

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 372**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 33/36 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2006 E 16162414 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3067068**

54 Título: **Metaarsenito de sodio para usar en el tratamiento del mieloma múltiple**

30 Prioridad:

09.05.2005 EP 05076071

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

17.04.2020

73 Titular/es:

**KOMINOX, INC. (100.0%)
1 Cayman Financial Centre 36A Dr Roy's Drive
George Town, Grand Cayman KY1-1104, KY**

72 Inventor/es:

**LEE, SANG-BONG y
YANG, YONG-JIN**

74 Agente/Representante:

GARCÍA GONZÁLEZ, Sergio

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 754 372 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Metaarsenito de sodio para usar en el tratamiento del mieloma múltiple

1. Introducción

5 El cáncer es un problema de salud importante en el mundo. Aunque se han realizado avances en la detección y el tratamiento del cáncer, actualmente no se dispone de ninguna vacuna u otro procedimiento preventivo o terapéutico universalmente exitoso. El tratamiento de la enfermedad actualmente se basa en una combinación de diagnóstico temprano y tratamiento agresivo, que puede incluir una o más de una variedad de terapias tales como cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapia hormonal. Si bien tales terapias proporcionan beneficios a muchos pacientes, se continúa observando una alta mortalidad para muchos tipos de cáncer. El desarrollo de agentes antitumorales mejorados puede facilitar la prevención y el tratamiento del cáncer.

10 Desafortunadamente, el cáncer es la principal causa de muerte, solo superada por la enfermedad cardíaca, tanto en hombres como en mujeres. En la lucha contra el cáncer, se han desarrollado numerosas técnicas y son el tema de investigaciones actuales dirigidas a la comprensión de la naturaleza y la causa de la enfermedad y a proporcionar procedimientos para el control o la cura de la misma.

15 Aunque se han evaluado miles de posibles agentes anticáncer, el tratamiento del cáncer humano sigue cargado de complicaciones, que a menudo presentan una variedad de opciones de tratamiento subóptimas. Como tal, los agentes quimioterapéuticos, que poseen poca o ninguna toxicidad, que son económicos para obtener o fabricar, que son bien tolerados por el paciente y que se administran fácilmente, pueden ser una adición deseable a las modalidades terapéuticas disponibles actualmente para el oncólogo. También son deseables los agentes que sensibilizan selectivamente el tejido maligno para permitir dosis más bajas de radiación o la terapia para lograr el mismo efecto terapéutico con menos daño a los tejidos sanos. De manera similar, también son deseables los agentes que evitan que el cáncer aparezca o vuelva a aparecer. La presente invención remedia estas necesidades al proporcionar tales agentes quimioterapéuticos y sensibilizantes.

20 Por lo tanto, el problema técnico subyacente a la presente descripción es proporcionar compuestos alternativos o adicionales con actividad anticancerígena y procedimientos para el uso clínico.

25 Este problema se resuelve mediante la provisión de las realizaciones como se define en las reivindicaciones.

Los compuestos divulgados en la presente son útiles en el tratamiento del cáncer. Son efectivos para inhibir la supervivencia y/o el crecimiento de células cancerosas y/o para inhibir el crecimiento celular indeseable en general.

30 La presente divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas y terapéuticas que contienen una cantidad farmacéutica o terapéuticamente efectiva de estos compuestos y procedimientos terapéuticos y procedimientos de tratamiento que emplean tales compuestos. En particular, la presente descripción se refiere a procedimientos para tratar el cáncer mediante la administración de la sal sódica de ácido arsenioso para uso oral descrita en la presente.

35 El papel del trióxido de arsénico en el tratamiento del cáncer según lo descrito por varios inventores es diferente de la presente invención, mientras que el papel del arsénico (WO 800245; Komipharm International) para el tratamiento de neoplasias se limitó a tumores primarios.

También se divulga en la presente un kit para inhibir el crecimiento celular anormal que comprende sal sódica de ácido arsenioso y/o análogos sintéticos, modificaciones y fragmentos farmacológicamente activos de los mismos.

40 Antes de que se describan los presentes compuestos, composiciones, formulaciones y procedimientos, se debe entender que la presente invención no está limitada a los procedimientos, composiciones e indicaciones terapéuticas de compuestos particulares descritos en la presente, ya que tales procedimientos, composiciones e indicaciones terapéuticas, obviamente, varían. También se debe entender que la terminología utilizada en la presente tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente, y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que solo se define por las reivindicaciones adjuntas.

45 Como se usa en la presente, que incluye las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares de palabras tales como "un", "una" y "el/la" incluyen sus correspondientes referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un organismo" incluye uno o más organismos diferentes, la referencia a "una célula" incluye una o más de tales células, y la referencia a "un procedimiento" incluye referencia a etapas y procedimientos equivalentes conocidos por una persona de experta en la técnica, etc.

50 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por una persona experta en la técnica a la que pertenece la presente invención. Si bien se pueden usar procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente en la práctica o prueba de la presente invención, a continuación se describen procedimientos y materiales adecuados. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias discutidas anteriormente se proporcionan

únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada de la presente se debe interpretar como una admisión de que la invención no tiene derecho a anteceder dicha divulgación en virtud de su invención anterior.

5 Antes de exponer la invención, puede ser útil para comprenderla establecer definiciones de ciertos términos que se utilizarán a continuación.

Un "paciente" para los propósitos de la presente invención incluye seres humanos y otros animales, particularmente mamíferos y otros organismos. Por lo tanto, los procedimientos son aplicables tanto a la terapia humana como a las aplicaciones veterinarias. En la realización preferida, el paciente es un mamífero, y en la realización más preferida, el paciente es ser humano.

10 El término "animal" se refiere a un organismo con un sistema circulatorio cerrado de vasos sanguíneos e incluye aves, mamíferos y cocodrilos. El término "animal" usado también en la presente incluye sujetos humanos.

El término "angiogénesis" se refiere a la generación de nuevos vasos sanguíneos en células, tejidos, órganos o tumores.

15 El término "metástasis" se refiere al proceso por el cual las células tumorales se propagan a partes distantes del cuerpo. El término también se usa en la presente para referirse a un tumor que se desarrolla a través del proceso metastásico.

El término "contacto" se usa en la presente de manera intercambiable con lo siguiente: combinado con, añadido a, mezclado con, pasado por, incubado con, fluido por, etc. Además, los compuestos de la presente invención se pueden "administrar" por cualquier procedimiento convencional tal como, por ejemplo, vías parenteral, oral, tópica y de inhalación como se describe en la presente.

20 Como se usa en la presente, el término "cantidad segura y efectiva" se refiere a la cantidad de un componente que es suficiente para producir una respuesta terapéutica deseada sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica) proporcional a un relación beneficio/riesgo razonable cuando se usa de la manera de la presente invención. Lo que se entiende por una "cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad de un compuesto de la presente invención efectiva, para producir la respuesta terapéutica deseada. Esta cantidad, por
25 ejemplo, puede ser efectiva para retrasar el crecimiento, retrasar la metástasis, inhibir la angiogénesis y/o telómeros y/o causar la contracción del cáncer, ya sea un sarcoma o un linfoma. La cantidad segura y efectiva específica o la cantidad terapéuticamente efectiva variará con factores tales como la afección particular que se trata, la condición física del paciente, el tipo de mamífero que se trata, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si hubiera), y las formulaciones específicas empleadas y la estructura de los compuestos o sus derivados.

30 La cantidad "antiangiogénica" se refiere a una cantidad de un compuesto o composición efectiva para deprimir, suprimir o inhibir la angiogénesis o producir la mejora de los síntomas asociados con una enfermedad angiogénica. El resultado deseado puede ser un alivio subjetivo de un síntoma o una mejora objetivamente identificable en el receptor de la dosis, una disminución en la vascularización de las células endoteliales o una disminución en la tasa de angiogénesis según sea indicado por un médico u otro observador calificado

35 Los términos "tratar el cáncer", "terapia" y similares se refieren generalmente a cualquier mejora en el mamífero que tiene el cáncer en el que la mejora se puede atribuir al tratamiento con los compuestos de la presente invención. La mejora puede ser subjetiva u objetiva. Por ejemplo, si el mamífero es humano, el paciente puede notar una mejora en el vigor o la vitalidad o una disminución del dolor como síntomas subjetivos de mejora o respuesta a la terapia. Alternativamente, el médico puede notar una disminución en el tamaño del tumor o la carga del tumor en función del
40 examen físico, parámetros de laboratorio, marcadores tumorales o hallazgos radiográficos. Algunos signos de laboratorio que el médico puede observar para la respuesta a la terapia incluyen la normalización de pruebas tales como recuento de leucocitos, recuento de eritrocitos, recuento de plaquetas, la velocidad de sedimentación globular y varios niveles de enzimas. Además, el médico puede observar una disminución en un marcador tumoral detectable. Alternativamente, se pueden utilizar otras pruebas para evaluar la mejora objetiva, tales como ecografías, pruebas de
45 resonancia magnética nuclear y pruebas de emisiones de positrones.

La "inhibición del crecimiento de las células tumorales" se puede evaluar mediante cualquier procedimiento aceptado para medir si el crecimiento de las células tumorales se ha lentificado o disminuido. Esto incluye la observación directa y la evaluación indirecta, tal como síntomas subjetivos o signos objetivos como se discutió anteriormente.

50 Por consiguiente, las composiciones de la invención se administran a las células. Por "administrado" en la presente se entiende la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de los agentes candidatos de la invención a una célula en cultivo celular o en un paciente. Por "dosis terapéuticamente efectiva" en la presente se entiende una dosis que produce los efectos para los que se administra. La dosis exacta dependerá del propósito del tratamiento, y será comprobada por un experto en la técnica usando técnicas conocidas. Como se sabe en la técnica, los ajustes para la administración sistémica versus localizado, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración,
55 interacción farmacológica y gravedad de la afección pueden ser necesarios y serán determinados con experimentación

de rutina por los expertos en la técnica. Por "células" en la presente se entiende casi cualquier célula en la que se puede alterar la mitosis o la meiosis.

Por lo tanto, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica anti-cáncer que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de sal sódica de ácido arsenioso representada por la siguiente fórmula (I):



2. Campo de la invención

La presente invención se refiere a metaarsenito de sodio para usar en el tratamiento del mieloma múltiple.

Más específicamente, la presente invención se refiere a nuevas composiciones quimioterapéuticas de sal sódica de ácido arsenioso como se define en las reivindicaciones adjuntas.

3. Antecedentes de la invención

La mayoría de los fármacos quimioterapéuticos se desarrollan actualmente para uso intravenoso. Sin embargo, el tratamiento oral con agentes anti-cáncer actualmente es de interés debido a los beneficios de una administración fácil, un mejor cumplimiento del paciente y la reducción del costo y el aumento de la calidad de vida de los pacientes. Por ejemplo, los pacientes se podrán someter a un tratamiento oral como pacientes ambulatorios.

15 Por lo tanto, es evidente que los fármacos orales para el tratamiento del cáncer tienen un futuro y desempeñarán un papel más importante que en el pasado. Las preferencias del paciente y los problemas de calidad de vida, que se están convirtiendo en consideraciones centrales en los regímenes de tratamiento paliativo, preceden al desarrollo de fármacos administrados por vía oral. La administración intravenosa (iv) es una fuente importante de incomodidad y estrés para los pacientes con cáncer y aproximadamente el 90% de los pacientes interrogados, expresan una preferencia por la quimioterapia oral versus iv, predominantemente debido a la conveniencia de la administración fuera de un entorno clínico o las preocupaciones actuales sobre problemas previos con acceso intravenoso.

Uno de los objetivos clave de la presente invención es proporcionar un producto quimioterapéutico para el tratamiento del cáncer y que exhibe una alta biodisponibilidad, actividad anti-cáncer mejorada y un alto nivel de seguridad después de la administración oral.

3.1 Cáncer urogenital

Las neoplasias genitourinarias están compuestas (entre otras) de cáncer de próstata, vejiga, riñón y testículo. Los desafíos que presentan estas neoplasias son paralelos a los que enfrentan los investigadores y los médicos en ejercicio en el tratamiento de todos los otros tipos de cáncer. El tabaquismo, que está fuertemente asociado con el desarrollo de cáncer de pulmón, es responsable de un tercio de los cánceres de vejiga, y varios estudios implican la obesidad con un mayor riesgo de cáncer de colon, mama y riñón.

3.2 Cáncer de vejiga

Los carcinomas del tracto urinario se producen en el 90% de los casos directamente en la vejiga, 8% en la pelvis renal y el 2% en el uréter o la uretra. El cáncer de vejiga es el cuarto cáncer más común en hombres y el octavo en mujeres. Se estima que el 25% de los cánceres de vejiga en los hombres están relacionados con la exposición ocupacional y el 50% con el tabaquismo. El tabaquismo es un riesgo determinante clave, que persiste hasta 10 años después de dejar de fumar. La elección del tratamiento se basa en el grado de la enfermedad: superficial, invasiva o metastásica. La quimioterapia de combinación se usa para tratar la enfermedad metastásica. Los tumores uroteliales son quimiosensibles, y una cantidad de agentes individuales producen regresiones a corto plazo en 20 a 30 por ciento de los casos. Un régimen se llama régimen MVAC. Consiste en un tratamiento combinado con metotrexato, vinblastina, adriamicina (doxorubicina) y cisplatino. Se administran varios fármacos durante unos días y posteriormente se repiten cada pocas semanas durante varios meses.

3.3 Cáncer renal

El carcinoma de células renales representa el 90 al 95 por ciento de las neoplasias malignas que surgen del riñón. El carcinoma de células renales afecta a más de 30,000 estadounidenses anualmente y es responsable de casi 12,000 muertes en los Estados Unidos cada año. El carcinoma de células renales se presenta con mayor frecuencia en adultos entre 50 y 70 años de edad, aunque se ha informado en niños de hasta 3 años. El carcinoma renal es responsable de aproximadamente el 3% de las neoplasias en adultos, y la relación de hombre a mujer es 1,5: 1. Existe una fuerte correlación entre fumar cigarrillos y el desarrollo de carcinoma de células renales. Los factores no probados que pueden aumentar el riesgo de carcinoma de células renales incluyen enfermedad renal poliquística, diabetes mellitus y diálisis crónica. Hasta el 85% de los carcinomas de células renales son del tipo de células claras; 5% a 15% de los carcinomas de células renales son una variante histológica papilar. El principal tipo de tratamiento para el cáncer de riñón es la cirugía, aunque también se puede recomendar la radioterapia. En algunas personas, el tratamiento hormonal o biológico

se puede usar después de la cirugía o cuando un cáncer no se puede extirpar quirúrgicamente. Muy ocasionalmente, el cáncer de riñón mejorará espontáneamente sin ningún tratamiento, pero esto es raro. Todavía no se ha demostrado que la quimioterapia sea útil para tratar el cáncer de riñón.

3.4 Cáncer testicular

5 El cáncer de testículo afecta principalmente a hombres jóvenes en el grupo de edad de 20 a 44 años, donde es el
cáncer más común. En general, el cáncer testicular no es muy común. El cáncer testicular responde particularmente
bien al tratamiento, y más de 9 de cada 10 pacientes se curan. Los tumores primarios de células germinales (GCT) de
10 los testículos, que surgen por la transformación maligna de las células germinales primordiales, constituyen un 95 por
ciento de neoplasias testiculares. Esta enfermedad es notable por la corta edad de los pacientes afectados, la
capacidad totipotente de diferenciación de las células tumorales y su capacidad de curación; más del 90 por ciento de
15 todos los pacientes recién diagnosticados se curarán y, desde la aparición de la quimioterapia a base de cisplatino,
aproximadamente 70 al 80 por ciento de los pacientes con enfermedad metastásica se curan.

La cirugía, radioterapia y quimioterapia son los tratamientos comúnmente usados, de acuerdo con la etapa del cáncer y
si se ha diseminado. La quimioterapia se usa con mayor frecuencia para los cánceres testiculares no seminomas, sin
15 embargo, también se usa para el seminoma, que se ha diseminado. El cáncer de testículo se puede tratar con diferentes
combinaciones de fármacos, y la combinación más utilizada es BEP, bleomicina, etopósido y cisplatino.

3.5 Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es la neoplasia más común en los varones de Estados Unidos y la tercera causa más común de
20 muerte por cáncer en varones mayores de 55 años (después de los carcinomas de pulmón y colon). La cirugía es el
tratamiento más común para el cáncer de próstata en estadio temprano y la radioterapia es el segundo. También hay
diferentes formas de terapia hormonal. Las células de cáncer de próstata no tienden a crecer rápidamente como otros
tipos de cáncer. Por este motivo, los fármacos tradicionales de quimioterapia no han demostrado ser tan útiles como lo
han sido en algunos de los otros cánceres importantes. No obstante, se ha mostrado que algunas quimioterapias
25 estándar son útiles, particularmente en el cáncer de próstata en estadio tardío. Aunque existen tres fármacos de
quimioterapia aprobados por la Food and Drug Administration de U.S. para usar en el cáncer de próstata: Taxotere®
(docetaxel), Novantrone® (clorhidrato de mitoxantrona) y Emcyt® (fosfato sódico de estramustina), varios de los
agentes quimioterapéuticos más comunes aprobados para otros cánceres se usan "fuera de las indicaciones
aprobadas" para el cáncer de próstata en estadio tardío. La quimioterapia generalmente se utiliza en pacientes con
30 cáncer de próstata en estadio avanzado que ya no responden a la terapia hormonal. Ninguno de estos agentes es
consistentemente útil en la enfermedad. Los sitios más comunes de metástasis en pacientes con cáncer de próstata son
los huesos y los ganglios linfáticos. Las metástasis óseas son particularmente problemáticas ya que pueden crear un
dolor intenso para el paciente.

3.6 Cáncer óseo secundario

El cáncer óseo secundario no comienza en el hueso, pero es el resultado de la propagación de células cancerosas al
35 hueso desde el tumor primario. A veces solo está afectada una zona del hueso, pero en otras personas se desarrollan
varias zonas secundarias óseas, a menudo en diferentes huesos del cuerpo. Aunque cualquier tipo de cáncer se puede
propagar al hueso, los tipos más comunes son los cánceres de mama, próstata, pulmón, riñón y tiroides. El tratamiento
para un cáncer óseo secundario depende del tipo de cáncer primario. Por ejemplo, las células de cáncer de próstata se
40 pueden haber desprendido de la glándula prostática, desplazado en la sangre al hueso y comenzado a crecer y
multiplicarse allí. Entonces, las células cancerosas en el hueso responderán al mismo tipo de tratamiento que las células
cancerosas en la próstata. Aunque un cáncer óseo secundario puede ocurrir en cualquier hueso del cuerpo, los huesos
más comúnmente afectados son los de la columna vertebral, costillas, pelvis, cráneo y huesos superiores de los brazos
y las piernas.

3.7 Ácido arsénico y sus usos médicos

45 El arsénico se ha utilizado como agente farmacéutico durante más de 2400 años para tratar una gran variedad de
enfermedades, incluido el cáncer, pero también es un agente venenoso y carcinogénico. Con la rápida evolución de la
medicina en el siglo XX, el uso de arsénico medicinal disminuyó rápidamente. El interés en los compuestos de arsénico
revivió cuando se demostró que la administración intravenosa diaria de trióxido de arsénico solo causaba respuestas
completas en una gran mayoría de pacientes con leucemia promielocítica aguda recién diagnosticada y recidivante. Se
50 están llevando a cabo ensayos adicionales en pacientes con neoplasias hematológicas y tumores sólidos tales como el
cáncer de próstata y páncreas. Un inconveniente del trióxido de arsénico es que se administra por vía intravenosa
diariamente en infusión de 1-4 horas durante hasta 6 semanas. Se está realizando un estudio piloto con una formulación
oral de trióxido de arsénico en pacientes con leucemia promielocítica aguda. Los resultados preliminares muestran que
la eficacia y los efectos secundarios son comparables con el trióxido de arsénico intravenoso. Lo mismo se observó en
55 un estudio piloto con tetrasulfuro de tetra-arsénico oral administrado a pacientes con leucemia promielocítica aguda. Por
lo tanto, un agente de arsénico oral con eficacia similar o mejor en leucemia y tumores sólidos y con menos efectos
secundarios, particularmente en pacientes en los que se requiere tratamiento a largo plazo, tendría beneficios de costos

y calidad de vida.

El arsénico existe tanto en estados de oxidación trivalente como pentavalente como un sulfuro u óxido químicamente inestable, o como una sal de sodio, potasio o calcio. Los compuestos arsenicales trivalentes que comprenden arsenito de sodio y trióxido de arsénico inhiben muchas enzimas al reaccionar con ligandos biológicos que poseen grupos de azufre disponibles. El arsénico pentavalente es un desacoplador de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Por lo tanto, no es sorprendente que el trióxido de arsénico ejerza efectos antitumorales mediante la activación de la apoptosis, inducción de especies reactivas de oxígeno, inhibición de la angiogénesis y en las células de leucemia promielocítica aguda también por la degradación de la PML-RAR α . La respuesta depende del tipo de célula y la forma de arsénico.

En 1991, el Instituto Nacional del Cáncer informó que el trióxido de arsénico inhibe el crecimiento y promueve la apoptosis en muchas líneas celulares de cáncer diferentes y comenzó un programa de investigación para evaluar su actividad clínica en las neoplasias hematológicas, tales como leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, síndrome mielodisplásico y mieloma múltiple. También está apoyando la investigación en tumores sólidos, tal como cáncer de próstata refractario a hormonas avanzado y cáncer de células renales y en el cáncer cervical y el carcinoma de células de transición refractario de vejiga.

Se están realizando otros estudios clínicos, que incluyen estudios de fase II en tumores sólidos. Sobre la base de datos preclínicos prometedores, se están realizando ensayos clínicos patrocinados por el NCI para examinar el potencial del trióxido de arsénico para el tratamiento de tumores sólidos en progreso o en las etapas finales de planificación.

20 **4. Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a metaarsenito de sodio para usar en el tratamiento del mieloma múltiple.

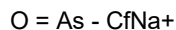
También se divulga en la presente una composición farmacéutica destinada al tratamiento de enfermedades urogenitales y metástasis óseas en un ser humano, en la que dicha composición farmacéutica contiene una cantidad efectiva de sal de metal alcalino o metal alcalinotérreo de ácido arsenioso y/o un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Dicha sal de metal alcalino de ácido arsenioso es metaarsenito de sodio (AsO₂Na). También se describe en la presente dicha sal de metal alcalino de ácido arsenioso es metaarsenito de potasio (ASO₂K).

La cantidad efectiva de sal de metal alcalino o alcalinotérreo de ácido arsenioso es 0,0001-1500 mg/kg, preferentemente 1-1000 mg/kg, más preferentemente 1-150 mg/kg, y con máxima preferencia 50-100 mg/kg de peso corporal/día.

Dicha composición farmacéutica se produce preferentemente en una forma de administración oral, en donde dicha forma de administración oral es por ejemplo, un comprimido, cápsula, polvo y/o solución con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Dicha enfermedad urogenital comprende esencialmente cáncer de próstata, vejiga, riñón y testículo.

De acuerdo con la divulgación, un producto quimioterapéutico comprende sal sódica de ácido arsenioso que tiene la fórmula(I):



Además, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales productos junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los portadores y diluyentes adecuados son bien conocidos, al igual que los principios de formulación de composiciones en forma de dosis unitaria y para administración oral.

En el presente documento también se divulga un procedimiento para el tratamiento del cáncer en un cuerpo animal o humano, el procedimiento comprende la administración simultánea, separada o secuencial a dicho cuerpo de la sal sódica de ácido arsenioso.

El inventor ha explorado la potencia de tres compuestos de arsénico de diferente valencia y metilación en paneles de líneas celulares tumorales humanas in vitro, sal sódica de ácido arsenioso (As³⁺), ácido dimetilarsínico (As⁵⁺) y ácido arsénico (As⁵⁺). Sorprendentemente, la sal sódica de ácido arsenioso fue la más potente y mostró actividad antitumoral en un modelo de tumor humano in vivo, razón para desarrollar la sal sódica de ácido arsenioso como un nuevo compuesto de arsénico. La sal sódica de ácido arsenioso de modo sorprendente fue más potente in vitro y mostró una actividad diferencial en las líneas de leucemia, melanoma y cáncer de mama que As₂O₃. La sal sódica de ácido arsenioso es sorprendentemente capaz de acortar los telómeros de las células cancerosas humanas, lo que induce senescencia celular y anomalías cromosómicas, pero no inhibe directamente la actividad de la telomerasa. Los efectos indican que la sal sódica de ácido arsenioso es un inhibidor de los telómeros. La sal sódica de ácido arsenioso se absorbió rápidamente después de la administración i.v y p.o y permaneció en el plasma durante períodos prolongados. Sorprendentemente, la biodisponibilidad de la sal sódica del ácido arsenioso por vía oral fue aproximadamente del

100%. Los estudios de toxicidad animal mostraron que los principales órganos diana eran la médula ósea y los órganos linfoides. Así, la sal sódica de ácido arsenioso se puede administrar por vía oral. Puede usarse en el tratamiento a largo plazo de pacientes con cáncer con tumores sólidos o leucemia a niveles de dosis inferiores a la dosis máxima tolerada (MTD), solo o en combinación con otra modalidad de tratamiento, manteniendo una buena calidad de vida.

5 Este compuesto (NaAsO_2) de la presente invención se ha desarrollado como un nuevo agente anti-cáncer. El compuesto posee buena actividad citotóxica en un panel de 43 líneas celulares tumorales humanas in vitro con un valor de IC50 de 0,6 pM. Se observó una selectividad pronunciada en líneas celulares tumorales derivadas de leucemia, cáncer de mama y melanoma. En una comparación directa, la sal sódica de ácido arsenioso fue sorprendentemente al menos 15 veces más potente que el agente clínicamente usado trióxido de arsénico y también tuvo una mejor actividad
10 diferencial. La sal sódica de ácido arsenioso combinada con 5-fluoruracilo (5-FU) o vinblastina puede producir efectos aditivos. El potasio en el arsenito reduce la actividad citotóxica.

In vivo, la sal sódica de ácido arsenioso (oral e intraperitoneal) fue sorprendentemente activa límite en 2/7 xenoinjertos tumorales humanos trasplantados subcutáneamente (carcinoma de células renales RXF 944LX y cáncer de mama MAXF 401). En general, la mayor eficacia de la sal sódica de ácido arsenioso se obtuvo con dosis de 1/3-2/3 de la dosis máxima tolerada (MTD). La eficacia del compuesto fue mejor usando administraciones diarias de 5 o más días en
15 comparación con esquemas intermitentes (cada 4 días x3, semanalmente x 3).

Sorprendentemente, la sal sódica del ácido arsenioso por vía oral mostró una alta eficacia terapéutica en pacientes con cáncer que padecen cáncer urogenital, principalmente metástasis de próstata y hueso, después del tratamiento con 2,5, 10, 12,5, 15, 17,5 y 20 mg de cápsulas de sal sódica de ácido de arsenioso durante 14 días consecutivos.

20 Sorprendentemente, todos los pacientes toleraron la sal sódica de ácido arsenioso extremadamente bien sin que se produjeran eventos adversos (AE) o eventos adversos graves (SAE). La medicación del estudio no causó ninguna alteración en la sensación de bienestar de algún paciente. No hubo cambios durante el curso del estudio en la actividad de ECG, audiometría o exámenes neurológicos de ningún paciente.

Sorprendentemente, la sal sódica de ácido arsenioso, el compuesto de la invención, tiene grandes ventajas terapéuticas y de seguridad en comparación con el trióxido de arsénico. Se ha demostrado que el trióxido de arsénico As_2O_3 prolonga el QT y el intervalo QT corregido por la frecuencia (QT_c), lo que puede predisponer al paciente a una taquicardia ventricular atípica potencialmente mortal y producir un bloqueo auriculoventricular completo.

Además, los eventos adversos que se producen en el 10% o más de los pacientes tratados con trióxido de arsénico incluyen fatiga, fiebre, edema, dolor en el pecho, escalofríos, reacciones en el sitio de inyección (es decir, dolor, eritema, edema), debilidad, aumento de peso, náuseas, anorexia, disminución del apetito, diarrea o heces blandas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, dolor de garganta, constipación, hipopotasemia, hipomagnesemia, aumento de AST (SGOT) y/o ALT (SGPT) en suero, hiperpotasemia, hipocalcemia, cefalea, insomnio, parestesia, mareos, temblor, tos, disnea, epistaxis, hipoxia, derrame pleural, goteo posnasal, sibilancias, disminución de los ruidos respiratorios, crepitaciones, estertores, dermatitis, prurito, equimosis, piel seca, eritema, sudoración, taquicardia, anormalidades del ECG, sinusitis, herpes simple, infección de las vías respiratorias superiores, artralgia, mialgia, dolor óseo, dolor lumbar, dolor de cuello, dolor de extremidades, leucocitosis, anemia, trombocitopenia, neutropenia (puede ser febril), hipotensión, hipertensión, rubor, palidez, ansiedad, depresión, irritación ocular, visión borrosa y hemorragia vaginal.
30
35

Sorprendentemente, ninguno de estos eventos adversos se ha observado usando la sal sódica del ácido arsenioso por vía oral, que es el compuesto de la presente invención.

40 **5. Descripción detallada de la invención**

En la presente se describen procedimientos y composiciones para el tratamiento de neoplasias urológicas primarias y metastásicas y/o metástasis óseas.

En la presente también se divulga un régimen de dosificación para la administración oral de una composición que comprende sal sódica de ácido arsenioso. También se basa en parte, en la eficacia terapéutica de la sal sódica de ácido arsenioso de la invención contra ciertos tipos de cáncer.
45

En la presente se divulga un procedimiento para tratar tumores sólidos primarios en un mamífero, que implica la administración de una cantidad no letal y terapéuticamente efectiva de sal sódica de ácido arsenioso por sí misma, o en combinación con uno o más agentes terapéuticos para el mamífero que necesita dicha terapia.

También se divulga en la presente un procedimiento para tratar trastornos de la sangre en mamíferos, que implica la administración de sal sódica de ácido arsenioso por sí solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos en el mamífero afectado.
50

El compuesto de arsénico de la invención, sal sódica de ácido arsenioso, se puede utilizar en una variedad de formas conocidas, por ejemplo, como una sal, como un complejo orgánico/inorgánico, como un quelato orgánico o encapsulado en un sistema de direccionamiento de fármacos.

Se debe reconocer que la divulgación también se puede relacionar con profármacos o compuestos de sal sódica de ácido arsenioso que se convierten in vivo en formas biológicamente activas de la sal sódica de ácido arsenioso. Tales profármacos se pueden usar para reducir o evitar la toxicidad del agente farmacéutico habitual o para optimizar el tratamiento y la eficacia. La sal sódica de ácido arsenioso se puede sintetizar o comprar comercialmente.

- 5 En nuestra realización, la sal sódica de ácido arsenioso se prepara en cápsulas. En general, el experto en la materia reconocerá que la forma de sal sódica de ácido arsenioso para utilizar debe ser terapéuticamente efectiva sin toxicidad irrazonable.

10 Cualquier vía adecuada de administración de sal sódica de ácido arsenioso se puede usar de acuerdo con la presente invención, que incluye, pero sin limitación, administración oral, administración parenteral, tal como administración intravenosa, subcutánea, intramuscular e intratecal e intranasal, rectal o vaginal. La administración también se puede realizar directamente en el tumor o mediante parches transdérmicos o dispositivos de implantación (particularmente para liberación lenta). También se puede utilizar la administración tópica.

15 Las composiciones farmacéuticas que se utilizarán pueden estar en forma de soluciones estériles fisiológicamente aceptables (acuosas u orgánicas), suspensiones coloidales, cremas, ungüentos, pastas, cápsulas, comprimidos oblongos, comprimidos y sellos. También se debe reconocer que también se incluyen formas de administración de liberación lenta o sostenida retardada.

Los compuestos de arsénico descritos en la presente se pueden usar contra una variedad de enfermedades neoplásicas primarias y metastásicas que incluyen, pero sin limitación, tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso central, mama, colon, ovarios, riñones, pulmón, hígado, vejiga, próstata y cabeza y cuello.

20 5.1 Formulación farmacéutica

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica anti-cáncer que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de sal sódica de ácido arsenioso representada por la siguiente fórmula (I)



25 y sus sales farmacéuticamente aceptables usadas para la fabricación de un agente para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular y uno o más adyuvantes, excipientes, portadores, tampones, diluyentes y/o auxiliares farmacéuticos habituales farmacéuticamente aceptables. En una realización preferida de la invención, el compuesto de la invención se puede administrar en una formulación farmacéuticamente aceptable. La presente invención se refiere a cualquier formulación farmacéuticamente aceptable, tal como polímeros sintéticos o naturales en forma de complejos macromoleculares, nanocápsulas, microesferas o perlas, y formulaciones a base de lípidos que incluyen emulsiones de aceite en agua, micelas, micelas mixtas, vesículas de membrana sintéticas y eritrocitos resellados. Además del compuesto y el polímero farmacéuticamente aceptable, la formulación farmacéuticamente aceptable utilizada en el procedimiento de la invención puede comprender portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales. Como se usa en la presente, el portador farmacéuticamente aceptable incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares que son fisiológicamente compatibles. Por ejemplo, el portador puede ser adecuado para inyección en la sangre. Los excipientes incluyen estabilizantes y desintegrantes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, las formulaciones farmacéuticamente aceptables comprenden formulaciones a base de lípidos. Cualquiera de los sistemas de administración de fármacos a base de lípidos conocidos se puede usar en la práctica de la invención. Por ejemplo, liposomas multi-vesiculares (MVL), liposomas multilamelares (también conocidos como vesículas multilamelares o MLV), liposomas unilamelares, que incluyen liposomas unilamelares pequeños (también conocidos como vesículas unilamelares o SUV) y todos los liposomas unilamelares grandes (también conocidos como vesículas unilamelares grandes o LUV) se pueden usar siempre que se pueda establecer una tasa de liberación sostenida de los compuestos encapsulados. En una realización, la formulación a base de lípidos puede ser un sistema de liposomas multi-vesiculares. La composición de la vesícula de membrana sintética usualmente es una combinación de fosfolípidos, usualmente en combinación con esteroides, especialmente cholcompoundol. También se pueden usar otros fosfolípidos u otros lípidos. Los ejemplos de lípidos útiles en la producción de vesículas de membrana sintética incluyen fosfatidilgliceroles, fosfatidilcolinas, fosfatidilserinas, fosfatidiletanolaminas, esfingolípidos, cerebrósidos y gangliósidos. Se utilizan preferentemente fosfolípidos que incluyen fosfatidilcolina de huevo, dipalmitoilfosfatidilcolina, diestearoilfosfatidilcolina, dioleoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilglicerol y dioleoilfosfatidilglicerol. En otra realización, la composición que contiene el compuesto se puede incorporar o impregnar en una matriz bioabsorbible. Además, la matriz puede estar compuesta por dicho biopolímero. Un biopolímero adecuado para la presente invención puede incluir también una o más macromoléculas seleccionadas del grupo que consiste en colágeno, elastina, fibronectina, vitronectina, laminina, ácido poliglicólico, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, sulfato de dermatán, sulfato de heparina, heparina, fibrina, celulosa, gelatina, polilisina, equinonectina, entactina, trombospondina, ovomorulina, biglicano, decorina y dextrano. La formulación de estas macromoléculas en un biopolímero es bien conocida en la técnica. En una realización preferida, la composición terapéutica no es inmunogénica cuando se administra a un paciente humano con fines terapéuticos.

Una composición terapéutica de la presente invención puede incluir sales farmacéuticamente aceptables de sus componentes. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, tartárico, mandélico y similares. Los portadores fisiológicamente tolerables son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de portadores líquidos son soluciones acuosas estériles que no contienen materiales además de los ingredientes activos y agua, o contienen un tampón tal como fosfato de sodio a un valor de pH fisiológico, solución salina fisiológica o ambas, tal como solución salina tamponada con fosfato. Aún más, los portadores acuosos pueden contener más de una sal tampón, así como sales tales como cloruros de sodio y potasio, dextrosa, propilenglicol, polietilenglicol y otros solutos. Las composiciones líquidas también pueden contener fases líquidas además de y con exclusión del agua. Los ejemplos de tales fases líquidas adicionales son glicerina, aceites vegetales tales como aceite de semilla de algodón, compuestos orgánicos tales como oleato de etilo y emulsiones de agua y aceite. Una composición terapéutica puede contener un polipéptido, típicamente una cantidad de al menos 0,1 por ciento en peso de polipéptido por peso de la composición terapéutica total. Un porcentaje en peso es una relación en peso de polipéptido a la composición total. Así, por ejemplo, 0,1 por ciento en peso es 0,1 gramos de polipéptido por 100 gramos de composición total.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales de compuestos que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que se obtienen por la reacción con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. La composición farmacéutica que contiene el ingrediente activo puede estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, grageas, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar revestidos o pueden estar revestidos por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden estar revestidos por las técnicas descritas en la patentes U.S. Nros. 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874, para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para el control de la liberación. Una composición farmacéutica también puede, o alternativamente, contener uno o más fármacos, que pueden estar unidos a un agente modulador o pueden estar libres dentro de la composición. Prácticamente cualquier fármaco se puede administrar en combinación con un agente modulador como se describe en la presente, para una variedad de propósitos como se describe a continuación. Los ejemplos de tipos de fármacos que se pueden administrar con un agente modulador incluyen analgésicos, anestésicos, antianginosos, antifúngicos, antibióticos, fármacos anti-cáncer (por ejemplo, taxol o mitomicina C), antiinflamatorios (por ejemplo, ibuprofeno e indometacina), antihelmínticos, antidepresivos, antídotos, antieméticos, antihistamínicos, antihipertensivos, antimaláricos, agentes antimicrotúbulos (por ejemplo, alcaloides de colchicina o vinca), agentes antimigrañosos, antimicrobianos, antipiréticos, antisépticos, agentes antisenzalización (por ejemplo, inhibidores de la proteína quinasa o inhibidores de movilización de calcio intracelular), antiartríticos, agentes anti-trombina, antituberculóticos, antitusivos, antivirales, supresores del apetito, fármacos cardioactivos, fármacos para la dependencia química, catárticos, agentes quimioterapéuticos, vasodilatadores coronarios, cerebrales o periféricos, agentes anticonceptivos, depresores, diuréticos, expectorantes, factores de crecimiento, agentes hormonales, hipnóticos, agentes inmunosupresores, antagonistas narcóticos, parasimpaticomiméticos, sedantes, estimulantes, simpaticomiméticos, toxinas (por ejemplo, toxina del cólera), tranquilizantes y antiinfecciosos urinarios.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirolidona, goma de tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alqueno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con compuestos parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como un polioxietileno con compuestos parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano polioxietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes

saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los establecidos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se pueden ejemplificar agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de maní o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y compuestos o compuestos parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano y productos de condensación de dichos compuestos parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede estar en una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable para uso parenteral no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los portadores y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los niveles de dosis del orden de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente (aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día). Por ejemplo, la inflamación se puede tratar efectivamente mediante la administración de aproximadamente 0,01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día (aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,5 g por paciente por día). La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosis única variará de acuerdo con el huésped tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral de seres humanos puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de la composición total. Las formas unitarias de dosificación generalmente contendrán de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para un paciente en particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, tiempo de administración de la dieta, vía de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia. La cantidad efectiva de dosificación de los compuestos de acuerdo con la invención variará de acuerdo con los factores que incluyen el compuesto particular, toxicidad y actividad inhibitoria, la afección tratada y si el compuesto se administra solo o con otras terapias. Típicamente, una cantidad efectiva de dosis variará de aproximadamente 0,0001 mg/kg a 1500 mg/kg, más típicamente de 1 a 1000 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 1 a 150 mg/kg de peso corporal, y con máxima preferencia de aproximadamente 50 a 100 mg/kg de peso corporal. La invención se refiere también a un proceso o un procedimiento para el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de manera profiláctica o terapéutica, preferentemente en una cantidad que sea efectiva contra los trastornos mencionados, a un animal de sangre caliente, por ejemplo un ser humano, que requiera dicho tratamiento, se prefieren los compuestos utilizados en forma de composiciones farmacéuticas.

Los expertos en la materia conocen bien la formulación de excipientes y soluciones de portadores farmacéuticamente aceptables, así como el desarrollo de regímenes de dosificación y tratamiento adecuados para usar las composiciones particulares descritas en la presente en una variedad de regímenes de tratamiento, que incluyen, por ejemplo, administración y formulación oral, parenteral, intravenosa, intranasal e intramuscular.

5.1.1 Administración oral

En ciertas aplicaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden administrar mediante administración oral a un animal. Como tales, estas composiciones se pueden formular con un diluyente inerte o con un

portador comestible asimilable, o se pueden encerrar en una cápsula de gelatina dura o blanda, o se pueden comprimir en comprimidos, o se pueden incorporar directamente con la comida de la dieta.

5 Los compuestos activos incluso se pueden incorporar con excipientes y usar en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Los comprimidos, pastillas, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un aglutinante, como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes, tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante, tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico y similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio; y se puede añadir un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina, o un agente saborizante, tal como menta, aceite de gaulteria o sabor a cereza. Cuando la forma de la unidad de dosis es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido. Varios otros materiales pueden estar presentes como revestimientos o para modificar de otra manera la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden estar revestidas con goma laca, azúcar o ambos. El jarabe de elixir puede contener el compuesto activo sacarosa como agente edulcorante metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y saborizante, tal como sabor a cereza o naranja. Obviamente, cualquier material utilizado en la preparación de cualquier forma de unidad de dosis debe ser farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, los compuestos activos se pueden incorporar en preparaciones y formulaciones de liberación sostenida.

20 Típicamente, estas formulaciones pueden contener al menos aproximadamente 0,1% del compuesto activo o más, aunque el porcentaje de los ingredientes activos, obviamente, puede variar y puede estar convenientemente entre aproximadamente 1 o 2% y aproximadamente 60% o 70% o más del peso o volumen de la formulación total. Naturalmente, la cantidad de compuesto activo en cada composición terapéuticamente útil se puede preparar de tal manera que se obtenga una dosificación adecuada en cualquier dosis unitaria dada del compuesto. Factores tales como solubilidad, biodisponibilidad, vida media biológica, vía de administración, vida útil del producto, así como otras consideraciones farmacológicas serán contempladas por un experto en la técnica de preparación de tales formulaciones farmacéuticas, y como tal, una variedad de dosis y regímenes de tratamiento pueden ser deseables.

25 Para la administración oral, las composiciones de la presente invención se pueden incorporar alternativamente con uno o más excipientes en forma de enjuague bucal, dentífrico, comprimido bucal, spray oral o formulación administrada por vía oral sublingual. Por ejemplo, se puede preparar un enjuague bucal mediante la incorporación del ingrediente activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado, tal como una solución de borato de sodio (solución de Dobell). Alternativamente, el ingrediente activo se puede incorporar en una solución oral tal como una que contiene borato de sodio, glicerina y bicarbonato de potasio, o dispersarse en un dentífrico, o añadir en una cantidad terapéuticamente efectiva a una composición que puede incluir agua, aglutinantes, abrasivos, agentes saborizantes, agentes espumantes y humectantes. Alternativamente, las composiciones se pueden formar en forma de comprimido o solución que se puede colocar debajo de la lengua o de otra manera disolverse en la boca.

5.1.2 Administración inyectable

35 En ciertas circunstancias, será deseable administrar las composiciones farmacéuticas descritas en la presente por vía parenteral, intravenosa, intramuscular o incluso intraperitoneal. Las soluciones de los compuestos activos como base libre o sales farmacológicamente aceptables se pueden preparar en agua adecuadamente mezclada con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

40 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil jeringabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe conservar contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos y/o aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede ser facilitada por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede producir mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

55 Para la administración parenteral en una solución acuosa, por ejemplo, la solución se debe tamponar adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido primero se vuelve isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, los expertos en la materia conocerán un medio acuoso estéril que puede emplearse a la luz de la presente descripción. Por ejemplo, una dosis se puede disolver en 1 ml de solución isotónica de NaCl y añadir

5 a 1000 ml de líquido de hipodermoclisis o inyectarse en el sitio de infusión propuesto. Alguna variación en la dosis necesariamente ocurrirá de acuerdo con la afección del sujeto que se está tratando. La persona responsable de la administración determinará, en cualquier caso, la dosis adecuada para el sujeto individual. Además, para la administración humana, las preparaciones deben cumplir con los estándares de esterilidad, pirogenicidad y de seguridad y pureza generales según lo requieren las oficinas nacionales o regionales de estándares biológicos.

10 Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación de los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos preferidos de preparación son técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente filtrada estéril del mismo.

15 Las composiciones divulgadas en la presente se pueden formular en forma neutra o de sal. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido (formadas con los grupos amino libres de la proteína) y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, oxálico, tartárico, mandélico, y similares. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también se pueden derivar de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o férrico, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína y similares. Tras la formulación, las soluciones se administrarán de manera compatible con la formulación de dosis y en una cantidad que sea terapéuticamente efectiva. Las formulaciones se administran fácilmente en una variedad de formas de dosis tales como soluciones inyectables, cápsulas de liberación de fármacos y similares.

20 Como se usa en la presente, "portador" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, vehículos, revestimientos, diluyentes, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, tampones, soluciones portadoras, suspensiones, coloides y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticas activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Los ingredientes activos suplementarios también se pueden incorporar en las composiciones.

30 La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción alérgica o similar cuando se administra a un ser humano. La preparación de una composición acuosa que contiene una proteína como ingrediente activo se entiende bien en la técnica. Típicamente, tales composiciones se preparan como inyectables, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas; también se pueden preparar formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección. La preparación también se puede emulsionar.

35 5.1.3 Administración nasal

En ciertas realizaciones, los sprays intranasales, vehículos de administración por inhalación y/u otros de aerosol pueden administrar las composiciones farmacéuticas. Asimismo, la administración de fármacos usando resinas de micropartículas intranasales y compuestos de lisofosfatidilglicerol también son bien conocidos en las técnicas farmacéuticas.

40 5.2 Cánceres diana

Los sujetos tratados típicamente comprenderán mamíferos y con máxima preferencia serán sujetos humanos, por ejemplo, sujetos con cáncer humano. Los compuestos de la invención se pueden usar solos o en combinación. Además, los compuestos tratados se pueden utilizar con otros tipos de tratamientos. Por ejemplo, los compuestos presentes se pueden usar con otras quimioterapias, por ejemplo, tamoxifeno, taxol, metotrexato, productos biológicos tales como anticuerpos, factores de crecimiento o linfoquinas, radiación, etc. Las terapias combinadas pueden producir resultados sinérgicos. La indicación preferida es el cáncer, especialmente los cánceres identificados previamente.

50 Las composiciones y procedimientos proporcionados en la presente se consideran particularmente útiles para el tratamiento de tumores neoplásicos primarios y metastásicos que incluyen tumores sólidos tales como mama, sistema nervioso central, colon, ovario, riñón, pulmón, hígado, vejiga, próstata, cabeza y cuello, etc. Más específicamente, los tumores que se pueden tratar incluyen tumores de origen epitelial, tales como, pero sin limitación:

55 Pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinales: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma), carcinoma gástrico, carcinoma colorrectal; Tracto urogenital: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma); Hígado: hepatoma

(carcinoma hepatocelular); Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma); Sistema nervioso: neuroblastoma, retinoblastoma, glioblastoma, oligodendroglioma; Ginecológico: cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral); Hematológicos: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi y Glándulas y conductos: adenocarcinoma, carcinoma papilar y adenocarcinoma papilar. Por lo tanto, el término "célula cancerosa" tal como se proporciona en la presente, incluye una célula afectada por cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente.

El término "leucemia" se refiere en general a enfermedades malignas progresivas de los órganos formadores de sangre y generalmente se caracteriza por una proliferación y desarrollo distorsionados de leucocitos y sus precursores en la sangre y la médula ósea. La leucemia generalmente se clasifica clínicamente en función de (1) la duración y el carácter de la enfermedad: aguda o crónica; (2) el tipo de célula involucrada; mieloide (mielógena), linfoide (linfógena) o monocítica y (3) el aumento o no aumento del número de células anormales en la leucemia sanguínea o aleucémica (subleucémica). El modelo de leucemia P388 es ampliamente aceptado como predictivo de la actividad antileucémica in vivo. Se considera que el compuesto que da positivo en el ensayo P388 generalmente exhibirá cierto nivel de actividad antileucémica in vivo, independientemente del tipo de leucemia que se esté tratando. Por consiguiente, en la presente se describe un procedimiento para tratar la leucemia, preferentemente, un procedimiento para tratar la leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crónica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células T adulta, leucemia aleucémica, una leucocitemia, leucemia basofílica, leucemia de células blásticas, leucemia bovina, leucemia mielocítica crónica, leucemia cutis, leucemia embrionaria, leucemia eosinofílica, leucemia de Gross, leucemia de células pilosas, leucemia hemoblástica, leucemia hemocitoblástica, leucemia histiocítica, leucemia de células madre, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopénica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia linfógena, leucemia linfoide, leucemia de células de linfosarcoma, leucemia de mastocitos, leucemia megacariocítica, leucemia micromieloblástica, leucemia monocítica, leucemia mieloblástica, leucemia mielocítica, leucemia granulocítica mieloide, leucemia mielomonocítica, leucemia de Naegeli, leucemia de células plasmáticas, leucemia plasmocítica, leucemia promielocítica, leucemia de células de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células madre, leucemia subleucémica y leucemia de células indiferenciadas.

El término "sarcoma" generalmente se refiere a un tumor que está compuesto de una sustancia como el tejido conectivo embrionario y generalmente está compuesto de células empaquetadas estrechamente incrustadas en una sustancia fibrilar u homogénea. Los sarcomas que se pueden tratar con el compuesto descrito en la presente y opcionalmente un potenciador y/o agente quimioterapéutico incluyen un condrosarcoma, fibrosarcoma, linfosarcoma, melanosarcoma, mixosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Abemethy, sarcoma adiposo, liposarcoma, sarcoma alveolar de la parte blanda, sarcoma ameloblástico, sarcoma botrioide, sarcoma cloroma, coriocarcinoma, sarcoma embrionario, sarcoma de tumor de Wilms, sarcoma endometrial, sarcoma del estroma, sarcoma de Ewing, sarcoma fascial, sarcoma fibroblástico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágico pigmentado idiopático múltiple, sarcoma inmunoblástico de células B, linfoma, sarcoma inmunoblástico de células T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma de células de Kupffer, angiosarcoma, leucosarcoma, sarcoma de mesenquimoma maligno, sarcoma parosteal, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, sarcoma seroquístico, sarcoma sinovial y sarcoma telangiectásico

El término "melanoma" se toma para significar un tumor que surge del sistema melanocítico de la piel y otros órganos. Los melanomas que se pueden tratar con dichos compuestos y opcionalmente un potenciador y/u otro agente quimioterapéutico incluyen, por ejemplo, melanoma acral-lentiginoso, melanoma amelanótico, melanoma juvenil benigno, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma lentigo maligno, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungüico y melanoma de propagación superficial.

El término "carcinoma" se refiere a un nuevo crecimiento maligno compuesto por células epiteliales que tienden a infiltrarse en los tejidos circundantes y a originar metástasis. Los ejemplos de carcinomas que se pueden tratar con dicho compuesto y opcionalmente un potenciador y/o un agente quimioterapéutico incluyen, por ejemplo, carcinoma acinar, carcinoma acinoso, carcinoma adenoquístico, carcinoma adenóide quístico, carcinoma adenomatoso, carcinoma de corteza suprarrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de célula alveolar, carcinoma de células basales, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma de células basoesquamosas, carcinoma bronquioalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogénico, carcinoma cerebriforme, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriónico, carcinoma coloide, comedocarcinoma, carcinoma de cuerpo, carcinoma cribiforme, carcinoma en coraza, carcinoma cutáneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma ductal, carcinoma duro, carcinoma embrionario, carcinoma encefaloide, carcinoma epidermoide, carcinoma adenoide epitelial, carcinoma exofítico, carcinoma ex ulcere, carcinoma de fibrosis, carcinoma gelatiniforme, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, carcinoma de células de la granulosa, carcinoma de matriz capilar, carcinoma hematoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células Hurthle, carcinoma hialino, carcinoma hipernefroide, carcinoma embrionario infantil, carcinoma en situ, carcinoma intraepidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krorapecher, carcinoma de células de Kulchitzky, carcinoma de células grandes, carcinoma lenticular, carcinoma lipomatoso, carcinoma linfoepitelial, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma molle, carcinoma

5 mucinoso, carcinoma mucíparo, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucoso, carcinoma mucosal, carcinoma mixomatoso, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células en avena, carcinoma osificante, carcinoma osteoide, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma de células espinosas, carcinoma pultáceo, carcinoma de células renales de riñón, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomatoide, carcinoma schneideriano, carcinoma escirroso, carcinoma escrotal, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma simple, carcinoma microcítico, carcinoma solanoide, carcinoma de células esferoidales, carcinoma fusocelular, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma en collar, carcinoma, telangiectásico, carcinoma telangiectoide, carcinoma de células transicionales, carcinoma tuberosum, carcinoma tuberoso, carcinoma verrugoso y carcinoma vellosos.

10 Otros cánceres que se pueden tratar con el compuesto de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, rhabdiosarcoma, trombocitosis primario, macroglobulinemia primario, tumores de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, cáncer de colon, insulinooma pancreático maligno, carcinoide maligno, cáncer de vejiga urinaria, lesiones cutáneas premalignas, cáncer testicular, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer esofágico, cáncer de tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer adrenocortical y cáncer de próstata

20 En una realización específica, la presente divulgación proporciona composiciones y procedimientos para mejorar la inmunidad específica del tumor en individuos que padecen cáncer colorrectal con metástasis en el hígado, para inhibir la progresión de la enfermedad neoplásica. Los procedimientos preferidos para tratar estas enfermedades neoplásicas comprenden administrar una composición de arsénico, que provoca una respuesta inmune contra las células tumorales.

25 En otro ejemplo, la presente divulgación proporciona composiciones y procedimientos para mejorar la inmunidad específica en individuos que padecen carcinoma hepatocelular para inhibir la progresión de la enfermedad neoplásica y finalmente irradiar todas las células preneoplásicas y neoplásicas. Finalmente, el presente descubrimiento proporciona composiciones de hsp y procedimientos para mejorar la inmunidad específica a las células mamarias preneoplásicas y neoplásicas en mujeres. La presente descripción también proporciona composiciones y procedimientos para inhibir la proliferación y metástasis de células cancerosas. Estas composiciones se pueden aplicar solas o en combinación entre sí o con modificadores de respuesta biológica.

6. Ejemplos de trabajo

30 Las siguientes subsecciones describen las pruebas de una composición farmacéutica que comprende sal sódica del ácido arsenioso in vivo usando los pacientes con cáncer. Los resultados demuestran que la sal sódica del ácido arsenioso administrada por vía oral es efectiva en el tratamiento de cáncer urogenital.

6.1 Procedimientos y materiales

35 Se han tratado pacientes con cáncer que padecen cáncer de próstata y/o urogenital en un estudio clínico ICH-GCP con sal sódica del ácido arsenioso por vía oral. Los pacientes padecían cáncer urogenital, principalmente cáncer de próstata y metástasis ósea, no eran susceptibles a ningún procedimiento establecido de terapia y se trataron con sal sódica de ácido arsenioso durante 7 niveles de dosificación diferentes. Se considera que la sal sódica del ácido arsenioso actúa como un veneno de telómeros, ya que puede reducir los telómeros de células cancerosas humanas, lo que lleva a anomalías cromosómicas, pero no inhibe la actividad de la telomerasa.

40 La sal sódica de ácido arsenioso se tomó diariamente durante 14 días consecutivos de acuerdo con el esquema de tratamiento dl nivel de dosis siguiente:

45	Nivel de tratamiento 1:	Una cápsula cada uno de 2,5 mg de metaarsenito de sodio (cada 24 horas) antes de desayunar
	Nivel de tratamiento 2:	Dos cápsulas cada una de 2,5 mg de sal sódica de ácido arsenioso por día 1 antes de desayunar, 1 antes de cenar
	Nivel de tratamiento 3:	Cuatro cápsulas cada una de 2,5 mg sal sódica de ácido arsenioso por día 1 antes de desayunar, 2 antes de almorzar, 1 antes de cenar
50	Nivel de tratamiento 4:	Cinco cápsulas cada una de 2,5 mg sal sódica de ácido arsenioso por día 2 antes de desayunar, 2 antes de almorzar, 1 antes de cenar

Nivel de tratamiento 5: Seis cápsulas cada una de 2,5 mg sal sódica de ácido arsenioso por día 2 antes de desayunar, 2 antes de almorzar, 2 antes de cenar

5 Se programaron visitas a los pacientes para el control del cumplimiento, toxicidad y seguridad y se llevaron a cabo de la siguiente manera:

Visita 1: se llevó a cabo entre los días -7 y el día 0 (inicio del tratamiento)

Visita 2: en el primer día de tratamiento con mata-arsenito de sodio

Visita 3: en el día 8 de tratamiento con sal sódica de ácido arsenioso

10 Visita 4: en el día 15 (aprox. 24 horas) después de la finalización de 14 días consecutivos de tratamiento con sal sódica de ácido arsenioso

Visita 5: en el día 22 (aprox. 7 días después de la finalización de 14 días consecutivos de tratamiento con sal sódica de ácido arsenioso)

Visita 6: en el día 42 (aprox. 28 días) después de la finalización de los 14 días consecutivos de tratamiento con sal sódica de ácido arsenioso

15 Se evaluaron los siguientes parámetros específicos durante este estudio: perfil de toxicidad, eficacia, parámetros de enzimas hepáticas (GOT, GPT, α -GT, AP), función renal, funciones hematológicas, evaluaciones de marcadores tumorales (CEA y PSA) y la farmacocinética de la sal sódica de ácido arsenioso.

6.2 Resultados

20 A continuación se muestra un resumen de los hallazgos clínicos para cada paciente involucrado en este estudio. Los hallazgos informados incluyen los valores de los marcadores tumorales CEA (antígeno carcinoembrionario) y PSA (antígeno prostático específico) y resultados de eficacia, toxicidad y seguridad.

Las Tablas 1 y 2 presentan el resumen de los detalles del paciente con valores de PSA y CEA:

Tabla 1 Grupos de dosis de sal sódica de ácido arsenioso 1,3 y 5:

		Dosis 1 (2,5mg)		Dosis 3 (10mg)		Dosis 5 (15mg)	
Iniciales del paciente	Edad	1	1	Visita 1	Visita 6	Visita 1	Visita 6
K.F.	75	PSA: 0,29 CEA: 1,13	PSA:0,16 CEA:1,06	PSA: 0,16 CEA: 1,06	PSA:0,18 CEA:0,99	PSA: 0,17 CEA: 0,92	PSA: 0,18 CEA: 1,08
G.R.	73	PSA: 1,61 CEA: 1,29	PSA:0,37 CEA:1,56	PSA: 0,37 CEA: 1,56	PSA:0,12 CEA:1,02	PSA: 0,11 CEA: 0,10	PSA: 0,07 CEA: 1,22
E.S.	73	PSA: 0,24 CEA: 1,40	PSA:0,11 CEA:1,28	PSA: 0,11 CEA: 1,28	PSA:0,08 CEA:1,17	PSA: 0,09 CEA: 1,12	PSA: 0,09 CEA: 1,13
J.S.	84	PSA: 0,19 CEA: 2,59	PSA:0,21 CEA:3,38	PSA: 0,21 CEA: 3,38	PSA:0,27 CEA:2,48	PSA: 0,28 CEA: 2,51	PSA: 0,24 CEA: 2,65
D.B.	65	PSA: 0,45 CEA: 3,45	PSA:<0,04 CEA:4,65	PSA:<0,04 CEA: 4,65	PSA:<0,04 CEA:4,62	PSA:<0,04 CEA: 4,68	PSA:<0,04 CEA: 5,26

Tabla 2. Grupos de dosis de sal sódica de ácido arsenioso 2 y 4:

		Dosis 2 (5mg)		Dosis 4 (12,5mg)	
Iniciales del paciente	Edad	Visita 1	Visita 6	Visita 1	Visita 6
H-W. S	59	PSA: 7,25 CEA: 1,79	PSA: 6,15 CEA: 1,89	PSA: 6,15 CEA: 1,89	PSA: 3,67 CEA: 2,64

5 Sorprendentemente, todos los pacientes toleraron la sal sódica de ácido arsenioso extremadamente bien. No se produjeron eventos adversos (AE) ni eventos adversos graves (SAE). La medicación del estudio no provocó ninguna alteración en la sensación de bienestar de ningún paciente. No hubo cambios durante el transcurso del estudio en la actividad de ECG, audiometría o exámenes neurológicos de ningún paciente. Ninguno de los pacientes se sometió a radioterapia antes del tratamiento con sal sódica del ácido arsenioso. La sal sódica del ácido arsenioso mostró un nivel
10 alto de eficacia.

6.2.1 Ejemplo 1: Paciente K.F.

Histología: Cáncer de próstata sólido, no operable, avanzado con infiltración de la pared de la mucosa rectal, 11,02,2004

Estadio: Dukes C, pT 4, Puntuación Gleason 6

15 Terapia

Debido a que el paciente padece una enfermedad cardíaca coronaria con un infarto de miocardio e implantación de stents coronarios, no se pudo realizar una prostatovesiculectomía radical y se inició una ablación androgénica total con un antagonista de LHRH (una inyección s.c de profact cada 3 meses) y un antiandrógeno oral (comprimidos de androcur en una dosis 1x1/d después de almorzar). Se realizó una resección transuretral paliativa de la próstata (TURP) para mejorar la micción en mayo de 2004.

Este paciente participó en los niveles de dosis 1, 3 y 5 del estudio de sal sódica del ácido arsenioso. Los resultados para este paciente indican un cambio clínicamente significativo en los niveles de PSA para los 3 niveles de dosis del fármaco. El nivel de dosis uno (2,5 mg de sal sódica del ácido arsenioso) indicó una disminución significativa en PSA de 0,29 ng/ml a 0,16 ng/ml. Esta disminución corresponde a una reducción en la actividad tumoral de un 44,83%. El nivel de dosis tres (10 mg de sal sódica del ácido arsenioso) indicó un aumento de PSA de 25 a 0,16 hasta 0,18 ng/ml. El nivel de dosis cinco (12,5 mg de sal sódica del ácido arsenioso) indicó un aumento, esta vez de 0,17 hasta 0,18 ng/ml. Ninguno de los niveles de dosis 3 ó 5 mostró cambios significativos en la actividad tumoral.

El nivel de dosis uno mostró a una disminución en el tamaño del tumor de 20 x 35 mm a 20 x 34 mm. El nivel de dosis tres también mostró una disminución de 20 x 35 a 20 x 34 mm, mientras que el nivel de dosis cinco no mostró ningún cambio en el tamaño de 20 x 34 mm.

Los parámetros secundarios (parámetros de seguridad) no mostraron resultados clínicamente significativos en ninguno de los niveles de dosis. Se observó un incremento reversible en las transaminasas hepáticas sGPT y sGOT durante la ingesta de sal sódica del ácido arsenioso en el grupo de dosis III y V (visita 3 y 4). En la visita 5 las transaminasas casi retornaron a los valores normales. Este incremento parece estar relacionado con la administración del fármaco de investigación, sal sódica del ácido arsenioso.

La evaluación/opinión de la respuesta clínica/progresión para el nivel de dosis uno fue el de una respuesta parcial. Para ambos niveles de dosis tres y cinco, la enfermedad mostró estabilidad.

6.2.2 Ejemplo 2 : Paciente G.R.

Histología: Cáncer de próstata sólido, no operable, avanzado, con crecimiento tumoral extraglandular

Estadio: Dukes C, pT 4, Puntuación Gleason 4

Terapia

Además de padecer un carcinoma de próstata, este paciente también padecía carcinoma de células renales (ya curado por nefrectomía radical) y un cáncer de vejiga superficial (sin recurrencia tumoral). Se incluyó al paciente en el estudio debido al aumento continuado de los niveles de PSA después de una ablación androgénica completa con un antagonista de LHRH (una inyección s.c profact cada 3 meses) y un antiandrógeno oral (comprimidos de casodex dosis 1x1/d después de almorzar).

Este paciente participó en los niveles de dosis 1, 3 y 5 del estudio de sal sódica del ácido arsenioso. Los resultados para este paciente indican un cambio clínicamente significativo en los niveles de PSA para los 3 niveles de dosis de sal sódica del ácido arsenioso. El nivel de dosis uno indicó una disminución significativa en PSA de 1,61 ng/ml a 0,37 ng/ml. Esta disminución corresponde a una reducción en la actividad tumoral de un 77,1%. Los niveles de dosis tres y cinco indican una disminución de PSA de 0,37 a 0,12 ng/ml y de 0,11 a 0,07 ng/ml, respectivamente. El nivel de dosis tres mostró a reducción en la actividad tumoral de otro 67,56%, mientras que el nivel de dosis cinco no mostró ningún cambio significativo.

El nivel de dosis uno mostró una disminución en el tamaño del tumor de 12,5x65 mm a 0,8x30 mm. El nivel de dosis tres también mostró una disminución en el tumor de próstata de 60x25 a 50x25 mm, mientras que el nivel de dosis cinco no mostró cambios en el tamaño.

Los parámetros secundarios (parámetros de seguridad) no mostraron resultados clínicamente significativos en ninguno de los niveles de dosis. Se habían detectado niveles elevados de triglicéridos y colesterol previos al estudio que no cambiaron durante el transcurso del estudio. Los niveles de glucosa aparecieron siempre elevados, lo que se podría explicar por motivos alimentarios, ya que las muestras de sangre siempre se tomaban por la mañana después de un desayuno opulento.

La evaluación/opinión de la respuesta clínica/progresión para los tres niveles de dosis fue la de una respuesta parcial.

6.2.3 Ejemplo 3: Paciente E.S.

Histología: Cáncer de próstata resistente a andrógenos, sólido, no operable, avanzado, con crecimiento tumoral extracapsular

Estadio: Dukes C, pT 4, Puntuación Gleason 4

Terapia

Además de padecer de un carcinoma de próstata, este paciente también padece cáncer rectal. Se incluyó a este paciente debido a su situación avanzada y o operable. Se ha realizado una ablación androgénica con un antagonista de LHRH (una inyección s.c de profact cada 3 meses).

- 5 Este paciente participó en los niveles de dosis 1, 3 y 5 del estudio de sal sódica del ácido arsenioso. Los resultados para este paciente indican un cambio clínicamente significativo en los niveles de PSA para los 3 niveles de dosis de fármaco. Los niveles de dosis uno y tres indican a disminución de PSA de 0,24 a 0,11 ng/ml y de 0,11 a 0,08 ng/ml, respectivamente. El nivel de dosis cinco no mostró cambio de 0,09 ng/ml. El nivel de dosis uno mostró una reducción en la actividad tumoral de 54,12% y el nivel tres, un 67,56% más. El nivel de dosis cinco no mostró ningún cambio significativo.

10 El nivel de dosis uno mostró a una disminución en el tamaño del tumor de 30 x 35 mm a 30 x 30 mm. Los niveles de dosis tres y cinco no mostraron cambios en el tamaño.

Los parámetros secundarios (parámetros de seguridad) no mostraron resultados clínicamente significativos en ninguno de los niveles de dosis. Se detectó un ligero incremento reversible en sGPT.

- 15 La evaluación/opinión de la respuesta clínica/progresión para los niveles de dosis uno y tres fue el de una respuesta parcial. El nivel de dosis cinco mostró estabilidad de la enfermedad.

6.2.4 Ejemplo 4: Paciente J.S.

Histología: Cáncer de próstata sólido, resistente a andrógenos, no operable, avanzado, con crecimiento tumoral extraglandular

- 20 **Estadio:** Dukes C, pT 4, Puntuación Gleason 8

Terapia

Se incluyó al paciente en el estudio debido al aumento continuado de niveles de PSA después de orquiectomía subcapsular para ablación androgénica.

- 25 Este paciente participó en los niveles de dosis 1, 3 y 5 del estudio de sal sódica del ácido arsenioso. Los resultados para este paciente indican un cambio clínicamente significativo en los niveles de PSA para los 3 niveles de dosis de fármaco. El nivel de dosis uno indicó un incremento en PSA de 0,19 ng/ml a 0,21 ng/ml. Los niveles de dosis tres y cinco indican un incremento de PSA de 0,21 mg/ml a 0,27 ng/ml y una disminución de 0,27 hasta 0,24 ng/ml, respectivamente. Los niveles de dosis uno y tres mostraron un incremento en la progresión tumoral, mientras que el nivel de dosis cinco no mostró ningún cambio significativo.

- 30 El nivel de dosis uno mostró a un incremento en el tamaño del tumor de 30 x 30 mm hasta 35 x 35 mm. Los niveles de dosis tres y cinco no mostraron ningún cambio de 30 x 35 mm.

Los parámetros secundarios (parámetros de seguridad) no mostraron resultados clínicamente significativos en ninguno de los niveles de dosis. Una elevación existente previa al estudio de sGGT y trombocitosis permaneció sin cambios durante el transcurso del estudio.

- 35 La evaluación/opinión de la respuesta clínica/progresión para los niveles de dosis uno y tres fue el de progresión de la enfermedad. El nivel de dosis cinco mostró una respuesta parcial a la sal sódica del ácido arsenioso.

6.2.5 Ejemplo 5: Paciente D.B.

Histología: Recurrencia local de un cáncer de próstata sólido después de prostatectomía radical (estadio pT2C, 5 Gleason 6) con infiltración en el cuello de la vejiga, no operable.

- 40 **Estadio:** Dukes C, pT 4, Puntuación Gleason 6

Terapia

Se incluyó a este paciente en el estudio debido al aumento continuado de los niveles de PSA después de una prostatectomía radical y ablación androgénica completa con un antagonista de LHRH (una inyección s.c de profact cada 3 meses) y un antiandrógeno oral (comprimidos de casodex en dosis 1x1/d después de almorzar).

- 45 Este paciente participó en los niveles de dosis 1, 3 y 5 del estudio de sal sódica del ácido arsenioso. Los resultados para este paciente indican un cambio clínicamente significativo en los niveles de PSA para el nivel de dosis de fármaco uno. El nivel de dosis uno indicó una disminución significativa en PSA de 0,45 ng/ml a 0,04 ng/ml. Esta disminución

corresponde a una reducción en la actividad tumoral de 91,11%. Los niveles de dosis tres y cinco no mostraron cambios de 0,04 ng/ml.

No se pudo obtener la medición de las lesiones tumorales por ningún medio de medición estándar.

5 Los parámetros secundarios (parámetros de seguridad) no mostraron resultados clínicamente significativos en ninguno de los niveles de dosis. Se observó un incremento reversible de transaminasas hepáticas sGOT, sGPT y sGGT.

La evaluación/opinión de la respuesta clínica/progresión para el nivel de dosis uno fue el de una respuesta parcial. Para los niveles de dosis tres y cinco, la enfermedad mostró una respuesta completa a la sal sódica del ácido arsenioso.

6.2.6 Ejemplo 6: Paciente H-W.S.

10 **Histología:** Cáncer de próstata sólido, no operable, avanzado con un crecimiento tumoral extraglandular en el cuello vesical y la pared pélvica y a una diseminación de metástasis óseas.

Estadio: Dukes C, pT 4, Puntuación Gleason 9 M2

Terapia

15 Se incluyó al paciente en el estudio debido al estado avanzado del cáncer de próstata detectado con múltiples metástasis óseas que invadían todo el esqueleto. Se realizó una ablación androgénica completa con un antagonista de LHRH (una inyección s.c de profact cada 3 meses) y un antiandrógeno oral (comprimidos de casodex en una dosis 1x1/d después de almorzar).

20 Este paciente participó en los niveles de dosis 2 y 4 del estudio de sal sódica del ácido arsenioso. Los resultados para este paciente indican un cambio clínicamente significativo en los niveles de PSA para ambos niveles de dosis de fármaco. El nivel de dosis dos indicó una disminución en PSA de 725 ng/ml a 6,15 ng/ml con una disminución de la actividad tumoral de 99,15%, mientras que el nivel de dosis cuatro indicó una disminución de PSA de 6,15 ng/ml a 3,67 ng/ml con una reducción de actividad tumoral adicional de 40,32%. El nivel de dosis dos mostró una disminución en el tamaño del tumor de 65 x 40 mm a 15 x 30 mm mientras que el nivel de dosis cuatro no mostró ningún cambio en el tamaño de 15 x 40 mm.

25 Los parámetros secundarios (parámetros de seguridad) no mostraron resultados clínicamente significativos en ninguno de los niveles de dosis. La calidad de vida de los pacientes mejoró fuertemente mediante la sal sódica del ácido arsenioso. Una elevación de sGGT antes del estudio debida al consumo de alcohol empeoró durante el transcurso del estudio. La concentración de hemoglobina aumento de 10,0 hasta 11,1 g/l, mientras que el PSA disminuyó de 725 hasta 3,67 ng/ml.

30 La evaluación/opinión de la respuesta clínica/progresión para ambos niveles de dosis fue el de una respuesta parcial a la sal sódica del ácido arsenioso.

6.3 Conclusión

35 En general, los pacientes que participaron en los niveles de dosis 1, 3 y 5 mostraron, en su mayor parte, una reducción en sus niveles de PSA y de tamaño del tumor. La mayoría de los pacientes mostraron al menos una respuesta parcial a la sal sódica del ácido arsenioso, con un paciente que muestra un estado de enfermedad estable. El paciente en los niveles de dosis 2 y 4, H-W.S., mostró una respuesta muy clara al tratamiento con sal sódica del ácido arsenioso, los niveles de de PSA disminuyen drásticamente (reducción de 99,15% en la actividad tumoral) así como una disminución considerable en el tamaño del tumor. Los parámetros de seguridad (laboratorio) no mostraron resultados clínicamente significativos. La sal sódica del ácido arsenioso fue sorprendentemente muy bien tolerada sin que se produjeran EA ni SAE. En general, la sal sódica del ácido arsenioso por vía oral, incluso a dosis bajas y durante periodos de tratamiento

40 relativamente cortos, mostró una respuesta sorprendentemente muy positiva para el tratamiento de cáncer de próstata y/o urogenital y metástasis ósea.

45 La descripción proporciona además una composición farmacéutica destinada al tratamiento de enfermedades urogenitales y metástasis óseas en un ser humano, caracterizada porque la composición farmacéutica contiene una cantidad efectiva de sal de metal alcalino o alcalinotérreo de ácido arsenioso y/o un adyuvante farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente, la composición farmacéutica se caracteriza porque la sal de metal alcalino de ácido arsenioso es metaarsenito de sodio (ASO₂Na) o metaarsenito de potasio (ASO₂K).

50 Opcionalmente, la composición farmacéutica se caracteriza porque la cantidad efectiva de sal de metal alcalino o alcalinotérreo de ácido arsenioso es 0,0001-1500 mg/kg, preferentemente 1-1000 mg/kg, más preferentemente 1-150 mg/kg, y con máxima preferencia 50 -100 mg/kg de peso corporal/día. Opcionalmente, la composición farmacéutica se caracteriza porque la composición farmacéutica se presenta en forma de administración oral.

Opcionalmente, la composición farmacéutica se caracteriza porque la forma de administración oral es un comprimido,

cápsula, polvo y/o solución con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente, la composición farmacéutica se caracteriza porque la enfermedad urogenital comprende cáncer de próstata, vejiga, riñón y testículo.

5 La divulgación proporciona además un procedimiento para tratar el cáncer urogenital metastásico en un ser humano, en el que los cánceres urogenitales están compuestos por cánceres de próstata, vejiga, riñón y testículos (entre otros), caracterizados por administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica descrita en los seis párrafos anteriores al ser humano afectado.

10 La divulgación proporciona además un procedimiento para tratar melanoma, cáncer de mama, colon, ovario, riñón, sistema nervioso central o pulmón en seres humanos, caracterizado por administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de los mismos seis párrafos anteriores al ser humano afectado.

La divulgación proporciona además un procedimiento para tratar tumores sólidos en un ser humano, caracterizado por administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de los mismos seis párrafos anteriores al ser humano afectado.

15 La divulgación proporciona además un procedimiento para tratar tumores sólidos metastásicos en un ser humano, caracterizado por administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de los mismos seis párrafos anteriores al ser humano afectado. Opcionalmente, el tumor es un tumor del tejido epitelial, tejido linfoide, tejido conectivo, hueso o sistema nervioso central. Como una opción adicional: el tumor es un carcinoma de células escamosas del esófago, adenocarcinoma del esófago, carcinoma colorrectal o carcinoma gástrico; el tumor del tejido epitelial es un tumor de glándulas epiteliales, conductos epiteliales, hígado, tracto biliar, tracto gastrointestinal, tracto respiratorio o tracto urogenital; el tumor de los tejidos linfoides es el linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma folicular, linfoma difuso, linfoma linfoblástico, linfoma de células grandes o linfoma de células pequeñas; y el tumor del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en neuroblastoma, retinoblastoma, glioblastoma u oligodendroglioma. Al menos en los casos en que el tumor es un tumor del tejido epitelial, tejido linfoide, tejido conectivo, hueso o sistema nervioso central, opcionalmente la administración se realiza por vía parenteral, tópica, dérmica, directamente en el tumor o mediante un dispositivo de implantación.

20 25 La divulgación proporciona además un procedimiento para tratar enfermedades neoplásicas en seres humanos caracterizado por administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de los mismos seis párrafos anteriores o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con una cantidad efectiva de al menos otro agente terapéutico, al ser humano afectado. Opcionalmente, el otro agente terapéutico es un agente quimioterapéutico o radioterapéutico.

30 35 La divulgación proporciona además un procedimiento para tratar trastornos hematopoyéticos en mamíferos que implica administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal sódica de ácido arsenioso en combinación con uno o más compuestos de arsénico a dicho ser humano afectado, en el que el trastorno hematopoyético se selecciona del grupo que consiste en leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, metaplasia mieloide, síndrome displásico mieloide, mieloma múltiple y plasmacitoma.

REIVINDICACIONES

1. Metaarsenito de sodio para usar en el tratamiento de mieloma múltiple.
2. Metaarsenito de sodio para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho tratamiento es de un ser humano.
- 5 3. Metaarsenito de sodio para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho metaarsenito de sodio se formula para la administración oral, nasal o inyectable.
4. Metaarsenito de sodio para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tratamiento es un tratamiento de combinación.

10