

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 899 226**

51 Int. Cl.:

A61K 9/19 (2006.01)
A61K 33/36 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.02.2016** **PCT/US2016/015917**
87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016** **WO16123603**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2016** **E 16744263 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.09.2021** **EP 3250214**

54 Título: **Composiciones liofilizadas en superficie específica elevada que comprende el arsénico destinadas a una administración oral en pacientes**

30 Prioridad:

01.02.2015 US 201562110574 P
03.04.2015 US 201562142709 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2022

73 Titular/es:

SYROS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
35 CambridgePark Drive, 4th Floor
Cambridge, MA 02140, US

72 Inventor/es:

VADDI, KRISHNA y
KURUMADDALI, KUMAR

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 899 226 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

Composiciones liofilizadas en superficie específica elevada que comprende el arsénico destinadas a una administración oral en pacientes

CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente invención se refiere al tratamiento de enfermedades malignas tales como tumores o cánceres mediante la administración de composiciones liofilizadas que comprende arsénico a un sujeto. Las neoplasias incluyen diversas neoplasias hematológicas, tales como leucemia mieloide aguda (AML) que incluye leucemia promielocítica aguda (APL), síndrome mielodisplásico (SMD), mieloma múltiple (MM) y linfomas; y tumores sólidos que incluyen glioblastoma multiforme y cáncer de mama.

[0002] El tratamiento convencional con arsénico se ha mostrado muy prometedor en el tratamiento de varios cánceres, pero requiere una administración intravenosa (IV) diaria. Por el contrario, la formulación oral de la presente invención proporciona una biodisponibilidad sistémica comparable a la de la administración intravenosa (IV) de trióxido de arsénico que se practica actualmente. También exhibe una vida útil de más de tres (3) meses y proporciona un método de administración de trióxido de arsénico mucho más conveniente, menos riesgoso y menos costoso que el proporcionado por los métodos de administración intravenosa. La presente invención también se refiere a un método para preparar la composición liofilizada que comprende arsénico, un método para preparar la formulación oral de la presente invención, un método para administrar oralmente la formulación a un sujeto y un método para tratar a un sujeto con neoplasias malignas, por ejemplo, neoplasias malignas hematológicas, utilizando la formulación oral.

ANTECEDENTES

Neoplasias hematológicas

[0003] Tumores malignos hematológicos son cánceres de los sistemas de formación de sangre del cuerpo y los sistemas inmunes. Las neoplasias hematológicas incluyen, por ejemplo, leucemia, linfoma (tanto enfermedad de Hodgkin como linfoma no Hodgkin) y mieloma. El crecimiento celular anormal interfiere con la producción de células sanguíneas sanas por parte del cuerpo, lo que hace que el cuerpo no pueda protegerse contra las infecciones.

[0004] Los nuevos casos de neoplasias hematológicas representan aproximadamente el 9 por ciento de los casos de cáncer diagnosticados en los Estados Unidos, y aproximadamente 59.200 personas mueren a causa de las enfermedades cada año. Muchas de estas enfermedades ocurren en niños.

Leucemia

[0005] La leucemia es un cáncer de la médula ósea y la sangre. Se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células sanguíneas. Cada año se informan alrededor de 30.000 nuevos casos de leucemia en los Estados Unidos. La mayoría de los casos ocurren en adultos mayores, aunque la leucemia es el tipo más común de cáncer infantil.

[0006] La leucemia es aguda o crónica. En la leucemia aguda, las células sanguíneas anormales son blastos que permanecen muy inmaduros y no pueden realizar sus funciones normales. El número de blastos aumenta rápidamente y la enfermedad empeora rápidamente. En la leucemia crónica, están presentes algunas células blásticas, pero en general, estas células son más maduras y pueden realizar algunas de sus funciones normales. Además, el número de blastos aumenta con menos rapidez que en la leucemia aguda. Como resultado, la leucemia crónica empeora gradualmente.

[0007] La leucemia puede surgir en cualquiera de los dos tipos principales de glóbulos blancos: células linfoides (leucemia linfocítica) o células mieloides (leucemia mieloide o mielógena). Los tipos comunes de leucemia incluyen leucemia linfocítica aguda (LLA); leucemia mieloide aguda (LMA) (a veces llamada leucemia no linfocítica aguda (LNLA)) como leucemias mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia, leucemia, leucemia neutrofilica aguda y síndrome mielodisplásico (SMD); leucemia linfocítica crónica (LLC); leucemia mieloide (granulocítica) crónica (LMC); leucemia mielomonocítica crónica (LMMC); leucemia de células pilosas; y policitemia vera y neoplasias mieloproliferativas que incluyen mielofibrosis, policitemia vera y trombocitemia esencial.

Linfoma

[0008] Existen dos tipos principales de la enfermedad de linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. La enfermedad de Hodgkin, también conocida como linfoma de Hodgkin, es una forma especial de linfoma en la que se produce una célula particular conocida como célula de Reed Sternberg (RS). Por lo general, esta célula no se encuentra en otros linfomas.

[0009] La causa de la enfermedad de Hodgkin es desconocida. La enfermedad de Hodgkin, como otros cánceres, no es infecciosa y no se puede transmitir a otras personas. No se hereda. El primer síntoma de la enfermedad de Hodgkin

suele ser una hinchazón indolora en el cuello, las axilas o la ingle. Otros síntomas pueden incluir sudores nocturnos o fiebre inexplicable, pérdida de peso y cansancio, tos o dificultad para respirar y picazón persistente en todo el cuerpo.

[0010] Hay alrededor de 20 diferentes tipos de linfoma no Hodgkin. Los linfomas no Hodgkin se clasifican según su apariencia bajo el microscopio y el tipo de célula (célula B o célula T). Los factores de riesgo incluyen la vejez, las mujeres, el sistema inmunológico debilitado, el virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1) y la infección por el virus de Epstein-Barr, y la exposición a productos químicos como pesticidas, solventes y fertilizantes.

Mieloma

[0011] El mieloma es un tumor maligno compuesto por células plasmáticas del tipo que se encuentra normalmente en la médula ósea. Las células de mieloma tienden a acumularse en la médula ósea y en la parte exterior dura de los huesos. A veces se acumulan en un solo hueso y forman una sola masa, o tumor, llamado plasmacitoma. En la mayoría de los casos, sin embargo, las células de mieloma se acumulan en muchos huesos, a menudo formando muchos tumores y causando otros problemas. Cuando esto sucede, la enfermedad se denomina mieloma múltiple como, entre otros, mieloma de células gigantes, mieloma indolente, mieloma localizado, mieloma múltiple, mieloma de células plasmáticas, mieloma esclerosante, mieloma solitario, mieloma múltiple latente, mieloma no secretor, mieloma osteosclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmocitoma solitario y plasmocitoma extramedular.

Síndromes mielodisplásicos

[0012] Los síndromes mielodisplásicos son trastornos en los que la médula ósea produce células de aspecto ineficaz y anormal en uno o más tipos (glóbulos blancos, glóbulos rojos o plaquetas). La mayoría de los pacientes son hombres mayores de sesenta años. Los síndromes mielodisplásicos secundarios se observan después del uso de quimioterapia e irradiación.

[0013] Los signos y síntomas dependen de los tipos de células afectadas. Los glóbulos blancos anormales hacen que las personas sean más susceptibles a las infecciones; las plaquetas anormales hacen que las personas sean más susceptibles a los hematomas y las hemorragias espontáneas; y los glóbulos rojos anormales causan anemia y fatiga.

[0014] Mientras que la quimioterapia y la radiación son útiles en el tratamiento de neoplasias hematológicas, hay una continua necesidad de encontrar mejores modalidades de tratamiento y enfoques para manejar la enfermedad que son más eficaces y menos tóxicos, especialmente cuando los oncólogos clínicos prestan cada vez mayor atención a la calidad de vida de los pacientes con cáncer. La presente invención proporciona un enfoque alternativo para la terapia de neoplasias hematológicas y el tratamiento de la enfermedad mediante el uso de una composición oral que comprende trióxido de arsénico.

Arsénico

[0015] El arsénico se ha utilizado con fines medicinales durante más de 2.000 años. En el siglo XVIII, se desarrolló una solución de trióxido de arsénico (fórmula empírica As_2O_3) en bicarbonato de potasio al 1% p/v (solución de Fowler) para tratar una variedad de enfermedades infecciosas y malignas. Su eficacia en la supresión de glóbulos blancos se describió por primera vez en 1878 (Kwong Y.L. et al. Delicious poison: arsenic trioxide for the treatment of leukemia, Blood 1997; 89: 3487-8). Por lo tanto, el trióxido de arsénico se usó para tratar la leucemia mielógena crónica, hasta que medicamentos citotóxicos más potentes lo reemplazaron en la década de 1940. Sin embargo, hubo un resurgimiento del interés en dicha terapia, cuando se descubrió que el trióxido de arsénico induce la apoptosis y la diferenciación en las células de la leucemia promielocítica aguda (LPA) (Chen GQ et al. Use of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): I. As_2O_3 exerts dose-dependent dual effect on APL cells in vitro and in vivo, Blood 1997;89:3345-53; Soignet S. L. et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol. 2001;19:3852-60). Desde entonces se han verificado las implicaciones clínicas de estas observaciones in vitro, ya que el trióxido de arsénico induce remisiones en más del 90% de estos pacientes (Shen ZX et al. Use of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients, Blood 1997;89:3354-60; Soignet S. L. et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide, N Engl J Med 1998;339:1341-8; Niu C. et al., Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients, Blood 1999;94:3315-24).

[0016] Un ciclo típico de trióxido de arsénico implica la administración intravenosa (IV) diaria durante 4 a 8 semanas y los inconvenientes, riesgos y gastos concomitantes de mantener un acceso vascular adecuado y una hospitalización prolongada. Actualmente, no existe ningún trióxido de arsénico oral aprobado por la FDA para uso clínico. La solución de Fowler ya no se detalla en las farmacopeas modernas ni se enumera en los formularios (1941, Arsenum. Martindale, The Extra Pharmacopoeia 22: 209-15; British Pharmacopoeia. Londres: Her Majesty's Stationery Office, 1988; Apéndice 1A, p A12). Por lo tanto, una formulación que comprenda arsénico que se pueda administrar por vía oral podría ofrecer distintas ventajas.

[0017] Los inventores de la presente invención han llegado a una nueva formulación que comprende una composición que comprende arsénico liofilizado que puede ser administrado por vía oral. Los inventores han desarrollado un método para preparar tal nueva formulación que comprende una composición liofilizada que comprende arsénico. El polvo liofilizado que comprende arsénico es susceptible de administración oral en pacientes, por ejemplo, a través de cápsulas y tabletas.

[0018] El polvo de As_2O_3 es escasamente y extremadamente lentamente soluble en agua fría; incluso en agua hirviendo, solo es soluble en una proporción de 1:15 (tríóxido de arsénico, en: Budavari S O'Neil M J (Eds), The Merck Index. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. NJ: Merck & Co., Inc. 11th Ed., Rahway, NJ, EE.UU.. 1989. Monograph 832, p 127). Como resultado, y debido a otros problemas descritos anteriormente, no se ha formulado como una composición disponible por vía oral.

RESUMEN

[0019] La presente invención aborda esta cuestión de la insolubilidad y la falta de biodisponibilidad de As_2O_3 y proporciona una composición liofilizada que comprende arsénico que hace que sea biodisponible. El arsénico se introduce como polvo de As_2O_3 , que luego se solubiliza y liofiliza como se describe más adelante. Más específicamente, esta invención se refiere a una composición liofilizada que comprende arsénico, en la que el arsénico está presente como una o más sales de arsénico, y/o un solvato del mismo, y/o As_2O_3 , y/o uno o más compuestos de arsénico.

[0020] Por lo tanto, como se describe en el presente documento, por "composición liofilizada que comprende arsénico" (ACCV) se entiende una composición que comprende arsénico como una o más de sus sales, y/o un solvato de las mismas, y/o tríóxido de arsénico y/o cualquier otro compuesto que comprende arsénico, habiendo resultado dicha composición de aplicar las etapas del método de la presente invención como se especifica en las reivindicaciones adjuntas. La composición liofilizada que comprende arsénico, alternativamente, puede tratarse aquí como tríóxido de arsénico liofilizado o As_2O_3 liofilizado (LAT).

[0021] Dicho de otro modo, la composición liofilizada independiente que comprende el arsénico es un aspecto de la presente invención. En un aspecto, esta invención también se refiere al método de elaboración del LCCA. En otro aspecto, esta invención también se refiere a una formulación oral que comprende el LCCA. En otro aspecto más, esta invención se refiere al método para preparar tal formulación oral. Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica en una forma de dosificación sólida adecuada para administración oral, comprendiendo la composición una composición liofilizada que comprende arsénico. Esta invención se refiere además a una composición farmacéutica en una forma de dosificación sólida adecuada para administración oral, comprendiendo la composición el LCCA, al menos un agente de carga y al menos un lubricante. En un aspecto, esta invención también se refiere a un kit que comprende la composición farmacéutica que comprende el LCCA. En otro aspecto más, esta invención se refiere a un método para tratar neoplasias malignas, tales como neoplasias hematológicas, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende el LCCA.

Formas de realización-métodos de preparación de composiciones liofilizadas que comprenden arsénico

[0022] Esta invención se refiere a un método para preparar la composición liofilizada que comprende arsénico (LCCA), como se especifica en la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento: (A) solubilizar As_2O_3 de polvo en un medio acuoso medio para formar una solución de As_2O_3 ; y (B) liofilizar dicha solución de As_2O_3 . En una forma de realización, dicho polvo solubilizante de As_2O_3 en un medio acuoso comprende: (I) añadir un agente alcalinizante al polvo de As_2O_3 en un recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, para obtener un pH de aproximadamente 12 o superior; (II) añadir un ácido a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, para ajustar el pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8; (III) agregar un tensioactivo a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, y (IV) opcionalmente, agregar agua a dicho recipiente para generar una solución de As_2O_3 con o sin agitación. En otra forma de realización, para los métodos descritos hasta ahora en esta sección, dicho agente alcalinizante comprende hidróxido de sodio (NaOH), carbonato de sodio (Na_2CO_3) o una mezcla de los mismos. De acuerdo con la invención, la cantidad de dicho agente alcalinizante añadida en los métodos descritos anteriormente es de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 100% de la cantidad de polvo de As_2O_3 .

[0023] En una forma de realización de la invención, para los métodos descritos anteriormente en esta sección, dicho ácido comprende clorhídrico (HCl). En otra forma de realización, dicho HCl es aproximadamente 6M HCl. En una forma de realización adicional, dicho ácido se añade a dicho recipiente para ajustar el pH a aproximadamente 7,2. En otra forma de realización más, para los métodos descritos hasta ahora en esta sección, dicho tensioactivo comprende al menos uno de entre laurilsulfato de sodio; Tween 80®; betaciclodextrina; poloxámero; succinato de tocoferil polietilenglicol (TPGS). De acuerdo con la invención, dicho tensioactivo se añade a aproximadamente un 0,5% v/v a aproximadamente un 4,0% v/v, pero no excede de aproximadamente el 50% de concentración de As_2O_3 .

[0024] En aún otra forma de realización de la presente invención, para los métodos descritos anteriormente en esta

sección, dicha etapa de liofilización comprende: (a) congelación de dicha solución As_2O_3 para generar un producto congelado de As_2O_3 ; y (B) secar dicho producto de As_2O_3 para generar dicha composición liofilizada que comprende arsénico. En otra forma de realización, para los métodos descritos hasta ahora, dicha etapa de congelación comprende congelar dicha solución de As_2O_3 a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -50°C a aproximadamente 0°C . En otra forma de realización, dicha solución de As_2O_3 se congela a aproximadamente -40°C durante al menos aproximadamente 6 horas. En otra forma de realización más, dicho secado comprende al menos una de las siguientes tres condiciones: (I) secar dicho producto de As_2O_3 a al menos una temperatura en el intervalo de aproximadamente -40°C a aproximadamente 50°C , para el tiempo en el intervalo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 500 minutos; (II) secar dicha congelado As_2O_3 aumentando progresivamente la temperatura desde al menos una primera temperatura en el intervalo de aproximadamente -40°C a aproximadamente 50°C a al menos una segunda temperatura en el intervalo de aproximadamente -40°C a aproximadamente 50°C , durante el tiempo en el intervalo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 500 min, en el que dicha al menos una segunda temperatura es más alta que dicha al menos una primera temperatura; y (III) la aplicación de vacío a dicho producto congelado de As_2O_3 en el intervalo de aproximadamente 300 militorrs a aproximadamente 1.000 militorrs, para el tiempo en el intervalo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 500 min.

[0025] En una forma de realización de la invención, para los métodos descritos hasta ahora en esta sección, dicha etapa de secado comprende calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a -20°C y 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto As_2O_3 del paso anterior a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; y calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante el tiempo en el intervalo de aproximadamente 180 minutos a 300 minutos. En otra forma de realización más, dicha etapa de secado comprende calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a aproximadamente -20°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente -20°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 300 minutos y mantenerlo a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos y mantenerlo a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; y calentar dicho producto As_2O_3 del paso anterior a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante el tiempo en el rango de aproximadamente 180 minutos a 300 minutos.

Realizaciones-Composiciones liofilizadas que comprenden arsénico

[0026] Esta invención se refiere a una composición que comprende una composición liofilizada que comprende arsénico (LCCA). En una forma de realización, dicha composición comprende además al menos un agente de carga y al menos un lubricante. En otra forma de realización, dicha composición se prepara mediante un método que comprende: (A) solubilizar polvo de As_2O_3 en un medio acuoso para formar una solución de As_2O_3 ; (B) liofilizar dicha solución de As_2O_3 para generar una liopremezcla; (C) tamizar dicha liopremezcla para generar polvo de As_2O_3 liofilizado; (D) opcionalmente, añadir al menos un agente de carga a dicho polvo de As_2O_3 liofilizado; (E) opcionalmente, añadir uno o más lubricantes a dicho polvo liofilizado de As_2O_3 para generar dicha formulación oral de As_2O_3 .

[0027] En una forma de realización de la invención, para las composiciones descritas anteriormente, dicho solubilizante As_2O_3 de polvo en un medio acuoso comprende: (i) añadir un agente alcalinizante al polvo As_2O_3 en un recipiente, con o sin agitando y con o sin adición de agua, para obtener un pH de aproximadamente 12 o superior; (II) añadir un ácido a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, para ajustar el pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8; (III) agregar un tensioactivo a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, y (IV) opcionalmente, agregar agua a dicho recipiente para generar una solución de As_2O_3 con o sin agitación. En otra forma de realización, para las composiciones descritas hasta ahora, dicho agente alcalinizante comprende hidróxido de sodio (NaOH), carbonato de sodio (Na_2CO_3) o una mezcla de los mismos. En otra forma de realización más, la cantidad de dicho agente alcalinizante añadida en las composiciones descritas anteriormente es de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 100% de la cantidad de polvo de As_2O_3 .

[0028] En una forma de realización de la invención, para las composiciones descritas anteriormente, dicho ácido comprende ácido clorhídrico (HCl). En otra forma de realización, dicho HCl es aproximadamente 6M HCl . En una forma de realización adicional, dicho ácido se añade a dicho recipiente para ajustar el pH a aproximadamente 7,2. En otra forma de realización más, para las composiciones descritas hasta ahora, dicho tensioactivo comprende al menos uno de entre lauril sulfato de sodio; Tween 80®; betaciclodextrina; poloxámero; succinato de tocoferil polietilenglicol (TPGS). En otra forma de realización, dicho tensioactivo se añade a aproximadamente el 0,5% v/v a aproximadamente

el 4,0% v/v, pero no excede de aproximadamente el 50% de concentración de As_2O_3 .

[0029] En aún otra forma de realización de la presente invención, para las composiciones descritas anteriormente, dicha etapa de liofilización comprende: (a) congelación de dicha solución de As_2O_3 para generar un producto congelado de As_2O_3 ; y (B) secar dicho producto de As_2O_3 para generar dicha composición liofilizada que comprende arsénico. En otra forma de realización, para las composiciones descritas hasta ahora, dicha etapa de congelación comprende congelar dicha solución de As_2O_3 a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -50°C a aproximadamente 0°C . En otra forma de realización, dicha solución de As_2O_3 se congela a aproximadamente -40°C durante al menos aproximadamente 6 horas. En otra forma de realización más, dicho secado comprende al menos una de las siguientes tres condiciones: (I) secar dicho producto de As_2O_3 a al menos una temperatura en el intervalo de aproximadamente -40°C a aproximadamente 50°C , para el tiempo en el intervalo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 500 minutos; (II) secar dicha congelado As_2O_3 aumentando progresivamente la temperatura desde al menos una primera temperatura en el intervalo de aproximadamente -40°C a aproximadamente 50°C a al menos una segunda temperatura en el intervalo de aproximadamente -40°C a aproximadamente 50°C , durante el tiempo en el intervalo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 500 min, en el que dicha al menos una segunda temperatura es más alta que dicha al menos una primera temperatura; y (III) aplicar vacío a dicho producto de As_2O_3 congelado en el intervalo de aproximadamente 300 militorrs a aproximadamente 1000 militorrs, durante el tiempo en el intervalo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 500 min.

[0030] En una forma de realización de la invención, para las composiciones descritas hasta ahora en esta sección, dicha etapa de secado comprende calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a -20°C y 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; y calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante el tiempo en el intervalo de aproximadamente 180 minutos a 300 minutos. En otra forma de realización más, dicha etapa de secado comprende calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calentar dicho producto As_2O_3 del paso anterior a aproximadamente -20°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente -20°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 300 minutos y mantenerlo a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos y mantenerlo a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; y calentar dicho producto As_2O_3 del paso anterior a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante el tiempo en el rango de aproximadamente 180 minutos a 300 minutos.

[0031] En otra forma de realización de la presente invención, para las composiciones descritas anteriormente en esta sección, dicho agente de carga comprende manitol; y/o en el que dichos uno o más lubricantes comprenden talco y/o estearato de magnesio. En otra forma de realización, dicha composición es una composición sólida oral de liberación controlada. En una forma de realización, las composiciones descritas previamente en esta sección se encapsulan en una cápsula.

Realizaciones-métodos para preparar la formulación farmacéutica oral que comprende LCCA

[0032] Esta invención se refiere a un método para preparar una formulación farmacéutica oral que comprende una composición liofilizada que comprende arsénico o trióxido de arsénico liofilizado (As_2O_3), comprendiendo dicho método: (A) polvo solubilizante de As_2O_3 en un medio acuoso para formar una solución de As_2O_3 ; (B) liofilizar dicha solución de As_2O_3 para generar una liopremezcla; (C) tamizar dicha liopremezcla para generar polvo liofilizado de As_2O_3 ; (D) opcionalmente, añadir al menos un agente de carga a dicho polvo de As_2O_3 liofilizado; (E) opcionalmente, añadir uno o más lubricantes a dicho polvo liofilizado de As_2O_3 para generar dicha formulación oral de As_2O_3 .

[0033] Esta invención también se refiere al método descrito anteriormente, dicha solubilización As_2O_3 de polvo en un medio acuoso comprende: (i) añadir un agente alcalinizante al polvo As_2O_3 en un recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, para obtener un pH de aproximadamente 12 o superior; (II) añadir un ácido a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, para ajustar el pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8; (III) agregar un tensioactivo a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, y (IV) opcionalmente, agregar agua a dicho recipiente para generar una solución de As_2O_3 con o sin agitación. En otra forma de realización, para los métodos descritos hasta ahora en esta sección, dicho agente alcalinizante comprende hidróxido de sodio (NaOH), carbonato de sodio (Na_2CO_3) o una mezcla de los mismos. En otra forma de realización más, la cantidad de dicho agente alcalinizante añadida en los métodos descritos anteriormente es de aproximadamente un 10% a

aproximadamente un 100% de la cantidad de polvo de As_2O_3 .

[0034] En una forma de realización de la invención, para los métodos descritos anteriormente en esta sección, dicho ácido comprende ácido clorhídrico (HCl). En otra forma de realización, dicho HCl es aproximadamente 6M HCl. En una forma de realización adicional, dicho ácido se añade a dicho recipiente para ajustar el pH a aproximadamente 7,2. En otra forma de realización más, para los métodos descritos hasta ahora en esta sección, dicho tensioactivo comprende al menos uno de entre laurilsulfato de sodio; Tween 80®; betaciclodextrina; poloxámero; succinato de tocoferil polietilenglicol (TPGS). En otra forma de realización, dicho tensioactivo se añade a aproximadamente el 0,5% v/v a aproximadamente el 4,0% v/v, pero no excede de aproximadamente el 50% de concentración de As_2O_3 .

[0035] En aún otra forma de realización de la presente invención, para los métodos descritos anteriormente en esta sección, dicha etapa de liofilización comprende: (a) congelación de dicha solución de As_2O_3 para generar un producto congelado de As_2O_3 ; y (B) secar dicho producto de As_2O_3 para generar dicha composición liofilizada que comprende arsénico. En otra forma de realización, para los métodos descritos hasta ahora, dicha etapa de congelación comprende congelar dicha solución de As_2O_3 a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -50°C a aproximadamente 0°C . En otra forma de realización, dicha solución de As_2O_3 se congela a aproximadamente -40°C durante al menos aproximadamente 6 horas. En otra forma de realización más, dicho secado comprende al menos una de las siguientes tres condiciones: (I) secar dicho producto de As_2O_3 a al menos una temperatura en el intervalo de aproximadamente -40°C a aproximadamente 50°C , para el tiempo en el intervalo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 500 minutos; (II) secar dicho producto congelado de As_2O_3 aumentando progresivamente la temperatura desde al menos una primera temperatura en el intervalo de aproximadamente -40°C a aproximadamente 50°C a al menos una segunda temperatura en el intervalo de aproximadamente -40°C a aproximadamente 50°C , durante el tiempo en el intervalo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 500 min, en el que dicha al menos una segunda temperatura es más alta que dicha al menos una primera temperatura; y (III) aplicar vacío a dicho producto de As_2O_3 congelado en el intervalo de aproximadamente 300 militorrs a aproximadamente 1000 militorrs, durante el tiempo en el intervalo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 500 min.

[0036] En una forma de realización de la invención, para los métodos descritos hasta ahora en esta sección, dicha etapa de secado comprende calentar dicho producto As_2O_3 a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a -20°C y 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; y calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante el tiempo en el intervalo de aproximadamente 180 minutos a 300 minutos. En otra forma de realización más, dicha etapa de secado comprende calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 del paso anterior a aproximadamente -20°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente -20°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 300 minutos y mantenerlo a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto As_2O_3 del paso anterior a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos y manteniéndolo a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante unos 60 minutos; y calentar dicho producto As_2O_3 del paso anterior a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante el tiempo en el rango de aproximadamente 180 minutos a 300 minutos.

[0037] En otra forma de realización de la presente invención, para los métodos descritos anteriormente en esta sección, dicho agente de carga comprende manitol; y/o en el que dichos uno o más lubricantes comprenden talco y/o estearato de magnesio. En otra forma de realización, los métodos descritos anteriormente comprenden además la etapa de llenar una cápsula con dicha formulación oral.

Formas de realización-formulación farmacéutica oral que comprende LCCA

[0038] Esta invención se refiere a una composición farmacéutica en una forma de dosificación sólida adecuada para administración oral, comprendiendo dicha composición la composición liofilizada que comprende arsénico. En una forma de realización, dicha composición farmacéutica comprende además al menos un agente de carga y al menos un lubricante. En otra forma de realización más, las composiciones farmacéuticas descritas hasta ahora en esta sección se preparan mediante un método que comprende: (A) solubilizar polvo de As_2O_3 en un medio acuoso para formar una solución de As_2O_3 ; (B) liofilizar dicha solución de As_2O_3 para generar una liopremezcla; (C) tamizar dicha liopremezcla para generar polvo liofilizado de As_2O_3 ; (D) opcionalmente, añadir al menos un agente de carga a dicho polvo de As_2O_3 liofilizado; (E) opcionalmente, añadir uno o más lubricantes a dicho polvo de As_2O_3 liofilizado para generar dicha formulación oral de As_2O_3 .

[0039] En una forma de realización de la invención, para las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente en esta sección, dicho polvo solubilizante de As_2O_3 en un medio acuoso comprende: (I) añadir un agente alcalinizante al polvo de As_2O_3 en un recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, para obtener un pH de aproximadamente 12 o superior; (II) añadir un ácido a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, para ajustar el pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8; (III) agregar un tensioactivo a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, y (IV) opcionalmente, agregar agua a dicho recipiente para generar una solución de As_2O_3 con o sin agitación. En otra forma de realización, para las composiciones descritas hasta ahora, dicho agente alcalinizante comprende hidróxido de sodio (NaOH), carbonato de sodio (Na_2CO_3) o una mezcla de los mismos. En otra forma de realización más, la cantidad de dicho agente alcalinizante añadida en las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente es de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 100% de la cantidad de polvo de As_2O_3 .

[0040] En una forma de realización de la invención, para las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, dicho ácido comprende ácido clorhídrico (HCl). En otra forma de realización, dicho HCl es aproximadamente 6M HCl. En una forma de realización adicional, dicho ácido se añade a dicho recipiente para ajustar el pH a aproximadamente 7,2. En otra forma de realización más, para las composiciones farmacéuticas descritas hasta ahora, dicho tensioactivo comprende al menos uno de entre laurilsulfato de sodio; Tween 80®; betaciclodextrina; poloxámero; succinato de tocoferil polietilenglicol (TPGS). En otra forma de realización, dicho tensioactivo se añade a aproximadamente el 0,5% v/v a aproximadamente el 4,0% v/v, pero no excede de aproximadamente el 50% de concentración de As_2O_3 .

[0041] En aún otra forma de realización de la presente invención, para las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, dicha etapa de liofilización comprende: (a) congelación de dicha solución de As_2O_3 para generar un producto congelado de As_2O_3 ; y (B) secar dicho producto de As_2O_3 para generar dicha composición liofilizada que comprende arsénico. En otra forma de realización, para las composiciones descritas hasta ahora, dicha etapa de congelación comprende congelar dicha solución de As_2O_3 a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -50°C a aproximadamente 0°C. En otra forma de realización, dicha solución de As_2O_3 se congela a aproximadamente -40°C durante al menos aproximadamente 6 horas. En otra forma de realización más, dicho secado comprende al menos una de las siguientes tres condiciones: (I) secar dicho producto de As_2O_3 a al menos una temperatura en el intervalo de aproximadamente -40°C a aproximadamente 50°C, para el tiempo en el intervalo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 500 minutos; (II) secar dicho As_2O_3 congelado aumentando progresivamente la temperatura desde al menos una primera temperatura en el intervalo de aproximadamente -40°C a aproximadamente 50°C hasta al menos una segunda temperatura en el intervalo de aproximadamente -40°C a aproximadamente 50°C, durante el tiempo en el intervalo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 500 min, en el que dicha al menos una segunda temperatura es más alta que dicha al menos una primera temperatura; y (III) aplicar vacío a dicho producto de As_2O_3 congelado en el intervalo de aproximadamente 300 militorrs a aproximadamente 1000 militorrs, durante el tiempo en el intervalo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 500 min.

[0042] En una forma de realización de la invención, para las composiciones farmacéuticas descritas hasta ahora, dicha etapa de secado comprende calentar dicho producto As_2O_3 a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a -20°C y 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; y calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante el tiempo en el intervalo de aproximadamente 180 minutos a 300 minutos. En otra forma de realización más, dicha etapa de secado comprende calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 del paso anterior a aproximadamente -20°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente -20°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 de la etapa anterior a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 300 minutos y mantenerlo a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 del paso anterior a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos y mantenerlo a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante unos 60 minutos; y calentar dicho producto As_2O_3 del paso anterior a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante el tiempo en el rango de aproximadamente 180 minutos a 300 minutos.

[0043] En otra forma de realización de la presente invención, para las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente en esta sección, dicho agente de carga comprende manitol; y/o en el que dichos uno o más lubricantes comprenden talco y/o estearato de magnesio. En otra forma de realización, dicha composición farmacéutica es una composición sólida oral de liberación controlada. En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas descritas previamente en esta sección se encapsulan en una cápsula.

[0044] En otra serie de realizaciones, la presente invención también se refiere a una cápsula que comprende

aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, 10 mg, o aproximadamente 20 mg de la composición farmacéutica descrita anteriormente en esta sección. Esta invención se refiere además a un kit que comprende la composición farmacéutica descrita en esta sección e instrucciones para su uso.

5 Formas de realización-administración de la composición farmacéutica a pacientes

[0045] Esta invención se refiere a un método para administrar por vía oral a un sujeto una composición farmacéutica que comprende la composición liofilizada que comprende arsénico, que comprende las etapas de proporcionar dicha composición farmacéutica, y la administración oral de dicha composición farmacéutica a dicho sujeto. Esta invención se refiere además a un método para tratar neoplasias como un cáncer o un tumor en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende una composición liofilizada que comprende arsénico.

[0046] En aún otra forma de realización, esta invención se refiere a los métodos descritos anteriormente en esta sección en la que dicho cáncer es un tumor maligno hematológico. En otra forma de realización, dicha malignidad hematológica es al menos una de leucemia mieloide aguda; leucemia aguda no linfocítica; leucemia mieloblástica, leucemia promielocítica; leucemia mielomonocítica crónica; leucemia monocítica; eritroleucemia; leucemia neutrofílica aguda; síndrome mielodisplásico; leucemia promielocítica aguda; leucemia linfocítica crónica; leucemia mieloide crónica; leucemia de células pilosas; neoplasias mieloproliferativas; linfoma de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; mieloma; mieloma de células gigantes; mieloma indolente; mieloma localizado; mieloma múltiple; mieloma de células plasmáticas; mieloma esclerosante; mieloma solitario; mieloma múltiple latente; mieloma no secretor; mieloma osteosclerótico; leucemia de células plasmáticas; plasmocitoma solitario; y plasmocitoma extramedular.

[0047] En otra forma de realización, por los métodos descritos hasta ahora en esta sección, dicha malignidad hematológica es leucemia promielocítica aguda (LPA). En una forma de realización, dicha LPA es LPA recién diagnosticada. En otra forma de realización, dicho LPA es LPA recidivante o refractario.

[0048] En una forma de realización, en los métodos de tratamiento descritos anteriormente en esta sección, dicho neoplasma mieloproliferativo es uno de mielofibrosis policitemia vera y trombocitemia esencial.

[0049] En una forma de realización de la presente invención, para los métodos descritos en esta sección, dicha composición farmacéutica se administra diariamente. En otra forma de realización, dicha composición farmacéutica se administra en un único intervalo de dosificación de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg. En una forma de realización adicional, dicha composición farmacéutica se administra en un único intervalo de dosificación de aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0,3 mg/kg de peso corporal.

[0050] En otra forma de realización, por los métodos descritos anteriormente en esta sección, dicho paciente se trató anteriormente o actualmente está siendo tratado con quimioterapia y/o radiación. En otra forma de realización, a dicho paciente se le administra además uno o más agentes quimioterapéuticos. En una forma de realización de este método, dicho agente quimioterapéutico se administra antes, después o simultáneamente con dicha composición farmacéutica.

Formas de realización-mejora en las características físicas/químicas de la formulación en polvo

[0051] Esta invención se refiere a un método para aumentar el área superficial del polvo API original, que comprende trióxido de arsénico, de aproximadamente 2X a aproximadamente 80X que comprende las etapas de: (A) solubilizar As_2O_3 en polvo en un medio acuoso para formar una solución de As_2O_3 , que comprende las etapas de: (I) agregar un agente alcalinizante al polvo de As_2O_3 en un recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, para obtener un pH de aproximadamente 12 o superior; (II) añadir un ácido a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, para ajustar el pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8; (III) agregar un tensioactivo a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, y (IV) opcionalmente, agregar agua a dicho recipiente para generar una solución de As_2O_3 con o sin agitación; y (B) liofilizar dicha solución de As_2O_3 que comprende las etapas de: (V) congelar dicha solución de As_2O_3 para generar un producto de As_2O_3 congelado; y (VI) secar dicho producto de As_2O_3 para generar dicha composición liofilizada que comprende arsénico.

[0052] Esta invención también se refiere a un método para aumentar la solubilidad del polvo de trióxido de arsénico en agua o en alcohol en aproximadamente 2X a aproximadamente 30X, comprendiendo dicho método las etapas de: (A) solubilizar As_2O_3 de polvo en un medio acuoso para formar una solución de As_2O_3 , que comprende los pasos de: (I) añadir un agente alcalinizante al polvo de As_2O_3 en un recipiente, con o sin agitar y con o sin adición de agua, para obtener un pH de aproximadamente 12 o superior; (II) añadir un ácido a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, para ajustar el pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8; (III) agregar un tensioactivo a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, y (IV) opcionalmente, agregar agua a dicho recipiente para generar una solución de As_2O_3 con o sin agitación; y (B) liofilizar dicha solución de As_2O_3 que comprende las etapas de: (V) congelar dicha solución de As_2O_3 para generar un producto de As_2O_3 congelado; y (VI) secar dicho producto de As_2O_3 para generar dicha composición liofilizada que comprende arsénico.

[0053] Esta invención también se refiere a un método para aumentar la disolución de una composición farmacéutica

que comprende arsénico, por lo menos cinco veces sobre la API original, que comprende trióxido de arsénico, que comprende las etapas de: (A) solubilizar polvo de As_2O_3 en un medio acuoso para formar una solución de As_2O_3 , que comprende las etapas de: (I) agregar un agente alcalinizante al polvo de As_2O_3 en un recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, para obtener un pH de aproximadamente 12 o más; (II) añadir un ácido a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, para ajustar el pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8; (III) agregar un tensioactivo a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, y (IV) opcionalmente, agregar agua a dicho recipiente para generar una solución de As_2O_3 con o sin agitación; y (B) liofilizar dicha solución de As_2O_3 que comprende las etapas de: (V) congelar dicha solución de As_2O_3 para generar un producto de As_2O_3 congelado; y (VI) secar dicho producto de As_2O_3 para generar dicha composición liofilizada que comprende arsénico.

[0054] Esta invención también se refiere a un método para proporcionar biodisponibilidad oral de arsénico a un sujeto, en el que dicha biodisponibilidad oral está en el intervalo de aproximadamente 50% a aproximadamente 100% de la administración intravenosa de una composición farmacéutica que comprende el arsénico, comprendiendo dicho método las etapas de: (A) solubilizar polvo de As_2O_3 en un medio acuoso para formar una solución de As_2O_3 , que comprende las etapas de: (I) añadir un agente alcalinizante al polvo de As_2O_3 en un recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, para obtener un pH de aproximadamente 12 o superior; (II) añadir un ácido a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, para ajustar el pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8; (III) agregar un tensioactivo a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, y (IV) opcionalmente, agregar agua a dicho recipiente para generar una solución de As_2O_3 con o sin agitación; y (B) liofilizar dicha solución de As_2O_3 que comprende las etapas de: (V) congelar dicha solución de As_2O_3 para generar un producto de As_2O_3 congelado; y (VI) secar dicho producto de As_2O_3 para generar dicha composición liofilizada que comprende arsénico.

[0055] Esta invención también se refiere a la composición que comprende la composición liofilizada que comprende arsénico (LCCA), en la que dicha composición liofilizada que comprende arsénico comprende partículas en el rango de tamaño D(90) de aproximadamente 2 micras a 10 micras. En otra forma de realización, dicha composición liofilizada que comprende arsénico comprende partículas que tienen un tamaño D(90) que es de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 50 veces más pequeño que el tamaño de partícula del polvo de API original que comprende trióxido de arsénico. En otra forma de realización más, dicha composición liofilizada que comprende arsénico comprende partículas que tienen un área superficial BET en el intervalo de aproximadamente $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$ a $5 \text{ m}^2/\text{g}$. En otra forma de realización más, dicha composición liofilizada que comprende arsénico comprende partículas que tienen un área superficial BET que es de aproximadamente 5 X a aproximadamente 80 X más que el área superficial del polvo de API original que comprende trióxido de arsénico. En otra forma de realización más, dicha composición liofilizada que comprende arsénico es de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 30 veces más soluble en agua fría o un alcohol que el polvo de API original que comprende trióxido de arsénico. En otra forma de realización, dicha composición liofilizada que comprende arsénico es soluble en agua fría o alcohol en el intervalo de aproximadamente 4 g/100 ga aproximadamente 60 g/100 g de la composición liofilizada al agua fría o al alcohol.

[0056] En una forma de realización, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas descritas en la sección anterior, en donde la disolución de dichas composiciones farmacéuticas según lo medido por ICP-OES es de aproximadamente 5X a aproximadamente 15X del polvo API original, que comprende trióxido de arsénico.

[0057] Esta invención también se refiere a una forma de dosificación oral en forma de una cápsula que pesa 100 unidades y comprende: (i) la composición liofilizada que comprende arsénico, en una cantidad que proporciona 10 unidades de trióxido de arsénico y 5 unidades de lauril sulfato sódico; (II) manitol en una cantidad de 73 unidades; (III) talco en una cantidad de 1; y (IV) estearato de magnesio en una cantidad de 1 mg; lo que eleva el peso total de la composición a 100 unidades. En un conjunto de formas de realización de la presente invención, dicha cápsula pesa 10 mg, 50 mg, 100 mg o 200 mg.

[0058] Por ejemplo, una forma de dosificación oral en forma de una cápsula que pesa 10 mg y comprende:

- (I) la composición liofilizada que comprende arsénico, en una cantidad que proporciona 1 mg de trióxido de arsénico y 0,5 mg lauril sulfato de sodio;
- (II) manitol en una cantidad de 7,3 mg;
- (III) talco en una cantidad de 0,1 mg; y
- (IV) estearato de magnesio en una cantidad de 0,1 mg que lleva el peso total de la composición a 10 mg.

[0059] Del mismo modo, una forma de dosificación oral en forma de una cápsula que pesa 50 mg y comprende:

- (I) composición liofilizada que comprende arsénico, en una cantidad que proporciona 5 mg de trióxido de arsénico y 2,5 mg de lauril sulfato de sodio;
- (II) manitol en una cantidad de 36,5 mg;
- (III) talco en una cantidad de 0,5 mg; y
- (IV) estearato de magnesio en una cantidad de 0,5 mg que lleva el peso total de la composición a 50 mg.

[0060] En otro ejemplo, una forma de dosificación oral en forma de una cápsula que pesa 100 mg y comprende:

(I) composición liofilizada que comprende arsénico, en una cantidad que proporciona 10 mg de trióxido de arsénico y 5 mg de lauril sulfato de sodio;
 (II) manitol en una cantidad de 73 mg;
 (III) talco en una cantidad de 1 mg; y
 (IV) estearato de magnesio en una cantidad de 1 mg que lleva el peso total de la composición a 100 mg.

[0061] En otro ejemplo, una forma de dosificación oral en forma de una cápsula que pesa 200 mg y comprende:

(I) la composición liofilizada que comprende arsénico, en una cantidad que proporciona 20 mg de trióxido de arsénico y 10 mg laurilsulfato de sodio;
 (II) manitol en una cantidad de 146 mg;
 (III) talco en una cantidad de 2 mg; y
 (IV) estearato de magnesio en una cantidad de 2 mg que lleva el peso total de la composición a 200 mg.

[0062] Se describen estos y otros aspectos de la presente invención en detalle infra.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0063]

FIG. 1 muestra el análisis farmacocinético en perros de una nueva formulación liofilizada que comprende arsénico y la comparación con trióxido de arsénico de referencia.
 FIG. 2 muestra el diagrama de flujo del proceso para la liofilización y la fabricación de cápsulas.
 FIG. 3 muestra el difractograma de rayos X para el trióxido de arsénico (API).
 FIG. 4 muestra el Difractograma de Rayos X para la liopremezcla de la composición liofilizada que comprende arsénico.
 FIG. 5 muestra el difractograma de rayos X para la mezcla final (formulación farmacéutica) que comprende la composición liofilizada que comprende arsénico.
 FIG. 6. muestra el difractograma de rayos X para el placebo.
 FIG. 7 muestra las imágenes SEM del API de trióxido de arsénico; la liopremezcla; y la mezcla final.
 FIG. 8. proporciona la gráfica de área de superficie BET para el API de trióxido de arsénico, que muestra cómo $1/[Q(P_0/P-1)]$ depende de la presión relativa P/P_0 .
 FIG. 9 proporciona el gráfico de área superficial BET para la liopremezcla (composición liofilizada que comprende arsénico), que muestra cómo $1/[Q(P_0/P-1)]$ depende de la presión relativa P/P_0 .

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0064] Esta invención se refiere a un método para preparar la composición liofilizada que comprende arsénico (LCCA), comprendiendo dicho método: (A) solubilizar As_2O_3 de polvo en un medio acuoso para formar una solución de As_2O_3 ; y (B) liofilizar dicha solución de As_2O_3 . En una forma de realización, dicho polvo solubilizante de As_2O_3 en un medio acuoso comprende: (I) añadir un agente alcalinizante al polvo de As_2O_3 en un recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, para obtener un pH de aproximadamente 12 o superior; (II) añadir un ácido a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, para ajustar el pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8; (III) agregar un tensioactivo a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, y (IV) opcionalmente, agregar agua a dicho recipiente para generar una solución de As_2O_3 con o sin agitación.

[0065] En aún otra forma de realización de la presente invención, para los métodos descritos anteriormente en esta sección, dicha etapa de liofilización comprende: (a) congelación de dicha solución de As_2O_3 para generar un producto congelado de As_2O_3 ; y (B) secar dicho producto de As_2O_3 para generar dicha composición liofilizada que comprende arsénico. En otra forma de realización, para los métodos descritos hasta ahora, dicha etapa de congelación comprende congelar dicha solución de As_2O_3 a una temperatura en el rango de aproximadamente $-50^{\circ}C$ a aproximadamente $0^{\circ}C$. En otra forma de realización, dicha solución de As_2O_3 se congela a aproximadamente $-40^{\circ}C$ durante al menos aproximadamente 6 horas.

[0066] Esta invención también se refiere a una composición que comprende la composición liofilizada que comprende arsénico (LCCA). En una forma de realización, dicha composición comprende además al menos un agente de carga y al menos un lubricante. En otra forma de realización, dicha composición se prepara mediante un método que comprende: (A) solubilizar polvo de As_2O_3 en un medio acuoso para formar una solución de As_2O_3 ; (B) liofilizar dicha solución de As_2O_3 para generar una liopremezcla; (C) tamizar dicha liopremezcla para generar polvo liofilizado de As_2O_3 ; (D) opcionalmente, añadir al menos un agente de carga a dicho polvo de As_2O_3 liofilizado; (E) opcionalmente, añadir uno o más lubricantes a dicho polvo liofilizado de As_2O_3 para generar dicha formulación oral de As_2O_3 .

[0067] En otra forma de realización de la presente invención, para las composiciones descritas anteriormente en esta sección, dicho agente de carga comprende manitol; y/o en donde dichos uno o más lubricantes comprenden talco y/o

estearato de magnesio. En otra forma de realización, dicha composición es una composición sólida oral de liberación controlada. En una forma de realización, las composiciones descritas previamente en esta sección se encapsulan en una cápsula.

[0068] Esta invención también se refiere a un método para preparar una formulación farmacéutica oral que comprende una composición liofilizada que comprende arsénico o trióxido de arsénico se liofilizó (As_2O_3), comprendiendo dicho procedimiento: (A) solubilizar As_2O_3 de polvo en un medio acuoso para formar una solución de As_2O_3 ; (B) liofilizar dicha solución de As_2O_3 para generar una liopremezcla; (C) tamizar dicha liopremezcla para generar polvo de As_2O_3 liofilizado; (D) opcionalmente, añadir al menos un agente de carga a dicho polvo de As_2O_3 liofilizado; (E) opcionalmente, añadir uno o más lubricantes a dicho polvo de As_2O_3 liofilizado para generar dicha formulación oral de As_2O_3 . Esta invención se refiere a una composición farmacéutica en una forma de dosificación sólida adecuada para administración oral, comprendiendo dicha composición una composición liofilizada que comprende arsénico. En una forma de realización, dicha composición farmacéutica comprende además al menos un agente de carga y al menos un lubricante. En otra forma de realización más, las composiciones farmacéuticas descritas hasta ahora en esta sección se preparan mediante el método descrito en este documento. En otra forma de realización de la presente invención, para las composiciones farmacéuticas descritas previamente en esta sección, dicho agente de carga comprende manitol; y/o en donde dichos uno o más lubricantes comprenden talco y/o estearato de magnesio. En otra forma de realización, dicha composición farmacéutica es una composición sólida oral de liberación controlada. En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas descritas previamente en esta sección se encapsulan en una cápsula.

[0069] En otra serie de realizaciones, la presente invención también se refiere a una cápsula que comprende aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, 10 mg, o aproximadamente 20 mg de la composición farmacéutica descrita anteriormente en esta sección. Esta invención se refiere además a un kit que comprende la composición farmacéutica descrita en esta sección e instrucciones para su uso.

[0070] Esta invención se refiere a un método para administrar por vía oral a un sujeto, una composición farmacéutica que comprende la composición liofilizada que comprende arsénico, que comprende las etapas de proporcionar dicha composición farmacéutica, y la administración oral de dicha composición farmacéutica a dicho sujeto. Esta invención se refiere además a un método para tratar un cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende una composición liofilizada que comprende arsénico.

[0071] Esta invención se refiere a un método para aumentar el área superficial del polvo API original, que comprende trióxido de arsénico, de aproximadamente 5 a aproximadamente X 80 X; para aumentar la solubilidad del polvo de trióxido de arsénico en agua o en alcohol de aproximadamente 2 X a aproximadamente 30 X; para aumentar la disolución de una composición farmacéutica que comprende arsénico, al menos cinco veces por encima del API original; para proporcionar biodisponibilidad oral de arsénico a un sujeto, en donde dicha biodisponibilidad oral está en el intervalo de aproximadamente 50% a aproximadamente 100% de la administración intravenosa de una composición farmacéutica que comprende arsénico; y para reducir las partículas en el intervalo de tamaño D(90) desde aproximadamente 2 micrómetros hasta aproximadamente 10 micrómetros.

[0072] Esta invención también se refiere a una forma de dosificación oral en forma de una cápsula que pesa 100 unidades y comprende: (I) la composición liofilizada que comprende arsénico, en una cantidad que proporciona 10 unidades de trióxido de arsénico y 5 unidades de lauril sulfato sódico; (II) manitol en una cantidad de 73 unidades; (III) talco en una cantidad de 1; y (IV) estearato de magnesio en una cantidad de 1 mg; lo que eleva el peso total de la composición a 100 unidades. En un conjunto de formas de realización de la presente invención, dicha cápsula pesa 10 mg, 50 mg, 100 mg o 200 mg.

Métodos de uso

Uso en sujetos con neoplasias hematológicas

[0073] La presente invención proporciona además métodos para usar la composición liofilizada administrada por vía oral que comprende arsénico. En una forma de realización, la composición liofilizada que comprende arsénico se usa como medicamento para el tratamiento de neoplasias hematológicas (por ejemplo, leucemia, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y mieloma). Los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de la composición liofilizada que comprende arsénico a un sujeto que lo necesite. La composición liofilizada que comprende arsénico se puede administrar por vía oral, en forma liofilizada o por vía enteral a través de un tubo de alimentación. Como se usa en el presente documento, el término "una cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico o saludable en el contexto de las neoplasias malignas hematológicas.

[0074] En una forma de realización, la composición que comprende arsénico liofilizado puede producir un beneficio saludable en un sujeto que padece neoplasias hematológicas. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano. El sujeto que lo necesita es aquel al que se le diagnostica neoplasias hematológicas, con o sin metástasis, en cualquier etapa de la enfermedad. Como se usa en este documento, el término "neoplasias hematológicas" incluye, pero no se limita

a leucemia, linfoma y mieloma. Como se usa en el presente documento, el término "leucemia" incluye, pero no se limita a leucemia linfocítica aguda (LLA); leucemia mieloide aguda (LMA) (a veces denominada leucemia no linfocítica aguda (LNLA)) como leucemias mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia y síndrome mielodisplásico; leucemia linfocítica crónica (LLC); leucemia mieloide (granulocítica) crónica (LMC); leucemias mielomonocíticas crónicas (LMMC); leucemia de células pilosas; y policitemia vera. Como se usa en el presente documento, el término "linfoma" incluye, pero no se limita a la enfermedad de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin. Como se usa en este documento, el término "mieloma" incluye, pero no se limita a mieloma de células gigantes, mieloma indolente, mieloma localizado, mieloma múltiple, mieloma de células plasmáticas, mieloma esclerosante, mieloma solitario, mieloma múltiple latente, mieloma no secretor, mieloma osteosclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmocitoma solitario y plasmocitoma extramedular.

[0075] El sujeto puede ser un paciente que está recibiendo simultáneamente otras modalidades de tratamiento contra los tumores malignos hematológicos. El sujeto puede ser un paciente con neoplasias hematológicas que se ha sometido a un régimen de tratamiento (por ejemplo, quimioterapia y/o radiación) y cuyo cáncer está retrocediendo. El sujeto puede ser un paciente con neoplasias hematológicas que se ha sometido a un régimen de tratamiento y que parece estar clínicamente libre de neoplasias hematológicas. La composición liofilizada que comprende arsénico de la invención se puede administrar por vía oral de forma complementaria con cualquiera de las modalidades de tratamiento, tales como, pero sin limitarse a quimioterapia y/o radiación. Por ejemplo, la composición de trióxido de arsénico se puede usar en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos o inmunoterapéuticos, tales como amsacrina (AMSA), busulfán (Myleran®), clorambucil (Leukeran®), cladribina (2-clorodesoxiadenosina; "2-CDA"; Leustatin (R)), ciclofosfamida (Cytoxan (R)), citarabina (ara-C; Cytosar-U (R)), daunorrubicina (Cerubidina (R)), doxorubicina (Adriamicina (R)), etopósido (VePesid (R)), fosfato de fludarabina (Fludara (R)), hidroxiaurea (Hydrea (R)), idarrubicina (Idamicina (R)), L-asparaginasa (Elspar (R)), metotrexato sódico más 6-mercaptopurina (6-MP; Purinethol (R)), mitoxantrona (Novantrone (R)), pentostatina (2-desoxicofomicina; "DCF"; Nipent (R)), prednisona, ácido retinoico (ATRA), sulfato de vincristina (Oncovin (R)), 6-tioguanina (Tabloide (R)), ciclosporina A, Taxol (R)), Cisplatino (R), Carboplatino (R), Doxil (R), Topotecan (R), Metotrexato (R), Bleomicina (R), y epirubicina (R). La composición de trióxido de arsénico también se puede usar después de que se concluyan otros regímenes de tratamiento.

[0076] El sujeto puede ser una persona que aún no ha sido diagnosticada con neoplasias hematológicas, pero está predispuesta a o en alto riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas como resultado de factores genéticos y/o factores ambientales.

[0077] Dependiendo del sujeto, los beneficios terapéuticos y saludables van desde inhibir o retardar el crecimiento de los tumores malignos hematológicos y/o la propagación de los tumores malignos hematológicos a otras partes del cuerpo (es decir, metástasis), paliar los síntomas de la cáncer, mejorando la probabilidad de supervivencia del sujeto con cáncer, prolongando la esperanza de vida del sujeto, mejorando la calidad de vida del sujeto y/o reduciendo la probabilidad de recaída después de un curso exitoso de tratamiento (por ejemplo, quimioterapia, radiación). Los síntomas asociados con las neoplasias hematológicas incluyen, entre otros, un sistema inmunológico debilitado, infecciones, fiebre, disminución de glóbulos rojos y plaquetas, debilidad, fatiga, pérdida de apetito, pérdida de peso, ganglios linfáticos inflamados o sensibles, hígado o bazo, sangrado fácil o hematomas, pequeñas manchas rojas (llamadas petequias) debajo de la piel, encías hinchadas o sangrantes, sudoración (especialmente por la noche), dolor de huesos o articulaciones, dolores de cabeza, vómitos, confusión, pérdida de control muscular y convulsiones.

[0078] En particular, la invención proporciona un método para la remisión completa de los tumores malignos hematológicos en un sujeto, tal como un humano, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición de trióxido de arsénico de la invención. En otras realizaciones, la invención proporciona al menos un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% y 95% de remisión de la neoplasia maligna hematológica. La invención también proporciona un método para prolongar el tiempo de supervivencia de un sujeto infligido con neoplasias hematológicas, preferiblemente un paciente humano, que comprende administrar oralmente al sujeto una composición liofilizada que comprende arsénico de la invención.

[0079] La dosis eficaz variará con el sujeto tratado y la vía de administración. La dosis eficaz para el sujeto también variará con la afección a tratar y la gravedad de la afección a tratar. La dosis, y quizás la frecuencia de la dosis, también variará según la edad, el peso corporal y la respuesta del sujeto individual. En general, el rango de dosis diaria total de la composición liofilizada que comprende arsénico para un sujeto infligido con neoplasias hematológicas en mg es el siguiente: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 y 50 mg por día. Dependiendo de la necesidad del paciente, puede ser mayor, por ejemplo, 60, 70, 80, 90 y 100 mg/día, o cualquier número de dosificación intermedio entre ambos. La premezcla liofilizada que comprende la composición de arsénico se administra al sujeto por vía oral.

[0080] La cantidad de tiempo para un curso de tratamiento debería ser al menos 1 día, al menos 2 días, al menos 3 días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos 6 días, al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas, al menos 7 semanas, al menos 10 semanas, al menos 13 semanas, al menos 15 semanas, al menos 20 semanas, al menos 6 meses, al menos al menos 1 año, o al menos dos años. Puede ser necesario utilizar dosis fuera de estos intervalos en algunos casos, como resultará evidente para los

expertos en la técnica. En ciertas realizaciones, la composición liofilizada que comprende arsénico puede ser administrada durante un período de tiempo hasta que los síntomas están bajo control, o cuando la enfermedad ha retrocedido parcial o completamente. Además, se observa que el clínico o el médico tratante sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar el uso de la composición de trióxido de arsénico como medicación junto con la respuesta individual del paciente.

[0081] El efecto de la composición liofilizada que comprende arsénico de la invención en el desarrollo y la progresión de neoplasias hematológicas se puede controlar por cualesquiera métodos conocidos para un experto en la técnica, incluyendo pero no limitado a la medición de: a) cambios en el tamaño y la morfología del tumor utilizando técnicas de formación de imágenes como una tomografía computarizada (TC) o una ecografía; y b) cambios en los niveles de marcadores biológicos de riesgo de neoplasias hematológicas.

[0082] En ciertas realizaciones, la toxicidad y la eficacia de los protocolos profilácticos y/o terapéuticos de la presente invención se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DL50 (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación DL50/DE50. Se prefieren los agentes profilácticos y/o terapéuticos que exhiben grandes índices terapéuticos. Si bien se pueden usar agentes profilácticos y/o terapéuticos que exhiben efectos secundarios tóxicos, se debe tener cuidado de diseñar un sistema de administración que dirija dichos agentes al sitio del tejido afectado para minimizar el daño potencial a las células no infectadas y, por lo tanto, reducir los efectos adversos.

[0083] En otras realizaciones, los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y estudios animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificación de los agentes profilácticos y/o terapéuticos para uso en humanos. La dosificación de tales agentes se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE50 con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier agente utilizado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Puede formularse una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración plasmática circulante que incluya la CI50 (es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición de síntomas semimáxima) según se determina en cultivo celular. Esta información se puede utilizar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos. Los niveles en plasma se pueden medir, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alta resolución.

[0084] La actividad anti-cáncer de las terapias usadas de acuerdo con la presente invención también puede ser determinada mediante el uso de diversos modelos animales experimentales para el estudio del cáncer tal como el modelo de ratón scid o los ratones transgénicos. Los siguientes son algunos ensayos que se proporcionan como ejemplos y no como limitación.

[0085] La composición liofilizada que comprende arsénico de la presente invención se prepara como se describe a continuación en la descripción y en la sección experimental. El arsénico o una o más de sus formas químicas es el ingrediente activo y puede contener opcionalmente un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y/u otros ingredientes siempre que estos ingredientes no comprometan (por ejemplo, reduzcan) la eficacia de la composición liofilizada que comprende arsénico. Otros ingredientes que pueden incorporarse en la composición liofilizada que comprende arsénico de la presente invención pueden incluir, entre otros, hierbas (incluidos productos de la medicina tradicional china), extractos de hierbas, vitaminas, aminoácidos, sales metálicas, quelatos metálicos, agentes colorantes, potenciadores del sabor, conservantes y similares.

[0086] Cualquier forma de dosificación puede ser empleada para proporcionar al sujeto una dosis eficaz de la composición oral. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, dispersiones, suspensiones, soluciones y similares. En una forma de realización, las composiciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, ampollas, sellos o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de células de levadura activadas y acondicionadas, como polvo o gránulos o como un solución o suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. En realizaciones preferidas, la composición oral está en forma de un sólido liofilizado en polvo o esponjoso. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto en la presentación deseada. Dichos productos se pueden utilizar como productos farmacéuticos o suplementos dietéticos, dependiendo de la dosis y las circunstancias de su uso.

[0087] Las composiciones orales de la presente invención, además, pueden incluir agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); aglutinantes o cargas (por ejemplo, lactosa, pentosano, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica.

[0088] En ciertas realizaciones, la composición liofilizada que comprende arsénico comprende aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 21, 22, 23, 24 o 25 mg del equivalente de trióxido de arsénico por ml.

[0089] En general, debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean vehículos farmacéuticos sólidos, como se describe anteriormente. En una forma de realización preferida, la composición es una cápsula. Las cápsulas se pueden formular mediante cualquier método disponible comercialmente. En determinadas realizaciones, la composición es una cápsula que contiene 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3, mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 24 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg o 50 mg de la composición liofilizada que comprende arsénico en forma de polvo.

[0090] Los ejemplos adicionales de agentes anti-cáncer que se pueden utilizar en las diversas realizaciones de la invención, incluyendo composiciones farmacéuticas y formas de dosificación y kits de la invención, incluyen, pero no se limitan a: acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlin; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquna; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflomitina; elsamitruicin; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flucitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofofina; interleucina II (que incluye interleucina II recombinante o rIL2); interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-I a; interferón gammal b; ioplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarazol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocól; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de tricitribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulazol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporetida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorrubicina. Otros fármacos contra el cáncer incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitaminos D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecyipenol; adozelesina; aldesleucina; Antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética anti-dorsalizante-1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzolstaurosoprina; derivados de betalactámicos; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilsperrina; bisnafida; bistratene A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitane; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; canarypox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; cloro; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; collismicina A; collismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidin 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshiodridemina B; desloreline; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dexverapamil; diaziquna; didemina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dihidrotaxol; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifuridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno;

emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; herregulina; hexametilén bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrin B; itasetron; jasplakinolide; cahalalida F; lamelarina-N triacetato; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarzol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipofílico; compuestos lipofílicos de platino; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricine; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de matriz; menogaril; merbarona; metelerina; metioninasa; metoclopramida; Inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario desparejado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos de mitoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + pared celular sk de miobacterias; mopidamol; inhibidor de genes de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el supresor de tumores múltiples 1; agente anticanceroso mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas sustituidas en N; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavin; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; nitróxido antioxidante; nitrulino; O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citocina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosano sódico; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; porfíromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmunológico basado en proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgas; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de ras famesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; Retinamida RII; rogletimida; rohikukine; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxyl; safingol; saintopin; SarCNU; sarcositol A; sargramostim; Miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos con sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena sencilla; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermin; ácido esparfosico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiatrina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiámina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; tallimustina; metioduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona estimulante de la tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentin; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vaporetina; variolina B; sistema de vectores, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimálámero. Los fármacos anticancerosos adicionales preferidos son 5-fluorouracilo y leucovorina. Estos dos agentes son particularmente útiles cuando se usan en métodos que emplean talidomida y un inhibidor de topoisomerasa.

Formulaciones

[0091] En una forma de realización preferida, esta invención se refiere a un método para preparar una composición liofilizada que comprende arsénico, alternativamente denominada en el presente documento trióxido de arsénico liofilizado (As_2O_3), comprendiendo dicho método:

a. solubilizar polvo de As_2O_3 en agua en un recipiente, comprendiendo dicho solubilizante, en el siguiente orden:

- i. añadir un agente alcalinizante a dicho recipiente a un pH de aproximadamente 12 o superior,
- ii. añadir un ácido a dicho recipiente para ajustar el pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 8,
- iii. añadir un tensioactivo a dicho recipiente, y

iv. añadir agua a dicho recipiente para generar una solución de As_2O_3 ; y

b. liofilizar dicha solución de As_2O_3 .

- 5 **[0092]** En una forma de realización del método anterior, el agente alcalinizante comprende hidróxido de sodio (NaOH) o carbonato de sodio (Na_2CO_3). En otra forma de realización, la cantidad de dicho agente alcalinizante añadida es de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 100% de la cantidad de polvo de As_2O_3 . Dicho de otra manera, la cantidad de dicho agente alcalinizante añadido es de aproximadamente 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27., 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 10 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95 96, 97, 98, 99 y 100% de la cantidad de polvo de As_2O_3 . En otra forma de realización, la cantidad de dicho agente alcalinizante añadida es cualquier número dentro de un intervalo definido por, e inclusive, cualesquiera dos números indicados anteriormente.
- 15 **[0093]** En aún otra forma de realización, dicho ácido comprende ácido clorhídrico (HCl). En una forma de realización, dicho HCl es aproximadamente 6M HCl . En una forma de realización, el ácido se añade a dicho recipiente para ajustar el pH a aproximadamente 7,2. En una forma de realización, el agua se añade a dicho recipiente después de la etapa a) i), a) ii), a) iii) y/o a) iv).
- 20 **[0094]** En una forma de realización de la invención, el tensioactivo comprende lauril sulfato de sodio; Tween 80; betaciclodextrina; poloxámero; succinato de tocoferil polietilenglicol (TPGS). En una forma de realización de la invención, el tensioactivo se añade a aproximadamente 0,5% v/v a aproximadamente 4,0% v/v, pero no excede aproximadamente 50% de concentración de As_2O_3 .
- 25 **[0095]** En una forma de realización de la invención, la etapa de liofilización comprende congelar dicha solución de As_2O_3 para generar un producto congelado de As_2O_3 y secar dicho producto congelado de As_2O_3 para generar dicho producto liofilizado de As_2O_3 o la composición liofilizada que comprende arsénico. En otra forma de realización, la etapa de congelación comprende congelar dicha solución de As_2O_3 a aproximadamente -40°C . En otra forma de realización, la solución de As_2O_3 se congela a aproximadamente -40°C durante al menos aproximadamente 6 horas.
- 30 En una forma de realización, la etapa de secado comprende aplicar calor y vacío a dicho sólido de As_2O_3 . Por ejemplo, la etapa de secado comprende el calentamiento de dicho producto de As_2O_3 hasta aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a -20°C y 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 180 minutos.
- 35 **[0096]** En otra forma de realización, dicha etapa de secado comprende calentar dicho producto As_2O_3 a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y manteniendo a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calefacción de dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -20°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y manteniéndose a aproximadamente -20°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 300 minutos y mantenerlo a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos y mantenerlo a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; y calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 180 minutos.
- 50 **[0097]** En una forma de realización, la etapa de secado comprende, además, siguiendo el calentamiento de dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 180 minutos, el calentamiento de dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 25°C y unos 500 militorrs durante unos 120 minutos.
- 55 **[0098]** Esta invención también se refiere a un método para preparar una formulación oral que comprende LCCA, comprendiendo dicho procedimiento:
- c. solubilizar polvo de As_2O_3 en agua en un recipiente, comprendiendo dicho solubilizante, en el orden siguiente:
- 60 i. añadir un agente alcalinizante a dicho recipiente a un pH de aproximadamente 12 o superior,
- ii. añadir un ácido a dicho recipiente para ajustar el pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 8,
- iii. añadir un tensioactivo a dicho recipiente, y
- 65 iv. añadir agua a dicho recipiente para generar una solución de As_2O_3 ; y

- d. liofilizar dicha solución de As_2O_3 para generar una liopremezcla;
- e. tamizar dicha liopremezcla para generar el polvo de LCCA;
- f. añadir un agente de carga a dicho polvo de LCCA;
- g. añadir uno o más lubricantes a dicho polvo de LCCA para generar dicha formulación oral que comprende LCCA.

[0099] En una forma de realización del método anterior, el agente alcalinizante comprende hidróxido de sodio (NaOH) o carbonato de sodio (Na_2CO_3). En otra forma de realización, la cantidad de dicho agente alcalinizante añadida es de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 100% de la cantidad de polvo de As_2O_3 . En otra forma de realización más, dicho ácido comprende ácido clorhídrico (HCl). En una forma de realización, dicho HCl es aproximadamente 6M HCl. En una forma de realización, el ácido se añade a dicho recipiente para ajustar el pH a aproximadamente 7,2. En una forma de realización, el agua se añade a dicho recipiente después de la etapa c) i), c) ii), c) iii) y/o c) iv).

[0100] En una forma de realización de la invención, el tensioactivo comprende lauril sulfato de sodio; Tween 80; betaciclodextrina; poloxámero; succinato de tocoferil polietilenglicol (TPGS). En una forma de realización de la invención, el tensioactivo se añade a aproximadamente 0,5% v/v a aproximadamente 4,0% v/v, pero no excede aproximadamente 50% de concentración de As_2O_3 .

[0101] En una forma de realización de la invención, la etapa de liofilización comprende congelar dicha solución de As_2O_3 para generar un producto congelado de As_2O_3 y secar dicho producto congelado de As_2O_3 para generar dicho As_2O_3 liofilizado. En otra forma de realización, la etapa de congelación comprende congelar dicha solución de As_2O_3 a aproximadamente -40°C . En otra forma de realización, la solución de As_2O_3 se congela a aproximadamente -40°C durante al menos aproximadamente 6 horas. En una forma de realización, la etapa de secado comprende aplicar calor y vacío a dicho producto sólido de As_2O_3 . Por ejemplo, la etapa de secado comprende calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a -20°C y 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 180 minutos.

[0102] En otra forma de realización, dicha etapa de secado comprende calentar dicho producto As_2O_3 a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y manteniendo a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -20°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente -20°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 300 minutos y mantenerlo a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos y mantenerlo a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; y calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 180 minutos.

[0103] En una forma de realización, la etapa de secado comprende, además, siguiendo dicho calentamiento de dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 180 minutos, calentando dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 25°C y unos 500 militorrs durante unos 120 minutos.

[0104] En una forma de realización de la invención anterior, el agente de aumento de volumen comprende manitol. En otra forma de realización, el uno o más lubricantes comprende talco y/o estearato de magnesio.

[0105] En un paso adicional, la invención anterior comprende llenar una cápsula con dicha formulación oral.

[0106] Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica en una forma de dosificación sólida adecuada para administración oral, comprendiendo la composición liofilizada trióxido de arsénico también conocida como composición liofilizada que comprende el arsénico, al menos un agente de carga, y al menos un lubricante.

[0107] En una forma de realización, la composición farmacéutica anterior es producida por un método que comprende:

- h. solubilizar polvo de As_2O_3 en agua en un recipiente, comprendiendo dicho solubilizante, en el siguiente orden:
 - v. la adición de un agente alcalinizante a dicho recipiente a un pH de aproximadamente 12 o más alto,
 - vi. añadir un ácido a dicho recipiente para ajustar el pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8,

- vii. añadir un tensioactivo a dicho recipiente, y
- viii. añadir agua a dicho recipiente para generar una solución de As_2O_3 ; y

- i. liofilizar dicha solución de As_2O_3 para generar una liopremezcla;
- j. tamizar dicha liopremezcla para generar el polvo de LCCA;
- k. añadir un agente de carga a dicho polvo de LCCA;
- l. añadir uno o más lubricantes a dicho polvo de LCCA para generar dicha formulación oral de As_2O_3 .

[0108] En una forma de realización, la liopremezcla o la LCCA tiene una distribución de tamaño de partícula medio $D(90)$ de aproximadamente 2 micras a 10 micras. Dicho de otra manera, la distribución del tamaño de partícula $D(90)$ de la liopremezcla medida en micras es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 micras o un número dentro de un rango definido por dos números cualesquiera de los mismos.

[0109] En una forma de realización, la liopremezcla o la LCCA tiene una distribución de tamaño de partícula medio $D(10)$ de aproximadamente 0,2 micrómetros a 3 micrómetros. Dicho de otra manera, la distribución del tamaño de partícula $D(10)$ de la liopremezcla medida en micras es 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,9, 1,0, 1,1, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9 y 3,0 micras o un número dentro de un rango definido por dos números cualesquiera de los mismos.

[0110] En una forma de realización, la liopremezcla o la LCCA tiene una distribución de tamaño de partícula medio $D(50)$ de aproximadamente 0,5 micras a 4 micras. Dicho de otra manera, la distribución de tamaño de partícula $D(50)$ de la liopremezcla medida en micras es 0,5, 0,6, 0,7, 0,9, 1,0, 1,1, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9 y 4,0 micras o un número dentro de un rango definido por dos número de los mismos.

[0111] En una forma de realización, la liopremezcla o la LCCA tiene un tamaño de partícula $D(90)$ que es de 10 veces menor que el API y hasta 50 veces más pequeño que el API. Dicho de otra manera, la $D(90)$ de la liopremezcla es 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 y 50 veces más pequeño que el $D(90)$ de la API.

[0112] En una forma de realización, la liopremezcla o el área de superficie LCCA está en el intervalo de aproximadamente de 0,5 M_2/g a aproximadamente 5 M_2/g . En otras palabras, el área de la superficie puede ser 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9 y 5,0, M_2/go un número dentro de un rango definido por dos números cualesquiera en este documento.

[0113] En una forma de realización, el área de la superficie de la LCCA de liopremezcla es de 2 veces a 80 veces más que el área superficial del polvo API tal como se mide por el método BET. Dicho de otra manera, el área de superficie BET de la liopremezcla es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80 veces el área de superficie del polvo API.

[0114] En una forma de realización la liopremezcla o el ACCV es soluble en agua fría. En otra forma de realización, la liopremezcla o el LCCA es de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 30 veces más soluble en agua fría (temperatura ambiente) que el polvo de API. Dicho de otra manera, la liopremezcla o LCCA es de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 veces más soluble en agua fría (temperatura ambiente) que el polvo API. En una forma de realización, la liopremezcla o el LCCA es soluble en alcohol. En otra forma de realización, la liopremezcla o el LCCA es de aproximadamente 2 veces a 30 veces más soluble en alcohol que el polvo de API. Dicho de otra manera, la liopremezcla o LCCA es de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 veces más soluble en alcohol que el polvo API.

[0115] A partir de la micrografía electrónica de barrido, se observa que la liopremezcla o las partículas LCCA tienen carácter poroso, que puede contribuir a la mayor solubilidad, mayor área superficial, y el tamaño medio de partícula menor de la liopremezcla.

[0116] En una forma de realización de la composición farmacéutica anterior, el agente alcalinizante comprende hidróxido de sodio (NaOH) o carbonato de sodio (Na_2CO_3). En otra forma de realización, la cantidad de dicho agente alcalinizante añadida es de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 100% de la cantidad de polvo de As_2O_3 . En otra forma de realización más, dicho ácido comprende clorhídrico (HCl). En una forma de realización, dicho HCl es aproximadamente 6M HCl . En una forma de realización, el ácido se añade a dicho recipiente para ajustar el pH a aproximadamente 7,2. En una forma de realización, el agua se añade a dicho recipiente después de la etapa h) i), h) ii), h) iii) y/o h) iv).

[0117] En una forma de realización de la invención, el tensioactivo comprende lauril sulfato de sodio; Tween 80;

betaciclodextrina; poloxámero; succinato de tocoferil polietilenglicol (TPGS). En una forma de realización de la invención, el tensioactivo se añade a aproximadamente 0,5% v/v a aproximadamente 4,0% v/v, pero no excede aproximadamente 50% de concentración de As_2O_3 .

[0118] En una forma de realización de la invención, la etapa de liofilización comprende congelar dicha solución de As_2O_3 para generar un producto congelado de As_2O_3 y secar dicho producto congelado de As_2O_3 para generar dicho As_2O_3 liofilizado. En otra forma de realización, la etapa de congelación comprende congelar dicha solución de As_2O_3 a aproximadamente -40°C . En otra forma de realización, la solución de As_2O_3 se congela a aproximadamente -40°C durante al menos aproximadamente 6 horas. En una forma de realización, la etapa de secado comprende aplicar calor y vacío a dicho sólido de As_2O_3 . Por ejemplo, la etapa de secado comprende calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a -20°C y 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 180 minutos. En otra forma de realización, dicha etapa de secado comprende calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -20°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente -20°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos y mantenerlo a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; y calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 180 minutos.

[0119] En una forma de realización, la etapa de secado comprende, además, siguiendo dicho calentamiento de dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 180 minutos, dicho calentamiento producto de As_2O_3 a aproximadamente 25°C y unos 500 militorrs durante unos 120 minutos.

[0120] En una forma de realización de la invención anterior, el agente de aumento de volumen comprende manitol. En otra forma de realización, el uno o más lubricantes comprende talco y/o estearato de magnesio.

[0121] En una forma de realización, la composición farmacéutica anterior comprende trióxido de arsénico liofilizado, manitol, talco y estearato de magnesio. En otra forma de realización, la composición farmacéutica anterior es una composición farmacéutica sólida oral de liberación controlada. En otra forma de realización, la composición farmacéutica anterior se encapsula en una cápsula.

[0122] En una forma de realización, la cápsula comprende aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, y 20 mg de la composición farmacéutica anterior.

[0123] Esta invención también se refiere a un kit que comprende la composición farmacéutica anterior y las instrucciones para el uso de la misma.

[0124] En una forma de realización, esta invención se refiere a un método de tratamiento de un tumor maligno hematológico en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la etapa de administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica descrita anteriormente.

[0125] Como cuestión de ejemplo, dicho tumor maligno hematológico es leucemia mieloide aguda, leucemia aguda no linfocítica, leucemia mieloblástica, leucemia promielocítica, leucemia mielomonocítica, leucemia monocítica, eritroleucemia, síndrome mielodisplásico, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas, policitemia vera, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma, mieloma de células gigantes, mieloma indolente, mieloma localizado, mieloma múltiple, mieloma de células plasmáticas, mieloma esclerosante, mieloma solitario, mieloma múltiple latente, mieloma osteoclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma solitario o plasmocitoma extramedular.

[0126] En una forma de realización, el tumor maligno hematológico es leucemia promielocítica aguda (LPA). En una forma de realización adicional de la invención, la LPA es una LPA recién diagnosticada, o una LPA recidivante o una LPA refractaria.

[0127] En una forma de realización, la composición farmacéutica se administra diariamente. En otra forma de realización, la composición farmacéutica se administra diariamente durante 52 semanas/año. En otra forma de realización más, la composición farmacéutica se administra en un único intervalo de dosificación de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg. En otra forma de realización, la composición farmacéutica se administra en un único

intervalo de dosificación de aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0,3 mg/kg de peso corporal.

[0128] En una forma de realización de la invención, el paciente fue tratado previamente o está siendo tratado con quimioterapia y/o radiación. En otra forma de realización, el método de tratamiento comprende además administrar uno o más agentes quimioterapéuticos a dicho paciente. El agente quimioterapéutico se administra antes, después o simultáneamente con dicha composición farmacéutica. Esta invención también se refiere a una composición que comprende LCCA o trióxido de arsénico liofilizado, al menos un agente de carga y al menos un lubricante. En una forma de realización, el trióxido de arsénico liofilizado se produce mediante un método que comprende:

m. solubilizar polvo de As_2O_3 en agua en un recipiente, comprendiendo dicho solubilizante, en el siguiente orden:

ix. añadir un agente alcalinizante a dicho recipiente a un pH de aproximadamente 12 o superior,

x. añadir un ácido a dicho recipiente para ajustar el pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8,

xi. añadir un tensioactivo a dicho recipiente, y

xii. y añadir agua a dicho recipiente para generar una solución de As_2O_3 ; y liofilizar dicha solución de As_2O_3 .

En una forma de realización, el agente alcalinizante comprende hidróxido de sodio (NaOH) o carbonato de sodio (Na_2CO_3). En otra forma de realización de la invención, la cantidad de dicho agente alcalinizante añadida es de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 100% de la cantidad de As_2O_3 . En una forma de realización, el ácido comprende clorhídrico (HCl) y preferiblemente aproximadamente 6M HCl. En otra forma de realización, el ácido se añade a dicho recipiente para ajustar el pH a aproximadamente 7,2. En otra forma de realización, se añade agua a dicho recipiente después de la etapa m) i), m) ii), m) iii) y/o m) iv).

[0129] En una forma de realización, el tensioactivo comprende lauril sulfato de sodio; Tween 80; betaciclodextrina; poloxámero; succinato de tocoferil polietilenglicol (TPGS). El tensioactivo se añade a aproximadamente el 0,5% v/v a aproximadamente el 4,0% v/v, pero no excede de aproximadamente el 50% de concentración de As_2O_3 .

Liofilización

Paso de congelación

[0130] En una forma de realización, la etapa de liofilización comprende congelar dicha solución de As_2O_3 para generar un producto congelado de As_2O_3 y secar dicho producto As_2O_3 congelado para generar As_2O_3 liofilizado. En una forma de realización, la etapa de liofilización comprende congelar dicha solución de As_2O_3 a al menos una de las temperaturas de -50, -49, -48, -47, -46, -45, -44, -43, -42, -41, -40, -39, -38, -37, -36, -35, -34, -33, -32, -31, -30, -29, -28, -27, -26, -25, -24, -23, -22, -21, -20, -19, -18, -17, -16, -15, -14, -13, -12, -11, -10, -09, -08, -07, -06, -05, -04, -03, -02, -01 y 0°C. En otra forma de realización, la temperatura de congelación se selecciona de un rango definido por, e inclusive, cualesquiera dos números anteriores. En otra forma de realización, la etapa de congelación comprende congelar dicha solución de As_2O_3 a aproximadamente -40°C, durante al menos 6 horas. El paso de congelación puede tener varios subpasos de congelación, disminuyendo progresivamente la temperatura. El paso de congelación y/o los subpasos de congelación pueden ser de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 500 minutos cada uno, es decir, incluyendo cada número entre el rango, por ejemplo, 6, 7, 8, 9, ..., 497, 498, 499 y 500 minutos.

Paso de sublimación

[0131] En una forma de realización, la sublimación (secado primario) o el secado secundario se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de -50°C a 35°C. Dicho de otra manera, la sublimación se puede efectuar a las siguientes temperaturas: -50, -49, -48, -47, -46, -45, -44, -43, -42, -41, -40, -39, -38, -37, -36, -35, -34, -33, -32, -31, -30, -29, -28, -27, -26, -25, -24, -23, -22, -21, -20, -19, -18, -17, -16, -15, -14, -13, -12, -11, -10, -9, -8, -7, -6, -5, -4, -3, -2, -1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 y 35. En una forma de realización, la temperatura de sublimación puede ser cualquier temperatura dentro de un rango definido por e inclusive de los dos números anteriores. En una forma de realización, se utilizan más de una temperatura de sublimación.

[0132] El secado secundario se puede realizar a temperaturas más altas, por ejemplo, temperaturas entre 35°C y 75°C.

[0133] El secado primario o secundario a diferentes temperaturas se hace por tiempo en el intervalo de 5 minutos a 500 minutos, es decir, incluyendo todos los números entre el intervalo de, por ejemplo, 6, 7, 8, 9, ..., 497, 498, 499 y 500 minutos. El secado secundario puede durar más tiempo, por ejemplo, hasta 1000 minutos.

Aplicación de vacío

[0134] El vacío se puede aplicar simultáneamente con el secado o de forma independiente. Se puede aplicar vacío mientras el secado continúa de una temperatura a una segunda temperatura (más alta), o durante el mantenimiento a una temperatura. El vacío se puede aplicar en varios pasos de secado o solo en algunos pasos de secado. La aplicación de vacío se puede alternar con el secado. El vacío aplicado durante la etapa de secado puede oscilar entre

aproximadamente 300 militorrs y aproximadamente 1000 militorrs. En una forma de realización, el vacío es 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990 y 1000 militorrs o un vacío definido por e incluyendo un número dentro de un rango definido por dos números cualesquiera en este documento.

[0135] La etapa de secado comprende la aplicación de calor y un vacío a dicho producto de As_2O_3 . En una forma de realización, la etapa de secado comprende calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -20°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; y calentar dicho producto As_2O_3 a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 180 minutos. En otra forma de realización, la etapa de secado comprende calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente -30°C y aproximadamente 800 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -20°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente -20°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 300 minutos y mantenerlo a aproximadamente -5°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos; calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 120 minutos y mantenerlo a aproximadamente 10°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos; y calentar dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 60 minutos y mantenerlo a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 180 minutos.

[0136] En otra forma de realización más, después de dicho calentamiento de dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs durante aproximadamente 180 minutos, calentando dicho producto de As_2O_3 a aproximadamente 25°C y aproximadamente 500 militorrs por alrededor de 120 minutos.

[0137] En una forma de realización de la composición, el agente de carga comprende manitol, y el uno o más lubricantes comprende talco y/o estearato de magnesio.

[0138] Esta invención también se refiere a una composición descrita anteriormente que comprende trióxido de arsénico liofilizado, manitol, talco y estearato de magnesio.

[0139] En una forma de realización, para las composiciones y métodos descritos en el presente documento, la ACCV se utiliza en una cantidad terapéuticamente eficaz.

EXPERIMENTAL

[0140] El producto de referencia era un As_2O_3 inyectable disponible en forma de inyección con la fuerza de 10 mg/10 mL. El desarrollo del producto de prueba se proporcionó en forma sólida para uso oral. El desarrollo del producto de prueba se inició como cápsulas de 1 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg. Se eligió la técnica de liofilización para modificar las características físicas y/o químicas del trióxido de arsénico, incluida la reducción del tamaño de partícula, el aumento de la superficie y la generación de otras características morfológicas que pueden ayudar a su solubilidad, disolución de la formulación farmacéutica y/o biodisponibilidad. Se seleccionaron excipientes adecuados y se optimizaron las concentraciones para lograr un proceso de liofilización suave que produzca una mejora en la solubilidad del trióxido de arsénico. Los datos de estabilidad a escala de laboratorio durante 15 días a $40^\circ\text{C}/75\%$ de HR se consideraron satisfactorios.

Producto de referencia--Form inyectable-trióxido de arsénico

[0141] De acuerdo con el prospecto del envase para el trióxido de arsénico inyectable, trióxido de arsénico provoca cambios morfológicos y la fragmentación del ADN característica de la apoptosis en células de leucemia promielocítica NB4 humanas in vitro. El trióxido de arsénico también causa daño o degradación de la proteína de fusión PML/RAR-alfa.

[0142] El trióxido de arsénico en solución se hidroliza a su especie farmacológicamente activa ácido arsenioso (AsIII). El ácido monometilarsónico (MMAV) y el ácido dimetilarsínico (DMAV) son los principales metabolitos pentavalentes formados durante el metabolismo, además del ácido arsénico (AsV) un producto de la oxidación de AsIII .

[0143] Se determinó la farmacocinética de las especies de arsénico ($[\text{AsIII}]$, $[\text{AsV}]$, $[\text{MMAV}]$, $[\text{DMAV}]$) en 6 pacientes con LPA después de dosis una vez al día de 0,15 mg/kg durante 5 días a la semana. En el rango total de dosis única de 7 a 32 mg (administrado como 0,15 mg/kg), la exposición sistémica (AUC) parece ser lineal. Las concentraciones

plasmáticas máximas de ácido arsenioso (As^{III}), la principal especie de arsénico activo, se alcanzaron al final de la perfusión (2 horas). La concentración plasmática de As^{III} disminuyó de manera bifásica con una vida media de eliminación media de 10 a 14 horas y se caracteriza por una fase inicial de distribución rápida seguida de una fase de eliminación terminal más lenta. La exposición diaria a As^{m} (AUC_{0-24} media) fue de 194 ng-h/mL ($n=5$) el día 1 del ciclo 1 y 332 ng-h/mL ($n=6$) el día 25 del ciclo 1, lo que representa una acumulación aproximada del doble.

[0144] Los metabolitos pentavalentes primarios, MMAV y DMAV, tardan en aparecer en el plasma (aproximadamente 10-24 horas después de la primera administración de trióxido de arsénico), pero, debido a su vida media más larga, se acumulan más en la dosificación múltiple que hace As^{III} . Las semividas de eliminación terminal estimadas medias de los metabolitos MMAV y DMAV son 32 horas y 72 horas, respectivamente. La acumulación aproximada varió de 1,4 a 8 veces después de la administración de dosis múltiples en comparación con la administración de una sola dosis. As^{v} está presente en el plasma solo a niveles relativamente bajos.

Distribución

[0145] El volumen de distribución (V_{ss}) para As^{III} es grande (media 562 L, $N=10$), indicando que As^{III} se distribuye ampliamente a lo largo de los tejidos del cuerpo. V_{ss} también depende del peso corporal y aumenta a medida que aumenta el peso corporal.

Metabolismo

[0146] La mayor parte del As^{III} se distribuye a los tejidos donde se metila a los metabolitos menos citotóxicos, ácido monometilarsónico (MMA^{v}) y ácido dimetilarsónico (DMA^{v}) por metiltransferasas principalmente en el hígado. El metabolismo del trióxido de arsénico también implica la oxidación de As^{III} a As^{v} , que puede ocurrir en numerosos tejidos a través de procesos enzimáticos o no enzimáticos. As^{v} está presente en el plasma sólo a niveles relativamente bajos después de la administración de trióxido de arsénico.

Excreción

[0147] Aproximadamente el 15% de la dosis de inyección de trióxido de arsénico administrada se excreta en la orina como As^{III} sin cambios. Los metabolitos metilados de As^{III} (MMAV, DMAV) se excretan principalmente en la orina. El aclaramiento total de As^{III} es de 49 L/h y el aclaramiento renal es de 9 L/h. El aclaramiento no depende del peso corporal o de la dosis administrada en el rango de 7-32 mg.

As_2O_3 de desarrollo

[0148] El ingrediente farmacéutico activo trióxido de arsénico para estos experimentos se adquirió de Sigma-Aldrich como un polvo blanco, con un peso molecular de 197,8 g/mol con la fórmula química general de As_2O_3 .

[0149] Para el ejemplo comparativo, el trióxido de arsénico en forma inyectable se adquirió como Arsenox® (Fabricado por Naprod Life Sciences Private Limited para Intas Pharma en la India). La inyección de trióxido de arsénico está indicada para la inducción de la remisión y consolidación en pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA). Viene en forma de vial de inyección con una concentración de ampolla de 10 mg/10 ml (1 mg/ml).

[0150] Debido a que el producto de referencia estaba disponible en forma de inyección y el desarrollo de producto de ensayo estaba en forma sólida para uso oral, el producto de referencia no fue cargado para la estabilidad.

[0151] No se realizó ningún estudio excipiente de drogas. Los estudios de solubilidad se realizaron como parte del desarrollo con diferentes tensioactivos y disolventes.

Desarrollo del proceso de formulación

[0152] El trióxido de arsénico, disponible en forma de inyección, y el grado de desarrollo en polvo para la administración oral se probaron. La forma en polvo de As_2O_3 se liofilizó para modificar las características físicas y/o químicas del trióxido de arsénico, incluida la reducción del tamaño de partícula, el aumento del área de superficie y la generación de otras características morfológicas que pueden ayudar en la disolución y/o biodisponibilidad del arsénico.

[0153] La liofilización, también conocida como secado por congelación, implica eliminar el agua purificada de una forma líquida, pasta o sólida, usando ciclos de congelación y evaporación al vacío sin derretir el hielo. El agua en estado sólido (hielo) expuesta a muy baja presión como el vacío se sublima o pasa directamente del estado sólido al gaseoso. El vapor de agua purificado (u otro solvente) sale de la captura por congelación con un condensador o trampa fría. Esta técnica conserva el volumen, apariencia y propiedades del producto tratado.

[0154] En general, el ciclo de liofilización comprende las siguientes etapas:

1. Congelación: El producto está congelado. Esto proporciona una condición necesaria para el secado a

- baja temperatura.
2. Vacío: Después de la congelación, el producto se coloca al vacío o baja presión. Esto permite que el solvente congelado en el producto se vaporice sin pasar por la fase líquida, un proceso conocido como sublimación.
- 5 3. Calor: Se aplica calor al producto congelado para acelerar la sublimación.
4. Condensación: La condensación a baja temperatura elimina el disolvente vaporizado de la cámara de vacío convirtiéndolo de nuevo en sólido. Esto completa el proceso de separación.

[0155] El primer paso en el proceso de liofilización es congelar un producto para solidificar la totalidad de sus moléculas de agua purificada. Una vez congelado, el producto se coloca al vacío y se calienta gradualmente sin fundir el producto. Este proceso, llamado sublimación, transforma el hielo directamente en vapor de agua purificado, sin pasar primero por el estado líquido. El vapor de agua purificado que desprende el producto en la fase de sublimación se condensa como hielo en una trampa de recolección, conocida como condensador, dentro de la cámara de vacío del liofilizador.

[0156] La liofilización tiene muchas ventajas en comparación con otras técnicas de secado y conservación. Por ejemplo, la liofilización mantiene la calidad de los reactivos alimentarios/bioquímicos y químicos porque permanecen a temperaturas por debajo del punto de congelación durante el proceso de sublimación. La liofilización es particularmente importante cuando se procesan bacterias lácticas, porque estos productos se ven fácilmente afectados por el calor. Los alimentos/bioquímicos y los reactivos químicos que se liofilizan generalmente se pueden almacenar sin refrigeración, lo que resulta en una reducción significativa de los costos de almacenamiento y transporte. La liofilización reduce enormemente el peso y esto facilita el transporte de los productos. Por ejemplo, muchos alimentos contienen hasta un 90% de agua purificada. Estos alimentos son diez veces más ligeros después de la liofilización. Debido a que son porosos, la mayoría de los productos liofilizados se pueden rehidratar fácilmente. La liofilización no reduce significativamente el volumen; por lo tanto, el agua purificada recupera rápidamente su lugar en la estructura molecular de los alimentos/bioquímicos y reactivos químicos.

[0157] Sobre la base de la literatura y de proceso (diferentes potenciadores de la solubilidad como laurilsulfato de sodio, Tween 80®, Poloxámero y agentes de ajuste de pH tales como hidróxido de sodio, carbonato de sodio, alginato de sodio, y ácido clorhídrico para mejorar la solubilidad de ajuste se seleccionaron para el desarrollo inicial. El medio de disolución utilizado fue HCl 0,1 N, 900 ml, paleta (mezclado) a 100 rpm para la actividad de desarrollo inicial. El producto de referencia está disponible en una sola concentración (10 mg/10 ml) y el producto de prueba se inició para diferentes concentraciones para administración oral con proporcionalidad dosis-peso. Como el producto de referencia estaba disponible en 10 mg de concentración, el desarrollo de la formulación se inició con 10 mg de concentración.

Experimento N° L040/1/001

[0158] El objetivo de este experimento fue realizar un estudio de solubilidad para el trióxido de arsénico, utilizando hidróxido de sodio como agente de ajuste del pH, los tensioactivos a saber, lauril sulfato de sodio y Tween 80®, y diferentes disolventes tales como alcohol isopropílico y etanol.

[0159] En el primer paso, se agregaron 4 g de trióxido de arsénico a 600 mL de agua purificada en condiciones de agitación en un recipiente. A continuación, se añadieron gota a gota aproximadamente 35 ml de 3M NaOH (12 g de NaOH disueltos en 100 ml de agua purificada), bajo agitación magnética a 1000 rpm durante 15 a 30 minutos, hasta que se formó una solución transparente. A esta solución, se le añadió 1 L de agua purificada. Se midió que el pH era de 12,7 unidades. Se ajustó con un objetivo de 7 a 8 unidades, usando aproximadamente 16,5 ml de HCl 6 M (105,6 ml añadidos a 200 ml de agua purificada). Se observó un pH de aproximadamente 7,2. Esta solución se completó hasta 2 L con adición de agua purificada. El pH se mantuvo sin cambios en 7,3.

Tabla 1

N°	Ingredientes	L040/1/001A mg/unidad	L040/1/001A cantidad/lote
1.	Trióxido de arsénico	10	4 g
2.	3M NaOH	10,5	35 ml
3.	6M HCl	Qs*	16,5 ml
4.	Agua purificada	Qs*	Hasta 2000 mL
*Qs - Cantidad suficiente			

Experimento N° L040/1/001B

[0160] El objetivo de este experimento fue realizar un estudio de solubilidad para trióxido de arsénico con lauril sulfato de sodio. En el primer paso, se tomaron 50 g de agua purificada en un vaso de precipitados de vidrio, al que se le añadieron 0,5 g de lauril sulfato de sodio bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. A continuación, se añadieron 5 g de As_2O_3 con agitación a esta solución. El As_2O_3 no se disolvió en la solución incluso

después de 30 minutos de agitación. En el siguiente paso, se agregaron 30 g de agua purificada para determinar si el As_2O_3 se solubilizaría. No se observó solubilidad. Incluso después de una adición adicional de 2 g de lauril sulfato de sodio, no se observó solubilidad después de 30 minutos de agitación. Se prepararon dos lotes: L040/1/001B1 y L040/1/001B2. Los datos se presentan en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Nº	Ingredientes	L040/1/001B1	L040/1/001B1	L040/1/001B2	L040/1/001B2
		mg/unidad	cantidad/lote (g)	mg/unidad	cantidad/lote (g)
1.	Trióxido de arsénico	10	5	10	5
2.	Lauril Sulfato de Sodio	1	0,5	5	2.5
3.	Agua purificada	Qs	80	Qs	80
*Qs - Cantidad suficiente					

Experimento N° L040/1/001D

[0161] El objetivo de este experimento fue realizar una mejora de la solubilidad del trióxido de arsénico con ciclodextrina (cleptosa). En el primer paso, se tomaron 50 g de agua purificada en un vaso de precipitados de vidrio, al que se agregaron 0,5 g de ciclodextrina con agitación hasta que se formó una solución clara. A la solución anterior, se le añadieron 5 g de fármaco As_2O_3 . Incluso después de 30 minutos de agitación, el As_2O_3 no se disolvió en la solución. A esta solución se le añadieron otros 30 g de agua purificada. El fármaco As_2O_3 no se disolvió. El fármaco As_2O_3 no se disolvió incluso después de una adición adicional de 2 g de ciclodextrina seguida de una agitación de 30 minutos. La Tabla 3 resume los datos de este experimento.

Tabla 3

Nº	Ingredientes	L040/1/001D1	L040/1/001D1	L040/1/001D2	L040/1/001D2
		mg/unidad	cantidad/lote (g)	mg/unidad	cantidad/lote (g)
1.	Trióxido de arsénico	10	5	10	5
2.	Ciclodextrina	1	0,5	5	2,5
3.	Agua purificada	Qs	80	Qs	80
*Qs - Cantidad suficiente					

Experimento N° L040/1/001E

[0162] El objetivo de este experimento fue realizar una mejora de la solubilidad del trióxido de arsénico con Tween 80®. En el primer paso, se tomaron 50 g de agua purificada en un vaso de precipitados de vidrio, al que se agregaron 0,5 g de Tween 80® con agitación hasta que se formó una solución transparente. A esta solución, se le añadieron 5 g de fármaco As_2O_3 con agitación. El As_2O_3 permaneció insoluble incluso después de 30 minutos de agitación. A esta solución se le añadieron otros 30 g de agua purificada, pero el As_2O_3 permaneció insoluble. Eve, una adición adicional de 2 g de Tween 80® a la solución no logró disolver el As_2O_3 incluso después de 30 minutos de agitación.

Tabla 4

Nº	Ingredientes	L040/1/001E1	L040/1/001E1	L040/1/001E2	L040/1/001E2
		mg/unidad	cantidad/lote (g)	mg/unidad	cantidad/lote (g)
1.	Trióxido de arsénico	10	5	10	5
2.	Tween 80®	1	0,5	5	2,5
3.	Agua purificada	Qs	80	Qs	80
*Qs - Cantidad suficiente					

Experimento n° L040/1/001F

[0163] El objetivo de este experimentos era utilizar varios disolventes para el estudio de solubilidad de As_2O_3 .

Alcohol isopropílico

[0164] En un vaso de precipitados, 1,5 g de As_2O_3 se añadió fármaco a 50 ml de alcohol isopropílico. El As_2O_3 no se

disolvió incluso después de 30 minutos de agitación. El fármaco no se disolvió incluso después de una adición adicional de 30 ml de alcohol isopropílico y 30 minutos de agitación.

Etanol

[0165] En un vaso de precipitados, se añadió 1,5 g de fármaco de As_2O_3 a 50 ml de etanol. El fármaco era insoluble después de 30 minutos de agitación. El fármaco no se disolvió incluso después de que se añadieran 30 ml adicionales de etanol acompañados de 30 minutos de agitación.

[0166] Por lo tanto, de la serie anterior de experimentos, se observó que sólo la composición L040/1/001A formó una solución clara.

Experimento N° L040/1/002

[0167] El objetivo de este experimento fue evaluar la cantidad exacta de hidróxido de sodio requerida para disolver el trióxido de arsénico y evaluar el efecto del pH sobre la solubilidad del trióxido de arsénico usando diferentes excipientes.

Experimento N° L040/1/002A - Cantidad de NaOH para solubilizar el trióxido de arsénico.

[0168] En un vaso de precipitados de vidrio, se añadieron 30 ml de agua purificada y se midió su pH entre 6,7 unidades y 7,0 unidades. A esta solución, se le añadieron 200 mg de fármaco As_2O_3 con agitación. El pH se observó alrededor de 5,6. As_2O_3 , se observó que las partículas flotaban en la solución. A esta solución se le añadió, gota a gota, una solución 1N NaOH (4 g de gránulos de hidróxido de sodio disueltos en 100 ml de agua purificada). El fármaco permaneció insoluble incluso después de la adición de 0,6 ml de 1N NaOH y 10 minutos de agitación. El pH se midió alrededor de 9,21. Se añadió una cantidad adicional de 1,4 ml de 1N NaOH bajo agitación. El fármaco todavía era insoluble, con un pH de 12,21. Tras una posterior adición de 1,6 ml de NaOH, con agitación, se observó que el fármaco se disolvía a un pH de 12,37. A esta solución se le añadieron 200 mg adicionales de fármaco As_2O_3 , que no se encontró que se disolviera en la solución (se encontró que el pH era 12,27). Se realizó una adición de 2 ml de NaOH 1N con agitación y se encontró que el fármaco se disolvía a un pH de 12,33. Una adición adicional de 600 mg del fármaco a la solución mostró que el fármaco era insoluble a un pH de 12,27. Sin embargo, cuando se añadió 1N NaOH gradualmente (6,9 ml), se encontró que el fármaco se disolvía a un pH de 12,39. Por lo tanto, se requieren 5 mg de hidróxido de sodio para disolver los 10 mg de trióxido de arsénico manteniendo constantes 30 ml de agua purificada.

Tabla 5

Ingredientes	Cantidad	mg/unidad
Trióxido de arsénico	1000 mg	10 mg
NaOH	12,5 ml (500 mg de NaOH)	5 mg
Agua purificada	30 ml	Qs*
*Qs - Cantidad suficiente		

Experimento N° L040/1/002B

[0169] El objetivo de este experimento fue evaluar la solubilidad dependiente del pH del trióxido de arsénico usando L-arginina (pH aproximadamente 4). En un vaso de precipitados se disolvieron 200 mg de L-arginina en 100 ml de agua purificada (solución 2 mg/ml) con agitación continua. De esta solución se usaron 50 ml para disolver 50 mg del fármaco As_2O_3 . Sin embargo, no se observó disolución; se observó que el pH era 4,94.

Tabla 6

Ingredientes	Cantidad	mg/unidad
Trióxido de arsénico	50 mg	10 mg
L- Arginina	100 mg	20 mg
Agua purificada	50 ml	Qs*
*Qs - Cantidad suficiente		

Experimento N° L040/1/002D

[0170] El objetivo de este experimento fue evaluar la solubilidad dependiente del pH del trióxido de arsénico usando bicarbonato de sodio (pH aprox. de 8). En un vaso de precipitados se disolvieron 200 mg de bicarbonato de sodio en 100 mL de agua purificada (solución 2 mg/mL). De esta solución, se tomaron 50 ml (pH de 8,2) y se le añadieron 50 mg de fármaco As_2O_3 . No se observó solubilidad (a un pH de 8,0).

Tabla 7

Ingredientes	Cantidad	mg/unidad
Trióxido de arsénico	50 mg	10 mg
Bicarbonato de sodio	100 mg	20 mg
Agua purificada	50 ml	Qs*
*Qs - Cantidad suficiente		

Experimento N° L040/1/002E

[0171] El objetivo de este experimento fue evaluar la solubilidad dependiente del pH del trióxido de arsénico usando L-arginina base (pH aproximadamente de 12). En un vaso de precipitados, se disolvieron 200 mg de L-arginina base en 100 ml de agua purificada (solución 2 mg/ml) con agitación continua. De esta solución, se usaron 50 ml para disolver 50 mg del fármaco As_2O_3 (pH de 10,90). Sin embargo, no se observó disolución; se observó que el pH era 10,53.

Tabla 7.1

Ingredientes	Cantidad	mg/unidad
Trióxido de arsénico	50 mg	10 mg
L- Arginina	100 mg	20 mg
Agua purificada	50 ml	Qs*
*Qs - Cantidad suficiente		

Experimento N° L040/1/002F

[0172] El objetivo de este experimento fue evaluar la solubilidad dependiente del pH del trióxido de arsénico usando carbonato de sodio (pH aproximadamente de 12). En un vaso de precipitados se añadieron 50 mg de carbonato de sodio a 50 ml de agua purificada (solución de 1 mg/ml). A esta solución, se le añadieron 50 mg de fármaco As_2O_3 con agitación a un pH de 11,25. No se observó solubilidad del fármaco. Sin embargo, cuando la concentración de carbonato de sodio se incrementó gradualmente hasta 50 mg de carbonato de sodio/mL, se encontró que el trióxido de arsénico era soluble en la solución a un pH de 11,46.

Tabla 8

Ingredientes	Cantidad	mg/unidad
Trióxido de arsénico	50 mg	10 mg
Carbonato de sodio	2500 mg	500 mg
Agua purificada	50 ml	Qs*
*Qs - Cantidad suficiente		

[0173] Por tanto, en general, el fármaco era insoluble en todo el rango de pH de 4 a 12 cuando se usaba arginina, base de arginina o bicarbonato de sodio, pero se encontró para ser soluble usando carbonato de sodio con mayor concentración (se requirieron 500 mg de carbonato de sodio para disolver 10 mg de trióxido de arsénico).

Experimento n° L040/1/002G

[0174] El objetivo de este experimento fue repetir el experimento de L040/1/002A pero con agentes de carga como lactosa monohidrato y manitol para su posterior liofilización. En el primer paso, se agregaron 10 g de fármaco de trióxido de arsénico a 300 ml de agua purificada con agitación, y luego se agregaron 125 ml de 1N NaOH bajo agitación. Se encontró que el fármaco era soluble. Esta solución se dividió en dos partes iguales:

[0175] L040/1/002G1: En la primera parte, se añadió monohidrato de lactosa (3,5 g) bajo agitación y la solución mantuvo a un lado para la observación física y luego para la liofilización (pH 12,34). Después de aproximadamente 24 horas a temperatura ambiente, la solución transparente se volvió marrón y después de 36 horas, la intensidad del color aumentó y se volvió marrón oscuro, por lo que no se llevó a cabo la liofilización.

[0176] L040/1/002G2: Para la segunda parte, se añadió manitol (3,5 g) con agitación y la solución se mantuvo a un lado para la observación física y posterior liofilización (pH 12,64). Después de aproximadamente 24 horas, la solución no cambió físicamente y la solución transparente se cargó para liofilización durante 24 horas. Después de la liofilización, el material se veía de naturaleza muy pegajosa y era muy difícil de llenar en cápsulas. Es posible que la pegajosidad sea el resultado de la naturaleza corrosiva del NaOH, o debido a un pH alto de la solución (12,5), o simplemente debido a la presencia de manitol.

Tabla 8.1

Ingredientes	Cantidad (L040/1/002G)	mg/unidad
Trióxido de arsénico	10 mg	10 mg
NaOH	125 ml	5 mg
Agua purificada	300 ml	Qs*
Solución total	425 ml	
*Qs - Cantidad suficiente		

Tabla 8.2

Ingredientes	L040/1/002G1	L040/1/002G2
Solución (L040/1/002G)	212,5 ml	212,5 ml
Lactosa monohidrato (Pharmatose 200M)	3,5 g	-
Manitol (Pearlitol SD 200)	-	3,5 g
*Qs - Cantidad suficiente		

[0177] En el siguiente paso, otros tensioactivos se evaluaron como agentes solubilizantes para el trióxido de arsénico. Además, se realizó un experimento adicional con carbonato de sodio con mayor cantidad de agua purificada en lugar de NaOH. También se realizó un experimento adicional usando NaOH con ajuste de pH entre 7 y 8. Se realizó otro experimento para evaluar el efecto del manitol sobre la naturaleza pegajosa después de la liofilización.

Experimento N° L040/1/003

[0178] El objetivo de este experimento fue realizar la solubilidad del trióxido de arsénico usando Poloxámero y carbonato de sodio.

L040/1/003A: Mejora de solubilidad usando Poloxámero

[0179] En un vaso de precipitados, se disolvió 200 mg de Poloxámero en 100 ml de agua purificada (2 mg/mL de solución) con agitación. De esta solución se tomaron 50 mL y se agregaron 50 mg de fármaco. Se encontró que la droga era insoluble. Una adición adicional de 50 mg de Poloxámero tampoco disolvió el fármaco incluso después de una etapa de agitación de 20 minutos.

Tabla 9

Ingredientes	Cantidad (L040/1/003A)	mg/unidad
Trióxido de arsénico	50 mg	10 mg
Poloxámero 188	150 mg	30 mg
Agua purificada	50 ml	Qs*
*Qs - Cantidad suficiente		

L040/1/003B: Mejora de la solubilidad con una mayor cantidad de agua purificada.

[0180] Este experimento fue similar al L040/1/002F. En un vaso de precipitados se añadieron 1250 mg de carbonato de sodio a 50 ml (25 mg de carbonato de sodio/ml) de agua purificada. A esta solución, se le añadieron 50 mg de fármaco de trióxido de arsénico con agitación, pero no se observó solubilidad del fármaco (pH de 11,25). La adición de 100 mL de agua purificada tampoco disolvió el fármaco.

Tabla 10

Ingredientes	Cantidad (L040/1/003B)	mg/unidad
Trióxido de arsénico	50 mg	10 mg
Carbonato de sodio	1250 mg	250 mg
Agua purificada	150 ml	Qs*
*Qs - Cantidad suficiente		

Experimento L040/1/004

[0181] El objetivo de este experimento fue realizar la prueba con hidróxido de sodio y agente de carga (manitol) y

evaluar el efecto de la naturaleza pegajosa ajustando el pH alrededor de 8 (usando ácido clorhídrico 6M) después liofilización. Se dispersó trióxido de arsénico en agua purificada y se añadieron 12 ml de 3M NaOH con agitación, hasta que se formó una solución transparente. El pH se ajustó con HCl 6 M entre 7 y 8. Se añadió agua purificada hasta 500 ml a la solución anterior y se dividió en dos lotes:

Lote 1: L040/1/004A1: 250 ml cargados para liofilización durante 24 horas.

Lote 2: L040/1/004A2: 250 ml, se añadió manitol con agitación y se cargó para liofilización durante 24 horas.

Tabla 11

Ingredientes	mg/unidad	Lote (100 cápsulas)
Trióxido de arsénico	10 mg	1 g
NaOH	14,4 mg	12 ml (1,44 g)
6M HCl	Qs*	Qs*
Agua purificada	Qs*	500 ml
*Qs - Cantidad suficiente		

Tabla 11.1

	L040/1/004A1 mg/unidad	L040/1/004A1 g	L040/1/004A2 mg/unidad	L040/1/004A2 G
Solución farmacológica		250 ml		250 ml
Pearlitol 100SD (manitol)			20	1
Peso	24,4	1,22	44,4	2,22

Experimento L040/1/004B

[0182] El objetivo de este experimento era preparar la liopremezcla para la liofilización. El ensayo se llevó a cabo utilizando hidróxido de sodio en forma sólida con una cantidad de agua purificada disminuida y utilizando manitol como agente de carga. En el primer paso, se dispersaron trióxido de arsénico y NaOH en agua purificada y se continuó agitando hasta que se formó una solución transparente. A esta solución, se le añadió 6M HCl y se cargó para liofilización durante 24 horas. Después de una liofilización de 24 horas, para el lote L040/1/004A1, se observó un polvo esponjoso blanco. Para el L040/1/004A2, se observó un material pegajoso de color blanquecino, que fue fundamental para eliminar del placa de petri. Para el L040/1/004B, se observó un polvo esponjoso blanco. Con base en estos experimentos, se concluyó que la naturaleza pegajosa del material (liopremezcla) se debe al manitol en la solución.

[0183] En el primer paso, las formas liofilizadas de trióxido de arsénico y NaOH se añadieron a Pearlitol SD 200 y se tamizaron a través de N° 40-mesh (400 micras) y se mezcló durante 10 min. En el siguiente paso, el talco y el estearato de magnesio se tamizaron a través de N° 60-mesh (250 micras) y se agregaron al material del primer paso y se mezclaron durante 5 min. La mezcla final se llenó en cubiertas de cápsulas de gelatina dura de tamaño "0" bajo un sistema de flujo de aire laminar.

Tabla 12-Composición de Liopremezcla

Ingredientes	L040/1/004B mg/unidad	L040/1/004B Lote (500 cápsulas) Teórico
Trióxido de arsénico	10	5 g
NaOH	10	5 g
6M HCl	Qs*	18 ml
Agua purificada	Qs*	80 ml
Peso de Liopremezcla		10 g
Qs* - Cantidad suficiente		

[0184] El lote L040/1/004B se procesó adicionalmente usando manitol como agente de carga.

Tabla 12.1-Composición para la mezcla final

Ingredientes	L040/1/004B mg/unidad	L040/1/004B Lote (500 cápsulas) Teórico
Liopremezcla	20	10
Pearlitol SD 200	78	39
Talco	1	0,5
Estearato de magnesio	1	0,5
Total	100	

Experimento N° L040/1/005

[0185] El objetivo de este experimento fue evaluar la disolución del fármaco, como tal, trióxido de arsénico relleno en cubiertas de cápsulas de gelatina dura de tamaño "0" (que es equivalente a 10 mg). Se encontró que la disolución era incompleta incluso a los 60 minutos.

Tabla 13 - Comparación de disolución y ensayo del producto de referencia y de ensayo

DISOLUCIÓN (HCl 0,1 N, 100 rpm, 900 ml, paleta)			
Tiempo	Producto de referencia	L040/1/004B	L040/1/005
10 minutos	-	67,83	80,31
60 min	-	73,46	81,71
Ensayo	110%	94,53	99,71

[0186] Los siguientes ensayos fueron planificados usando diferentes tensioactivos en la formulación para mejorar la disolución.

[0187] En el experimento L040/1/006, el ensayo tomado fue similar a L040/1/004B y se basó en la precipitación de la solución, la cantidad de disolvente (agua purificada) se optimizó como 25 mg/ml de trióxido de arsénico. En el experimento L040/1/007, el ensayo realizado fue con y sin inclusión de diferentes tensioactivos para evaluar el estudio de disolución y calorimetría diferencial de barrido (DSC). Para las cápsulas de trióxido de arsénico, el objetivo fue preparar una solución de fármaco (25 mg/mL de trióxido de arsénico) con incorporación de diferentes tensioactivos.

[0188] En el primer paso, el trióxido de arsénico se dispersó en 64 ml de agua purificada. En el siguiente paso, se añadieron 4 g de hidróxido de sodio al paso anterior y se observó la solubilidad del fármaco a un pH de 12,82. A esta solución, se le añadió 6M HCl y se observó que el pH era 8,05. A esta solución, se le añadió agua purificada y la solución se dividió en diferentes partes (cada parte contenía 40 ml):

L040/1/007: 40 ml de solución de fármaco;

L040/1/007A: se añaden 0,5 g de lauril sulfato de sodio a 40 ml de solución de fármaco; y

L040/1/007B: 0,5 g de Tween 80® añadidos a 40 ml de solución de fármaco.

[0189] Las soluciones L040/1/007 y L040/1/007A se analizaron mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) para evaluar el punto de fusión. De los estudios de DSC, está claro que no hubo un cambio significativo en el punto de fusión.

Tabla 14

Ingredientes	Cantidad/lote		
Fármaco	4g		
NaOH	4g		
6M HCl	16 ml		
Agua purificada	144 ml		
Experimento No.	L040/1/007	L040/1/007A	L040/1/007B
Solución farmacológica	40 ml	40 ml	40 ml
Lauril Sulfato de Sodio		0,5 g	
Tween 80®			0,5 g

Experimento L040/1/008

[0190] El objetivo del siguiente experimento fue utilizar lauril sulfato de sodio en dos concentraciones diferentes para

la liofilización en un ensayo similar al Experimento L040/1/007. En un vaso de precipitados, se tomaron 160 ml de agua purificada y a esto se le añadieron 10 g de trióxido de arsénico y 10 g de NaOH y se continuó agitando hasta que se formó una solución transparente (pH 12,38). A esta solución, se le añadieron 40 ml de 6M HCl con agitación (pH de 8,04). Además, se añadieron 200 ml de agua purificada a la solución anterior con agitación (pH 8,18). A continuación, esta solución se dividió en diferentes partes (cada parte contenía 80 ml):

Parte 1: L040/1/008A: Solución As.

Parte 2: L040/1/008E: Se añadió 1 g de lauril sulfato de sodio a 80 ml de solución con agitación (declaración de la etiqueta: 25 mg contiene 10 mg de trióxido de arsénico).

Parte 3: L040/1/008F: Se agregaron 0,2 g de lauril sulfato de sodio a 80 ml de solución con agitación (declaración de la etiqueta: 21 mg contienen 10 mg de trióxido de arsénico).

[0191] Posteriormente, todas las soluciones se cargaron para la liofilización durante 24 horas y se recogieron muestras después de la liofilización.

Tabla 15

Ingredientes	L040/1/008 (cantidad/lote en g)		
	L040/1/008A	L040/1/008E	L040/1/008F
Trióxido de arsénico	10 ml	10 ml	10 ml
NaOH	10 ml	10 ml	10 ml
6M HCl	40 ml	40 ml	40 ml
Agua purificada	400 ml	400 ml	400 ml
Solución farmacológica	80 ml	80 ml	80 ml
Lauril sulfato de sodio (SLS)	--	1,0	0,2
Rendimiento teórico (g)	4,0	5,0	4,2

Tabla 15.1

Lote N°	Reclamo de etiqueta (teórico)	Rendimiento teórico (g)	Rendimiento Práct. (g)
L040/1/008A (sin tensioactivo)	20 mg \approx 10 mg de trióxido de arsénico	4,0	5,4062
Relación L040/1/008E (SLS) (fármaco: superficie): 2:1	25 mg \approx 10 mg de trióxido de arsénico	5,0	5,7801
Relación L040/1/008F (SLS) (fármaco: superficie): 10:1	21 mg \approx 10 mg de trióxido de arsénico	4,2	5,0093

[0192] El rendimiento práctico de cada lote fue mayor que el rendimiento teórico, que se atribuyó a la absorción de humedad por el liopremezcla. Basándose en el valor del ensayo, la liopremezcla se mezcló con material extragranular y se introdujo en cápsulas.

Tabla 16 -- Resultados del ensayo y del contenido de humedad:

Lote N°	Reclamo de etiqueta (teórico)	Contenido de humedad	Ensayo (%)
L040/1/008A (sin tensioactivo)	20 mg \approx 10 mg de trióxido de arsénico	12,4	83,12
L040/1/008E (SLS): 2: 1	25 mg \approx 10 mg de trióxido de arsénico	11,5	86,13
L040/1/008F (SLS) 10: 1	21 mg \approx 10 mg de trióxido de arsénico	11,8	82,87

[0193] En base al ensayo anterior, se realizaron las siguientes pruebas de llenado.

Tabla 17 - Composición para L040/1/009B

Ingredientes	L040/1/009B		
	Real (mg/unidad)	Basado en el peso de llenado del ensayo (mg/unidad)	Tamaño de lote (g)
Liopremezcla (L040/1/008A)	20	24,060	2,165
Manitol (Pearlitol SD 200)	78	73,940	6,655
Talco	1	1,000	0,090
Estearato de magnesio	1	1,000	0,090
Total	100	100,000	9,000

Tabla 18 - Composición para L040/1/012B

Ingredientes	L040/1/012B		
	Real (mg/unidad)	Basado en el peso de llenado del ensayo (mg/unidad)	Tamaño de lote (g)
Liopremezcla	25	29,020	2,612
Manitol (Pearlitol SD)	75	68,980	6,208
Talco	1	1,000	0,090
Estearato de magnesio	1	1,000	0,090
Total	102	100,000	9,000

TABLA 19 - COMPOSICIÓN PARA L040/1/013B

Ingredientes	L040/1/013B		
	Real (mg/unidad)	Basado en el peso de llenado del ensayo (mg/unidad)	Tamaño de lote (g)
Liopremezcla (L040/1/008F)	21,000	25,342	2,281
Manitol (Pearlitol SD 200)	77,000	72,658	6,539
Talco	1,000	1,000	0,09
Estearato de magnesio	1,000	1,000	0,09
Total	100,000	100,000	-

[0194] La forma liofilizada de trióxido de arsénico y NaOH (liopremezcla) se añadieron a Pearlitol SD 200 y se tamizaron a través de N° 40-mesh y se mezcló durante 10 minutos. El talco y el estearato de magnesio se tamizaron a través de N° 60-mesh y se añadieron al material anterior y se mezclaron durante 5 minutos. Este polvo se introdujo en cápsulas de tamaño "2".

Tabla 20

DISOLUCIÓN (HCl 0,1 N, 100 rpm, 900 ml, paleta)			
Tiempo en minutos	L040/1/009B	L040/1/012B	L040/1/013B
15 minutos	73	87	88
60 minutos	75	89	90

[0195] A partir de los datos anteriores, es evidente que una disolución completa se observó en todos los lotes. En el siguiente paso, se llenaron muestras de lotes más grandes, similares a L040/1/012B, y todas las concentraciones, 1 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg. Basado en el lote N° L040/1/012B, lote de confirmación (lote n° L040/4/014) se fabricó con todas las concentraciones (1 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg).

Tabla 21--Preparación y liofilización de la solución

Nº	Nombre del ingrediente / nombre de marca	Fabricante	Especificación	Cuant. cap. (mg)	Cuant. cap. (mg)	Cuant. cap. (mg)	Cuant. cap. (mg)
1.	Trióxido de arsénico	Sigma-Aldrich	IH	1	5	10	20
2.	Gránulos de hidróxido de sodio	J. T. Bakers	USP-NF	1	5	10	20
3.	Ácido clorhídrico 6M	J. T. Bakers	USP-NF	Qs	Qs	Qs	Qs
4.	Agua purificada		--	Qs	Qs	Qs	Qs
5.	Agua purificada		--	Qs	Qs	Qs	Qs
6.	Lauril sulfato de sodio (Texapan)	Cognis	USP-NF	0,5	2,5	5	10
Liopremezcla (mg)				2,5	12,5	25	50
*Qs - cantidad suficiente							

Tabla 22-- Mezcla y lubricación

Nº	Nombre del ingrediente / nombre de marca	Fabricante	Especificación	Cuant. cap. (mg)	Cuant. cap. (mg)	Cuant. cap. (mg)	Cuant. cap. (mg)
1.	Liopremezcla	IH	2.5	12,5	25	50	
2.	Manitol (Pearlitol SD 200)	Roquette	USP-NF	7,3	36,5	73	146
3.	Talco (Luzenac)	Luzenac	USP	0,1	0,5	1	2
4.	Estearato de magnesio (Ligamed MF2V)	Peter Greven	USP-NF	0,1	0,5	1	2
Peso de llenado (mg)				10	50	100	200

[0196] En el siguiente paso, gránulos de trióxido e hidróxido de sodio de arsénico se dispersaron en 480 ml de agua purificada y se continuó la agitación hasta que se formó una solución clara. A esta solución se le añadieron 120 ml de 6M HCl con agitación. Se añadió lauril sulfato de sodio, 15 g, a esta solución con agitación. Se añadieron 20 ml más de agua purificada a la solución anterior. Esta solución se dividió en dos partes (L040/4/014A y L040/4/014B) y se liofilizó durante aproximadamente 30 horas.

Tabla 23

Números de lote	Reclamo de etiqueta (teórico)	Ensayo
Nº L040/4/014A	25 mg \approx 10 mg de trióxido de arsénico	82,35
Nº L040/4/014B	25 mg \approx 10 mg de trióxido de arsénico	83,35

Tabla 24

Ingredientes	L040/4/014B1		
	mg/unidad	mg/unidad (según el ensayo)	Cantidad/lote (g)
Liopremezcla (L040/4/014B)	50	59,98	53,68
Manitol (pearlitol SD 200)	146	136,02	121,74
Talco	2	2	1,79
Estearato de magnesio	2	2	1,79
Total	200	200	-

[0197] En el siguiente paso, la forma liofilizada de trióxido de arsénico y NaOH (liopremezcla) se añadieron a Pearlitol SD 200 y se tamizaron a través de N° 40-mesh y se mezclaron durante 10 minutos. El talco y el estearato de magnesio se tamizaron a través de N° 60-mesh y se añadieron al material anterior y se mezclaron durante 5 minutos. La mezcla final y las cápsulas y viales de vidrio adecuados se prepararon como se indica a continuación.

Tabla 25

Fuerza	Lote N°	Tamaño del lote	Paquete
20 mg	L040/4/014B1	400 uds.	HDPE
10 mg	L040/3/014B1	400 uds.	HDPE
10 mg de mezcla lubricada	L040/3/014B2	350 uds.	Frasco de vidrio
5 mg	L040/2/014B1	400 uds.	HDPE
1 mg	L040/1/014B1	400 uds.	HDPE

Tabla 26

Lote N°	L040/4/014B1	L040/3/014B1	L040/3/014B2	L040/2/014B1	L040/1/014B 1
Fuerza	20 mg	10 mg	10 mg	5 mg	1 mg
Tamaño de la cápsula/llenado del vial	2	3	Vial de vidrio	5	5
Peso de llenado (mg)	200	100	100	50	10
Disolución (HCl 0,1 N; 100 rpm; 900 ml; paleta durante 15 min.)	86	92		77	93

Tabla 27 - Estudios de estabilidad-L040/4/014B1 (20 mg)

N° de Lote	L040/4/014B1 (20 mg)	
	Inicial	40 grados C/75% RH (15 días)
Ensayo	95,15	101,41
Contenido de humedad	2,24	2,69
Disolución (HCl 0,1 N; 100 rpm; 900 ml; paleta a 15 min.)	86	98

Tabla 28 - Estudios de estabilidad-L040/3/014B1 (10 mg)

N° de Lote	L040/3/014B1 (10 mg)	
	Inicial	40 grados C/75% RH (15 días)
Ensayo	102,4	99,15
Contenido de humedad	2,38	2,19
Disolución (HCl 0,1 N; 100 rpm; 900 ml; paleta a 15 min.)	92	100

Tabla 29 - Estudios de estabilidad-L040/3/014B2 (mezcla lubricada de 10 mg)

Nº de Lote	L040/3/014B2 (10 mg de mezcla lubricada)	
	Inicial	40 grados C/75% RH (15 días)
Ensayo	98,2	99,78
Contenido de humedad	1,90	2,32

Tabla 30 - Estudios de estabilidad-L040/2/014B1 (5 mg)

Nº de Lote	L040/2/014B1 (5 mg)	
	Inicial	40 grados C/75% RH (15 días)
Ensayo	98,8	99,95
Contenido de humedad	2,63	2,82
Disolución (HCl 0,1 N; 100 rpm; 900 ml; paleta a 15 min.)	77	84

Tabla 31 - Estudios de estabilidad-L040/1/014B1 (1 mg)

Nº de Lote	L040/1/014B1 (1 mg)	
	Inicial	40 grados C/75% RH (15 días)
Ensayo	94	94,16
Contenido de humedad	3,54	3,43
Disolución (HCl 0,1 N; 100 rpm; 900 ml; paleta a 15 min.)	93	92

Análisis farmacocinético en perros de nueva formulación liofilizada que comprende arsénico y comparación con trióxido de arsénico de referencia

[0198] El propósito de estos estudios fue determinar la biodisponibilidad oral y la exposición sistémica en perros de una nueva formulación que comprende arsénico utilizando tecnología de liofilización. El perro es una especie no roedor bien documentada que se utiliza de forma rutinaria para estimar las propiedades farmacocinéticas de nuevos agentes y formulaciones en humanos.

Diseño del estudio

[0199] A los grupos de perros machos se les formuló I.V. (n=3) trióxido de arsénico (ARSENOX®) a 0,3 mg/kg, As₂O₃ no formulada (SV100) a una dosis de 2 mg/perro oralmente o formulación liofilizada de As₂O₃ (SV101) a una dosis de 2 mg/perro, por vía oral. A un cuarto grupo de perros se les administró SV101 a 2 mg/perro por vía oral para análisis de confirmación en una fecha posterior. Se obtuvieron muestras de sangre antes de la dosis y a las 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h después de la dosis de los animales del Grupo 1, y antes de la dosis y a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h después de la dosis de los animales en los Grupos 2, 3 y 4. Las muestras de sangre se colocaron inmediatamente en hielo húmedo y se procesaron a plasma dentro de los 30 minutos posteriores a la recolección. Las muestras de plasma se analizaron en QPS Netherlands BV para determinar los niveles de arsénico utilizando un método ICP-MS con un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de 2,50 ng/ml. Los datos individuales de concentración-tiempo se utilizaron en el cálculo de los parámetros farmacocinéticos del arsénico utilizando WinNonlin™ versión 5.2.1.

Resultados

[0200] Después de de dosificación de bolo IV de ARSENOX®, los niveles plasmáticos de arsénico llegaron a 146 ng/ml en Tmax de 1,3 h y se redujeron con una vida media (t_{1/2}) de 10,0 h (Fig. 1). El aclaramiento sistémico medio fue de 226 ml/h/kg y el Vss medio fue de 2734 ml/kg. Tras la administración oral, SV100 demostró una absorción muy limitada con una biodisponibilidad oral (F b %) de <10%. La absorción oral de SV101 (grupo 3) es casi idéntica a ARSENOX® (IV) con Cmax de 182 ± 34,5 ng/ml (vs 146 ± 17,6 ng/ml para ARSENOX®) y AUC0-último (h.ng/mL) de 1416 ± 345 (vs 1115 ± 127 para ARSENOX®) que indica una absorción oral completa. Estos datos fueron confirmados por la administración repetida de SV101 (grupo 4) que produjo parámetros de exposición PK casi idénticos. No se identificaron problemas de tolerabilidad durante la administración oral de As₂O₃.

Conclusión

[0201] Los animales se dosificaron con As_2O_3 como formulación intravenosa u oral por administración única. Los resultados del estudio mostraron que la tasa de absorción y la exposición al fármaco de arsénico en los grupos tratados con SV101 fueron dramáticamente más altas que en el grupo de SV100. La absorción oral completa de As_2O_3 en los grupos tratados con SV101 se demostró mediante una exposición sistémica de arsénico casi idéntica en comparación con ARSENOX® administrado por vía intravenosa.

Caracterización de cápsulas farmacéuticas que comprenden una composición liofilizada que comprende arsénico

[0202] El objetivo de estos experimentos fue caracterizar la formulación de la cápsula que comprende arsénico y resumir sus propiedades fisicoquímicas. Los tamaños de las cápsulas preparadas fueron 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg de la formulación de liopremezcla que comprende arsénico. Se prepararon cuatro mil cápsulas. El proceso de fabricación constaba de (A) liofilización y (B) etapas de mezcla y lubricación. La figura 2 muestra el diagrama de flujo del proceso para la fabricación de cápsulas.

(A) Liofilización

[0203] La liofilización se realizó en tres etapas de la siguiente manera.

1. Congelación

[0204] Después de la solubilización la solución transparente se cargó en un liofilizador con la temperatura fija de -40°C para congelar el producto.

Tabla 32-Paso de congelación en liofilización

Etapas	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Vacío (militorrs)
Congelación	-40	60	ninguno
Congelación	-40	300	ninguno
Congelación adicional (°C)	-40	5	ninguno

2. Secado primario

[0205] Esta etapa también se denomina la etapa de "sublimación". En esta etapa, el secado se realizó en presencia de vacío y con aumento de temperatura gradualmente hasta que el material se convirtió en forma sólida. Los parámetros de proceso seguidos para esta etapa se tabulan a continuación.

Tabla 33-Secado primario

Rampa			Sostener		
Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Vacío (militorrs)	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Vacío (militorrs)
-30	60	800	-30	60	800
-20	60	500	-20	120	500
-5	300	500	-5	120	500
10	120	500	10	60	500
25	60	500	25	180	500

3. Secado secundario

[0206] El material después del secado primario se secó de nuevo con vacío optimizado y temperatura para eliminar el agua unida.

Tabla 34-Secado secundario

Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Vacío (militorrs)
25	120	500

(B) Mezcla y lubricación

[0207] Se estimó el ensayo de liopremezcla y se calculó la cantidad real de liopremezcla requerida por cápsula como se indica a continuación. Cantidad real de liopremezcla por cápsula, en mg, (A) = [(Cantidad por cápsula) x 100]/[Ensayo] Cantidad de manitol a dispersar por cápsula en mg, (B) = Cantidad teórica de manitol - [A - cantidad teórica de Liopremezcla] Cantidad de manitol a ser dispersado por lote = B x tamaño del lote

[0208] La cantidad extra de liopremezcla tomada basada en el ensayo real se compensó con manitol como se muestra arriba. La liopremezcla y manitol se pasaron a través de un tamiz de N° 40-mesh ASTM y se mezclaron durante diez minutos, manualmente, en una bolsa de polietileno. Esta mezcla se lubrica con estearato de magnesio y talco, que se tamizan previamente a través de N° 60-mesh ASTM durante 5 minutos, manualmente, en una bolsa de polietileno. A continuación, esta mezcla se introdujo en cápsulas de acuerdo con los detalles que se dan a continuación.

Tabla 35-Peso de llenado y tamaño de cápsula

Fuerza	Peso de llenado (mg)	Tamaño de la cápsula
20 mg	200	1
10 mg	100	3
5 mg	50	4
2 mg	20	4
1 mg	10	4

Caracterización fisicoquímica

[02109] Se caracterizó el producto farmacológico por sus propiedades fisicoquímicas y se llevó a cabo una evaluación comparativa con la materia prima.

1. Análisis de tamaño de partícula

[0210] El API y la formulación final se caracterizaron para la distribución de tamaño de partícula por un Malvern Mastersizer. Los datos se dan en la tabla siguiente.

Tabla 36-Distribución del tamaño de partículas

Distribución de tamaño de partícula	API (micrón)	Liopremezcla (micras)	Formulación final (micras)
D(10)	3,9	0,8	1,9
D(50)	21,3	2,0	80,4
D(90)	139	4,7	210,4

[0211] Se hizo evidente una reducción significativa en la PSD en la etapa de liopremezcla con los datos anteriores que probablemente ayudaron a mejorar la solubilidad del trióxido de arsénico en la formulación. Los solicitantes, sin embargo, no desean ceñirse a esta teoría ni a ninguna teoría científica. Cabe señalar que la PSD de la formulación final también comprende aproximadamente el 75% de otros excipientes adicionales.

2. Polimorfismo

[0212] La formulación final se analizó para la forma polimórfica de API después del tratamiento para evaluar cualquier cambio de forma polimórfica de tal API. Incluso la etapa intermedia (Liopremezcla) se caracterizó por difractogramas XRD. De este estudio se concluyó que no había cambio de forma de API en la formulación y se encontró que era estable en etapas intermedias de fabricación. Los difractogramas se dan en las Figs. 3-6, que establecieron que la misma forma polimórfica resultó ser estable durante todo el proceso y en las formulaciones finales.

3. Imágenes mediante microscopio electrónico de barrido (SEM):

[0213] Las tres muestras, que es API llano, liopremezcla, y la mezcla final, se caracterizaron por tamaño de partícula y la caracterización de morfología por SEM. Las imágenes se dan en la Fig. 7.

4. FTIR

[0214] Se realizó la caracterización del API, la liopremezcla y la formulación final por FTIR. Los espectros de liopremezcla y la formulación final son comparables al espectro observado del API.

5. Solubilidad de Estudio

[0215] De acuerdo con la literatura, el trióxido de arsénico es ligeramente soluble en agua fría e insoluble en alcohol. Entonces, se estudió la solubilidad del API y liopremezcla en estos medios para evaluar su comportamiento y los resultados se proporcionan a continuación.

Tabla 37-Estudios de solubilidad

Solvente	API (g/100 g)	Liopremezcla (g/100 g)
Agua fría	2,25	40,31
Alcohol	1,86	41,90

[0216] Los resultados del estudio de solubilidad indican que la solubilidad del API se mejoró en aproximadamente 20 veces por el proceso de liofilización de la presente invención.

6. Caracterización química del producto farmacológico de todas las concentraciones

[0217]

Tabla 38-Characterización química

Nº	Pruebas	API	1 mg	2 mg	5 mg	10 mg	20 mg
1	Descripción*	N/A	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2	Prueba de identificación	N/A	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
3	Peso medio de las cápsulas llenas (mg)	N/A	50,1	60,7	90,2	149,8	275,3
4	Peso medio de llenado de cápsulas (mg)	N/A	10,4	20,6	51,3	101,2	201,7
5	Contenido de agua por KF,% p/v	2,4	2,5	2,4	2,6	2,3	2,4
	Tiempo de desintegración (min)	N/A	5 min	5 min	6 min	6 min	5 min
7	Disolución por ICP-OES (HCl 0,1 N, paleta, 100 rpm, 900 ml a 30 min)	10	88	86	95	98	98
8	Ensayo por ICP-OES (%)	97,4	96,0	95,6	97,1	98,5	98,6
* Cumple con la especificación respectiva N/A-no aplicable							

7. Medición del área de superficie BET

[0218] Se midió el área de superficie del API y la liopremezcla usando el método BET para el área de superficie medible. La superficie específica del API de trióxido de arsénico se midió a 0,05 m²/g. El área de superficie específica de la composición liofilizada que comprende trióxido de arsénico, o liopremezcla, se midió a 2,68 m²/g, que es un aumento de más de 50 veces en el área de superficie.

[0219] La Tabla 39 a continuación proporciona los datos del área de la superficie para la API. La Fig. 8 proporciona el gráfico de área de superficie BET para la API, que muestra cómo $1/[Q(P_0/P-1)]$ depende de la presión relativa P/P_0 .

Tabla 39-Área de superficie de BET API

5	Área de superficie BET (API As₂O₃)		0,0479 +/- 0,0008 m ² /g
	Pendiente		116,430262 +/- 1,959314 g/cm ³
10	Condiciones		STP
	Intercepción en Y		1,352003 +/- 0,314575 g/cm ³ STP
15	C		87,116895
	Qm		0,0085 cm ³ /g STP
20	Coefficiente de correlación		0,9998584
	Área de sección transversal molecular		0,2100 nm ²
25	Nº	Presión relativa (P/Po)	Cantidad adsorbida (cm³/g STP)
	1.	0,108368406	0,0087
30	2.	0,154870307	0,0095
	3.	0,203970489	0,0102

[0220] La Tabla 40 a continuación proporciona los datos del área superficial para liopremezcla. La Fig. 9 proporciona el gráfico de área de superficie BET para liopremezcla, que muestra cómo $1/[Q(Po/P-1)]$ depende de la presión relativa P/Po.

Tabla 40-Liopremezcla de superficie BET

30	Área de superficie BET (Liopremezcla)		2,6838 0 +/- 0,0956 m ² /g
	Pendiente		1,560306 +/- 10,056450 g/cm ³
35	Condiciones		STP
	Intercepción Y		0,061695 +/- 0,012176 g/cm ³ STP
40	C		26,290494
	Qm		0,6165 cm ³ /g STP
45	Coefficiente de correlación		0,9993462
	Área de sección transversal molecular		0,1620 nm ²
50	No.	Presión relativa (P/Po)	Cantidad adsorbida (cm³/g STP)
	1.	0,100287631	0,5034
55	2.	0,199710333	0,6803
	3.	0,299372148	0,8031

[0221] Los estudios polimórficos muestran que la API se mantuvo sin cambios durante el proceso de fabricación, así como en la formulación final que indica su estabilidad. Las imágenes SEM en la Fig. 7 muestran que el tamaño de las partículas de API se reduce drásticamente durante la liofilización. La mezcla final contiene otros excipientes y, por lo tanto, su tamaño parece más grueso. Las propiedades químicas de la formulación de todas las concentraciones de 1, 2, 5, 10, 20 mg cápsulas se consideraron satisfactorias y cumplían con la especificación del producto terminado. Se observó una mejora significativa en la disolución con la formulación en comparación con el API, lo que indica una mejora muchas veces mayor de la solubilidad del trióxido de arsénico en la formulación.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de la composición liofilizada que comprende arsénico (LCCA), comprendiendo dicho método:

(A) solubilizar polvo de As_2O_3 en un medio acuoso, agregar un agente alcalinizante en aproximadamente 10% a 100% de la cantidad de polvo de As_2O_3 , y agregar un tensioactivo en aproximadamente 0,5% v/v a aproximadamente 4,0% v/v, pero sin exceder aproximadamente el 50% de concentración de As_2O_3 , para formar una solución de As_2O_3 ; y

(B) liofilizar dicha solución de As_2O_3 , en donde dicha etapa de liofilización comprende: (V) congelar dicha solución de As_2O_3 para generar un producto de As_2O_3 congelado; y (VI) secar dicho producto de As_2O_3 para generar dicha composición liofilizada que comprende arsénico.

2. El método de la reivindicación 1, en donde dicho polvo de solubilización de As_2O_3 en un medio acuoso comprende:

(I) añadir el agente alcalinizante al polvo de As_2O_3 en un recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, para obtener un pH de aproximadamente 12 o superior; y

(II) añadir un ácido a dicho recipiente, con o sin agitación y con o sin adición de agua, para ajustar el pH entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8.

3. El método de la reivindicación 2, en donde:

a) dicho agente alcalinizante comprende hidróxido de sodio (NaOH), carbonato de sodio (Na_2CO_3) o una mezcla de los mismos; o

b) dicho tensioactivo comprende al menos uno de entre laurilsulfato de sodio; Tween 80®; betaciclodextrina; poloxámero; succinato de tocoferil polietilenglicol (TPGS); opcionalmente en donde el tensioactivo es lauril sulfato de sodio.

4. El método de la reivindicación 1, en donde dicha etapa de congelación comprende congelar dicha solución de As_2O_3 a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -50°C a aproximadamente 0°C ; opcionalmente donde la etapa de congelación tiene varias sub-etapas de congelación, disminuyendo progresivamente la temperatura; opcionalmente en donde dichas sub-etapas de congelación

a) son de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 500 minutos cada una hasta una temperatura de congelación de -50°C ; o

b) son de aproximadamente 360 minutos a aproximadamente 500 minutos.

5. El método de la reivindicación 1, en donde dicho secado comprende un paso de secado primario y un paso de secado secundario, en donde se aplica un vacío simultáneamente con el secado y en donde:

a) el secado primario se efectúa a aproximadamente -30°C o

b) el el secado primario se efectúa a aproximadamente -50°C a aproximadamente -30°C durante un tiempo en el intervalo de 5 minutos a 500 minutos; o

c) la etapa de secado secundario se efectúa a una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente 35°C durante un tiempo en el intervalo de 5 minutos a 500 minutos; o

d) la etapa de secado secundario se realiza durante aproximadamente 500 minutos a aproximadamente 1000 minutos.

6. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para preparar una formulación farmacéutica oral que comprende una composición liofilizada que comprende arsénico o trióxido de arsénico liofilizado (As_2O_3), comprendiendo dicho método además:

(C) tamizar dicha composición liofilizada para generar polvo de As_2O_3 liofilizado;

(D) opcionalmente, añadir al menos un agente de carga a dicho polvo de As_2O_3 liofilizado;

(E) opcionalmente, añadir uno o más lubricantes a dicho polvo de As_2O_3 liofilizado para generar dicha formulación oral de As_2O_3 .

7. El método de la reivindicación 6, en donde dicho agente de carga comprende manitol; y/o en donde dichos uno o más lubricantes comprenden talco y/o estearato de magnesio.

8. El método de la reivindicación 6, que comprende además llenar una cápsula con dicha formulación oral.

9. Una composición que comprende una composición liofilizada que comprende arsénico (LCCA) preparada según cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

10. La composición de la reivindicación 9, en donde dicha composición liofilizada que comprende

- a) arsénico comprende partículas en el intervalo de tamaño D(90) de aproximadamente 2 micras a 10 micrón; o
 b) el arsénico comprende partículas que tienen un tamaño D(90) que es de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 50 veces más pequeño que el tamaño de partícula del polvo de API original que comprende trióxido de arsénico, y en donde el polvo de As_2O_3 tiene un D(90) tamaño de partícula de aproximadamente 140 micrómetros; o
 c) el arsénico comprende partículas que tienen un área superficial BET en el intervalo de aproximadamente $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$ a $5 \text{ m}^2/\text{g}$; o
 d) el arsénico comprende partículas que tienen un área de superficie BET que es de aproximadamente 2X a aproximadamente 80X más que el área de superficie del polvo de API original que comprende trióxido de arsénico, y donde el polvo de As_2O_3 tiene un área de superficie BET de aproximadamente $0,05 \text{ m}^2/\text{g}$.
11. La composición de la reivindicación 9, en donde el polvo de As_2O_3 tiene una forma polimórfica y en donde las partículas de LCCA tienen la misma forma polimórfica que el polvo de As_2O_3 medida por difractograma XRD.
12. Una composición farmacéutica preparada mediante un método según cualquiera de las reivindicaciones 6-8.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde dicha composición es una composición sólida, oral, de liberación controlada; opcionalmente en donde dicha composición está encapsulada en una cápsula.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 en forma de cápsula que pesa 100 unidades y comprende:
- (I) composición liofilizada que comprende arsénico, en una cantidad que proporciona 10 unidades de trióxido de arsénico y 5 unidades de lauril sulfato de sodio;
 (II) manitol en una cantidad de 73 unidades;
 (III) talco en una cantidad de 1; y
 (IV) estearato de magnesio en una cantidad de 1 mg;
- lo que eleva el peso total de la composición a 100 unidades.
15. Un kit que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 13 e instrucciones de uso de la misma.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 para su uso en un método de terapia, en donde dicho método comprende las etapas de proporcionar dicha composición farmacéutica y administrar oralmente dicha composición farmacéutica a un sujeto.
17. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 16, en donde la terapia es tratar un cáncer en un paciente que lo necesita, en donde dicho método comprende la etapa de administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende una composición liofilizada que comprende arsénico; opcionalmente, en donde dicho cáncer es una neoplasia maligna hematológica.
18. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 17, en donde dicha neoplasia maligna hematológica es al menos una de entre leucemia mieloide aguda; leucemia aguda no linfocítica; leucemia mieloblástica; leucemia promielocítica; leucemia mielomonocítica crónica; leucemia monocítica; eritroleucemia; leucemia neutrofílica aguda; síndrome mielodisplásico; leucemia promielocítica aguda; leucemia linfocítica crónica; leucemia mieloide crónica; leucemia de células pilosas; neoplasias mieloproliferativas; linfoma de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; mieloma mieloma de células gigantes; mieloma indolente; mieloma localizado; mieloma múltiple; mieloma de células plasmáticas; mieloma esclerosante; mieloma solitario; mieloma múltiple latente; mieloma no secretor; mieloma osteosclerótico; leucemia de células plasmáticas; plasmocitoma solitario; y plasmocitoma extramedular.
19. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde:
- a) dicha LPA es LPA recién diagnosticada; o
 b) dicha LPA es LPA recidivante o refractaria.
20. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 18, en donde dicho neoplasma mieloproliferativo es uno de entre mielofibrosis, policitemia vera y trombocitemia esencial.
21. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 17, en donde:
- a) dicha composición farmacéutica se administra diariamente; o
 b) dicha composición farmacéutica se administra en un intervalo de dosificación único de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg; o
 c) dicha composición farmacéutica se administra en un único intervalo de dosificación de aproximadamente

0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0,3 mg/kg de peso corporal

22. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 17, en donde dicho paciente fue tratado previamente o está siendo tratado actualmente con quimioterapia y/o radiación; opcionalmente en donde

5

- a) dicha composición farmacéutica se administra con uno o más agentes quimioterapéuticos; o
- b) se administra un agente quimioterapéutico antes, después o simultáneamente con dicha composición farmacéutica.

10

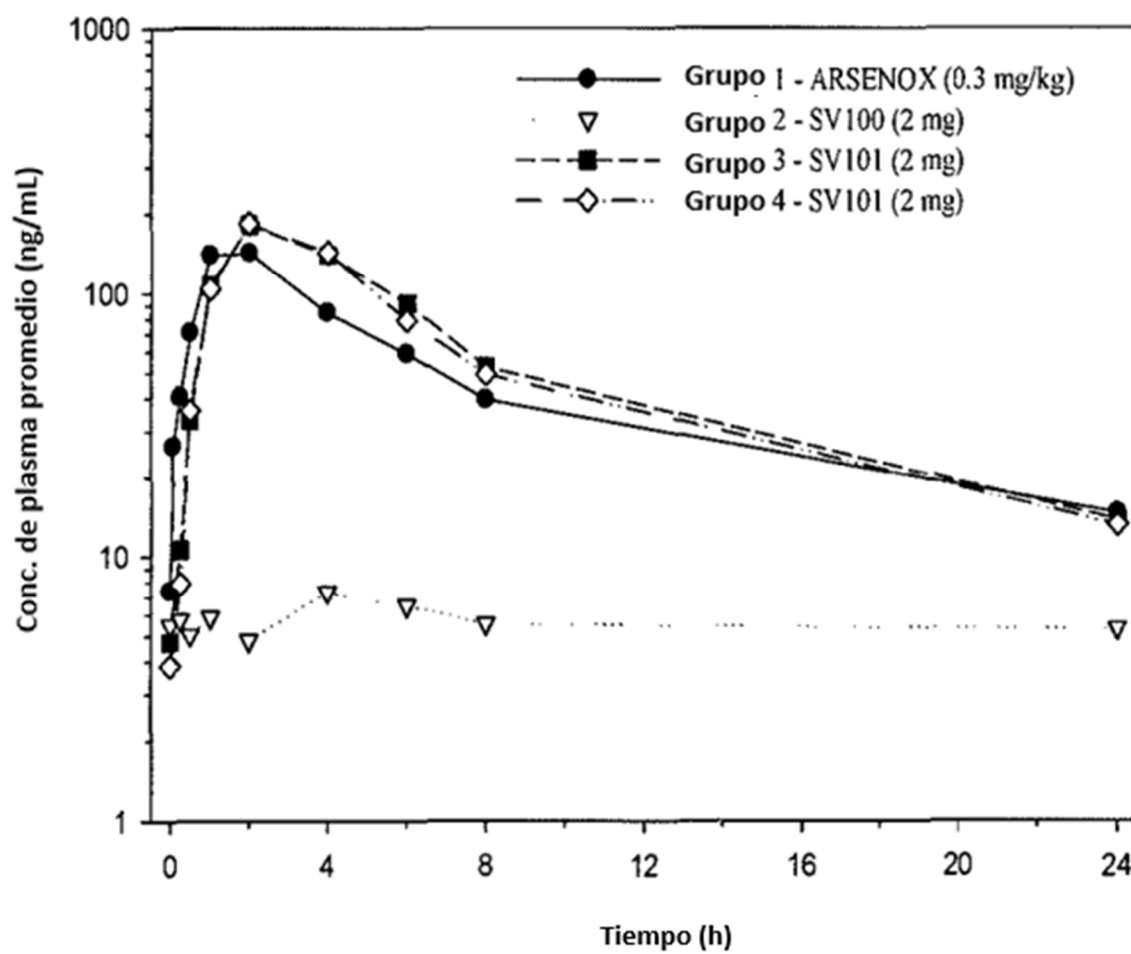


FIG. 1

5.0 DIAGRAMA DE FLUJO DE PROCESO

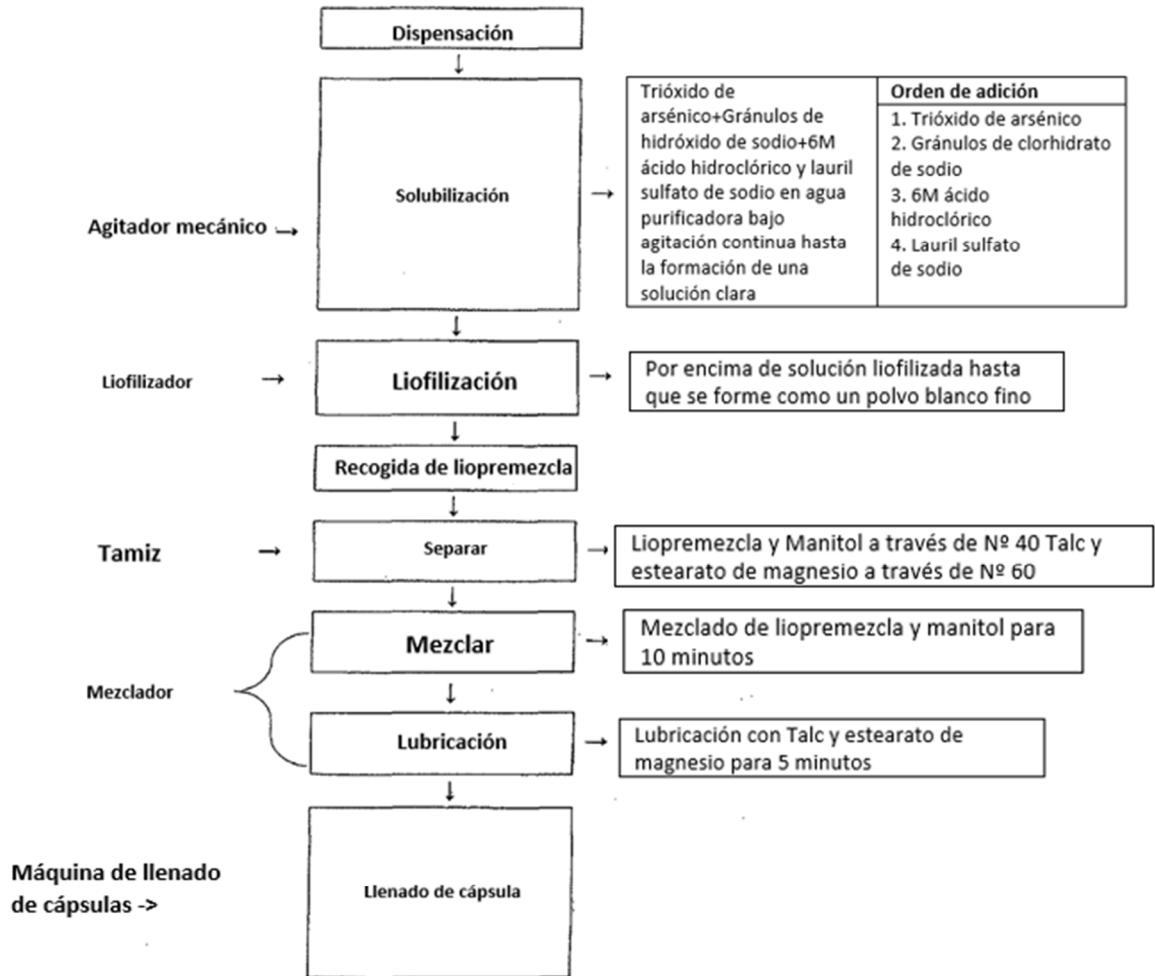
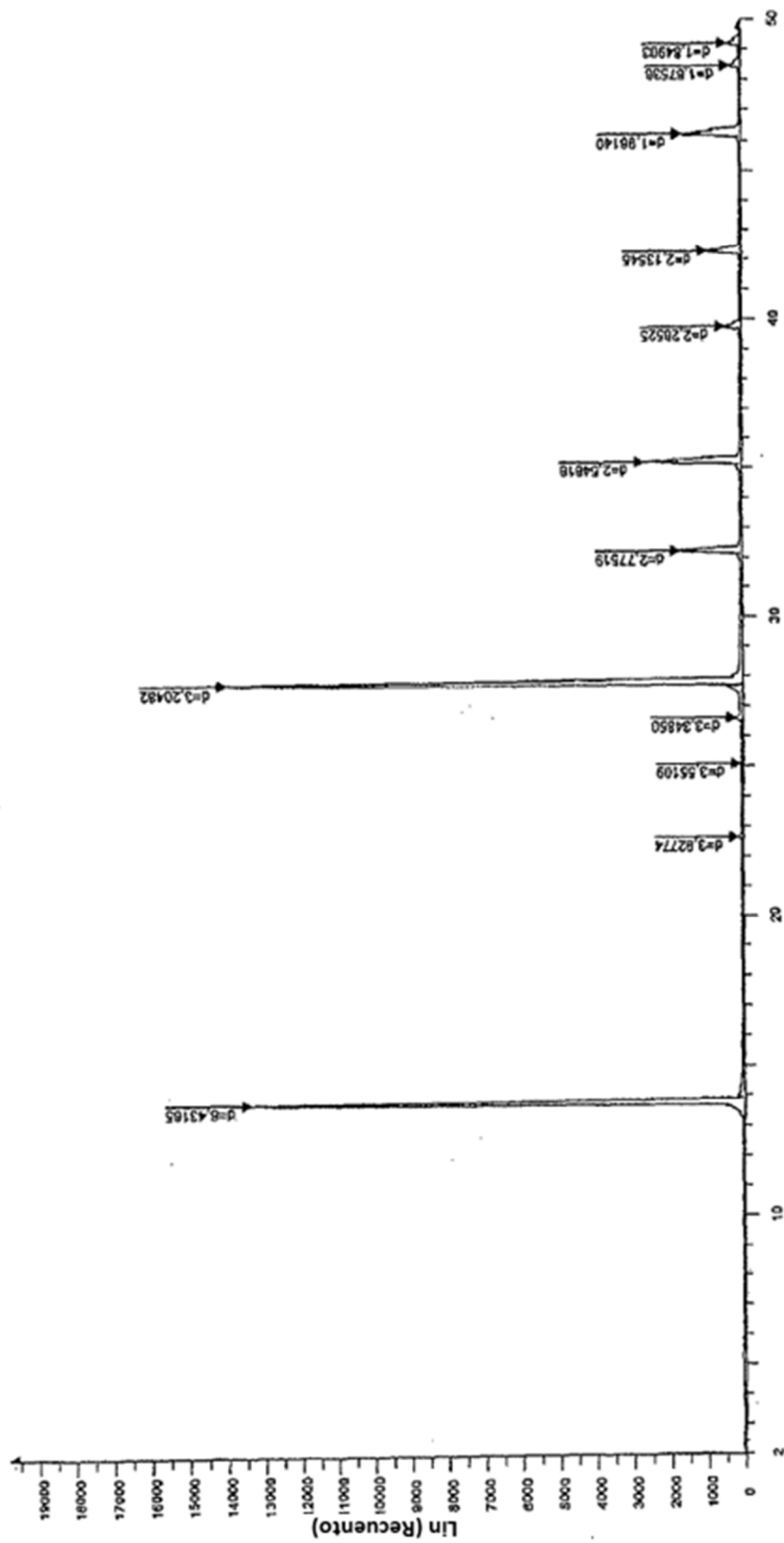


FIG. 2

FIG. 3

BCBL4498V



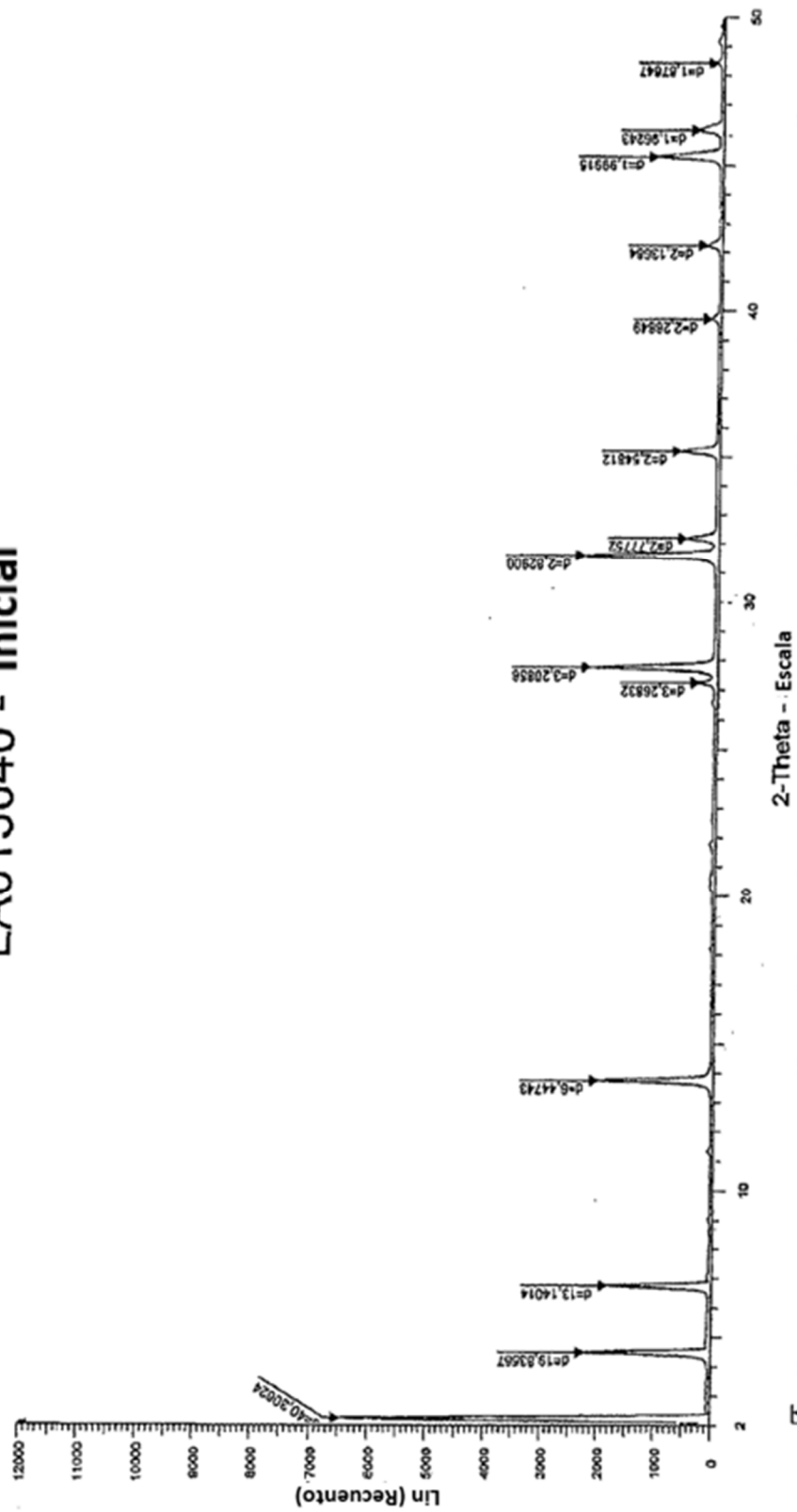
2-Theta - Escala

[X] Archivo: XFINOSO-4-43-raw - BCBL4488V - Inicio: 2.000 ° - Fin: 49.998 ° - Paso: 0,005 ° - Tiempo de paso: 13,6 s - Tiempo iniciado: 9 s - Anodo: Cu - WLL: 5406 - Creación: 20.01.2015 12:08:26
Operaciones: Llano 0,093 l Fondo 0,000,0.000 l Importación

Difractograma de trióxido de arsénico (API)

FIG. 4

LA015040 - Inicial



Archivo: XFINOSO-4-41-raw - LA15040 - Inicio: 2.000 ° - Fin: 49.998 ° - Paso: 0.005 ° - Tiempo de paso: 13,6 s - Tiempo iniciado: 9 s - Anodo: Cu - W/L: 1.5405 - Creación: 20.01.2015 11:27:26
Operaciones: Llano 0,102 | Fondo 0.000,0.000 | Importación

Difractograma de liopremezcla

FIG. 5

LA015040 - Mezcla final

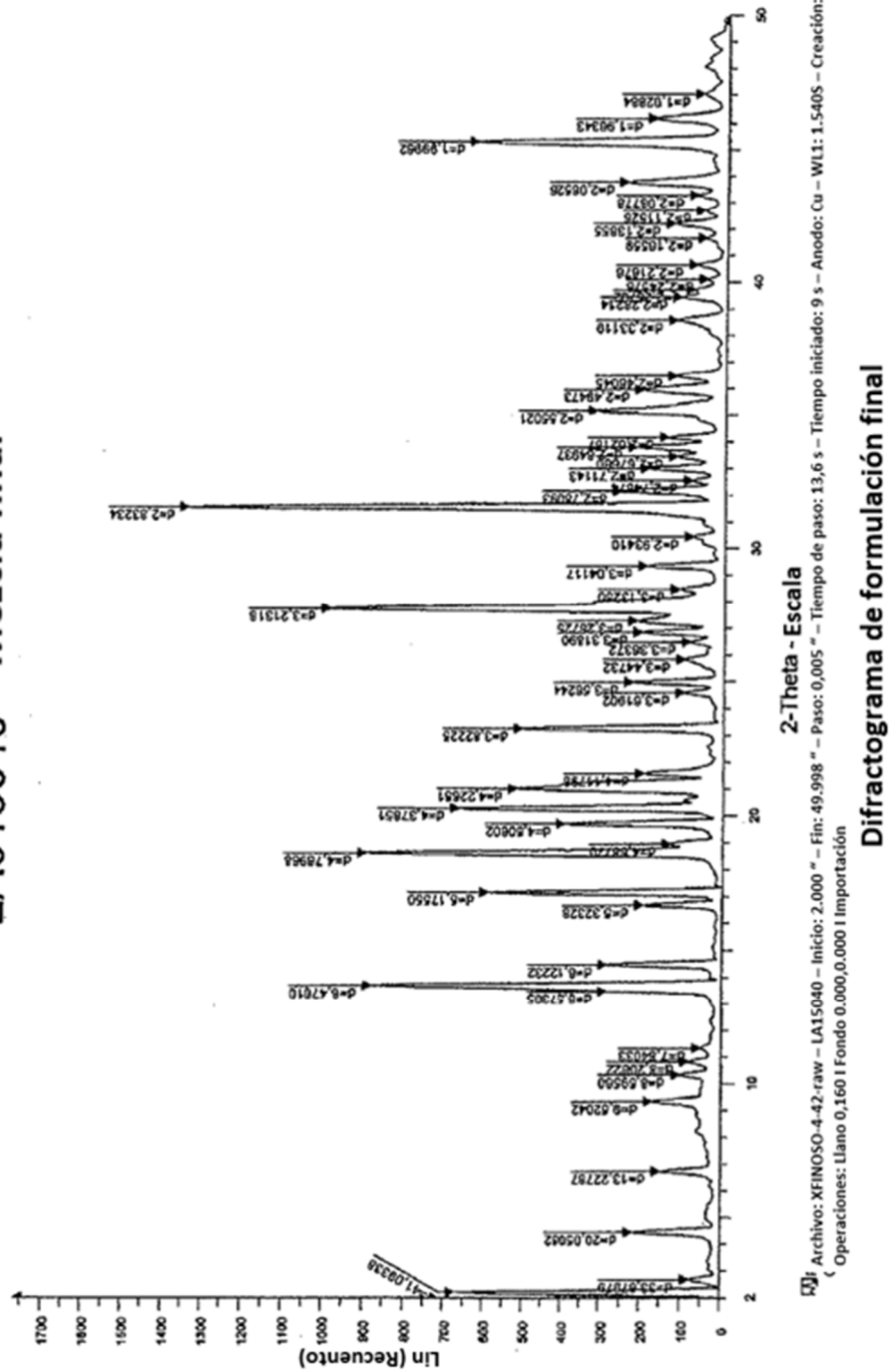
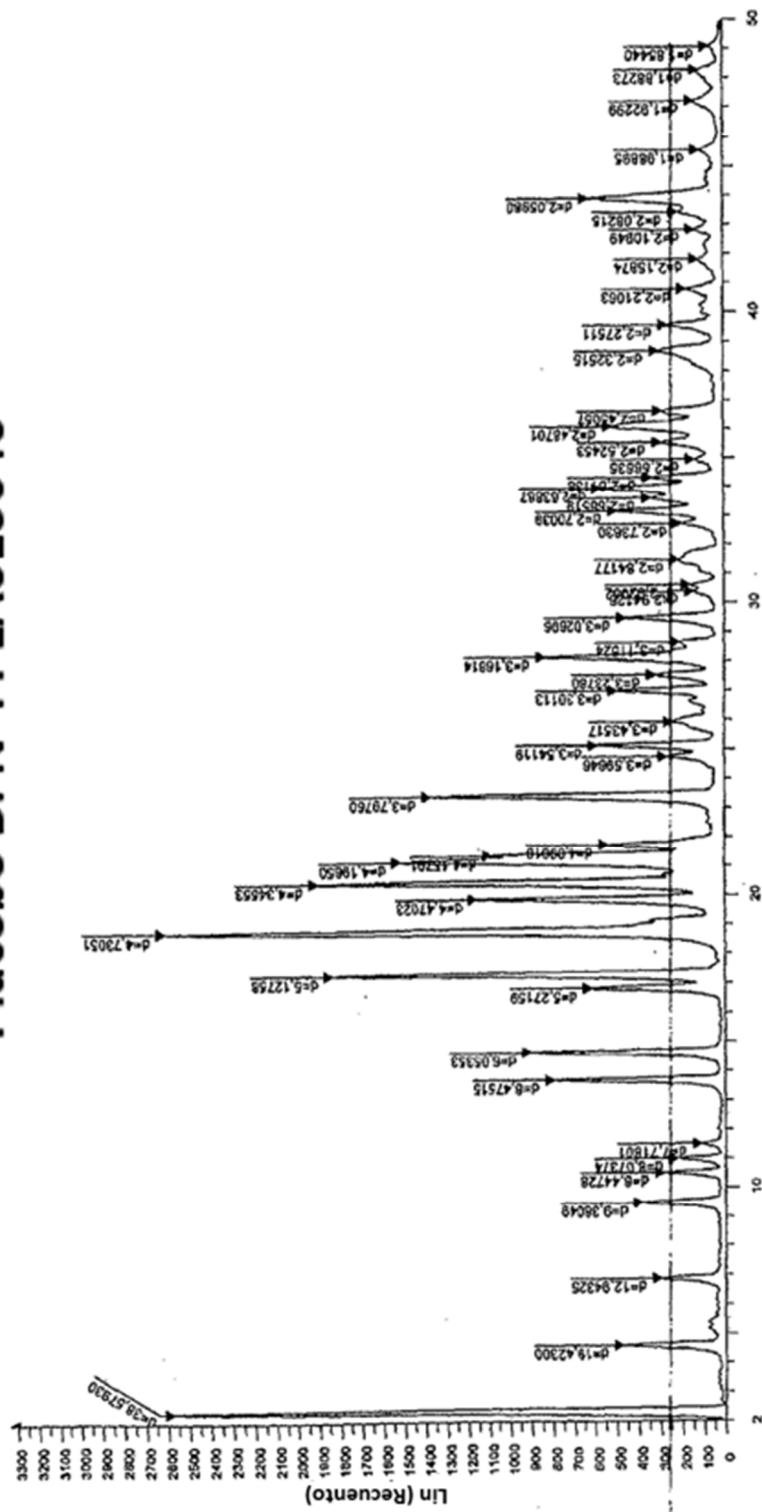


FIG. 6

Placebo B. Nº: PLA015040



Difractograma de placebo

Archivo: XFINOSO-4-48-raw - Placebo B. Nº: PLA015040 - Inicio: 2.000 ° - Fin: 49.998 ° - Paso: 0.005 ° - Tiempo de paso: 13,6 s - Tiempo iniciado: 9 s - Anodo: Cu - WL1: 1.5406 - Creación: 28.01.2015 12:10:04

Operaciones: Llano 0,099 I Fondo 0,000,0.000 I Importación

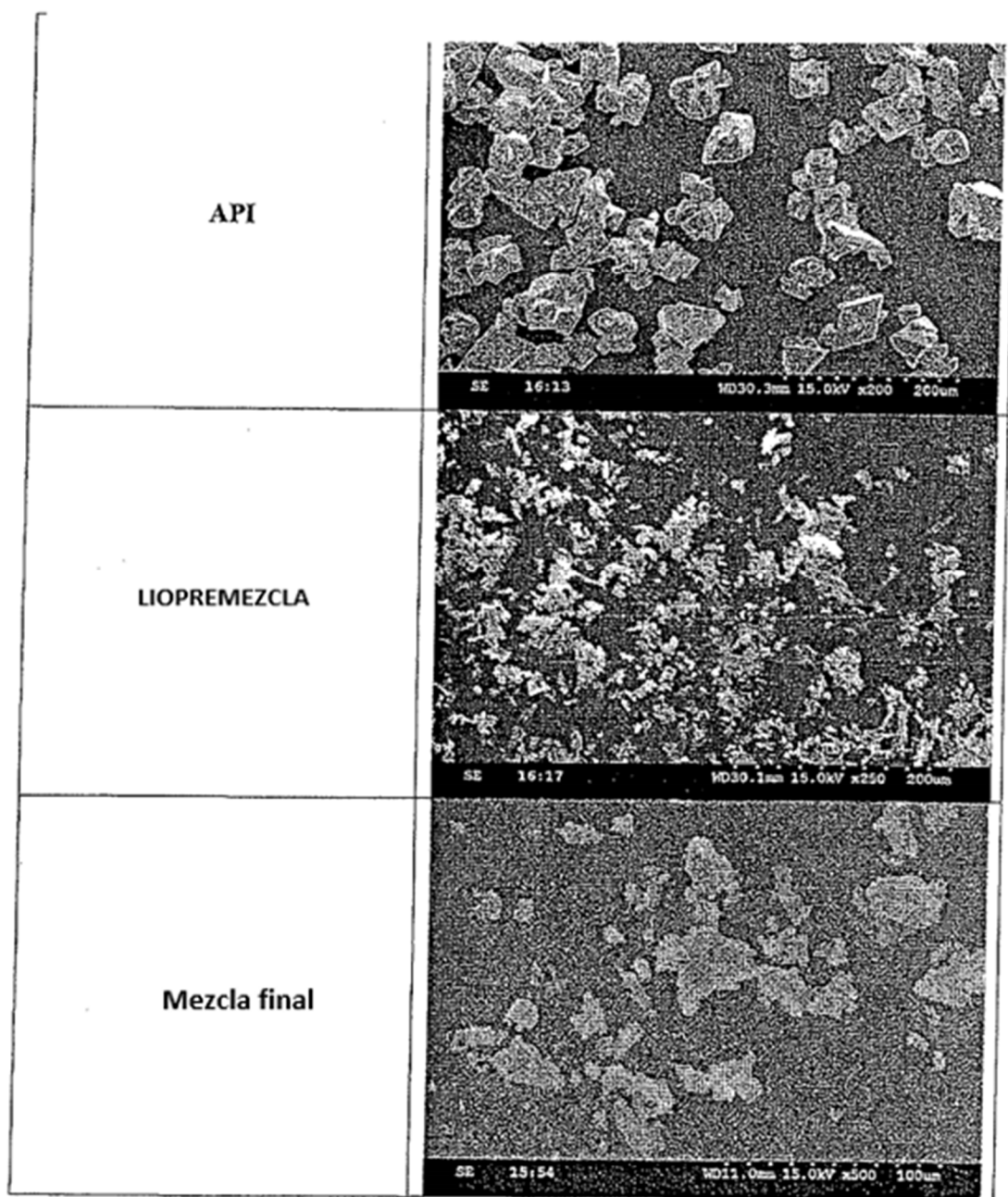


FIG. 7

FIG. 8

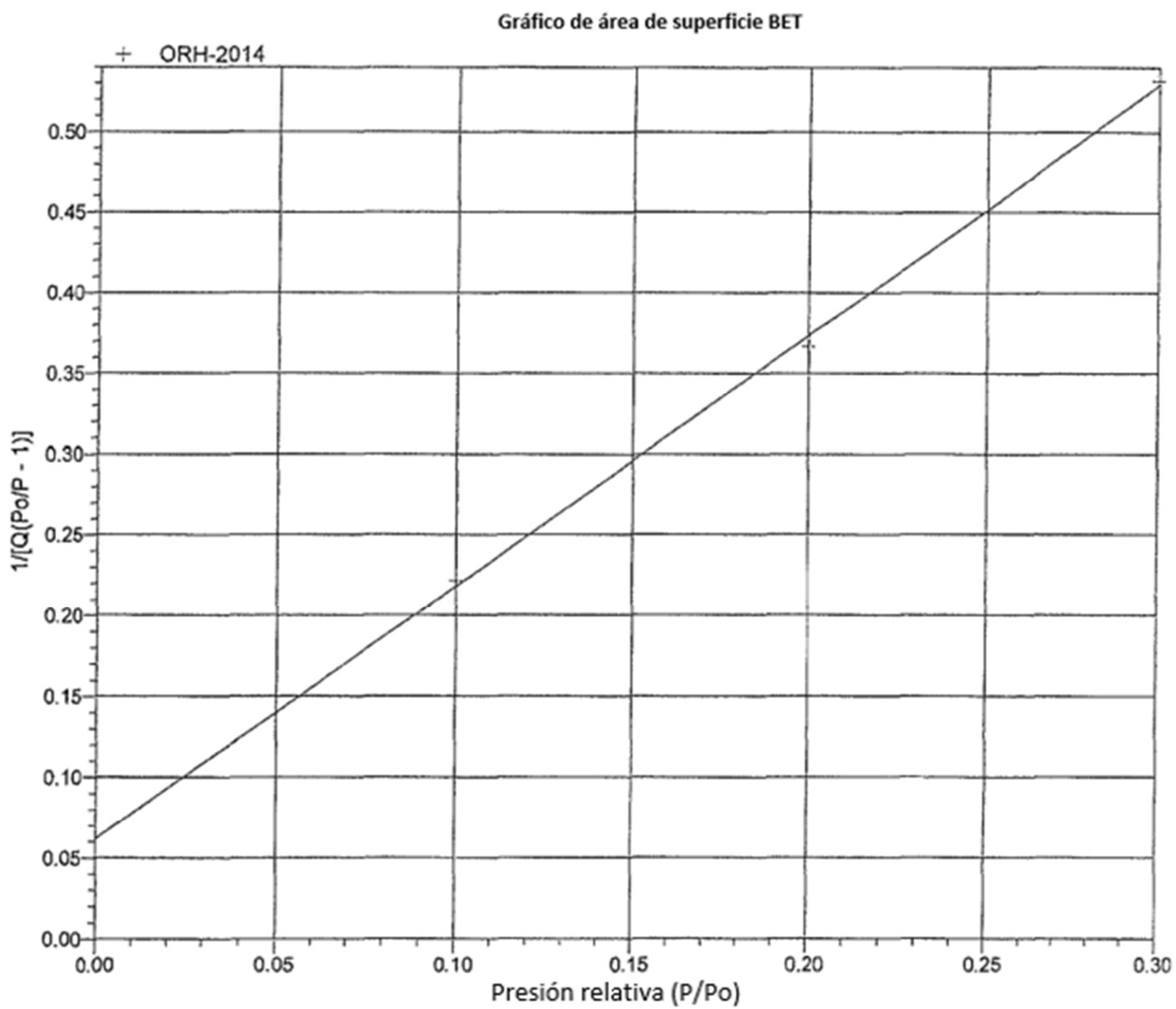


FIG. 9

