

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 278**

51 Int. Cl.:
A61K 38/01 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05757166 .3**

96 Fecha de presentación: **03.06.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1888085**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54 Título: **Métodos para proporcionar cuidado paliativo con Producto R**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.11.2012

73 Titular/es:
OHR PHARMACEUTICAL, INC. (100.0%)
489 Fifth Avenue, 28th Floor
New York, NY 10017, US

72 Inventor/es:
HIRSCHMAN, SHALOM Z.

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 391 278 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

Métodos para proporcionar cuidado paliativo con Producto R

5

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos para utilizar AVR118 (Producto R), una composición de péptidos-ácidos nucleicos, para proporcionar un cuidado paliativo, p. ej. para tratar caquexia, anorexia y/o mejorar la calidad de vida en pacientes con enfermedades terminales. Los métodos son aplicables a pacientes que padecen cánceres de fase final y otras enfermedades.

10

2. Antecedentes de la invención

2.1. Cuidado paliativo

15

El cuidado paliativo es cualquier forma de cuidado o tratamiento médico que se concentra en reducir la gravedad de los síntomas de una enfermedad o ralentiza su progreso más que proporciona una curación. Es particularmente importante en enfermedades en las que no existe esperanza de supervivencia. Su objetivo es mejorar la calidad de vida y, particularmente, reducir o eliminar el dolor. Pacientes con enfermedades terminales tales como un cáncer avanzado, padecen de un grupo complejo de síntomas que incluyen, pero no se limitan a caquexia, anorexia, fatiga, debilidad y dolor. Estos síntomas afectan, además, al humor del paciente y al nivel de las actividades diarias.

20

La caquexia es el nombre dado a un estado generalmente debilitado del cuerpo o mente que resulta de cualquier enfermedad crónica debilitante. Síntomas típicos de caquexia incluyen pérdida de peso grave, depresión, pérdida del apetito, anorexia y anemia. La caquexia está normalmente asociada con enfermedades neoplásicas, enfermedades infecciosas crónicas o tiroiditis, y es un particular problema cuando se asocia con estados cancerosos. Se ha estimado que más del 20% de todas las muertes por cáncer están asociadas a caquexia (Tisdale, 2002, Nat Rev Cancer 2:862-871). Se piensa que la caquexia es inducida por la secreción de la citoquina TNF (Tracey et al, 1988, J. Exp. Med 167:1211-1227).

25

30

A menudo se aportan suplementos nutricionales con el fin de tratar los síntomas de la caquexia. Sin embargo, esto potencia a menudo el progreso del tumor maligno y puede acortar el tiempo de supervivencia del paciente. Los corticosteroides han sido sometidos a ensayo para la caquexia y han resultado en mejoras en pacientes tales como apetito incrementado, ingesta de alimentos y bienestar general, pero son ineficaces para el aumento de peso (Bruera et al, 1998, CMAJ158:1717-26). Fármacos progestacionales han demostrado aumentar el apetito, el aumento de peso y el bienestar; pero estos fármacos son costosos y tienen asociados a ellos efectos adversos (Bruera et al, 1998, CMAJ158: 1717-26). Otros agentes terapéuticos que están siendo estudiados para uso en la caquexia se describen en Inui, 2002, CA Cancer J Clin 52:72-91.

35

40

Reticulose® surgió como un producto antiviral en los años 1930. Aunque originalmente se pensó que era un producto compuesto por peptona, péptidos y ácidos nucleicos, la composición precisa sigue sin estar identificada. Un método para preparar Reticulose® se proporciona en la patente de EE.UU. nº 5.849.196. Reticulose® ha demostrado una capacidad de inhibir rápidamente el curso de varias enfermedades virales. Es no tóxica, miscible con fluidos de los tejidos y sueros sanguíneos y está exenta de propiedades anafilactogénicas.

45

Tal como se enseña por parte de la patente de EE.UU. nº 5.849.196, los componentes presentes en la composición convencional de Reticulose®, que son mayores que 15 kDa de peso molecular, son más eficaces para tratar enfermedades virales tales como VIH, virus de la influenza, virus herpes simplex, etc., mientras que los componentes con un peso molecular en un intervalo de aproximadamente 1 a 15 kDa actúan como inhibidores de la fagocitosis.

50

Las patentes de EE.UU. nºs 6.303.153 y 6.528.098 describen la preparación de AVR118 (al que se alude aquí y de forma general en la técnica como Producto R), una composición derivada de los mismos materiales de partida que los utilizados en la preparación de Reticulose, pero distintos de Reticulose®. Por ejemplo, cuando se prepara Producto R, se separa material con un peso molecular mayor que 14 kDa.

55

El producto R es un inmunomodulador con un perfil de seguridad favorable que afecta a la producción de

quimioquinas y citoquinas pro-inflamatorias, impulsando a la respuesta inmune hacia un estado normal. En particular, el Producto R modula la expresión de quimioquinas y citoquinas. El producto R estimula a macrófagos a producir citoquinas y quimioquinas pro-inflamatorias, incluidos MCP-1, IL-8 e IL-6 (Lazzarino et al, 2001, Cytokine, 14:234-239; Lazzarino et al, 2000, Immunol. Lett. 74:189-195). Por otra parte, en macrófagos altamente activados, el Producto R inhibe la síntesis de estas quimioquinas pro-inflamatorias. El Producto R también puede aumentar los niveles de IL-2R. IL-2R puede estimular poblaciones tanto de células T como B.

A pesar de que se han producido avances considerables en el campo del cuidado paliativo, el cuidado paliativo sigue presentando un reto formidable a los médicos. Actualmente, no se ha establecido tratamiento satisfactorio alguno para la caquexia, y existe una necesidad creciente de agentes que alivien los síntomas de la caquexia.

3. Sumario de la invención

La presente invención proporciona métodos para proporcionar un cuidado paliativo a un paciente con un cáncer no linfocítico que no es un carcinoma de células basales, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad de producto R eficaz para tratar o prevenir la caquexia o mejorar la calidad de vida, en donde en el espacio de tres semanas de dicha administración de Producto R, dicho paciente no tiene y no ha tenido quimioterapia o terapia de radiación. En los métodos y composiciones de la invención, el Producto R comprende nucleótidos y péptidos con pesos moleculares no mayores que 14 kDa y sustancialmente no mayores que 8 kDa, en donde dichos nucleótidos y péptidos son productos de disgregación de caseína, peptona, ARN y albúmina del suero, y en donde dicha composición tiene un espectro de absorción de la luz con tasas de absorción típicas de 2,0 (+- 10%) a 260 nm/280 nm y 1,4 (+- 10%) a 260 nm/230 nm. En una realización preferida, el paciente es un ser humano. En determinadas realizaciones, la cantidad de Producto R, eficaz para tratar o prevenir la caquexia y/o mejorar la calidad de vida, está en un intervalo de aproximadamente 0,5 microlitros a aproximadamente 100 microlitos por kilogramo de peso corporal por día, o de aproximadamente 2,5 microlitros a aproximadamente 40 microlitos por kilogramo de peso corporal por día, o de aproximadamente 10 microlitros a aproximadamente 25 microlitos por kilogramo de peso corporal por día. En determinadas realizaciones de la invención, el producto R se administra por vía parenteral, tópica o sistémica.

La presente invención comprende también métodos para proporcionar un cuidado paliativo, que comprende administrar a un paciente con un cáncer no linfocítico en fase terminal (1) una cantidad de Producto R eficaz para tratar o prevenir la caquexia y/o mejorar la CDV (calidad de vida) y (2) una cantidad eficaz de otro medicamento. En determinadas realizaciones, el otro medicamento es un analgésico o fármaco adyuvante.

La presente invención comprende también, composiciones farmacéuticas y kits que comprenden 1) una cantidad de Producto R eficaz para tratar o prevenir la caquexia y/o mejorar la CDV; 2) un analgésico o fármaco adyuvante; y 3) un soporte farmacéuticamente aceptable.

Analgésicos útiles en los métodos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a analgésicos no opioides tales como acetaminofeno y fármacos anti-inflamatorios no esteroides (NSAIDs – siglas en inglés); analgésicos opioides tales como codeína, hidromorfona, morfina, oxicodona, fentanilo y metadona. Fármacos adyuvantes útiles en los métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a antidepresivos tricíclicos, corticosteroides, anticonvulsivos, bifosfonatos, anestésicos locales orales, psicoestimulantes y relajantes musculares. Otros medicamentos útiles en los métodos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a vitamina (p. ej. vitaminas A, C, D, E, K5 y las ocho vitaminas B-biotina, folato, niacina, ácido pantoténico, riboflavina, tiamina, vitamina B6 y vitamina B12), un suplemento herbal (p. ej. condroitina), un coadyuvante del sueño (p. ej. Zolpidem tartrato (Ambien®)), un agente reductor de lípidos (p. ej. atorvastatina cálcica (Lipitor®)), un agente antiasmático (p. ej. teofilina), un agente anti-estreñimiento (p. ej. Senokot® (Purdue Products L. P., Stamford, Connecticut)), un agente anti-acidez (p. ej. Nexium, Pepcid, Prevacid, Prilosec, Tagamet, Zantac, etc.) o un agente anti-hipertensor.

4. Descripción detallada de la invención

Los autores de la invención han descubierto que Producto R puede tratar la caquexia y mejorar el aumento de peso en pacientes con cáncer, particularmente cáncer en fase terminal. La presente invención proporciona métodos y composiciones para proporcionar un cuidado paliativo con Producto R. El Producto R se puede utilizar para proporcionar un cuidado paliativo en pacientes con una diversidad de enfermedades y mejorar su calidad de vida en sus últimos días. Sin estar ligados por teoría alguna, se piensa que Producto R modula el sistema inmune.

5 Producto R (Advanced Viral Research Corp. Yonkers, NY) es una composición que comprende los productos de degradación de caseína, peptona, ARN y albúmina del suero. El proceso de fabricación, la composición y las propiedades químicas y físicas y algunas propiedades biológicas de Producto R se describen las patentes de EE.UU. n°s 6.303.153 y 6.528.098.

Producto R ha sido utilizado como un sinónimo de Reticulose® en alguna bibliografía. Para los fines de la presente solicitud, Producto R (AVR118) y Reticulose® representan dos productos distintos.

10 Producto R es una composición terapéutica para tratar infecciones virales y estimular el sistema inmune, que comprende nucleótidos y péptidos con pesos moleculares no mayores que 14 kDa y esencialmente no mayores que 8 kDa, en donde dichos nucleótidos y péptidos son productos de degradación de caseína, peptona, ARN y albúmina del suero, y en donde dicha composición tiene un espectro de absorción de la luz con relaciones de absorción típicas de 2,0 (+- 10%) a 260 nm/280 nm y 1,4 (+- 10%) a 260 nm/230 nm.

15 Generalmente, el Producto R se prepara de acuerdo con la siguiente manera.

20 Primeramente, los materiales de partida caseína, peptona de vacuno, ARN, albúmina de suero bovino (BSA) e hidróxido de sodio se suspenden en proporciones de, en peso, 35-50% (caseína), 15-40% (peptona de vacuno), 10-25% (ARN), 1-10% (BSA) y 5-25% (hidróxido de sodio) en un volumen apropiado de agua destilada. Todos los materiales de partida están generalmente disponibles o se pueden preparar fácilmente de otra manera por parte de una persona de experiencia ordinaria en la técnica. Aunque cualquier ARN es adecuado para los fines pretendidos de la presente invención, se prefiere el ARN de vegetales, y el ARN de levaduras es el más preferido. La relación de proteínas totales frente al volumen de agua destilada es generalmente de aproximadamente 1,5-2,5 a aproximadamente 100 en peso, de preferencia aproximadamente 2,2 a aproximadamente 100 en peso. Esto significa que cada 1,5-2,5 gramos de las proteínas totales están suspendidos en aproximadamente 100 mililitros de agua destilada.

30 La suspensión, tal como se preparó arriba, se somete luego en autoclave a una presión de aproximadamente 5-15 libras (2,4 – 7,2 kg), preferiblemente 8-10 libras (3,8 – 4,8 kg) bajo una temperatura elevada en un intervalo, por ejemplo, de aproximadamente 65°-150 °C, preferiblemente de aproximadamente 90° – 110 °C a lo largo de un período de aproximadamente 2-10 horas, preferiblemente más de 3 horas. Tal como es conocido por una persona de experiencia ordinaria en la técnica, bajo tales condiciones, el ARN puede ser hidrolizado por completo en nucleótidos. Después de la fase en autoclave, la disolución se enfría hasta la temperatura ambiente y luego se deja que permanezca a una temperatura de 3° a 8 °C durante al menos 12 horas para precipitar los elementos insolubles. Alternativamente, la disolución enfriada se puede centrifugar a una temperatura por debajo de 8 °C para separar los precipitados.

40 La disolución resultante se filtra luego a través de un filtro de 2 micras y un filtro de 0,45 micras bajo un gas inerte tal como nitrógeno o argón a una presión de aproximadamente 1-6 psi (0,07 – 0,42 kg/cm²). De una manera similar, la disolución se filtra de nuevo a través de un filtro de retención de pirógenos, preferiblemente de 0,2 micras.

45 Después de la filtración anterior, la disolución se puede enfriar de nuevo a 3 hasta 8 °C durante al menos aproximadamente 12 horas y filtrar de nuevo de la misma manera que la descrita anteriormente.

50 El filtrado resultante se somete luego a ensayo en cuanto al contenido total en nitrógeno utilizando métodos conocidos por una persona de experiencia ordinaria en la técnica tal como el método Kjeldahl (Kjeldahl, Z. 1983, Anal. Chem., Vol. 22:366) y sus mejoras. Basado en el ensayo, el filtrado se diluye luego con agua destilada enfriada bruscamente hasta un volumen apropiado con un contenido total en nitrógeno preferido que oscile entre 165 y 210 mg/ml.

55 El pH de la disolución diluida se ajusta luego con HCl a un pH fisiológicamente aceptable, de preferencia a aproximadamente 7,3 a 7,6, después de lo cual la disolución diluida se filtra de nuevo a través de un filtro de 0,2 micras bajo un gas inerte según se describe arriba.

El Producto R, así producido, contiene esencialmente nucleótidos, nucleósidos y bases de ácidos nucleicos libres de bajos pesos moleculares procedentes de una hidrólisis completa de ARN y péptidos pequeños procedentes de

la hidrólisis parcial de las proteínas. Es posible que la hidrólisis base de las proteínas produzca también aminoácidos libres.

5 Se entiende que el uso de una técnica de filtración es esencial para separar bacterias u otras partículas con un tamaño similar o un tamaño mayor que las bacterias. Así, para los fines pretendidos es adecuado cualquier filtro, independientemente de su fabricante o material de que esté hecho. Todos los filtros utilizados en el presente procedimiento están ampliamente disponibles para una persona de experiencia ordinaria en la técnica.

10 El filtrado final se envasa luego y sella en viales apropiados tales como viales de vidrio de 2 ml o 10 ml bajo un gas inerte. Los viales llenados se someten a autoclave para la esterilización final, después de la cual están listos para ser utilizados.

15 Un análisis de la composición de Producto R revela que el producto R contiene dos componentes principales que se muestran como dos bandas con pesos moleculares de 5,2 kDa y 4,3 kDa en una electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida, a saber péptido A y péptido B, respectivamente. El péptido A es un péptido de 31 aminoácidos de longitud de un peso molecular de 5,2 kDa derivado de la caseína bovina. Es un péptido de cadena lineal que carece de cualesquiera reticulaciones cisteína-cisteína. La estructura es notable para seis residuos prolina esparcidos por la molécula y cuatro residuos glutamina básicos. Dado que los residuos prolina pueden inducir curvaturas en las cadenas de los péptidos, la estructura es similar a un péptido altamente plegado. El péptido B
20 comprende un péptido lineal de 21 aminoácidos de longitud con un peso molecular de 4,3 kDa covalentemente enlazado en el grupo hidroxilo de un residuo serina en la posición 18 a una unidad dinucleótido de diadenosina a través de un enlace difosfodiéster en la posición 3'. Péptido A y péptido B están presentes en la composición de Producto R en una cantidad aproximadamente igual, y la cantidad total de estos dos péptidos es de aproximadamente 4,8-5,3 mg/ml, determinado por un ensayo de proteínas de Lowry. En determinadas
25 realizaciones de la invención, el péptido A, péptido B (en forma de un conjugado de péptido-ácido nucleico) o una combinación de péptido A y péptido B se pueden administrar a un paciente para proporcionar un cuidado paliativo de acuerdo con la invención (p. ej., en los casos en los que el paciente no tenga y no haya tenido quimioterapia o terapia de radiación). También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden péptido A, péptido B (en forma de un conjugado de péptido-ácido nucleico) o una combinación de péptido A y péptido B con otro
30 medicamento.

La secuencia del péptido A es:

35 KVLVPVQKAVPYPQRDMPQIAFLLYQEPVLG (SEQ ID NO. 1). La secuencia del péptido B es: GEIPD AGGRTVD YYVGFSDSV (SEQ ID NO. 2). Producto R comprende también nucleósidos, nucleósido difosfatos y nucleósido monofosfatos. Existen dieciséis compuestos constituyentes identificados presentes en la formulación de Producto R – 3 nucleósidos, dos nucleósido difosfatos y ocho nucleósido monofosfatos, junto con dos péptidos (uno de ellos un conjugado de péptido-ácido nucleico) y cloruro de sodio.

40 Las propiedades físicas, químicas y biológicas del producto R se describen adicionalmente en las patentes de EE.UU. n°s 6.303.153 y 6.528.098.

4.1 Enfermedades diana

45 Los métodos de la presente invención son aplicables para tratar cualquier tipo de enfermedad, en particular enfermedad en fase final o terminal para mejorar la calidad de vida. Los métodos de la presente invención son también aplicables para tratar o prevenir estados tales como caquexia, anorexia, debilidad y fatiga en un paciente, preferiblemente un paciente que padece una enfermedad en fase final. La enfermedad en fase final es la última fase en el curso de una enfermedad progresiva. La única "fase" después de la "fase final" es habitualmente la
50 muerte o un alivio de la misma mediante un trasplante en determinadas condiciones. Un cáncer terminal o en fase final es una enfermedad que no puede ser curada y que provocará la muerte.

55 Existen numerosos trastornos en los que un cuidado paliativo podría ser beneficioso tales como, por ejemplo, cáncer, fallo cardiaco congestivo, infecciones (p. ej. las que provocan malestar viral crónico), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal en fase final, trastornos autoinmunes (p. ej. artritis reumatoide), esclerosis múltiple y otros trastornos neurológicos, etc. Preferiblemente, el cáncer es un cáncer no linfocítico. Pacientes con cánceres hematológicos no padecen generalmente caquexia (Inui, 2002, CA Cancer J. Clin 52:72-91). En otra realización, el cáncer no es un carcinoma de células basales. Cánceres no linfocíticos representativos

incluyen, pero no se limitan a cáncer anal, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer endometrial, cáncer esofágico, cáncer de la vesícula biliar, cáncer gastrointestinal, cáncer de cabeza y cuello, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, cáncer de la cavidad oral, cáncer de ovarios, cáncer pancreático, cáncer del pene, cáncer de próstata, cáncer rectal, sarcoma, cáncer testicular, timomas, cáncer de tiroides o cáncer de útero. En pacientes a tratar con los métodos de la invención, generalmente el cáncer se ha metastatizado. Cánceres a tratar con los métodos de la invención se describen en De Vita et al. (Comps.), CANCER: Principles and Practice of Oncology, 6ª edición, Lippincott Williams and Wilkins, 2001.

En los métodos de la invención, el paciente no está sometido a quimioterapia. En una realización preferida, el paciente no es un candidato para la quimioterapia y/o no desea someterse a quimioterapia. Por ejemplo, un paciente que puede ser tratado con métodos de la invención puede haber cesado de responder a la quimioterapia, puede no ser capaz de tolerar la quimioterapia o puede ser alérgico a la quimioterapia. En otras realizaciones, el paciente ha cesado en la quimioterapia, preferiblemente no ha tenido quimioterapia durante 2 semanas o más, 3 semanas o más, 4 semanas o más, o más tiempo. Todavía en otras realizaciones, el paciente no ha tenido quimioterapia en el espacio de 2 semanas, en el espacio de 3 semanas, en el espacio de 4 semanas, en el espacio de 6 semanas o en el espacio de 8 semanas. En una realización más preferida, el paciente ha cesado en la quimioterapia durante 3 semanas o más antes del tratamiento con Producto R. En otra realización, el paciente tiene menos de 10%, 5%, 1%, 0,5% o 0,1% de un producto quimioterapéutico presente según se determina por la semivida del producto quimioterapéutico o según se mide por ensayos convencionales. En determinadas realizaciones, el paciente no está siendo sometido a terapia de radiación.

4.2. Dosificación y administración

El individuo, paciente o sujeto, para quien se desea un cuidado paliativo, o tratamiento de la caquexia, pérdida del apetito o fatiga, es un animal, preferiblemente un mamífero, un animal no humano o primate y, lo más preferiblemente, un ser humano. El término "animal" tal como se utiliza en esta memoria incluye, pero no se limita a animales de compañía, tales como gatos y perros; animales del zoológico; animales salvajes que incluyen ciervos, zorros y coatis; animales de granja, ganadería y aves de granja, incluidos caballos, ganado vacuno, ovejas, cerdos, pavos, patos y pollos, así como cualesquiera roedores.

Los métodos de la invención comprenden administrar una cantidad de Producto R eficaz para proporcionar un cuidado paliativo o tratar la caquexia, pérdida de apetito o fatiga. Una cantidad de Producto R eficaz para proporcionar un cuidado paliativo o tratar la caquexia, pérdida del apetito o fatiga, dentro del significado de la presente invención, se puede determinar por parte de un médico o veterinario que atienda al paciente. Cantidades de este tipo son fácilmente confirmadas por un experto ordinario en la técnica y pueden proporcionar un cuidado paliativo cuando se administran de acuerdo con la presente invención. Factores que influyen sobre una cantidad de Producto R eficaz para proporcionar un cuidado paliativo o tratar la caquexia, pérdida de apetito o fatiga, incluirán la ausencia o presencia de infección y la edad, estado físico, existencia de otros estados patológicos y estados nutricionales del paciente. Adicionalmente, otras medicaciones que pueda estar recibiendo el paciente efectuarán la determinación de la cantidad de Producto R a administrar. En determinadas realizaciones, la cantidad de Producto R eficaz para proporcionar un cuidado paliativo o para tratar la caquexia, pérdida de apetito o fatiga se encuentra en un intervalo de aproximadamente 0,5 microlitros a aproximadamente 100 microlitros por kilogramo de peso corporal por día, o de aproximadamente 2,5 microlitros a aproximadamente 40 microlitros por kilogramo de peso corporal por día, o de aproximadamente 10 microlitros a aproximadamente 25 microlitros por kilogramo de peso corporal por día. En otra realización, la cantidad de producto R se encuentra en un intervalo de aproximadamente 40 microlitros a aproximadamente 20 mililitros por día, o de aproximadamente 100 microlitros a aproximadamente 10 mililitros por día, o de aproximadamente 0,4 mililitros a aproximadamente 4,0 mililitros por día. Tal como se utiliza en esta memoria, "aproximadamente" incluye variación experimental normal. Alternativamente, el Producto R se puede administrar al paciente de acuerdo con las dosis convencionales o cualesquiera dosificaciones que resulten aparentes para una persona de experiencia ordinaria en la técnica.

La dosis deseada se puede administrar una vez al día o en dos, tres o más sub-dosis a intervalos apropiados, en general equiespaciados en el tiempo, a lo largo del día.

Vías típicas de administración del Producto R pueden incluir, sin limitación, la oral, tópica, parenteral, sublingual, rectal, vaginal, ocular e intranasal. La administración por vía parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intrapleural, intrasternal o técnicas de infusión. En una realización

preferida de la invención, el Producto R se administra de modo sistémico, por la vía subcutánea. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con el estado y edad del receptor.

5 La presente invención comprende también métodos para proporcionar un cuidado paliativo en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad de Producto R eficaz para tratar o prevenir la caquexia y una cantidad eficaz de otro medicamento. En determinadas realizaciones, el otro medicamento es un analgésico. Agentes farmacológicos para tratar el dolor del cáncer se resumen en Bruera et al, 1998, CMAJ 158:1717-26. Analgésicos útiles en los métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a analgésicos no opioides tales como acetaminofeno y fármacos anti-inflamatorios no esteroides (NSAIDs), analgésicos opioides tales como codeína, hidromorfona, morfina, oxicodona, fentanilo y metadona. Fármacos adyuvantes útiles en los métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a antidepresivos tricíclicos, corticosteroides, anticonvulsivos, bifosfonatos, anestésicos locales orales, psicoestimulantes y relajantes musculares. En otras realizaciones, el otro medicamento es una vitamina (p. ej. vitaminas A, C, D, E, K y las ocho vitaminas B-biotina, folato, niacina, ácido pantoténico, riboflavina, tiamina, vitamina B6 y vitamina B12), un suplemento herbal {p. ej. condroitina [véase McKenna, Botanical Medicines: The Desk Reference for Major Herbal Supplements, Haworth Herbal Press (2002)], un coadyuvante del sueño (p. ej. Zolpidem tartrato (Ambien®)), un agente reductor de lípidos (p. ej. atorvastatina cálcica (Lipitor®)), un agente antiasmático (p. ej. teofilina), un agente anti-estreñimiento (p. ej. Senokot® (Purdue Products L. P., Stamford, Connecticut)), un agente anti-acidez (p. ej. Nexium, Pepcid, Prevacid, Prilosec, Tagamet, Zantac, etc.) o un agente anti-hipertensor. Otros ejemplos de estos medicamentos se pueden encontrar, por ejemplo, en Physician's Desk Reference, 59 edición, Thomson (2003) y the Merck Index, 13ª edición, Merck Publishing (2001).

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "en combinación" se refiere al uso de más de un agente profiláctico y/o terapéutico. El uso de la expresión "en combinación" no limita el orden en el que se administran los agentes profilácticos y/o terapéuticos a un sujeto con un trastorno. Un primer agente profiláctico o terapéutico puede administrarse antes de (p. ej. hasta 1 minuto, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes) de manera concomitante con o subsiguiente a (por ejemplo hasta 1 minuto, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) de la administración de un segundo agente profiláctico o terapéutico a un sujeto que ha tenido, tiene o es susceptible a una herida. Los agentes profilácticos o terapéuticos se administran a un sujeto en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo tal que el agente de la invención pueda actuar junto con el otro agente para proporcionar un beneficio incrementado al que se obtendría si fueran administrados de otro modo. Cualquier agente profiláctico o terapéutico adicional puede administrarse en cualquier orden con los otros agentes profilácticos o terapéuticos adicionales.

4.3 Vigilancia de los efectos durante la terapia

40 Los efectos/eficacia del tratamiento de una enfermedad de fase final de acuerdo con la presente invención se pueden detectar, por ejemplo, al nivel de los agentes moleculares y celulares implicados en la respuesta inmune (p. ej. TNF-[alfa]) o en un paciente midiendo, p. ej., el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC), el porcentaje de grasa, la resistencia, la circunferencia de la pantorrilla y el brazo, la medición de las arrugas de la piel, utilizando métodos convencionales bien conocidos por un experto ordinario en la técnica. En determinadas realizaciones, los métodos de la invención resultan en un incremento del 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o más en uno o más de los parámetros anteriores.

También se pueden medir parámetros de la calidad de vida (CDV), incluidos, pero no limitados al talante, apetito, viveza, actividades de la vida diaria (AVDs), indisposición, mialgia y potencia/energía, utilizando métodos convencionales bien conocidos por un experto ordinario en la técnica. Medidas de la CDV útiles incluyen, pero no se limitan al índice de Karnovsky (Mor et al, 1984, Cancer 53:2002-2007), el Cuestionario EORTC QLQ-30 (versión 3) de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, el Examen del Estado Mini-Mental por parte de Psychological Assessment Resources, Inc., el Inventario Breve de Fatiga por parte del M. D. Anderson Cancer Center y la Escala del Dolor Memorial por parte del Memorial Sloan Kettering Hospital. Cuestionarios de la CDV utilizados en cáncer de pulmón avanzado se describen en Gralla, 2004, The Oncologist 9 (supl. 6): 14-24. En determinadas realizaciones, los métodos de la invención resultan en un incremento de 10, 20 o más en la puntuación de la CDV según se mide por el índice de Karnovsky.

4.4. Formulaciones farmacéuticas

Aunque es posible que el Producto R sea administrado como parte de una formulación farmacéutica, es preferible presentarle solo, a pesar de que puede ser administrado aproximadamente al mismo tiempo que se administran independientemente uno o más de otros productos farmacéuticos. Si el Producto R se administra como parte de una formulación farmacéutica, las formulaciones de la presente invención comprenden al menos un ingrediente administrado, es decir, el Producto R, según se define arriba, junto con uno o más soportes aceptables del mismo y, opcionalmente, uno o más medicamentos adicionales. Medicamentos adicionales adecuados se proporcionan en la Sección 4.2. El o los soportes deben ser "farmacéuticamente aceptables", en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma (p. ej., adecuados para uso in vivo en el paciente). Preferiblemente, el Producto R en una formulación farmacéutica es estéril.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, p. ej. ampollas y viales sellados. Formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o unidad diaria, una subdosis diaria o una fracción apropiada del ingrediente administrado.

Las composiciones de la invención pueden estar en forma de un sólido, líquido o gas (aerosol). Composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular de modo que permitan que un compuesto de la invención esté biodisponible tras la administración de la composición a un sujeto. Las composiciones pueden adoptar la forma de una o más unidades de dosificación, en que, por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación única, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. También se proporciona una jeringa que contiene una dosis unitaria de Producto R.

Para la administración por vía oral, el preparado farmacéutico puede estar en forma líquida, por ejemplo disoluciones, jarabes o suspensiones, o se puede presentar en forma de un producto de fármaco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Preparados líquidos de este tipo se pueden producir por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o acacia); vehículos no acuosos (p. ej., aceite de almendras, ésteres oleosos o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (p. ej., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinil-pirrolidona o hidroxipropil-metilcelulosa); materiales de carga (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno-fosfato de calcio); lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco o sílice), desintegrantes (p. ej., almidón de patata o almidón glicolato de sodio); o agentes humectantes (p. ej., lauril-sulfato de sodio). Los comprimidos pueden ser revestidos por métodos bien conocidos en la técnica.

Preparados para la administración por vía oral pueden formularse de manera adecuada para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración por vía bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formulados de una manera convencional.

Para la administración por inhalación, los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención se suministran convenientemente en la forma de una presentación de spray de aerosol a partir de envases presurizados o de un nebulizador, con el uso de un agente propulsor adecuado, p. ej. diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Cápsulas y cartuchos de, p. ej., gelatina para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular de modo que contengan una mezcla de polvos del compuesto y una base de polvos adecuada tal como lactosa o almidón.

Los compuestos se pueden formular para la administración por vía parenteral mediante inyección, p. ej. mediante inyección en bolo o infusión continua. Formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria, p. ej. en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un

vehículo adecuado, p. ej. agua apirógena estéril, antes del uso.

Los compuestos se pueden formular en composiciones tales como cremas, lociones, geles, gotas oftálmicas, ungüentos, disoluciones, suspensiones, champús u otras formas conocidas para un experto en la técnica y descritas, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton Pa. (1980 y 1990), e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4ª ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Métodos reales para preparar composiciones farmacéuticas son conocidos o resultan evidentes para los expertos en la técnica y se describen en detalle, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton Pa. (1980 y 1990).

Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej. que contienen bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también se pueden formular como un preparado de depósito. Formulaciones de actuación prolongada de este tipo se pueden administrar mediante implante (p. ej., por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (p. ej., en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio de iones, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo como una sal escasamente soluble. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o soportes de suministro de fármacos hidrófilos.

4.5 Kits

La invención proporciona también kits para llevar a cabo los métodos y/o regímenes terapéuticos de la invención. En una realización, kits de este tipo comprenden en uno o más recipientes Producto R. En otra realización, kits de este tipo comprenden en uno o más recipientes una cantidad de Producto R eficaz para proporcionar un cuidado paliativo o para tratar la pérdida del apetito o la fatiga en una forma farmacéuticamente aceptable.

Producto R en un recipiente de un kit de la invención puede estar en forma de una disolución farmacéuticamente aceptable, p. ej. en combinación con solución salina estéril, solución de dextrosa o solución tamponada, u otro fluido estéril farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el Producto R se puede liofilizar o desecar; en este caso, el kit comprende, además, opcionalmente en un recipiente una disolución farmacéuticamente aceptable (p. ej. solución salina, solución de dextrosa, etc.), preferiblemente estéril para reconstituir Producto R para formar una disolución para fines de inyección.

En otra realización, un kit de la invención comprende, además, una aguja o jeringa, preferiblemente envasada en forma estéril para inyectar Producto R y/o una toallita impregnada de alcohol envasada. Opcionalmente, se incluyen instrucciones para la administración de Producto R por parte de un médico o por parte del paciente.

También se proporcionan kits para llevar a cabo las terapias de combinación de la presente invención. En una realización, un kit comprende un primer recipiente que contiene Producto R y un segundo recipiente que contiene un medicamento adicional. Medicamentos adicionales adecuados se proporcionan en la Sección 4.2.

El kit puede, por ejemplo, comprender una lámina metálica o de plástico tal como un envase blister. El kit puede ir acompañado de uno o más dispositivos reutilizables o desechables para la administración (p. ej., jeringas, agujas, plumas de dispensación) y/o instrucciones para la administración.

Los siguientes Ejemplos sirven sólo para ilustrar adicionalmente, pero no para limitar el alcance de la presente invención.

5. EJEMPLOS

5.1 Ejemplo 1: Método para preparar Producto R

Aproximadamente 35,0 g de caseína, aproximadamente 17,1 g de peptona de ganado vacuno, aproximadamente 22,0 g de ácido nucleico (ARN) y aproximadamente 3,25 g de albúmina de suero bovino se suspendieron en aproximadamente 2,5 litros de agua para inyección USP a aproximadamente 3 hasta 7 °C en un recipiente

adecuado y se agitaron suavemente hasta que todos los ingredientes se habían humedecido adecuadamente. Aproximadamente 16,5 g de hidróxido de sodio (ACS de calidad reactiva) se añaden con agitación. Se continúa agitando hasta que el hidróxido de sodio se haya disuelto por completo. La reacción se somete a autoclave a una presión de aproximadamente 9 libras (4,4 kg) y 200-230 °F (93-110 °C) durante un período de tiempo hasta que el ARN se haya digerido por completo, por ejemplo aproximadamente 4 horas. Al término del período, el autoclave se detuvo y se dejó que el matraz de reacción y los contenidos se enfriaran lentamente hasta la temperatura ambiente. Después, la reacción se enfrió durante al menos seis horas a aproximadamente 3-8 °C. La disolución resultante se filtró a través de filtros de 2 micras y 0,45 micras utilizando un gas inerte tal como nitrógeno o argón a baja presión (1-6 psi – 0,07-0,42 kg/cm²). De una manera similar, la disolución se filtró de nuevo a través de filtros de retención pirógenos de 0,2 micras. Se tomaron muestras del filtrado resultante y se ensayaron en cuanto al nitrógeno total. Luego se llevó a cabo un cálculo para determinar la cantidad de agua enfriada para inyección a añadir al filtrado para proporcionar un filtrado diluido con un contenido en nitrógeno entre aproximadamente 165-210 mg/100 ml, el volumen final es de aproximadamente 5 litros. Después, el pH se ajustó con HCl concentrado (ACS de calidad reactiva) o NaOH 1,0 normal hasta aproximadamente 7,3-7,6. La disolución diluida se filtró luego de nuevo a través de filtros de 0,2 micras con gas inerte a baja presión. El filtrado final se envasó luego y se selló en ampollas de vidrio de 2 ml o viales de 2 mL mientras se encontraba en una atmósfera de gas inerte. Las ampollas o viales se recogieron y se sometieron a autoclave para la esterilización final a 240 °F (115,5 °C) y una presión de 20 a 30 psi (1,4-2,1 kg/cm²) durante aproximadamente 30 minutos. Después del ciclo de esterilización, las ampollas con Producto R se enfriaron y lavaron.

Todas las cantidades se someten a una variación de más o menos 2,5% para los ajustes del pH, del volumen y analíticos.

5.2. Ejemplo 2

Se realizó un ensayo clínico de fase 1. En los ensayos se enrolaron dos pacientes caquéticos con tumores sólidos de fase avanzada para quienes no se encontraba disponible terapia curativa o prolongadora de la vida alguna, o quienes habían declinado una terapia anti-neoplásica. Estos dos pacientes tenían cáncer pancreático avanzado y recibían una dosis única de Producto R por vía subcutánea a una dosis de 0,4 ml/día. Los pacientes fueron observados durante una semana y, si no se producían fenómenos adversos de Grado 3 ó 4, se les administraban 24 dosis adicionales durante 28 días (6 días/semana). Los pacientes fueron vigilados durante 28 días después de haberse completado el tratamiento. Se midieron el peso total, el índice de masa corporal (IMC), el porcentaje de grasa, la resistencia, la circunferencia de la pantorrilla y el brazo y las arrugas de la piel. Se registraron comentarios espontáneos de los pacientes en relación con los parámetros de la calidad de vida (CDV), incluida la mejora en el talante, apetito, viveza, actividades de la vida diaria (AVDs), indisposición, mialgia y poder/energía utilizando la Puntuación de Kanofsky (PK). Se vigilaron los fenómenos adversos. Ambos pacientes se encontraban en una medicación contra el dolor y el tratamiento para complicaciones gastrointestinales de su cáncer pancreático.

Las Puntuaciones de Kanofsky se mantuvieron bien durante el tratamiento con Producto R. Después de interrumpirse el Producto R, disminuyeron las Puntuaciones de Kanofsky.

Lo destacado del efecto de Producto R en ambos pacientes incluye lo siguiente:

Peso mejorado (> 4% de incremento)

Porcentaje en grasa mejorado (20% de incremento)

Resistencia mejorada (5% de incremento).

Los efectos sobre el peso y porcentaje de grasa se mantuvieron después de interrumpirse el tratamiento.

Los valores de hematología y química permanecieron estables a lo largo del tratamiento y los períodos de vigilancia. No parecía existir tendencia alguna en cambios de niveles de citoquina.

Conclusión:

Pacientes tratados con Producto R a una dosis de 0,4 mg/día demostraron mejoras en el aumento de peso y el

porcentaje en grasa que continuaban después de interrumpirse el fármaco. Pacientes sometidos a tratamiento con Producto R mantenían su calidad de vida, pero su calidad de vida disminuyó después de interrumpirse el fármaco.

5.3. Ejemplo 3

5 Se lleva a cabo un estudio multi-centros aleatorio, controlado con placebo, doble ciego de fase II con disolución de Producto R en pacientes con malignidades avanzadas que no son candidatos para la quimioterapia. El propósito del estudio consiste en explorar el efecto de disolución de Producto R administrada por vía subcutánea sobre el peso, el apetito, el estado de comportamiento y otras medidas de la calidad de vida relacionadas con malignidades
10 avanzadas en comparación con pacientes que no recibieron disolución de Producto R.

15 Se han de enrolar aproximadamente 40 pacientes a los que se les confirmó histológicamente cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, cáncer pancreático, cáncer cervical, sarcoma, linfoma o leucemia y mieloma múltiple, quienes no son candidatos o quienes rechazaron la quimioterapia. Pacientes elegibles oscilarán entre las edades de 18 y 80, tendrán una puntuación de comportamiento de Karnofsky < 80 y > 40% y una esperanza de vida de > 4 meses. Se documentará un historial médico completo, incluido el historial de cáncer del paciente. Se realizará un examen físico completo, incluida la medición de signos vitales, el peso corporal y la altura, la masa muscular y rayos X del pecho anteroposterior y lateral y un electrocardiograma de 12 derivaciones.

20 Se confirmarán síntomas relacionados con la enfermedad y se determinará un examen del estado Mini-mental y una puntuación del estado del comportamiento según Karnofsky. Se realizará un Inventario Breve de Fatiga y una verificación de la CDV. Se recogerán muestras de laboratorio para la hematología, electrolitos, química clínica, T3, T4, TSH y urinalisis, así como para los niveles de citoquina.

25 El Producto R será administrado por vía subcutánea cada día de manera indefinida durante el tiempo que el médico o cuidador considere que existe un beneficio para el paciente. Los pacientes recibirán dosis diarias de 4,0 mL de Producto R por vía subcutánea.

30 Se realizarán evaluaciones de seguridad y eficacia. Se realizarán breves exámenes semanalmente que incluyen la medición de signos vitales, peso corporal y masa muscular. Se realizarán exámenes físicos dirigidos a los síntomas o completos durante el estudio tal como sean clínicamente indicados. Se confirmarán síntomas relacionados con la enfermedad y se determinará el estado mental, la puntuación del estado de comportamiento según Karnofsky, la fatiga y la calidad de vida general. Se recogerán muestras de laboratorio para la hematología, electrolitos, química clínica, parámetros de urinalisis y citoquinas. Además, se documentarán fenómenos adversos
35 y todas las medicaciones concomitantes y procesos y terapias que lo sustenten.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Advanced Viral Research Corp.

5 <120> MÉTODOS PARA PROPORCIONAR CUIDADO PALIATIVO CON AVR118

<130> 11530-061-228

<140> a asignar

10 <141>

<160> 2

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

15 <210> 1

<211> 31

<212> PRT

<213> Bovino

20 <400> 1

Lys	Val	Leu	Pro	Val	Pro	Gln	Lys	Ala	Val	Pro	Tyr	Pro	Gln	Arg	Asp
1				5					10					15	
Met	Pro	Ile	Gln	Ala	Phe	Leu	Leu	Tyr	Gln	Glu	Pro	Val	Leu	Gly	
			20					25					30		

<210> 2

25 <211> 21

<212> PRT

<213> Bovino

<400> 2

Gly	Glu	Ile	Pro	Asp	Ala	Gly	Gly	Arg	Ile	Val	Asp	Tyr	Tyr	Val	Gly
1				5					10					15	
Phe	Ser	Asp	Ser	Val											
			20												

30

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición farmacéutica, que comprende
- 5 a) una cantidad de Producto R en el intervalo de aproximadamente 0,5 microlitros a aproximadamente 100 microlitros por kilogramo de peso corporal por día, eficaz para evitar o prevenir la caquexia, y
- b) un soporte farmacéuticamente aceptable, en donde dicho Producto R comprende nucleótidos y péptidos con pesos moleculares no mayores que 14 kDa, en donde dichos nucleótidos y péptidos son productos de degradación de caseína, peptona, ARN y albúmina del suero, y en donde dicha composición tiene un espectro de absorción de la luz con relaciones de absorción típicas de 2,0 (\pm 10%) a 260 nm/280 nm y 1,4 (\pm 10%) a 260 nm/230 nm, para uso en un método de proporcionar cuidado paliativo a un paciente que lo necesite, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad de Producto R eficaz para tratar o prevenir la caquexia o para mejorar la calidad de vida (CDV), en donde dicho paciente tiene un cáncer no linfocítico que no es un carcinoma de células basales, en donde en el espacio de tres semanas de dicha administración de Producto R dicho paciente no tiene y no ha tenido quimioterapia ni terapia de radiación.
- 15 2.- La composición de la reivindicación 1, en donde el paciente es un ser humano.
- 3.- La composición de la reivindicación 1, en donde la cantidad de producto R está en un intervalo de aproximadamente 2,5 microlitros a aproximadamente 40 microlitros por kilogramo de peso corporal por día, o en donde la cantidad de producto R está en un intervalo de aproximadamente 10 microlitros a aproximadamente 25 microlitros por kilogramo de peso corporal por día.
- 20 4.- La composición de la reivindicación 1, en donde el Producto R se administra por vía parenteral, tópica o sistémica.
- 25 5.- La composición de la reivindicación 1, en donde el cáncer es cáncer anal, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer endometrial, cáncer esofágico, cáncer de la vesícula biliar, cáncer gastrointestinal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, sarcoma de Kaposi, cáncer de laringe, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, mesotelioma, cáncer de la cavidad oral, cáncer de ovarios, cáncer pancreático, cáncer del pene, cáncer de próstata, cáncer rectal, sarcoma, cáncer testicular, timomas, cáncer de tiroides o cáncer de útero.
- 30 6.- La composición de la reivindicación 1, que comprende, además, administrar al paciente una cantidad eficaz de un analgésico, preferiblemente en donde el analgésico es acetaminofeno, un fármaco antiinflamatorio no esteroide, codeína, hidromorfona, morfina, oxicodona, fentanilo o metadona.
- 35 7.- La composición de la reivindicación 1, que comprende, además, administrar al paciente una cantidad eficaz de un fármaco adyuvante, preferiblemente en donde el fármaco adyuvante es un antidepresivo tricíclico, corticosteroide, anticonvulsivo, bifosfonato, anestésico local oral, psicoestimulante o relajante muscular.
- 40 8.- La composición de la reivindicación 1, que comprende, además, administrar al paciente una cantidad eficaz de una vitamina, un suplemento herbal, un coadyuvante del sueño, un agente reductor de lípidos, un agente antiasmático, un agente anti-estreñimiento, un agente anti-acidez o un agente anti-hipertensor.