3, 7 y 3', de preferencia en la posición 7; o (b) los tres sustituyentes hidroxilo en las posiciones 3', 4' y 5' en el anillo B.

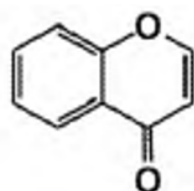
(2) para la cardiotoxicidad, se prefieren los sustituyentes hidroxilo 3', 4' y 5' en el anillo B sobre los sustituyentes hidroxilo 3' y 4' en el anillo B, para aliviar los efectos tóxicos a concentraciones por debajo de 100 μ M; o hidroxilo 4' *solamente* en el anillo B, junto con los tres sustituyentes hidroxilo 3, 5, y 7 hidroxilo en el sistema de anillos A / C; y

(3) para la inhibición de TOP2 β , se requieren los cuatro sustituyentes hidroxilo en las posiciones 3, 7, 3', y 4'. La tricetina (**3**) no se ajusta a estos requisitos y se trata de un valor atípico.

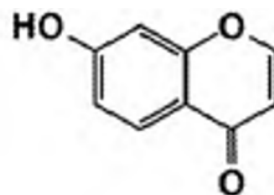
Análisis en el anillo B

Es evidente con base en los compuestos listados en la Tabla 1 que la posición 4' en el anillo B requiere un sustituyente hidroxilo para la cardioprotección. De los doce compuestos (**1-12**) que aprobaron la prueba inicial, todos ellos tienen el sustituyente 4' hidroxilo. Por otra parte, de los dieciséis compuestos (**13-28**) que no pasaron la prueba inicial, once (**18-28**) no tienen el sustituyente hidroxilo 4'. Los cinco compuestos restantes con hidroxilo 4' (**13-17**), que no pasaron la prueba inicial, tienen sustitución mínima. Algunos ejemplos son: el compuesto **17** con sólo el hidroxilo 4', o los compuestos **14**, **15** y **16**, con sólo otro sustituyente hidroxilo junto con el hidroxilo 4'. El compuesto **13** sólo tiene uno de los sustituyentes hidroxilo requeridos del conjunto de 3, 7 y 3' descrito anteriormente; por lo tanto, tampoco cumple los requisitos mínimos para la actividad cardioprotectora. En resumen, la presencia de un sustituyente hidroxilo en la posición 4' en el anillo B es una condición necesaria pero no suficiente para que los compuestos flavonoides sean cardioprotectores. Este requisito estructural sugiere enfáticamente la presencia de un enlace de hidrógeno entre el hidroxilo 4' en el anillo B del agente protector en complejo con el objetivo biológico.

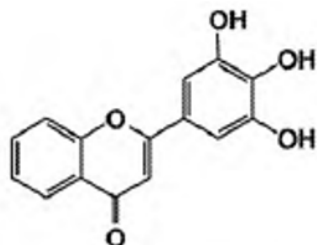
1. Compuestos relacionados con cromona



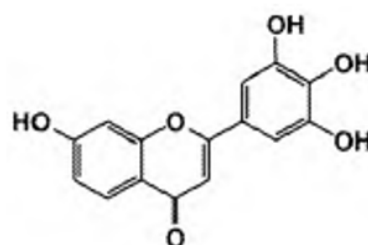
Cromona (CHR)



7-hidroxi-4-cromona



3', 4', 5'- trihidroxiflavona

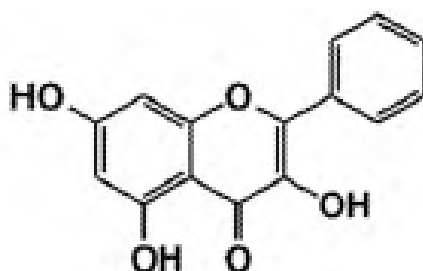


7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona

Tanto la cromona (**29**) como la 7-hidroxi-4-cromona (**38**), cada una de las cuales carece completamente del anillo B de la estructura flavona, no mostraron ningún efecto positivo en la protección cardiaca. Asimismo, ninguno de estos dos compuestos produjo inhibición de TOPOII β (Tabla 1). Además, la 7-hidroxi-4-cromona exhibió un alto nivel de citotoxicidad a 100 μ M.

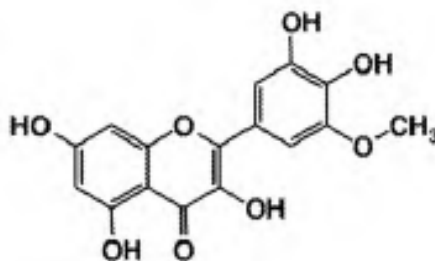
Comparando estos dos compuestos carentes de anillo B con el correspondiente compuesto flavona trisustituido en el anillo B (**8** y **6**, respectivamente), se concluyó que la presencia del anillo B es necesaria para la protección cardiaca.

A continuación, las observaciones de la 7-hidroxi-4-cromona se exploraron aún más en la 3,5,7-trihidroxi-4-cromona que tiene el anillo B, pero que carece de todos los sustituyentes de este anillo. La 3,5,7-trihidroxi-4-cromona no exhibió cardioprotección ni inhibición de TOPOII y mostró una citotoxicidad generalizada, lo que indica que se requieren uno o más grupos en el anillo B para obtener actividad de cardioprotección.

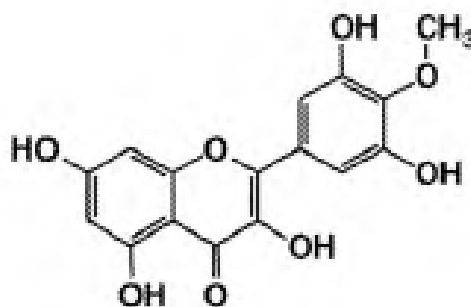


3,5,7-trihidroxi-4-cromona

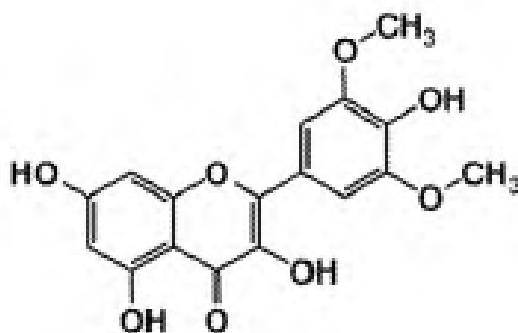
2. Sustitutos metoxi en el anillo B



3'-O-metilmiricetina



4'-O-metilmiricetina



3', 5'-O-dimetilmiricetina

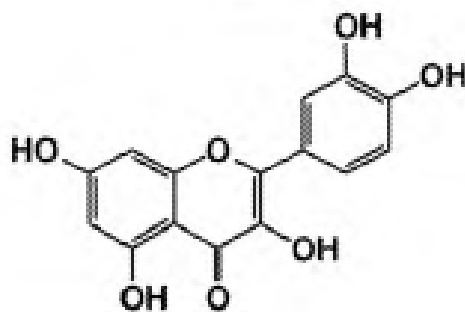
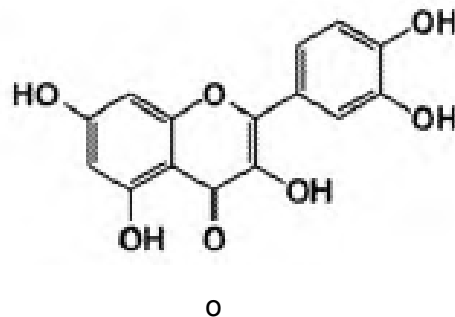
Puesto que el anillo B parece ser un componente esencial para la actividad biológica, se evaluó la actividad de los compuestos con el anillo B en varias combinaciones posicionales, tanto con el grupo hidroxilo como con el metoxi.

La 3'-O-metilmiricetina con el grupo metoxi en la posición 3' no inhibió las enzimas TOPOII, pero confiere cardioprotección sin mostrar citotoxicidad generalizada. Sin embargo, exhibió una pérdida significativa de potencia cardioprotectora (EC₅₀, 59 μM). Del mismo modo, la 4'-O-metilmiricetina con el grupo metoxi en la posición 4' confiere cardioprotección sin inhibición de TOPOII. Este compuesto muestra una pérdida de potencia de cardioprotección (EC₅₀, ~ 48.7 μM) en comparación con la de MYR. Esto sugiere que la presencia de un sustituto metoxi solo en la posición 3' o 4' del anillo B, es un factor importante para la cardioprotección. En confirmación con esta observación, la 3', 5'-O-dimetilmiricetina, que carece de un sustituto metoxi en la posición 4, pero que tiene un grupo metoxi en las posiciones 3' y 5' del anillo B, no exhibió cardioprotección ni

inhibición de TOPOII α y TOPOII β . Este compuesto también exhibió citotoxicidad significativa. Otros compuestos que tienen múltiples sustituyentes metoxi en las posiciones 3', 4' y 5' también se evaluaron en términos de cardioprotección e inhibición de TOPOII. Por ejemplo, ninguno de los compuestos 3', 4', 5'-O-trimetilmiricetina, 3', 4', 5'-O-trimetilrobinetina, 3,7, 3', 4', 5'-O-pentametilrobinetina, 7, 3', 4', 5'-O-tetrametilrobinetina mostraron cardioprotección o inhibición de TOPOII. Todos exhibieron mayores niveles de citotoxicidad a 100 μ M.

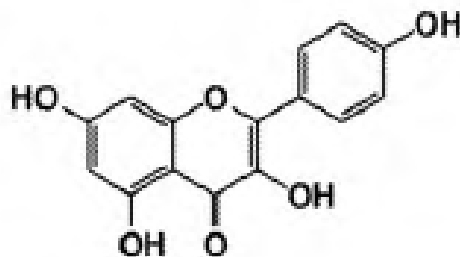
En consecuencia, reemplazar grupos hidroxilo 4' o 3' hidroxilo con metoxi reduce significativamente la potencia y deriva en la pérdida completa de inhibición de TOPOII. Además, debido a que la sustitución metoxi amplía y extiende ligeramente el compuesto desde el anillo B, se postuló que tener un sustituto más grande que se extiende desde el anillo B, incluso en un nivel marginal, puede representar un impedimento estérico para la interacción entre la enzima TOPOII y el compuesto. De esta forma, los grupos hidroxilo en el anillo B (3', 4', 5') parecen ser componentes críticos que conducen a la cardioprotección y pueden jugar un papel importante en la inhibición de enzimas TOPOII.

3. Quercetina y Kaempferol



Quercetina

La quercetina confiere cardioprotección y exhibió inhibición de TOPOII. Sin embargo, se observó un alto nivel de citotoxicidad general en cardiomiocitos a una concentración de 100 μ M.



Kaempferol

El kaempferol muestra un nivel moderado de cardioprotección sin ningún nivel de citotoxicidad a 100 μ M, pero no mostró ningún efecto inhibitorio sobre la TOPOII α o TOPOII β . El kaempferol, sin embargo, exhibió una disminución de potencia y no pudo alcanzar el índice máximo de protección de 50%.

Se infiere a partir de los datos que eliminar un grupo hidroxilo 3' (o 5') no necesariamente resulta en una pérdida de inhibición de TOPOII, pero conduce a una mayor citotoxicidad y potencia reducida, como se observa en la quercetina. Sin embargo, estos datos llevaron a la conclusión de que eliminar el grupo hidroxilo 3' 4' o 5' del anillo B da como resultado una reducción marcada en potencia o una pérdida de la inhibición de TOPOII, particularmente en la posición 4'.

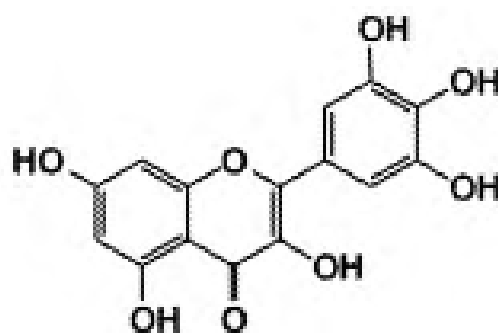
En suma, la sustitución de uno o dos grupos hidroxilo 3', 4' o 5' con un grupo alcoxi (p. ej., metoxi) hace que el compuesto exhiba citotoxicidad. La eliminación de grupos hidroxilo 3' y 5' de la estructura MYR, como se observa en el kaempferol o la eliminación del hidroxilo 3' o 5', como en la quercetina, puede reducir la potencia de cardioprotección y hacer que el compuesto exhiba citotoxicidad. Sin embargo, eliminar *todos* los hidroxilos en el anillo de B produce pérdida completa de cardioprotección e inhibición de TOPOII, además de producir citotoxicidad severa como se observa en la 3,5,7-trihidroxiflavona. Adicionalmente, el hidroxilo 4' del anillo B parece ser necesario para los atributos físicos mejorados que conducen a una mayor potencia de cardioprotección con inhibición de TOPOII y una citotoxicidad mínima.

Por consiguiente, los sustituyentes preferidos para el anillo B son -OH en las posiciones 3', 4' y 5' para asegurar potencia y toxicidad mínima según lo demostrado por la miricetina y robinetina.

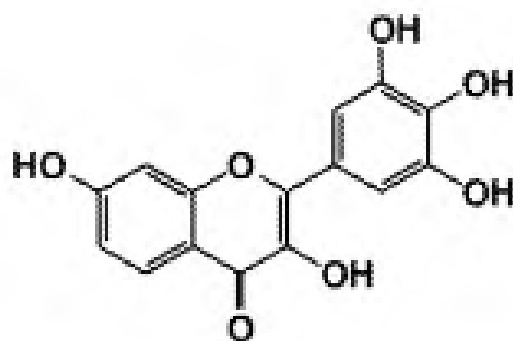
Análisis de los anillos A y C

Se evaluó para medir su actividad de cardioprotección a los sustituyentes en el sistema heterobíclico de anillos A/C de la estructura flavona-flavonol. Con base en las observaciones realizadas en el anillo B, se evaluó a un subconjunto de compuestos con grupos hidroxilo en el anillo B con varias combinaciones del grupo -OH en las posiciones 3, 5 y 7 del anillo A-C.

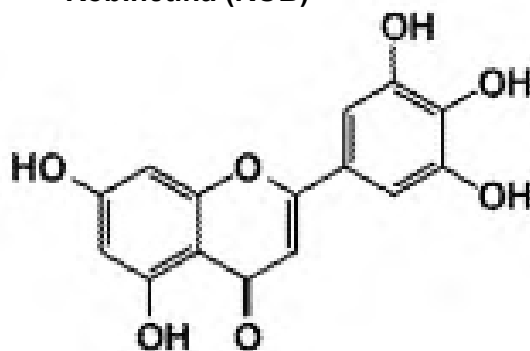
1. Miricetina, Robinetina y Tricetina



Miricetina (MYR)

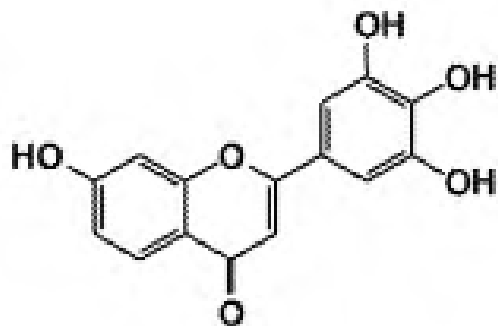


Robinetina (ROB)



Tricetina (TRI)

MYR (3, 5, 7, 3', 4', 5'-hexahidroxi-flavona) y ROB (3, 7, 3', 4', 5'-pentahidroxi-flavona) mostraron niveles equivalentes de cardioprotección con un EC₅₀ de aproximadamente 10-20 μ M e inhibición de TOPOII β y TOPOII α a menos de 10 μ M. Del mismo modo, la tricetina (5, 7, 3', 4', 5'-pentahidroxi-flavona), que carece de -OH en la posición 3, también exhibió cardioprotección e inhibición de TOPOII con un bajo nivel de citotoxicidad a 100 μ M. Además, la 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxi-flavona, que no cuenta con grupos -OH en ambas posiciones 3 y 5 del sistema de anillos A/C exhibe cardioprotección, pero no inhibe las enzimas TOPOII.



7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona

Sin embargo, la 3', 4', 5'-trihidroxi-flavona y otros compuestos que no tienen -OH en la posición 7 no mostraron potencia de cardioprotección (menos de 30 μ M) o inhibición de TOPOII. Estos datos sugirieron que puede ser necesario un grupo hidroxilo (-OH) en la posición 7 del anillo A para cardioprotección, pero no lo suficiente, ya que al menos un grupo -OH en la posición 3 o 5 puede mejorar en gran medida la actividad (por ejemplo, la potencia o la inhibición de TOPOII) de estos compuestos para cardioprotección. De esta forma, los hidroxilos en el sistema de anillos A-C (3, 7) desempeñan un papel importante para la cardioprotección e inhibición de TOPOII, siempre que los grupos hidroxilo 3', 4' y 5' estén presentes en el anillo B. Particularmente, -OH en la posición 7 en el anillo A parece ser crítico para la actividad.

Ejemplo 14 Los efectos protectores de MYR en agentes anticancerígenos

1. Antraciclinas

MYR aporta protección contra la muerte celular inducida por epirrubicina y la muerte celular inducida por idarrubicina

La epirubicina y la idarrubicina son antraciclinas que se asocian con insuficiencia cardíaca en pacientes. Además de la doxorubicina descrita anteriormente, se probó el efecto que tiene MYR en lesiones cardíacas inducidas por epirubicina e idarrubicina. Como se ilustra en la **Figura 19**, los cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas se sometieron a tratamiento simulado (triángulos) o se trataron con 100 μ M de MYR (círculos) y a concentraciones crecientes de epirubicina o idarrubicina por 72 horas. Luego se incubaron con tintes que marcan la salud mitocondrial y núcleos celulares como se describió anteriormente. Se obtuvieron imágenes celulares y se contó el número total de células sanas, que se graficaron como porcentaje del control con tratamiento simulado.

La dosis letal a la que 50% de las células murieron por epirubicina (LC50) se modificó de 0.49 μ M, bajo tratamiento simulado, a 1.28 μ M en condiciones de tratamiento con MYR, lo que mostró que MYR protege de forma efectiva a los cardiomiocitos contra la muerte celular inducida por epirubicina (**Fig. 19 izquierda**). (n=3)

Del mismo modo, se modificó la LC50 de idarrubicina de 0.59 μ M, bajo tratamiento simulado, a 1.04 μ M en condiciones de tratamiento con MYR, lo que indica que MYR también protege contra la muerte celular inducida por idarrubicina (**Fig. 19, derecha**). (n=3)

2. Inhibidor de proteína quinasa e inhibidor de proteasoma

MYR protege contra la muerte celular inducida por el Sorafenib, Sunitinib y Bortezomib

La cardiotoxicidad puede ser resultado de la formación de especies tóxicas reactivas del oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), a través de una reducción cíclica causada por diversos agentes contra el cáncer. Las especies reactivas del oxígeno (ROS) pueden activar vías apoptóticas, lo que conduce a la muerte celular tanto en células cancerígenas como en células normales. Los cardiomiocitos pueden ser particularmente sensibles al estrés oxidativo, y las mitocondrias cardíacas pueden alterarse fácilmente por agentes contra el cáncer como los inhibidores de antraciclina, TKI (tirosina quinasas) o proteasoma. De acuerdo con los datos presentados anteriormente, se planteó la hipótesis de que la capacidad de MYR y sus análogos descritos para proteger las células cardíacas puede ser polifacética: (1) protección por interacción de enzimas TOPOII en las células cardíacas como en las antraciclinas; y (2) el efecto que ejerce independientemente el mecanismo molecular de TOPOII (p. ej., quelación de ROS y promoción de la integridad mitocondrial). Para determinar si MYR confiere cardioprotección contra fármacos no antraciclínicos, se evaluó el compuesto para

determinar su capacidad para proteger a las células cardíacas contra la citotoxicidad inducida por el inhibidor de proteína quinasas.

El sunitinib y el sorafenib son antagonistas de la tirosina quinasa, que se usa para tratar una amplia gama de cánceres como la leucemia y sarcoma. Sin embargo, se ha documentado que el sunitinib y el sorafenib provoca condiciones adversas como insuficiencia cardíaca en pacientes. Las tirosina quinasas son enzimas responsables de la activación de muchas proteínas involucradas en las vías de transducción de señales. Estas proteínas se activan por fosforilación, un paso que se sabe que siguen los inhibidores de TKI (tirosina quinasas) para su acción inhibitoria.

El bortezomib es un inhibidor de proteasoma que se usa para tratar el mieloma múltiple y linfoma. En algunos tipos de cáncer, las proteínas que normalmente destruyen las células cancerosas se dividen prematuramente. El bortezomib interrumpe este proceso, permitiendo que las proteínas afecten a las células de cáncer que se dividen.

Muestras de células fueron preparadas por diferenciación de células madre pluripotentes inducidas en cardiomiocitos. Las células fueron cultivadas por 4 días posteriores a la diferenciación, con un cambio de medios en el tercer día, antes de realizar los experimentos. Los cardiomiocitos derivados de células madre inducidas se trataron con DMSO, sunitinib (10 μ M) o sunitinib con concentraciones crecientes de MYR (1 a 100 μ M) por 72 horas y luego se incubaron con tintes que marcan la salud mitocondrial y los núcleos celulares. Se obtuvieron imágenes celulares y además se contó el número total de células sanas, que se graficó como porcentaje de control bajo tratamiento de sunitinib. MYR exhibió protección contra la muerte celular inducida por sunitinib en cardiomiocitos (**Fig. 20**). (n=3). Del mismo modo, MYR corrigió en más de 80% la disfunción cardíaca en cardiomiocitos tratados con sorafenib 5 μ M (**Fig. 21**). El tratamiento con miricetina 100 μ M también mostró protección contra la cardiotoxicidad inducida por bortezomib (**Fig. 22**). Estos datos sugieren que MYR exhibe protección contra la muerte celular de cardiomiocitos inducida por inhibidores de proteína quinasa.

Ejemplo 15 Ausencia de interferencia con la actividad anti cancerígena de la doxorrubicina

El dexrazoxano (DEX), una bisdioxipiperazina, es el único medicamento disponible para reducir la insuficiencia cardíaca en pacientes con cáncer a quienes se administran agentes anticancerígenos. A pesar de su efecto clínico, se asocia a DEX con varios efectos secundarios como la interferencia en la eficacia antitumoral de las antraciclinas, causar el surgimiento de neoplasias malignas secundarias y causar trastornos sanguíneos y de médula ósea. Estas limitaciones limitan severamente su uso para ciertos pacientes con cáncer.

Se investigó el efecto de MYR para determinar si el compuesto tiene limitaciones similares a las observadas en DEX. Las células con cáncer de mama (MDA-MB-231) fueron sometidas a tratamiento simulado o se trataron con MYR 100 μ M y con concentraciones crecientes de doxorubicina durante 72 horas (**Fig. 23**). Se llevó a cabo el análisis de viabilidad celular (CellTiter-Glo, Promega). Se registró la luminiscencia a través de lector de microplacas de Sinergy HT (Biotek) y se graficó como porcentaje de control bajo tratamiento simulado. En esencia, no se observaron diferencias en la viabilidad celular (LC50) entre el tratamiento simulado (0.53 μ M) y el tratamiento con MYR (0.48 μ M), lo que indica que MYR no interfiere con la actividad anticancerígena de la doxorubicina (**Fig. 23**) (n = 3).

Ejemplo 16 Validación *in vivo* de cardioprotección contra la toxicidad inducida por DOX

Se estableció un modelo de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en ratones C57BL/6 de 9-10 semanas de edad, obtenidos en el Laboratorio Jackson. Los animales fueron divididos en tres grupos: aquellos tratados con solución salina (n = 8), tratados con doxorubicina (n = 16) o tratados con doxorubicina + MYR (n = 17). La doxorubicina (20 mg/kg), MYR (40 mg/kg) y la solución salina fueron administrados mediante una inyección intraperitoneal. Se administró MYR 30 minutos antes del tratamiento con doxorubicina. La salud general de los animales fue supervisada diariamente durante el curso del estudio. Los ratones fueron anestesiados con isoflurano (-1.0%) y se realizó una ecocardiografía transtorácica utilizando el sistema de proyección de imagen de VevoLAZR (VisualSonics Inc., Toronto, Canadá) en el día 4 para obtener mediciones iniciales y luego en el día 5, después de los tratamientos. Las imágenes modo M del ventrículo izquierdo (LV, por sus siglas en inglés) se obtuvieron en vista de eje corto bidimensional, cerca de los músculos papilares. El seguimiento del tejido endocárdico durante el proceso de sístole y diástole se llevó a cabo sin conexión. Después se utilizaron estos datos para calcular el acortamiento fraccional (FS) y la fracción de eyección (EF), que son índices generales de la función sistólica.

Las propiedades contráctiles resultaron inalteradas en el grupo de solución salina durante el transcurso del estudio. En contraste, el tratamiento con doxorubicina tuvo un profundo impacto en las propiedades contráctiles. En este grupo, FS y EF disminuyeron significativamente con el tiempo (P <0.001) en un 15% y 19%, respectivamente. El tratamiento con MYR redujo significativamente la cardiotoxicidad inducida por doxorubicina (P <0.05), como se observa por la mejora de FS y EF en un 7% y 10%, respectivamente (**Fig. 24**). A una concentración 2 veces más alta de doxorubicina, MYR produjo un 52% de protección contra FS y un 49% de protección contra disfunción EF causada por doxorubicina (**Fig. 24**).

Ejemplo 17 Efecto de diversos protectores (incluyendo vitexina) en la cardiotoxicidad inducida por doxorrubicina con respecto a la toxicidad mitocondrial

Muestras de células fueron preparadas por diferenciación de células madre pluripotentes inducidas en cardiomiocitos. Las células fueron cultivadas por 4 días posteriores a la diferenciación, con un cambio de medios en el tercer día, antes de realizar los experimentos. Las muestras se sometieron a tratamiento simulado, a tratamiento con doxorrubicina 1 μM o se trataron con doxorrubicina y el fármaco indicado (1 μM) durante 48 horas. Después del tratamiento, las muestras se incubaron con un tinte (TMRM) para indicar la salud mitocondrial, y un segundo colorante para identificar los núcleos celulares. Se obtuvieron imágenes celulares utilizando Incell Analyzer2200 y éstas fueron analizadas por CellProfiler para cuantificar el porcentaje de células TMRM-negativas. Se presentan los datos representativos para los agentes de protección a partir de dos conjuntos independientes de pruebas, en las que cada punto de datos se obtuvo a partir de tres réplicas biológicas. La normalización de datos se realizó por la recalibración de datos con base en la muestra de tratamiento simulado (0% toxicidad mitocondrial) y la muestra tratada con doxorrubicina 1 μM (100% de toxicidad mitocondrial).

Los cardiomiocitos se sometieron ya sea a tratamiento simulado ("Sin tratamiento"), a tratamiento con doxorrubicina 1 μM ("Dox 1 μM ") o se trataron con doxorrubicina 1 μM y el fármaco indicado y, posteriormente, se tiñeron para detectar la salud mitocondrial (**Fig. 25**). Los cardiomiocitos expuestos a kaempferol 17 μM ("KAE 17 μM ") mostraron una disminución en la toxicidad mitocondrial de al menos 60%, en comparación con los cardiomiocitos tratados con doxorrubicina en ausencia de un agente protector ("Dox 1 μM "). Los cardiomiocitos expuestos ya sea a ambroxol 0.76 μM ("AMB 0.76 μM "), mesalamina 10 μM ("MES 10 μM ") o N-acetilcisteína 50 μM ("NAC 50 μM ") exhibieron una disminución de toxicidad mitocondrial de al menos 40%, en comparación con cardiomiocitos tratados con doxorrubicina en ausencia de un agente protector ("Dox 1 μM "). Los cardiomiocitos expuestos ya sea a dexrazoxano 160 μM ("Dex 160 μM ") o vitexina 115 μM ("VIT 115 μM ") exhibieron una disminución de toxicidad mitocondrial de al menos 30%, en comparación con cardiomiocitos tratados con doxorrubicina en ausencia de un agente protector ("Dox 1 μM ").

Ejemplo 18 Efecto de varios protectores (incluyendo vitexina) en la cardiotoxicidad inducida por doxorrubicina (apoptosis)

Muestras de células fueron preparadas por diferenciación de células madre pluripotentes inducidas en cardiomiocitos. Las células fueron cultivadas por 4 días posteriores a la diferenciación, con un cambio de medios en el tercer día, antes de realizar los experimentos. Las muestras se sometieron ya sea a tratamientos simulado, a tratamiento con doxorubicina 1 μ M o a tratamiento con doxorubicina 1 μ M y el fármaco indicado durante 48 horas. Después del tratamiento, las muestras se incubaron con un tinte TUNEL para marcar las células apoptóticas positivas y con un segundo tinte para marcar los núcleos celulares. Se obtuvieron imágenes celulares utilizando Incell Analyzer 2200 y éstas fueron analizadas por CellProfiler para cuantificar el porcentaje de células apoptóticas positivas. Se presentan los datos representativos para los agentes de protección a partir de dos conjuntos independientes de pruebas, en las que cada punto de datos se obtuvo a partir de tres réplicas biológicas. La normalización de datos se realizó por la recalibración de datos con base en la muestra de tratamiento simulado (0% de apoptosis) y la muestra tratada con doxorubicina 1 μ M (100% de apoptosis).

Los cardiomiocitos se sometieron ya sea a tratamiento simulado ("Sin tratamiento"), a tratamiento con doxorubicina 1 μ M ("Dox 1 μ M") o se trataron conjuntamente con doxorubicina 1 μ M y el fármaco indicado y, posteriormente, se tiñeron para detectar la salud mitocondrial (**Fig. 26**). Los cardiomiocitos tratados con vitexina 115 μ M ("VIT 115 μ M") exhibieron una disminución apoptótica de al menos 60% en comparación con cardiomiocitos tratados con doxorubicina en ausencia de un agente protector ("Dox 1 μ M"). Los cardiomiocitos expuestos ya sea a dexrazoxano 160 μ M ("Dex 160 μ M"), a ambroxol 0.76 μ M ("AMB 0.76 μ M") o a N-acetilcisteína 50 μ M ("NAC 50 μ M") exhibieron una disminución en la apoptosis de al menos 50%, en comparación con cardiomiocitos tratados con doxorubicina en ausencia de un agente protector ("Dox 1 μ M"). Los cardiomiocitos expuestos ya sea a kaempferol 17 μ M ("KAE 17 μ M") o mesalamina 10 μ M ("MES 10 μ M") exhibieron una disminución en la apoptosis de al menos 40%, en comparación con cardiomiocitos tratados con doxorubicina en ausencia de un agente protector ("Dox 1 μ M").

Ejemplo 19 LA vitexina proporciona cardioprotección a largo plazo (salud mitocondrial)

Muestras de células fueron preparadas por diferenciación de células madre pluripotentes inducidas en cardiomiocitos. Las células fueron cultivadas por 4 días posteriores a la diferenciación, con un cambio de medios en el tercer día, antes de realizar los experimentos. Las muestras se sometieron a tratamiento simulado (**Fig. 27A**), a tratamiento con doxorubicina 1 μ M (**Fig. 27B**), a tratamiento conjunto de doxorubicina 1 μ M y dexrazoxano 16 μ M (**Fig. 27C**) o a tratamiento conjunto de doxorubicina 1 μ M y dexrazoxano 116 μ M (**Fig. 27D**) por 7 días. Después

del tratamiento, las muestras se incubaron con un tinte (TMRM) para indicar la salud mitocondrial. Se obtuvieron imágenes celulares utilizando Incell Analyzer2200 y éstas fueron analizadas por CellProfiler para cuantificar el porcentaje de células TMRM-negativas. Se exponen imágenes representativas para cada muestra, en donde la pérdida de señal TMRM representa la toxicidad mitocondrial.

Los cardiomiocitos expuestos ya sea a doxorubicina (**Fig. 27B**) o a un tratamiento conjunto de doxorubicina y dexrazoxano (**Fig. 27C**) exhibieron un aumento de toxicidad mitocondrial como lo indica una disminución notable en células TMRM-positivas, en comparación con los cardiomiocitos tratados de forma simulada (**Fig. 27A**). El tratamiento de cardiomiocitos con doxorubicina y vitexina (**Fig. 27D**) exhibió protección mitocondrial a largo plazo, en comparación con los cardiomiocitos expuestos a doxorubicina (**Fig. 27B**) o a doxorubicina y dexrazoxano (**Fig. 27C**).

Ejemplo 20 La vitexina proporciona cardioprotección dependiente de la dosis (actividad electrofisiológica)

Muestras de células fueron preparadas por diferenciación de células madre pluripotentes inducidas en cardiomiocitos. Las células fueron cultivadas por 4 días posteriores a la diferenciación, con un cambio de medios en el tercer día, antes de realizar los experimentos. Las muestras fueron sometidas ya sea a tratamiento simulado DMSO a 0.1%, a tratamiento con doxorubicina 1 μM o a un tratamiento conjunto de doxorubicina 1 μM y varias concentraciones de vitexina (p. ej., 11.6 μM , 37 μM o 116 μM). Después del tratamiento, el porcentaje de electrodos activos en cada muestra se midió por 72 horas. El porcentaje de electrodos activos se cuantificó y graficó durante el transcurso del tiempo (**Fig. 28A**). El número promedio de electrodos activos por pozo se cuantificó y graficó a las 30 horas después del tratamiento (**Fig. 28B**, $n = 6$; la desviación estándar se muestra como barras de error).

Los cardiomiocitos expuestos a doxorubicina 1 μM en ausencia de vitexina, exhibieron una disminución de alrededor de 50% en el número de electrodos activos 24 horas después del tratamiento con fármacos (tiempo cero) y de alrededor de 95%, con respecto al tiempo cero, en el número de electrodos activos 30 horas después del tratamiento con fármacos (**Fig. 28A**). Los cardiomiocitos expuestos al tratamiento conjunto de doxorubicina y vitexina exhibieron un aumento dependiente de la dosis en el porcentaje de electrodos activos (**Fig. 28A**). Después de 24 horas de iniciar el tratamiento con fármacos, los cardiomiocitos expuestos conjuntamente a doxorubicina 1 μM y a vitexina 11.6 μM , 37 μM o 116 μM , exhibieron alrededor de un 50%, alrededor

de un 25% y alrededor de 0% de disminución en el número de electrodos activos, respectivamente. A 30 horas después del tratamiento, las muestras expuestas conjuntamente a doxorubicina 1 μM y vitexina 116 μM mostraron un número promedio estadísticamente más significativo de electrodos activos (cerca de 10 electrodos activos) en comparación con las muestras que fueron expuestas a doxorubicina 1 μM en ausencia de vitexina (alrededor de 2 electrodos activos) (**Fig. 28B**).

Ejemplo 21 Los protectores no inhiben la muerte mediada por doxorubicina de células de cáncer de mama

Las células MDA-MB-231 (cáncer de mama metastásico) fueron cultivadas por 1 día antes de realizar los experimentos. Las muestras fueron tratadas con concentraciones en aumento de doxorubicina (p. ej., 0 μM , 0.016 μM , 0.05 μM , 0.16 μM , 0.5 μM , 1.6 μM , 5 μM , 16 μM , o 50 μM) o tratadas conjuntamente con concentraciones crecientes de doxorubicina y el agente de protección indicado por 72 horas. Las células fueron posteriormente lisadas con un reactivo CellTiter-Glo para identificar células metabólicamente activas (es decir, viables), en donde la luminiscencia medida a partir de la suspensión de células lisadas es directamente proporcional al número de células viables presentes en el cultivo. El porcentaje de muerte celular se cuantificó midiendo la disminución de la luminiscencia. Se utilizó XLFit para el ajuste de curvas. Los promedios por triplicado se graficaron y la desviación estándar se muestra como barras de error.

Las células MDA-MB-231 con tratamiento conjunto de doxorubicina y dexrazoxano, ambroxol, kaempferol (**Fig. 29A**), mesalamina, N-acetilcisteína o vitexina (**Fig. 29B**) no mostraron diferencias significativas en el porcentaje de muerte celular en comparación con las células que fueron tratadas con doxorubicina en ausencia de un agente protector. Estos resultados indican que las composiciones farmacéuticas descritas no confieren un beneficio de protección a las células de cáncer de mama MDA-MB-231, de acuerdo con lo que se midió por ensayo *in vitro*.

Ejemplo 22 Los protectores no inhiben la muerte mediada por doxorubicina de células de cáncer de pulmón

Las células A549 (cáncer de pulmón) fueron cultivadas por 1 día antes de realizar los experimentos. Las muestras fueron tratadas con concentraciones en aumento de doxorubicina (p. ej., 0 μM , 0.016 μM , 0.05 μM , 0.16 μM , 0.5 μM , 1.6 μM , 5 μM , 16 μM , o 50 μM) o tratadas conjuntamente con concentraciones crecientes de doxorubicina y el agente de protección indicado por 72 horas. Las células fueron posteriormente lisadas con un reactivo CellTiter-Glo para identificar células metabólicamente activas (es decir, viables), en donde la luminiscencia medida a partir de la

suspensión de células lisadas es directamente proporcional al número de células viables presentes en el cultivo. El porcentaje de muerte celular se cuantificó midiendo la disminución de la luminiscencia. Se utilizó XLFit para el ajuste de curvas. Los promedios por triplicado se graficaron y la desviación estándar se muestra como barras de error.

5 Las células A549 con tratamiento conjunto a concentraciones en aumento de doxorrubicina y dexrazoxano, ambroxol, kaempferol, mesalamina, N-acetilcisteína o vitexina no mostraron diferencias significativas en el porcentaje de muerte celular en comparación con las células que fueron tratadas con doxorrubicina en ausencia de un agente protector. Estos resultados indican que las composiciones farmacéuticas descritas no confieren un beneficio de protección a las
10 células de cáncer de pulmón A549, de acuerdo con lo que se midió por ensayo *in vitro*.

Ejemplo 23 Toxicidad aguda de varios protectores (incluyendo vitexina) en electrofisiología

Muestras de células fueron preparadas por diferenciación de células madre pluripotentes inducidas en cardiomiocitos. Las células fueron cultivadas por 4 días posteriores a la diferenciación, con un cambio de medios en el tercer día, antes de realizar los experimentos. Las
15 muestras se sometieron ya sea a tratamiento simulado de DMSO a 0.1% o a un tratamiento de concentraciones crecientes del fármaco indicado por al menos 20 minutos. Los cardiomiocitos fueron tratados con el bloqueador de canal de potasio hERG E4031 como control. Después del tratamiento, el periodo de latido y la duración del potencial de campo (FPD, por sus siglas en inglés) fueron
20 medidos en cada muestra utilizando el MEA.

A una menor concentración del fármaco, los cardiomiocitos expuestos ya sea al dexrazoxano, ambroxol, ácido quenodesoxicólico, deferoxamina, n-acetilcisteína, naringenina o vitexina no exhibieron ninguna diferencia apreciable en el periodo de latido o en la duración del potencial de campo en comparación con las muestras de control. A concentraciones más altas, los
25 cardiomiocitos expuestos al ácido quenodesoxicólico o a la naringenina exhibieron un cese de la toxicidad aguda del fármaco.

Ejemplo 24 Toxicidad a largo plazo de varios protectores (incluyendo vitexina) en electrofisiología

30 Muestras de células fueron preparadas por diferenciación de células madre pluripotentes inducidas en cardiomiocitos. Las células fueron cultivadas por 4 días posteriores a la diferenciación, con un cambio de medios en el tercer día, antes de realizar los experimentos. Las muestras fueron sometidas a tratamiento simulado con DMSO a 0.1% o se trataron con distintas

concentraciones del fármaco indicado. Después del tratamiento, se midió el porcentaje de electrodos activos en cada muestra durante al menos 5 días. El porcentaje de electrodos activos se cuantificó y graficó durante el transcurso del tiempo.

Los cardiomiocitos expuestos ya sea a ambroxol, kaempferol, mesalamina o vitexina no mostraron una disminución observable en el número de electrodos activos relativos a la muestra con tratamiento simulado. Los cardiomiocitos expuestos al dexrazoxano, un cardioprotector clínicamente aprobado, exhibieron un efecto cardiotóxico a largo plazo dependiente de la dosis. Los cardiomiocitos expuestos a dexrazoxano 167 μM o 500 μM exhibieron alrededor de un 25% o 50% de reducción en el número de electrodos activos aproximadamente a 2 días del tratamiento, respectivamente. Después de aproximadamente 3 días después del tratamiento, los cardiomiocitos expuestos a dexrazoxano 167 μM o 500 μM , exhibieron alrededor de un 50% o 100% de disminución en el número de electrodos activos, respectivamente.

Ejemplo 25 Tratamiento contra el cáncer de mama en un paciente con cardiopatía mediante administración oral de una pastilla que contiene doxorubicina y vitexina

A un paciente se le diagnostica cáncer de mama con antecedentes de cardiopatía. Debido a un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, el paciente es incapaz de recibir el régimen de tratamiento estándar de doxorubicina, que se sabe que produce cardiotoxicidad. En cambio, el auxiliar médico administra una formulación conjunta de doxorubicina (10 mg) y vitexina (100 mg). Se realiza un ecocardiograma y se mide el flujo sanguíneo para determinar si el tratamiento tiene un efecto cardiotóxico en el paciente. El paciente no muestra ningún indicio de disfunción cardíaca. Al no mostrar signos de cardiotoxicidad, el paciente es capaz de soportar dosis mayores de tratamiento en las próximas semanas. A continuación, el paciente se somete a una biopsia de tejido, que no muestra ningún indicio de cáncer de mama.

Ejemplo 26 Tratamiento contra el cáncer de hígado en un paciente por la administración intravenosa de doxorubicina, dexrazoxano y vitexina

A un paciente se le diagnostica cáncer de hígado. El auxiliar médico administra al paciente una formulación conjunta de doxorubicina (5mg/mL) y dexrazoxano (50mg/mL). Se lleva a cabo un electrocardiograma para determinar si el dexrazoxano logra mitigar con éxito los efectos cardiotóxicos en el paciente. El paciente presenta una prolongación QT de 20ms. Para mejorar la actividad del dexrazoxano, el auxiliar médico administra al paciente una formulación conjunta de doxorubicina (5mg/mL) y vitexina (100mg/mL). Después del tratamiento, se realiza un

electrocardiograma y el paciente no exhibe signos de prolongación del intervalo QT. El paciente es capaz de continuar recibiendo el tratamiento durante varias semanas, después de lo cual se realiza una biopsia del tejido para confirmar que el cáncer de hígado ha sido erradicado.

5 Ejemplo 27 Tratamiento contra el cáncer de pulmón en un paciente con bradicardia mediante administración oral de una pastilla que contiene doxorubicina y miricetina

Se diagnostica cáncer de pulmón en estadio II a un paciente con bradicardia. Debido a un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, el paciente es incapaz de recibir el régimen de tratamiento estándar de doxorubicina, que se sabe que afecta la contracción cardíaca y produce
 10 bradicardia. En cambio, el auxiliar médico administra una formulación conjunta de doxorubicina (10 mg) y miricetina (100 mg). Un electrocardiograma se utiliza para monitorear la frecuencia cardíaca del paciente. El paciente no muestra ningún indicio de disfunción cardíaca. Al no mostrar signos de cardiotoxicidad, el paciente es capaz de soportar dosis mayores de tratamiento en las próximas semanas. El cáncer de pulmón se reduce al estadio I y se elimina el cáncer exitosamente por cirugía.
 15 Después del seguimiento, se realiza una biopsia del tejido y no se presentan signos de cáncer.

Ejemplo 28 Tratamiento contra el cáncer de hígado en un paciente por administración intravenosa de una solución que contiene doxorubicina, dexrazoxano y miricetina

Se diagnostica a un paciente cáncer de hígado. El auxiliar médico administra al
 20 paciente una formulación conjunta de doxorubicina (5mg/mL) y dexrazoxano (50mg/mL). Se lleva a cabo un electrocardiograma para determinar si el dexrazoxano logra mitigar con éxito los efectos cardiotóxicos en el paciente. El paciente presenta una prolongación QT de 20ms. Para mejorar la actividad de dexrazoxano, el auxiliar médico administra al paciente una formulación conjunta de doxorubicina (5 mg/mL) y miricetina (50 mg/mL). Después del tratamiento, se realiza un
 25 electrocardiograma y el paciente no exhibe signos de prolongación del intervalo QT. El paciente es capaz de continuar recibiendo el tratamiento durante varias semanas, después de lo cual se realiza una biopsia del tejido para confirmar que el cáncer de hígado ha sido erradicado.

30 Ejemplo 29 Tratamiento contra el cáncer de pulmón en un paciente con bradicardia por administración oral de una pastilla que contiene miricetina

Se diagnostica cáncer de pulmón en estadio II a un paciente con bradicardia. Debido a un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, el paciente es incapaz de recibir el régimen de tratamiento estándar de doxorubicina, que se sabe que afecta la contracción cardíaca y produce

bradicardia. En cambio, el auxiliar médico administra miricetina (100mg) 24 horas antes de la administración de doxorubicina (10mg). Un electrocardiograma se utiliza para monitorear la frecuencia cardíaca del paciente. El paciente no muestra ningún indicio de disfunción cardíaca. Sin mostrar signos de cardiotoxicidad, el paciente es capaz de soportar dosis mayores de tratamiento en las próximas semanas. El cáncer de pulmón se reduce al estadio 1 y se elimina el cáncer exitosamente por cirugía. Después del seguimiento, se realiza una biopsia del tejido y no se presentan signos de cáncer.

Ejemplo 30 Tratamiento contra el cáncer de hígado en un paciente por administración intravenosa de una solución que contiene doxorubicina, dexrazoxano y miricetina

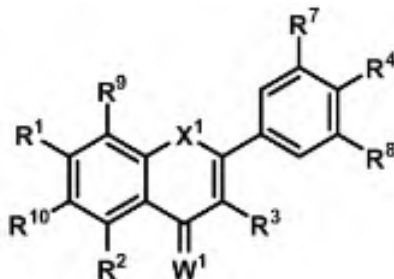
Se diagnostica a un paciente cáncer de hígado. El auxiliar médico administra al paciente una formulación conjunta de doxorubicina (5mg/mL) y dexrazoxano (50mg/mL). Se lleva a cabo un electrocardiograma para determinar si el dexrazoxano logra mitigar con éxito los efectos cardiotóxicos en el paciente. El paciente presenta una prolongación QT de 20ms. Para mejorar la actividad del dexrazoxano, el auxiliar médico administra al paciente miricetina (100 mg), 24 horas antes a la administración de doxorubicina (5mg/mL) y (100mg/mL) por vía intravenosa. Después del tratamiento, se realiza un electrocardiograma y el paciente no exhibe signos de prolongación del intervalo QT. El paciente es capaz de continuar recibiendo el tratamiento durante varias semanas, después de lo cual se realiza una biopsia del tejido para confirmar que el cáncer de hígado ha sido erradicado.

Se pueden realizar muchas modificaciones y variaciones de esta invención sin apartarse de su espíritu y su alcance, como será evidente para los expertos en la materia. Las modalidades específicas descritas en este documento se ofrecen a modo de ejemplo solamente. La invención estará limitada solamente por los términos de las reivindicaciones anexadas, junto con el alcance total de los equivalentes, a los que tienen derecho tales reivindicaciones. Se pretende que tales modificaciones se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Todas las referencias, patentes y solicitudes de patente citadas en el presente son incorporadas a éste por referencia en su totalidad y para todo propósito, en la misma medida como si cada publicación, patente o solicitud de patente individual se indicara específica e individualmente como incorporada por referencia en su totalidad para todo propósito.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un agente anticancerígeno y un agente protector, de acuerdo con la Fórmula 1,



Fórmula 1

en donde:

X¹ es CR⁵R⁶, NR⁵, O, S, C=O o C=S;

cada grupo R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁹ y R¹⁰ es, de manera independiente, un grupo alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, acilo, aciloxi, ácido carboxílico, éster, amina, amida, carbonato, carbamato, nitro, tioéter, tioéster, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales está sustituido o no sustituido, halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo, nitro, nitroso, ciano, azido o H;

R⁴, R⁷ y R⁸ son alcoxi, hidroxilo o hidrógeno;

W¹ es O o S; o

una sal de los mismos.

2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde

X¹ es O o S;

cada grupo R¹, R², R³, R⁹ y R¹⁰ es, independientemente, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo, nitro, nitroso, ciano, azido, o H;

y

cada grupo R⁴, R⁷ y R⁸ es alcoxi, hidroxilo o hidrógeno.

3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, en donde

X¹ es O;

cada grupo R¹, R², R³, R⁹ y R¹⁰ es, independientemente, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo, nitro, nitroso, ciano, azido, o H;

y

cada grupo R^4 , R^7 y R^8 es alcoxi, hidroxilo o H.

4. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, en donde X^1 es O;

cada grupo R^1 , R^2 y R^3 es, independientemente, hidroxilo o hidrógeno.

cada grupo R^9 y R^{10} es cicloalquilo, heterociclilo o hidrógeno.

R^4 es hidroxilo; y

R^7 y R^8 son metoxi, hidroxilo o H.

5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, en donde X^1 es O;

R^1 es hidroxilo;

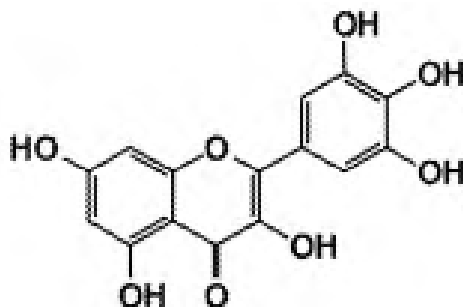
cada grupo R^2 y R^3 es, independientemente, hidroxilo o hidrógeno.

R^9 y R^{10} son H;

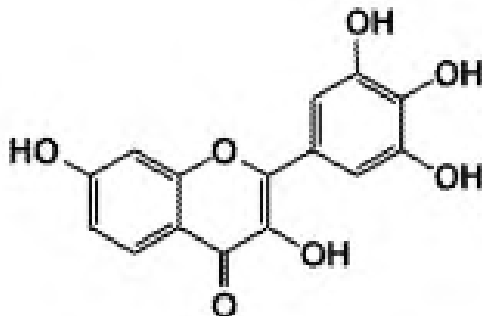
R^4 es hidroxilo; y

R^7 y R^8 son hidroxilo o H.

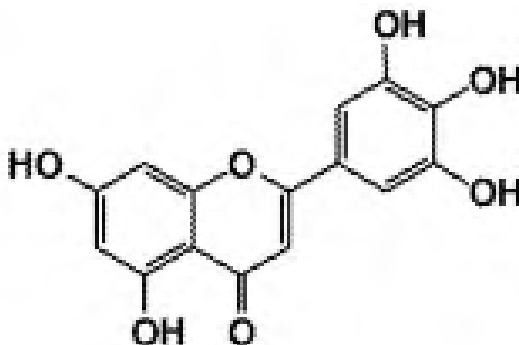
6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, en donde el agente protector es miricetina y es un compuesto de acuerdo con la fórmula:



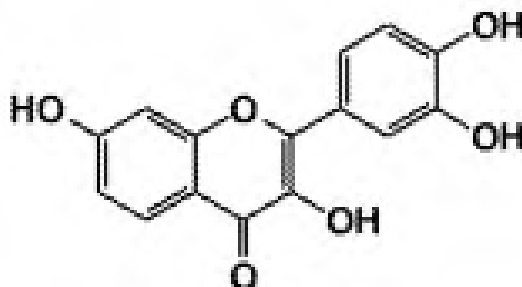
7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, en donde el agente protector es robinetina y es un compuesto de acuerdo con la fórmula:



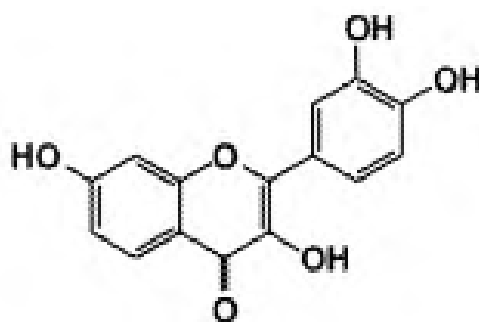
8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, en donde el agente protector es tricetina y es un compuesto de acuerdo con la fórmula:



9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, en donde el agente protector es ficetina y es un compuesto de acuerdo con la fórmula:



o



10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde el agente protector se selecciona de entre un grupo conformado por miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona y miricitrina.

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde el agente protector es kaempferol o quercetina.

12. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicha composición farmacéutica es una tableta.
13. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicha composición farmacéutica es líquida.
- 5 14. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la composición farmacéutica es una cápsula, una cápsula de gel o un liposoma.
15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde el agente protector es un inhibidor de topoisomerasa II α y II β .
- 10 16. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende por lo menos 10 mg de al menos un agente protector.
17. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende por lo menos 50 mg de al menos un agente protector.
18. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde la
15 composición farmacéutica comprende por lo menos 100 mg del agente protector.
19. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende por lo menos 200 mg de al menos un agente protector.
20. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en donde la
20 composición farmacéutica comprende entre 0.1 mg y 50 mg de al menos dos agentes protectores de la Fórmula 1.
21. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el agente anticancerígeno es una antraciclina o una sal de la misma.
22. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 21, en la que la
25 antraciclina es daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona o valrubicina.
23. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 22, en donde la antraciclina es doxorrubicina.
24. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 22, en donde la antraciclina es epirubicina.
- 30 25. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el agente anticancerígeno es un inhibidor de proteína quinasa.
26. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 25, en donde el inhibidor de proteína quinasas es afatinib, axitinib, bosutinib, cabozantinib, carfilzomib,

ceritinib, cobimetanib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, ibrutinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, nilotinib, nintedanib, osimertinib, palbociclib, pazopanib, pegaptanib, ponatinib, regorafenib, ruxolitinib, sirolimus, sorafenib, sunitinib, tofacitinib, tofacitinib, temsirolimus, trametinib, vandetanib, vemurafenib o vismodegib.

- 5 27. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el agente anticancerígeno es bortezomib.
28. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 25, en donde el inhibidor de proteína quinasas es un inhibidor de tirosina quinasa.
- 10 29. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 28, en donde el inhibidor de la tirosina quinasa es seleccionado de un grupo que consta de sorafenib, sunitinib, bosutinib, gefitinib, dasatinib, dabrafenib, vemurafenib, imatinib, lapatinib, mesilato y nilotinib.
30. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 29, en donde el inhibidor de tirosina quinasa es sorafenib.
- 15 31. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 29, en donde el inhibidor de proteína quinasas es sunitinib.
32. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el agente anticancerígeno es un agente biológico.
- 20 33. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 32, en donde el agente biológico es un anticuerpo.
34. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 33, en donde el anticuerpo es adotrastuzumabemtansina, alemtuzumab, bevacizumab, blinatumomab, brentuximab vedotin, catumaxomab, cetuximab, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab tiuxetan, ipilimumab, necitumumab, nivolumab, obinutuzumab, ofatumumab, panitumumab, pembrolizumab, pertuzumab, ramucirumab, rituximab, tositumomab-I131 o trastuzumab.
- 25 35. El método de conformidad con la reivindicación 34, en donde el anticuerpo es trastuzumab.
36. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, que además comprende a un segundo agente protector, en donde el segundo agente protector es
- 30 dexrazoxano.
37. Un método para el tratamiento de un sujeto que padece cáncer que consta de la administración de una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36.

38. Un método para la prevención, reducción o eliminación de cardiotoxicidad inducida por un agente anticancerígeno o un agente biológico en un sujeto. El método comprende: administrar a un sujeto una cantidad efectiva de al menos un agente protector de acuerdo con la Fórmula 1 y un agente anticancerígeno o un agente biológico, de forma que se previene, reduce o elimina la cardiotoxicidad inducida por fármacos quimioterapéuticos o agentes biológicos en un sujeto.
39. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde el agente anticancerígeno o el agente biológico se administra al sujeto antes de la administración del al menos un agente protector de acuerdo con la Fórmula 1.
40. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde el agente anticancerígeno o el agente biológico se administra al sujeto después de la administración del al menos un agente protector de acuerdo con la Fórmula 1.
41. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde el agente anticancerígeno o el agente biológico se administra al sujeto simultáneamente a al menos un agente protector, de acuerdo con la Fórmula 1.
42. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde el agente anticancerígeno o el agente biológico y al menos un agente protector se formulan en una composición líquida.
43. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde el agente anticancerígeno o el agente biológico y al menos un agente protector se formulan en una tableta.
44. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde al menos un agente protector se administra por vía oral.
45. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde al menos un agente protector se administra por vía intravenosa.
46. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde el sujeto padece cáncer.
47. El método de conformidad con la reivindicación 46, en donde el sujeto es un ser humano.
48. El método de conformidad con la reivindicación 46, en donde el tipo de cáncer corresponde a: cáncer de vejiga, cáncer óseo, un tumor cerebral, cáncer de mama, de esófago, colorrectal, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer linfático, mieloma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, sarcoma, cáncer de estómago, o cáncer tiroideo.

49. El método de conformidad con la reivindicación 48, en donde el tipo de cáncer es cáncer de mama.
50. El método de conformidad con la reivindicación 48, en donde el cáncer es leucemia.
51. El método de conformidad con la reivindicación 48, en donde el cáncer es sarcoma.
- 5 52. El método de conformidad con la reivindicación 51, en donde el sarcoma es un sarcoma de Kaposi.
53. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde el agente anticancerígeno es un inhibidor de proteína quinasa.
54. El método de conformidad con la reivindicación 53, en donde el inhibidor de proteína
10 quinasas es afatinib, axitinib, bosutinib, cabozantinib, carfilzomib, ceritinib, cobimetanib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, ibrutinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, nilotinib, nintedanib, osimertinib, palbociclib, pazopanib, pegaptanib, ponatinib, regorafenib, ruxolitinib, sirolimus, sorafenib, sunitinib, tofacitinib, tofacitinib, temsirolimus, trametinib, vandetanib, vemurafenib o vismodegib.
55. El método de conformidad con la reivindicación 53, en donde el inhibidor de proteína
15 quinasas es un inhibidor de tirosina quinasa.
56. El método de conformidad con la reivindicación 55, en donde el inhibidor de la tirosina quinasa es seleccionado de un grupo que consta de sorafenib, sunitinib, bosutinib, gefitinib, dasatinib, dabrafenib, vemurafenib, imatinib, lapatinib, mesilato y nilotinib.
57. El método de conformidad con la reivindicación 56, en donde el inhibidor de tirosina
20 quinasa es sorafenib.
58. El método de conformidad con la reivindicación 56, en donde el inhibidor de proteína quinasas es sunitinib.
59. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde el agente anticancerígeno es un inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib).
- 25 60. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde el agente anticancerígeno es un agente biológico.
61. El método de conformidad con la reivindicación 60, en donde el agente biológico es un anticuerpo.
- 30 62. El método de conformidad con la reivindicación 61, en donde el anticuerpo es adotrastuzumabemtansina, alemtuzumab, bevacizumab, blinatumomab, brentuximab vedotin, catumaxomab, cetuximab, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab tiuxetan,

ipilimumab, necitumumab, nivolumab, obinutuzumab, ofatumumab, panitumumab, pembrolizumab, pertuzumab, ramucirumab, rituximab, tositumomab-I131 o trastuzumab.

63. El método de conformidad con la reivindicación 62, en donde el anticuerpo es trastuzumab.

64. El método de conformidad con la reivindicación 38, que además comprende la administración de un segundo agente protector.

65. El método de conformidad con la reivindicación 64, en donde el segundo agente protector es dexrazoxano.

66. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde al menos un agente protector, de acuerdo con la Fórmula 1, se administra al sujeto por lo menos 24 horas antes de la administración del agente biológico o el agente anticancerígeno.

67. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde al menos un agente protector, de acuerdo con la Fórmula 1 se administra al sujeto por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 6, 7, 9, 10, 11 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 , 24 o 48 horas antes de la administración del agente anticancerígeno o el agente biológico.

68. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde al menos un agente protector, de acuerdo con la Fórmula 1 se administra al sujeto simultáneamente con el agente anticancerígeno o el agente biológico.

69. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde al menos un agente protector, de acuerdo con la Fórmula 1, se administra al sujeto por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 6, 7, 9, 10, 11 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 48 horas después de la administración del agente anticancerígeno o el agente biológico.

70. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde al menos un agente protector, de acuerdo con la Fórmula 1, se administra al sujeto a una proporción molar de al menos 1:5 en unidades del agente anticancerígeno con respecto al agente protector.

71. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde al menos un agente protector es un inhibidor de topoisomerasa α o β .

72. El método de conformidad con la reivindicación 71, en donde al menos un agente protector es un inhibidor de topoisomerasa α y topoisomerasa β .

73. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde el agente anticancerígeno es una antraciclina o una sal de la misma.

74. El método de conformidad con la reivindicación 73, en donde la antraciclina es daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona o valrubicina.

75. El método de conformidad con la reivindicación 74, en donde la antraciclina es doxorubicina.
76. El método de conformidad con la reivindicación 74, en donde la antraciclina es epirubicina.
- 5 77. El método de conformidad con la reivindicación 74, en donde la antraciclina es idarrubicina.
78. El método de conformidad con la reivindicación 74, en donde al menos un agente protector es un inhibidor de topoisomerasa Hoc o β .
79. El método de conformidad con la reivindicación 38, en donde al menos un agente protector se selecciona de entre un grupo conformado por miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona y miricitrina.
- 10 80. Un método de tratamiento contra el cáncer y la prevención de cardiotoxicidad de uno o más agentes anticancerígenos, que consta de:
- (a) administrar un fármaco quimioterapéutico o un agente biológico a un sujeto con
- 15 cáncer y recibir el fármaco quimioterapéutico o agente biológico que se conoce que produce cardiotoxicidad en el sujeto; y
- (b) administrar al sujeto una cantidad efectiva de un agente protector de acuerdo con la Fórmula 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el agente protector evita, reduce o elimina la cardiotoxicidad en el sujeto.
- 20 81. El método de conformidad con la reivindicación 80, en donde el fármaco quimioterapéutico es una antraciclina o una sal de la misma.
82. El método de conformidad con la reivindicación 81, en donde la antraciclina es daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona o valrubicina.
83. El método de conformidad con la reivindicación 82, en donde la antraciclina es doxorubicina.
- 25 84. El método de conformidad con la reivindicación 82, en donde la antraciclina es epirubicina.
85. El método de conformidad con la reivindicación 82, en donde la antraciclina es idarrubicina.
- 30 86. El método de conformidad con la reivindicación 80, en donde el agente protector es un inhibidor de topoisomerasa II.
87. El método de conformidad con la reivindicación 86, en donde el agente protector es un inhibidor de topoisomerasa II α or β .

88. El método de conformidad con la reivindicación 80, en donde el agente protector se selecciona de entre un grupo conformado por miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona y miricitrina.

89. El método de conformidad con la reivindicación 80, en donde el sujeto es un ser humano.

90. El método de conformidad con la reivindicación 80, en donde el tipo de cáncer corresponde a: cáncer de vejiga, cáncer óseo, un tumor cerebral, cáncer de mama, de esófago, colorrectal, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer linfático, mieloma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, sarcoma, cáncer de estómago, o cáncer tiroideo.

91. El método de conformidad con la reivindicación 90, en donde el tipo de cáncer es cáncer de mama.

92. El método de conformidad con la reivindicación 90, en donde el cáncer es leucemia.

93. El método de conformidad con la reivindicación 90, en donde el cáncer es sarcoma.

94. El método de conformidad con la reivindicación 93, en donde el sarcoma es un sarcoma de Kaposi.

95. El método de conformidad con la reivindicación 80, en donde el sujeto humano sufre una cardiopatía o tiene antecedentes de enfermedades cardíacas.

96. El método de conformidad con la reivindicación 80, en donde la cardiotoxicidad comprende daño a los tejidos cardíacos, disfunción electrofisiológica, toxicidad mitocondrial, apoptosis y estrés oxidativo.

97. El método de conformidad con la reivindicación 96, en donde la cardiotoxicidad es un daño al tejido cardíaco.

98. El método de conformidad con la reivindicación 80, en donde el fármaco quimioterapéutico es un inhibidor de proteína quinasas.

99. El método de conformidad con la reivindicación 98, en donde el inhibidor de proteína quinasas es afatinib, axitinib, bosutinib, cabozantinib, carfilzomib, ceritinib, cobimetanib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, everolimus, gefitinib, ibrutinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, nilotinib, nintedanib, osimertinib, palbociclib, pazopanib, pegaptanib, ponatinib, regorafenib, ruxolitinib, sirolimus, sorafenib, sunitinib, tofacitinib, tofacitinib, temsirolimus, trametinib, vandetanib, vemurafenib o vismodegib.

100. El método de conformidad con la reivindicación 80, en donde el inhibidor de proteína quinasas es un inhibidor de tirosina quinasa.

101. El método de conformidad con la reivindicación 100, en donde el inhibidor de la tirosina quinasa es seleccionado de un grupo que consta de sorafenib, sunitinib, bosutinib, gefitinib, dasatinib, dabrafenib, vemurafenib, imatinib, lapatinib, mesilato y nilotinib.

102. El método de conformidad con la reivindicación 101, en donde el inhibidor de tirosina quinasa es sorafenib.

103. El método de conformidad con la reivindicación 101, en donde el inhibidor de proteína quinasas es sunitinib.

104. El método de conformidad con la reivindicación 80, en donde el agente anticancerígeno es un inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib).

105. El método de conformidad con la reivindicación 80, en donde el agente biológico es un anticuerpo.

106. El método de conformidad con la reivindicación 105, en donde el anticuerpo es adotrastuzumabemtansina, alemtuzumab, bevacizumab, blinatumomab, brentuximab vedotin, catumaxomab, cetuximab, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab tiuxetan, ipilimumab, necitumumab, nivolumab, obinutuzumab, ofatumumab, panitumumab, pembrolizumab, pertuzumab, ramucirumab, rituximab, tositumomab-I131 o trastuzumab.

107. El método de conformidad con la reivindicación 106, en donde el anticuerpo es trastuzumab.

108. El método de conformidad con la reivindicación 80, en donde el sujeto tiene un menor intervalo QTc después de la administración de un agente protector.

109. El método de conformidad con la reivindicación 80, en donde el fármaco quimioterapéutico y el agente protector de la Fórmula 1 se administran al mismo tiempo al sujeto.

110. El método de conformidad con la reivindicación 80, en donde el fármaco quimioterapéutico y el agente protector de la Fórmula 1 se administran de manera secuencial al sujeto.

111. El método de conformidad con la reivindicación 110, en donde el agente protector se administra al sujeto antes de suministrar el fármaco quimioterapéutico.

112. El método de conformidad con la reivindicación 110, en donde se administra al sujeto el agente protector después de suministrar el fármaco quimioterapéutico.

113. Un método para tratar o prevenir los daños al órgano de un sujeto, el cual comprende: administrar una cantidad efectiva de un agente protector de la Fórmula 1 a un sujeto que

recibe un agente anticancerígeno que consta de al menos una antraciclina, un inhibidor de tirosina quinasa o trastuzumab.

114. Un método para la prevención de daños al órgano o insuficiencia cardíaca en un sujeto, el cual comprende: administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un agente protector seleccionado de entre un grupo que consta de miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3', 4', 5'- tetrahidroxiflavona y miricitrina.

115. Un *kit* que comprende:

- a. un agente protector seleccionado de entre un grupo que consta de miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, ficetina, 7, 3, 4, 5'-tetrahidroxiflavona y miricitrina; y
- b. un fármaco quimioterapéutico o un agente biológico, en donde el fármaco quimioterapéutico o el agente biológico produce cardiotoxicidad.

116. El *kit* de la reivindicación 115 consta adicionalmente de dexrazoxano.

RESUMEN

Esta divulgación proporciona métodos y composiciones farmacéuticas para reducir o eliminar la cardiotoxicidad, particularmente la cardiotoxicidad inducida por un tratamiento contra el cáncer u otra terapia. En algunos casos, los métodos y composiciones previenen o reducen la cardiotoxicidad causada por el tratamiento con antraciclinas. Los métodos aquí proporcionados con frecuencia comprenden la administración de un agente protector tal como miricetina, tricetina, robinetina, ficetina, vitexina, quercetina, dihidrorrobinetina, kaempferol, 7,3',4',5'-tetrahidroxiflavona, y miricitrina junto con la administración de un fármaco contra el cáncer u otro tratamiento. Pueden comprender la administración de un agente protector en combinación con dexrazoxano. Las composiciones aquí proporcionadas incluyen coformulaciones de un agente protector con un agente protector diferente o con un tratamiento contra el cáncer (por ejemplo, fármaco antraciclínico).