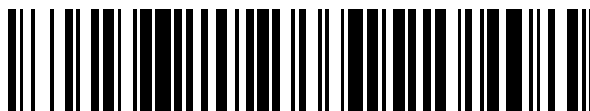


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 400**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/395** (2006.01)  
**A61K 31/718** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)  
**A61K 31/255** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2014** **PCT/EP2014/066299**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015** **WO15014851**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2014** **E 14744569 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017** **EP 3027211**

54 Título: **Almidón hidroxialquilado para el tratamiento de neoplasias hematológicas**

30 Prioridad:

**30.07.2013 EP 13003776**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.03.2018**

73 Titular/es:

**FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH**  
**(100.0%)**  
**Else-Kröner-Strasse 1**  
**61352 Bad Homburg, DE**

72 Inventor/es:

**WESTPHAL, MARTIN y**  
**BAASNER, SILKE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 658 400 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

Almidón hidroxialquilado para el tratamiento de neoplasias hematológicas.

El cáncer, las enfermedades asociadas con tumores y otras enfermedades neoplásicas son afecciones graves y a menudo potencialmente mortales. Un subgrupo de tipos de cáncer son las neoplasias hematológicas, que son tipos de cáncer que afectan a la sangre, la médula ósea y el sistema linfático.

La mayoría de los tipos de cáncer que afectan a la médula ósea se denominan leucemia. Se caracterizan por un incremento anormal de glóbulos blancos inmaduros llamados "blastos". El término leucemia comprende la mayoría de las enfermedades neoplásicas hematológicas de la sangre o la médula ósea, por ejemplo leucemia mielógena (o mielóide), además del linfoma. El término linfoma se refiere a un grupo de neoplasias hematológicas que se desarrollan a partir de linfocitos, como el linfoma Hodgkin (HL) y el linfoma no Hodgkin (NHL).

La mayoría de los tratamientos para la leucemia implican quimioterapia, radioterapia médica, tratamientos hormonales o trasplante de médula ósea. La tasa de cura depende del tipo de leucemia y de la edad del paciente. En el año 2000, aproximadamente 256.000 niños y adultos de todo el mundo desarrollaron alguna forma de leucemia y 209.000 murieron a causa de la enfermedad. Aproximadamente 90% de todas las leucemias se diagnostican en adultos.

Las neoplasias hematológicas que afectan el sistema linfático se denominan linfoma. El linfoma es un tipo de cáncer que ocurre, por ejemplo, cuando los linfocitos B o T se dividen más rápido que las células normales o sobreviven por más tiempo. El linfoma se puede producir en los ganglios linfáticos, el bazo, la médula ósea u otros órganos, y eventualmente puede formar un tumor. Es prácticamente imposible diagnosticar el linfoma antes de que aparezca un tumor, pero es posible detectar células altamente proliferativas malignas en el sistema linfático. Por consiguiente, el tratamiento de un linfoma puede no solamente dirigirse a la reducción del crecimiento del tumor y/o al crecimiento de células tumorales, sino también a la tasa de proliferación de estas células.

Si las células del linfoma se acumulan en los ganglios linfáticos, pueden formar un tumor que se presente como una adenopatía. Estas células también pueden afectar a otros órganos y formar tumores allí, en cuyo caso la neoplasia se denomina linfoma extranodal. Los sitios extranodales incluyen la piel, el cerebro, los intestinos y los huesos. El linfoma del sistema nervioso central es un tipo de linfoma no Hodgkin raro en el que las células malignas (cancerosas) del tejido linfático se acumulan en el cerebro y/o la médula espinal (SNC primario) o se propagan desde otras partes del cuerpo al cerebro y/o la médula espinal (SNC secundario).

Otro tipo de neoplasia hematológica es la leucemia linfóide, que también se origina en los linfocitos pero que generalmente implica solamente sangre circulante y médula ósea, y sitios con hematopoyesis extramedular (en donde se generan las células sanguíneas en un proceso denominado hematopoyesis) y habitualmente no forma tumores estáticos sólidos.

El tratamiento del linfoma podría comprender quimioterapia y en algunos casos radioterapia y/o trasplante de médula ósea.

La clasificación más reciente de la OMS (2008) enumera muchas formas distintas de linfoma y leucemia divididas en cuatro grandes grupos (Swerdlow, Steven H.; International Agency for Research on Cancer; World Health Organization (2008). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. World Health Organization classification of tumors 2 (4ta ed.). International Agency for Research on Cancer.). Este sistema intenta agrupar los linfomas y las leucemias por tipo de célula (es decir, el tipo de célula normal que más se asemeja al cáncer) y definir las características fenotípicas, moleculares o citogenéticas. Esos son tres grandes grupos: los tumores de células B, células T y linfocitos citolíticos naturales. También se reconocen otros grupos menos comunes. El linfoma Hodgkin, aunque se considera por separado dentro de las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (y precedentes), es reconocido ahora como un tumor, si bien marcadamente anormal, de linfocitos de linaje de células B maduras.

En lo sucesivo, la expresión neoplasias hematológicas se entenderá que abarca todas las formas de tipos de cáncer que afectan a la sangre, la médula ósea y el sistema linfático, preferiblemente leucemia y linfoma. Se ha de entender que el grupo de neoplasias hematológicas no comprende angiosarcoma, un cáncer de las células endoteliales que recubren las paredes de los vasos. Esto puede ser en referencia a los vasos de la sangre (hemangiosarcoma) o linfáticos (linfangiosarcoma).

Las neoplasias hematológicas, que se caracterizan por la proliferación celular descontrolada, son un eje central de muchos proyectos de investigación, destinados a identificar nuevos ingredientes terapéuticos activos que comprueban ser eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Dichos ingredientes activos prolongan la expectativa de vida del paciente, inhiben el crecimiento celular de progreso rápido asociado con la neoplasia hematológica o provocan la regresión de la neoplasia hematológica o mejoran la calidad de vida de los pacientes.

Actualmente, el tratamiento de rutina de las enfermedades hematológicas, como leucemia y linfoma, se basa en tres opciones de tratamiento, cirugía, radioterapia y quimioterapia. Por lo tanto, una gran cantidad de pacientes diagnosticados con enfermedades hematológicas son actualmente tratados con quimioterapia.

5 Quimioterapia es un término que se usa para describir la administración de fármacos diseñados para inactivar las células altamente proliferativas, como las células cancerosas o las células tumorales, o por lo menos para evitar que sigan proliferando. Estos fármacos se denominan comúnmente fármacos citostáticos o citotóxicos. No obstante, no son selectivos como para inactivar solamente células cancerosas. En consecuencia, este tipo de tratamiento se asocia con efectos colaterales graves para el paciente.

10 Una lista no exhaustiva de posibles efectos colaterales comprende anemia, náuseas, vómitos, cambios de apetito, diarrea, estreñimiento, fatiga, dolor, alopecia, hemorragia, inflamación, aumento de susceptibilidad a infecciones, disminución de la memoria, cambios nerviosos, cambios en la boca y la garganta, cambios sexuales y en la fertilidad, problemas de piel y uñas, problemas para orinar. Estos efectos colaterales pueden ser tan graves que el tratamiento con fármacos citostáticos debe ser suspendido debido a la gran toxicidad con el fin de mantener al paciente con vida. No obstante, durante estas fases de recuperación, en donde el paciente puede recobrar parte de su salud general, el tumor a menudo también se recupera y vuelve a crecer. Se conoce bien el problema de la gran toxicidad de los fármacos citostáticos. En consecuencia, existe la necesidad en la técnica de una opción de tratamiento para pacientes afectados por neoplasias hematológicas, que inhiba la progresión del cáncer y a la vez no conlleve estrés para el paciente que necesita tratamiento ni lo debilite incluso más.

20 Un tratamiento del cáncer ideal dirigiría el crecimiento del tumor y la proliferación de células tumorales de manera selectiva. La proliferación de células sanas a una tasa normal y controlada no se vería afectada.

Los almidones hidroxialquilados (HAS) son polímeros que derivan de materiales base naturales y que se modifican. Los HAS se preparan a partir de almidones ricos en amilopectina. El almidón madre puede ser ramificado o no ramificado, o puede consistir en una mezcla de ambos. Los almidones hidroxietilados se basan casi exclusivamente en amilopectina, en otros términos, en cadenas ramificadas de moléculas de glucosa.

25 El almidón hidroxialquilado, y más particularmente el almidón hidroxietilado, se usa en la terapia volumétrica como sustituto del plasma, y también en hemodiálisis clínica (Sommermeyer et al., 1987, Krankenhauspharmazie, 8(8): 271-278; Weidler et al., 1991, Arzneimittelforschung/Drug Research, 41: 494-498). Una disolución de almidón hidroxietilado, que permite que los eritrocitos (corpúsculos rojos) sigan transportando oxígeno al organismo, se puede administrar por vía intravenosa con el fin de prevenir un estado de choque después de una pérdida de sangre intensa causada por traumatismo o por cirugía.

35 Además se ha propuesto usar las propiedades osmóticas coloidales de las disoluciones de HES para extender el tiempo de exposición de los fármacos quimioterapéuticos cuando estos se aplican localmente. En algunos esquemas de tratamiento de carcinomatosis peritoneal, los fármacos citotóxicos o citostáticos de la quimioterapia se aplican localmente al peritoneo. Aquí, el uso local de disoluciones que contienen HES, además del ingrediente farmacéutico, resulta en mayores tiempos de retención del fármaco citotóxico o citostático en el peritoneo, comparado con el uso de disoluciones de diálisis que están libres de coloides osmóticamente activos (Mohamed et al (2003) European Journal of Surgical Oncology vol 29, pág. 261-265). El documento US 6.207.654 B1 describe el uso de HES para prevenir el derrame de proteínas del suero de las juntas endoteliales capilares durante un periodo de mayor permeabilidad capilar, y propone añadir HES a disoluciones que comprenden interleucina 2 (IL-2, una proteína biológica con actividad antineoplásica) para reducir los efectos colaterales de la IL-2 co-administrada, como la reducción de la presión arterial, dificultad para respirar, formación de tejido edematoso, insuficiencia renal y paro respiratorio, en pacientes que sufren estos efectos colaterales.

En el documento WO 96/40168, se ha sugerido también el uso de HES como una barrera absorbible como agente anti-adhesión en cavidades corporales lesionadas.

45 La presente invención da a conocer almidones hidroxialquilados para uso en el tratamiento de neoplasias hematológicas y especialmente para usar en cualquiera de los métodos que se describen a continuación. También da a conocer métodos para tratar neoplasias hematológicas. En este documento, la neoplasia hematológica se selecciona del grupo que consiste en leucemia y linfoma, y el grupo no comprende linfoma del SNC primario.

El alcance de la presente invención se define con las reivindicaciones anejas.

50 El método de tratamiento comprende administrar a un sujeto diagnosticado con una neoplasia hematológica un almidón hidroxialquilado y reducir así de manera eficaz la tasa de crecimiento del tumor, reducir el crecimiento de células cancerosas, reducir la tasa de proliferación de las células cancerosas, reducir la actividad proliferativa o reducir la cantidad de células cancerosas en el sujeto, en donde las células cancerosas provienen de la neoplasia hematológica o son causadas por la neoplasia hematológica. Preferiblemente, esto se logra sin efectos colaterales tóxicos simultáneos, o con significativamente menos efectos colaterales tóxicos, en comparación con un tratamiento estándar con fármacos citostáticos.

La solicitud también describe un kit que provee dos sustancias en diferentes compartimientos, una composición citostática o citotóxica, preferiblemente el fármaco estándar de tratamiento, en un compartimiento, por ejemplo en un primer vial, y el HAS, preferiblemente como disolución inyectable en un segundo compartimiento, por ejemplo en un segundo vial, ambos presentados en un mismo kit.

- 5 Otro aspecto de la invención son las composiciones farmacéuticas que comprenden un almidón hidroxialquilado como el único ingrediente terapéuticamente activo para uso en el tratamiento de neoplasias hematológicas, para la reducción de la tasa de crecimiento del tumor, la cantidad de células cancerosas, crecimiento de células cancerosas, tasa de proliferación de las células cancerosas, división de células cancerosas o actividad proliferativa de células cancerosas en el sujeto, en donde el cáncer es una neoplasia hematológica, en donde las neoplasias hematológicas se seleccionan del grupo de leucemia y linfoma, y el grupo no comprende linfoma del SNC primario.

#### Descripción detallada de la invención

Se ha de entender que siempre que en la siguiente descripción de la invención se haga referencia a una neoplasia hematológica, esta se selecciona del grupo de leucemia y linfoma, y el grupo no comprende linfoma del SNC primario.

- 15 Si bien las disoluciones de HAS se han administrado a una gran cantidad de seres humanos (sin tumores) sin demostrar ningún efecto colateral grave, se observó ahora, por primera vez, que estas sustancias podrían tener un efecto antiproliferativo sobre las células características de neoplasias hematológicas. Pudo demostrarse en un modelo de ratón que los tumores derivados de la aplicación subcutánea de células de leucemia mielógena se desarrollaron menos rápidamente que los tumores tratados con control.
- 20 Si bien se han propuesto los almidones hidroxialquilados como agentes estabilizadores o solubilizantes, o como ingredientes osmóticamente activos, nunca se ha demostrado que la aplicación de HAS propiamente dicho tenga un efecto antiproliferativo adicional sobre las neoplasias hematológicas.

- 25 De acuerdo con la invención, se da a conocer un almidón hidroxialquilado como compuesto terapéuticamente activo para uso en el tratamiento de neoplasias hematológicas, preferiblemente para reducir la tasa de crecimiento del tumor, la cantidad de células altamente proliferativas, la cantidad de células cancerosas, para reducir la frecuencia de la división de células cancerosas o para reducir las tasas de crecimiento de las células cancerosas, en donde el cáncer es una neoplasia hematológica.

- 30 Preferiblemente, el almidón hidroxialquilado se usa para reducir la tasa de crecimiento del tumor, la cantidad de células cancerosas, la tasa de proliferación de las células cancerosas, el crecimiento celular, la división de células cancerosas o la actividad proliferativa de las células cancerosas, en donde el cáncer es una neoplasia hematológica, preferiblemente en un sujeto diagnosticado con una neoplasia hematológica. Preferiblemente, el tratamiento no afecta a una célula normalmente proliferativa.

En otra realización, la invención se refiere a métodos de tratamiento de neoplasias hematológicas, que comprenden la administración del almidón hidroxialquilado de acuerdo con la invención.

- 35 El método de tratamiento comprende administrar a un sujeto un primer compuesto, que comprende o que consiste en un almidón hidroxialquilado que es eficaz en por lo menos reducir la tasa de crecimiento del tumor, reducir el crecimiento de células cancerosas, reducir la tasa de proliferación de las células cancerosas, reducir la actividad proliferativa o reducir la cantidad de células cancerosas en el sujeto.

- 40 Preferiblemente, el método comprende las siguientes etapas: En una primera etapa, se administra el almidón hidroxialquilado y en una segunda etapa se selecciona un segundo compuesto del grupo que consiste en agentes biológicos citostáticos con actividad antineoplásica y se administran hormonas con actividad antineoplásica. La primera etapa se puede llevar a cabo antes de la segunda etapa o después de la segunda etapa. La administración del segundo compuesto se puede realizar de acuerdo con un tratamiento de rutina de un médico, por ejemplo, en la misma cantidad de ingrediente activo y/o a la misma frecuencia que se administraría una terapia estándar, o se puede llevar a cabo con cantidades reducidas y frecuencia reducida de acuerdo con las necesidades del paciente.
- 45 Preferiblemente, el método de tratamiento implica la administración de cantidades inferiores del segundo compuesto, preferiblemente con cantidades menores de agentes citostáticos que cuando se administra como la única opción de tratamiento.

- 50 En una realización preferida del método de tratamiento, el almidón hidroxialquilado se administra a un sujeto antes del comienzo de un esquema de tratamiento con el segundo compuesto o antes de su administración.

- 55 En una realización preferida de acuerdo con la invención, se repite la administración de HAS o de una composición farmacéutica que comprende HAS (administración de bolos) de acuerdo con los requerimientos del paciente diagnosticado con una neoplasia hematológica, que recibe o bien antes, después o simultáneamente una terapia estándar basada en la administración de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en agentes citostáticos, biológicos con actividad antineoplásica y hormonas con actividad antineoplásica.

- El grupo que consiste en agentes biológicos citostáticos con actividad antineoplásica y hormonas con actividad antineoplásica tiene como fin comprender todos los fármacos que comúnmente se administran a un paciente que padece un tipo de leucemia o linfoma. Especialmente, el término citostático se usa para describir un grupo de fármacos que comprenden, o preferiblemente que consisten en, agentes alquilantes, alquil sulfonatos, antimetabolitos, antibióticos anti-tumorales, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores mitóticos, inhibidores de proteasomas, inhibidores de tirosina cinasa de moléculas pequeñas, agentes de diferenciación, fármacos inmunomoduladores y Plerixafor. El grupo de agentes citostáticos comprende
- agentes alquilantes, que comprenden tipos de mostaza de nitrógeno como ciclofosfamida para tratar ALL y mieloma, linfomas, leucemia, mieloma múltiple, clorambucil utilizado para tratar linfomas, CLL y linfoma de Hodgkin, bendamustina utilizado para tratar CLL y linfomas, ifosfamida para tratar linfoma no Hodgkin, mecloretamina para tratar linfoma de células T cutáneo de tipo fungoide (CTCL), melfalán utilizado para tratar mieloma múltiple y nitrosoureas, tales como carmustina para tratar mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin, lomustina para tratar linfoma de Hodgkin; y triazinas, tales como dacarbazina, para tratar melanoma maligno metastásico y linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, y benzamidas, tales como procarbazona utilizado para tratar linfomas, y cisplatino;
- alquil sulfonatos, que comprenden busulfán utilizado para tratar CML;
- antimetabolitos, que comprenden 6-mercaptopurina utilizado para tratar leucemia, ALL y linfoma no Hodgkin pediátrico, clofarabina, un antimetabolito purina nucleósido utilizado para tratar recaídas o relapsos de ALL, citarabina utilizado para tratar ALL, AML, linfoma Hodgkin, CML y leucemia meníngea, metotrexato, un inhibidor de dihidrofolato reductasa utilizado para tratar linfomas y leucemia, tioguanina, un análogo de purina utilizado para tratar leucemia linfoblástica aguda, especialmente en niños, nelarabina, otro análogo de purina nucleósido para tratar ALL de células T, linfoma linfoblástico de células T, cladribina utilizado para tratar leucemia de células vellosas, fludarabina utilizado para tratar CLL, linfomas no Hodgkin indolentes y AML, pentostatina utilizado para tratar leucemia de células vellosas, hidroxiurea utilizado para tratar enfermedad mieloproliferativa, gemcitabina utilizado para tratar linfoma, pralatrexato, utilizado para tratar recaídas o resistencia de linfoma de células T periféricas, nelarabina utilizado para tratar ALL de células T y linfoma linfoblástico de células T;
- antibióticos antitumorales, que comprenden antraciclinas, tales como daunorrubicina utilizado para tratar ALL y AML, y doxorubicina utilizado para tratar ALL y AML y diferentes tipos de leucemias y linfomas, e idarrubicina utilizado para tratar AML, ALL y CML; y bleomicina para tratar linfoma de Hodgkin y otros linfomas;
- inhibidores de topoisomerasa, que comprenden tenipósido utilizado para tratar ALL y etopósido utilizado para tratar linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin, y leucemia no linfocítica, mitoxantrona utilizado para tratar AML y linfoma no Hodgkin;
- inhibidores mitóticos, que comprenden vincristina utilizado para tratar leucemia aguda ALL, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin y eritemia aguda, vinblastina utilizado para tratar linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, ixabepilona utilizado para tratar linfoma no Hodgkin;
- inhibidores de proteasomas, que comprenden bortezomib utilizado para tratar recaídas de mieloma múltiple y linfoma de células del manto, y carfilzomib utilizado para tratar mieloma múltiple;
- inhibidores de tirosina cinasa, que comprenden imatinib para tratar leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo, leucemia linfoblástica aguda Ph+ y CML, dasatinib para tratar a adultos con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia positivo con resistencia o intolerancia a la terapia anterior y CML, y ponatinib para tratar leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia positivo, CML; tal como ibrutinib utilizado para tratar CLL y linfomas, bosutinib utilizado para tratar CML con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) CML y nilotinib para tratar CML resistente a imatinib;
- agentes de diferenciación, que comprenden tretinoína utilizado para tratar leucemia promielocítica aguda, bexaroteno utilizado para tratar linfoma de células T cutáneo y trióxido de arsénico utilizado para tratar leucemia promielocítica aguda;
- fármacos inmunomoduladores que comprenden talidomida y lenalidomida utilizados para tratar mieloma múltiple, y pomalidomida utilizado para tratar resistencia o recaídas del mieloma múltiple antiangiogénico;
- plerixafor para tratar linfoma y mieloma múltiple.
- El término agentes biológicos con actividad antineoplásica tiene como fin describir un grupo de fármacos que comprenden, o preferiblemente que consisten en, inhibidores de anticuerpos tirosina cinasa, agentes de diferenciación, anticuerpos monoclonales, fármacos inmunomoduladores.

El grupo de agentes biológicos con actividad antineoplásica de acuerdo con la invención comprende

inhibidores de anticuerpo tirosina cinasa, que comprenden., p. ej., cetuximab, bevacizumab, panitumumab y trastuzumab;

anticuerpos monoclonales que comprenden, p. ej., rituximab utilizado para tratar linfoma no Hodgkin CD20-positivo y leucemia linfocítica crónica, alemtuzumab utilizado para tratar leucemia linfocítica crónica de células B, ofatumumab utilizado para tratar CLL, Linfoma no Hodgkin folicular o linfoma difuso de células B grandes, obinutuzumab utilizado para tratar CLL y para inactivar las células B, y brentuximab vedotin para tratar el linfoma de Hodgkin y linfoma de células grandes anaplásicas sistémicas, y siltuximab para tratar mieloma múltiple;

proteínas inmunomoduladoras que comprenden, p. ej., anticuerpos tales como belimumab utilizados para tratar lupus eritematoso sistémico, canakinumab utilizado para tratar síndromes CAPS, infliximab utilizado para tratar Morbus Crohn, ipilimumab utilizado para tratar melanoma y natalizumab utilizado para tratar esclerosis múltiple.

Las hormonas con actividad antineoplásica comprenden melatonina y corticosteroides. Los corticosteroides comprenden prednisona o prednisolona, que se usan en el tratamiento de ALL y linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin y mieloma múltiple, y dexametasona, que se usa en el tratamiento de mieloma múltiple.

Otras terapias adyuvantes también se pueden combinar con un tratamiento basado en la administración de HAS como compuesto terapéuticamente activo.

En una realización preferida del método de tratamiento, se administra un almidón hidroxialquilado repetidas veces durante intervalos del tratamiento, mientras el paciente se recupera de los efectos colaterales de haber sido tratado con el segundo compuesto.

En otra realización preferida, la sustancia terapéuticamente eficaz de acuerdo con la invención se administra en forma continua mientras el paciente o bien antes, después o durante el tiempo de administración continua recibe terapia estándar basada en la administración de uno o más de los compuestos seleccionados del grupo que consiste en agentes citostáticos, biológicos con actividad antineoplásica y hormonas con actividad antineoplásica.

Preferiblemente, una administración simultánea, administrando una sola composición que comprende ambas sustancias, el almidón hidroxialquilado y el compuesto seleccionado del grupo que consiste en agentes citostáticos, biológicos con actividad antineoplásica y hormonas con actividad antineoplásica, no está comprendida en el alcance de la invención, a menos que se especifique explícitamente otra cosa.

En una realización preferida, el almidón hidroxialquilado y el segundo compuesto no están comprendidos en la misma composición farmacéutica, preferiblemente no se administran simultáneamente.

Preferiblemente, el método que comprende una primera etapa a) de administrar HAS antes o después de la etapa a) una segunda etapa b) de administrar uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en agentes citostáticos, agentes biológicos con actividad antineoplásica y hormonas con actividad antineoplásica, que se administran como tratamiento estándar para neoplasias hematológicas, es menos perjudicial para el paciente diagnosticado con una neoplasia hematológica y causa menos efectos colaterales que el tratamiento con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en agentes citostáticos, agentes biológicos con actividad antineoplásica y hormonas con actividad antineoplásica, que se administran como tratamiento estándar de neoplasias hematológicas, solos.

En una realización preferida, el método de tratamiento de acuerdo con la invención es más eficaz que el tratamiento de la misma enfermedad por administración de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en agentes citostáticos, agentes biológicos con actividad antineoplásica y hormonas con actividad antineoplásica.

En otro aspecto, la solicitud describe un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende HAS de acuerdo con la invención para el tratamiento de neoplasias hematológicas. El kit puede comprender también una segunda composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos terapéuticamente activos seleccionados del grupo que consiste en agentes citostáticos, agentes biológicos con actividad antineoplásica y hormonas con actividad antineoplásica. El compuesto terapéuticamente activo en la segunda composición farmacéutica puede seleccionarse de aquellos aprobados por EMEA o FDA para tratar a pacientes con leucemia o linfoma; lo más preferiblemente es el fármaco de tratamiento estándar.

De acuerdo con la invención, el término "cáncer" se refiere a una enfermedad o trastorno proliferativo causado o caracterizado por la proliferación de células que han perdido la susceptibilidad al control del crecimiento normal. El término abarca una enfermedad que se asocia con el crecimiento de tumores y cualquier otro trastorno proliferativo de las células. El término tiene como fin incluir todas las condiciones patológicas que implica el crecimiento descontrolado de las células, más allá del estadio o de la capacidad de invasión.

En una realización, el cáncer se puede localizar en un tejido u órgano específico (p. ej., en la mama, la próstata o el pulmón), y por lo tanto puede no haberse propagado más allá del tejido de origen. En otra realización el cáncer puede ser invasivo y, por lo tanto, puede haberse propagado más allá de la capa del tejido en el que se originó hacia los tejidos normales circundantes (frecuentemente también se denomina cáncer local avanzado). El cáncer invasivo

puede ser metastásico o no. En una realización preferida, el cáncer es metastásico. Un cáncer es metastásico si se ha propagado desde su lugar original a partes distantes del cuerpo.

Asimismo, se entiende que el término cáncer describe todos los tipos de cáncer conocidos en la técnica.

El término "tumor" tiene como fin describir una acumulación localizada de células que crecen de manera descontrolada, un crecimiento de tejido corporal anormal o una acumulación localizada de células proliferativas. Los tumores pueden ser cancerosos (malignos) o no cancerosos (benignos). Una enfermedad proliferativa de las células que emerge de un tejido corporal resulta en la aparición de un tumor sólido, mientras que las neoplasias hematológicas como los linfomas y la leucemia que emergen de las células sanguíneas, linfáticas o de la médula ósea se consideran malignidades no sólidas. La leucemia, un tipo de neoplasia hematológica, por lo general no forma tumores. Los linfomas, no obstante, pueden presentarse como tumores. Usualmente, las células se acumulan en los ganglios linfáticos antes de que un sujeto sea diagnosticado con linfoma.

Por lo general se prefiere que las neoplasias hematológicas se caractericen por la ausencia de tumores sólidos, debido al tratamiento preferido en el cual el sujeto se trata antes de que se haya formado un tumor, o por lo menos antes de que se haya formado un segundo tumor, si ya se ha diagnosticado un primero. Cuando la definición de una neoplasia hematológica específica se basa en las características de aspecto o genética (marcadores) de las células tumorales, este tumor se origina en las células cancerosas que fluyen por la sangre o el sistema linfático antes de acumularse para formar un tumor. En un tratamiento preferido, el paciente es tratado antes de que se haya formado un tumor sólido.

No obstante, se espera que las células leucémicas, cuando se inyectan por vía subcutánea, provoquen que un tumor crezca localmente. Ese principio se utiliza en un modelo animal para estudiar las opciones de tratamiento para la leucemia.

Una "composición farmacéutica" de acuerdo con la invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un HAS, como se describe en este documento, que puede además sustituirse, por ejemplo mediante la función hidroxilo conectada al resto alquilo o en lugar de esta función hidroxilo, y preferiblemente de todos aquellos HAS y HES que se describen específicamente y explícitamente, incluidos tio-HAS y tio-HES.

La composición farmacéutica puede comprender formulaciones sólidas o líquidas de diferentes concentraciones. Las distintas realizaciones que comprenden el almidón hidroxialquilado o bien por sí mismo o como una composición farmacéutica se describen en más detalle a continuación: De acuerdo con la invención, el ingrediente activo, almidón hidroxialquilado, se puede administrar por sí mismo, simplemente disuelto en una disolución electrolítica, o se puede usar combinado con un excipiente farmacéutico. En general, el almidón hidroxialquilado propiamente dicho tendrá forma sólida, lo cual se puede combinar con un excipiente farmacéutico adecuado que puede tener forma sólida o líquida. Como excipientes se pueden mencionar los carbohidratos, sales inorgánicas, agentes antimicrobianos, antioxidantes, tensioactivos, tampones, ácidos, bases y sus combinaciones. Los excipientes de carbohidratos específicos incluyen, por ejemplo: monosacáridos, tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-mannosa, sorbosa y similares; disacáridos, tales como lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa y similares; y alditos, tales como manitol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol (glucitol), piranosil sorbitol, mioinositol y similares. El excipiente puede también incluir una sal inorgánica o tampón tal como ácido cítrico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, nitrato de potasio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico y sus combinaciones.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede además comprender un agente antimicrobiano para prevenir o determinar el crecimiento microbiano, como p. ej., cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, tiomersal y sus combinaciones.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede además comprender un antioxidante, tal como p. ej., ascorbil palmitato, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosfórico, monotioglicerol, propil galato, bisulfito sódico, formaldehído sódico sulfoxilato, metabisulfito sódico y combinaciones de estos.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede además comprender un tensioactivo, tal como p. ej., polisorbatos o ésteres de sorbitán; lípidos, tales como fosfolípidos y lecitina, y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, ácidos y ésteres grasos; esteroides, tales como colesterol; y agentes quelantes, tales como EDTA o zinc.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede también comprender ácidos o bases tales como, p. ej., ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fórmico, ácido tricloroacético, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido fumárico y sus combinaciones, y/o hidróxido sódico, acetato sódico, hidróxido de amoníaco, hidróxido de potasio, acetato de amonio, acetato de potasio, acetato de sodio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, citrato de sodio, formiato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, fumarato de potasio y sus combinaciones.

En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende un almidón hidroxialquilado de acuerdo con la invención como el único ingrediente activo con actividad terapéutica para tratar neoplasias hematológicas, más

preferiblemente como el único compuesto con actividad terapéutica para tratar el cáncer, más preferiblemente como el único compuesto terapéuticamente activo aprobado por la European Medicines Agency (EMA)- o el fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) o ambas para tratar el cáncer.

- 5 Lo más preferiblemente el HAS es el único ingrediente farmacéuticamente activo en dicha composición farmacéutica, o más preferiblemente el único compuesto terapéuticamente activo aprobado o bien por la European Medicines Agency (EMA) o por la Food and Drug Administration (FDA) o ambas.

La expresión "fármaco estándar de tratamiento " o "tratamiento estándar " representa el fármaco óptimo descrito para el tipo de cáncer respectivo. En el contexto de la invención, se usa para describir el mejor tratamiento disponible que recibiría un paciente cuando se presentara a un oncólogo con experiencia en el campo.

- 10 La expresión "fármaco de referencia" representa el fármaco óptimo como se describe para el modelo animal respectivo. En las figuras 1 y 2, se le hace referencia como "SOC".

- 15 Las expresiones "tratar o tratamiento de neoplasias hematológicas" y "tratar o tratamiento de pacientes que son diagnosticados con neoplasias hematológicas ", hace referencia a medidas terapéuticas, en donde el objeto es prevenir o demorar (reducir) un cambio fisiológico o trastorno indeseado, tal como el crecimiento, desarrollo o propagación de una afección hiperproliferativa del sistema linfático, la médula ósea o la sangre, tal como una enfermedad proliferativa de las células o una enfermedad neoplásica, la formación de un tumor benigno o maligno, o metástasis a partir de este. Para los fines de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, aunque sin limitarse a ello, el alivio de síntomas, la disminución del grado de enfermedad, estado de enfermedad estabilizado (es decir, no empeorado), retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejoría o paliación del estado de enfermedad, y remisión, o bien parcial o total. Las células de cáncer metastásicas usualmente surgen de un tipo de célula descrito en este documento, y la diferencia principal entre los tipos descritos en este documento es que estas células están ahora presentes en un tejido desde el cual no se desarrollaron originalmente las células cancerosas. Por tanto, si se menciona un tipo de cáncer o enfermedad proliferativa, el término abarca su forma metastásica.

- 25 Se ha de entender que un tratamiento puede también implicar prolongar la supervivencia en comparación con la expectativa de supervivencia si no se recibe tratamiento. Se ha de entender que un tratamiento puede también entenderse como prevención del cáncer o prevención del crecimiento de un tumor.

En una realización preferida, el tratamiento es eficaz para reducir la tasa de desarrollo de tumores que surgen de cáncer metastásico o para prevenir la formación de metástasis.

- 30 Se contempla particularmente que la expresión "tratamiento de neoplasias hematológicas" de acuerdo con la invención comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un almidón hidroxialquilado o una composición farmacéutica que comprende almidón hidroxialquilado como el único ingrediente terapéuticamente activo. La cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad que resulta en por lo menos uno de los efectos del grupo que consiste en reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; (e) prevenir la formación de un tumor; inhibir, es decir, demorar hasta algún punto y preferiblemente cesar la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; prevenir la propagación de células cancerosas (metástasis); inhibir, es decir, demorar hasta algún punto y preferiblemente cesar la metástasis de tumores; inhibir, por lo menos hasta algún grado, el crecimiento del tumor; reducir las tasas de proliferación celular; reducir la cantidad de células proliferativas y aliviar hasta algún punto uno o más de los síntomas asociados con cáncer; atenuar, aliviar o eliminar la neoplasia hematológica y aumentar la calidad de vida. Si una cantidad particular de almidón hidroxialquilado ejerce por lo menos uno o varios de estos efectos, es decir, es farmacéuticamente activa, se puede determinar por mediciones estándar. Particularmente, se puede determinar evaluando la eficacia de la terapia del cáncer. La eficacia de la terapia del cáncer, p. ej., se puede evaluar determinando el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, el aumento de la calidad de vida y/o determinando la tasa de respuesta. Por lo tanto, la dosis requerida dependerá de la gravedad de la afección que se esté tratando, de la respuesta individual del paciente, el método de administración utilizado, el tipo de cáncer, el tumor y similar. El experto en la técnica puede establecer la dosis correcta en función de sus conocimientos generales. En general, la dosis del componente de almidón hidroxialquilado puede también administrarse en forma independiente del estado de enfermedad, ya que el producto se considera no tóxico y se considera que los límites de la dosis se basan en la experiencia clínica actual (con p. ej., Voluven® 10% rotulado como disolución de HES 130/0,4: 30ml/kg/día y/o Volulyte® 6% rotulado como disolución de HES 130/0,4: 50 ml/kg/día). Recientemente, la recomendación de la dosis se modificó para Voluven® 10%: 18 ml/kg/día y/o Volulyte® 6%: 30 ml/kg/día.

- 55 El término "administrar", tal como se emplea en la presente memoria, preferiblemente se refiere a la introducción de un compuesto (tal como el almidón hidroxialquilado o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en agentes citostáticos, compuestos biológicos con actividad antineoplásica y hormonas con actividad antineoplásica) o de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, a sujetos tales como pacientes diagnosticados con una neoplasia hematológica. El término comprende administrar por rutas de administración parenteral y enteral. Las rutas parenterales de administración se seleccionan del grupo que comprende administración intravascular, transmucosa, trans-/intradérmica, intramuscular (i.m.), intravenosa (i.v.), intradérmica, subcutánea (s.c.),



intraperitoneal (i.p.), intraventricular, intracraneal, vaginal, nasal, intratumoral, intraósea, intratecal e intrapulmonar. Los métodos enterales de administración se seleccionan del grupo que comprende administración oral, nasal, sublingual y rectal, administración por gavage (vía sonda de alimentación), como gastrostomía endoscópica percutánea (sonda PEG) o sonda de alimentación de yeyunostomía percutánea (sonda PJG). Se ha de entender que la ruta de administración puede depender del cáncer que se ha de tratar.

De acuerdo con la invención, la ruta preferida de administración es la administración parenteral. Se prefiere que dicha ruta parenteral sea una infusión, preferiblemente en un vaso sanguíneo. La ruta más preferida de administración es una ruta intravenosa.

Preferiblemente, la administración de una sola dosis (bolo) de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos anteriormente mencionados conlleva un periodo de 5 min a 5 h.

En lo sucesivo, el término "agente citostático" se entenderá que consiste en una o más de las sustancias conocidas por ser eficaces en quimioterapia, que apuntan a mayores tasas de supervivencia, supervivencia extendida de los pacientes, reducción de recuento de células malignas y/o alivio de síntomas en pacientes que padecen neoplasias hematológicas, inhibiendo el crecimiento celular. El término comprende por lo tanto ingredientes activos citotóxicos y citostáticos.

Se entiende que el grupo de sustancias denominadas citostáticas también se caracteriza porque se pueden obtener por síntesis químicas, en oposición a síntesis biotecnológicas. El término agente citostático no abarca HAS ni HES, preferiblemente tampoco ningún otro derivado de almidón, lo más preferiblemente ningún otro polisacárido.

Se entenderá que la expresión "agentes biológicos con actividad antineoplásica" consiste en proteínas o ácidos nucleicos producidos por métodos biotecnológicos con un efecto citotóxico y/o citostático sobre las células cancerosas. Los ejemplos son anticuerpos, tales como cetuximab.

Se entenderá que la expresión "hormonas con actividad antineoplásica" consiste en compuestos bioquímicos (incluidas proteínas) capaces de efectuar funciones en células u órganos remotos, o bien producidas y liberadas por una célula, glándula, órgano o en forma biosintética, y que ejercen un efecto antiproliferativo en las células cancerosas susceptible a la acción de dichas hormonas, p. ej., expresando los receptores de las hormonas correspondientes.

Los almidones hidroxialquilados para el tratamiento y la profilaxis de hipovolemia se usan también como infusiones intravenosas desde hace muchos años y no exhiben efectos colaterales tóxicos. Las recomendaciones de dosis conocidas para esos otros usos médicos especifican un límite superior debido a límites físicos solamente. Las disoluciones rotuladas como "6% almidón hidroxietilado 130/0,4" en 0,9% cloruro de sodio se pueden administrar repetidas veces durante varios días. En consecuencia, el paciente puede recibir infusiones continuas de HES en combinación con dosis individuales o dosis múltiples de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en agentes citostáticos, biológicos con actividad antineoplásica y hormonas con actividad antineoplásica para tratar el cáncer e inhibir la tasa de desarrollo del tumor.

El almidón hidroxialquilado puede también utilizarse en la llamada hidroterapia durante o después del esquema de tratamiento de una neoplasia hematológica, p. ej., con agentes citostáticos (Ko et al. (2011) La terapia de fluidos intravenosos previene exitosamente la lesión renal por gemcitabina en pacientes con cáncer pancreático. *Pancreas* 2011 Jul; 40(5): 784-6). Aquí puede obtenerse un beneficio adicional del tratamiento de una neoplasia hematológica, además de proteger los órganos, p. ej., los riñones y la vejiga, lo cual se logra administrando las disoluciones acuosas.

Preferiblemente, el almidón hidroxialquilado se administra junto con un vehículo adecuado y/o un diluyente, preferiblemente una disolución estéril para aplicación i.v., i.m., i.p. o s.c. Se prefiere además que la ruta de administración abarque una disolución líquida lista para usar del HAS.

El término "sujeto", tal como se emplea en esta memoria, se refiere a animales y, preferiblemente, a mamíferos. En una realización preferida, el sujeto es un roedor tal como un ratón o una rata. Se prefiere incluso más la realización en la que el sujeto es un primate. Lo más preferiblemente, el sujeto es un ser humano. De acuerdo con la invención, se entiende que el término "sujeto" también se refiere a un individuo que padece una neoplasia hematológica o a un individuo que necesita de este tratamiento. En una realización preferida de la invención, el término "sujeto" describe a un paciente con cáncer diagnosticado con una neoplasia hematológica.

La expresión "almidón hidroxialquilado" o "almidón hidroxialquilado" abarca diversos almidones hidroxialquilados, como se describirá en más detalle a continuación. Estos almidones hidroxialquilados pueden además sustituirse.

El almidón hidroxialquilado es un derivado de éter de almidones naturales parcialmente hidrolizados, en los que los grupos hidroxilo en el almidón son adecuadamente hidroxialquilados. Los almidones hidroxialquilados preferidos son almidón hidroxipropilado y almidón hidroxietilado, en donde se prefiere especialmente el almidón hidroxietilado.

La presente invención no solamente comprende un nuevo uso médico de los almidones hidroxialquilados (HAS) que se sustituyen con un residuo alquilo que porta una función hidroxilo, sino también aquellos almidones alquilados que se sustituyen con grupos alquilo alternativos. En una realización, los grupos alquilo portan grupos tiol, también denominados grupos sulfhidrilo. En otra realización, aquellos almidones alquilados tienen las funciones hidroxilo insustituídas (grupos hidroxilo) en la unidad de glucosa reemplazada por funciones tio (grupos tiol). En otra realización, algunas de las unidades de glucosa de los almidones alquilados son alquiladas, en donde algunos de los grupos alquilo portan grupos tiol, y algunos portan funciones hidroxilo, y donde algunas de las posiciones C2, C3 y C6 pueden sustituirse, preferiblemente con grupos tiol. Estos almidones se denominan en este documento tio-HAS. Se describen en más detalle a continuación y en el documento PCT/EP2011/003458.

De acuerdo con la aplicación actual, se entiende que un "grupo alquilo" comprende un grupo funcional lineal o ramificado o una cadena lateral que consiste en hidrocarburos saturados preferiblemente de una longitud de cadena de 2 a 12 átomos de carbono. Dicho hidrocarburo saturado puede ser lineal (fórmula general  $-C_nH_{2n+1}$ ) en donde los átomos de carbono se unen en una estructura de tipo serpiente, tal como residuos propilo-, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decanilo, undecanilo y dodecanilo; o ramificado (fórmula general  $-C_nH_{2n+1}$ , en donde n es superior o igual a 3) en donde el esqueleto de carbono se divide en una o más direcciones, que comprenden por ejemplo restos isopropilo, isobutilo, terc.-butilo, 1-isopentilo, 2-isopentilo, 3-isopentilo, neopentilo.

El almidón es un polisacárido de la fórmula  $(C_6H_{10}O_5)_n$  que está compuesto sustancialmente por unidades alfa-D-glucosa, acopladas mediante enlaces de glucósido. En términos generales, el almidón consiste sustancialmente en amilosa y amilopectina. La amilosa está compuesta por cadenas lineales en las que las unidades de glucosa están unidas por enlaces alfa-1,4-glucosídicos. La amilopectina tiene una estructura altamente ramificada, con enlaces alfa-1,4-glucosídicos y alfa-1,6-glucosídicos.

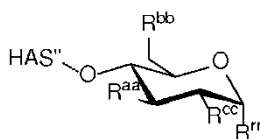
Los almidones naturales a partir de los cuales se pueden preparar los almidones hidroxialquilados incluyen almidones de cereal, almidones de legumbres y almidones de patata. Los almidones de cereales incluyen almidones de arroz, almidones de trigo tales como almidones de einkorn, almidones de espelta, almidones de trigo blandos, almidones de emmer, almidones de trigo duro o almidones de kamut, almidones de maíz, almidones de centeno, almidones de avena, almidones de cebada, almidones de triticale y almidones de mijo tales como almidones de sorgo o almidones de teff. Los almidones de legumbres incluyen almidones de frijoles, almidones de guisantes, almidones de lentejas y almidones de lupinos. Los almidones naturales preferidos de los que se preparan los almidones hidroxialquilados tienen un alto contenido de amilopectina en relación con amilosa. El contenido de amilopectina de esos almidones es, por ejemplo, por lo menos 70% en peso, preferiblemente por lo menos 75% en peso, más preferiblemente por lo menos 80% en peso, más preferiblemente por lo menos 85% en peso, más preferiblemente por lo menos 90% en peso, tal como hasta 95% en peso, hasta 96% en peso, hasta 97% en peso, hasta 98% en peso o hasta 99% en peso o hasta 100% en peso. Los almidones naturales que tienen un contenido de amilopectina especialmente alto son, por ejemplo, almidones de patata adecuados tales como almidones de patata cerosos, que preferiblemente se extraen de patatas sustancialmente libres de amilosa, que o bien se cultivan tradicionalmente, p. ej., la variedad natural Eliane, o variedades de patata de amilopectina genéticamente modificadas, y almidones de variedades cerosas de cereales tales como maíz ceroso o arroz ceroso.

En general, el almidón hidroxialquilado se prepara rompiendo los granos de almidón y escindiendo las macromoléculas para obtener moléculas que tienen un tamaño deseado. La escisión se puede llevar a cabo, por ejemplo, por degradación enzimática, como por ejemplo usando alfa-amilasa y/o beta-amilasa, y/o mediante hidrólisis ácida. La purificación de las fracciones deseadas se puede lograr, por ejemplo, mediante ultrafiltración, usando membranas que tienen un valor de corte adecuado que permite la separación, por ejemplo de subproductos de bajo peso molecular que tienen un peso molecular de hasta 5000 Da o hasta 1000 Da. Se pueden llevar a cabo dos o más etapas de escisión en serie, con la posibilidad en cada etapa de usar las mismas o distintas tecnologías de escisión. Después de cada etapa de escisión, el producto obtenido se puede purificar. El producto obtenido en última instancia se puede aislar, como por ejemplo liofilizando.

En base a las fracciones de almidón así obtenidas, el almidón hidroxialquilado se prepara por eterificación de grupos hidroxilo. En general, todas las reacciones conocidas de la eterificación de alcoholes poco moleculares se pueden contemplar, como las reacciones sin catalizador o con catalizadores básicos. Los métodos preferidos en procesos técnicos incluyen adición Michael de olefinas activadas, la síntesis Williams con sustitución nucleófila de compuestos que contienen halógeno alifático, o la reacción con oxiranos, también conocidos como epóxidos.

Con respecto a la preparación de almidón hidroxialquilado, más particularmente de almidón hidroxietilado, se hace referencia, por ejemplo, a Sommermeyer et al., *Chromatographia*, 25, 1988, pág. 167-168; C. Jungheinrich et al., *Clin. Pharmacokin.*, 44 (7), 2005, pág. 681-699; J.-M. Mishler IV, *Pharmacology of hydroxyethyl starches*, Oxford Medical Publications, 2002, pág. 1-30.

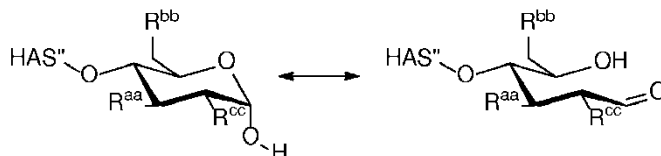
De acuerdo con la presente invención, la expresión "almidón hidroxialquilado" (HAS) se refiere a un derivado de almidón que tiene una constitución de acuerdo con la siguiente fórmula (III)



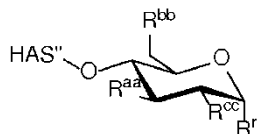
(III)

en donde la estructura anular representada es o bien una unidad de sacáridos terminal o no terminal, que puede ser una unidad de anhidroglucosa como se describe por separado en esta solicitud, de la molécula de HAS y en donde HAS'' es un resto, es decir, una porción residual de la molécula de almidón hidroxialquilado, en donde dicha porción residual forma, junto con la estructura anular representada que contiene los residuos  $R^{aa}$ ,  $R^{bb}$  y  $R^{cc}$  y  $R^{rr}$ , la molécula de HAS general. En la fórmula (III),  $R^{aa}$ ,  $R^{bb}$  y  $R^{cc}$  son independientemente uno de los otros hidroxilo, un grupo hidroxialquilado lineal o ramificado o -O-HAS''.

El residuo  $R^{rr}$  es -O-HAS'' en el caso de que la estructura anular representada sea una unidad de sacáridos no terminal de la molécula de HAS. En el caso de que la estructura anular representada sea una unidad de sacáridos terminal de la molécula de HAS,  $R^{rr}$  es -OH, y la fórmula (III) exhibe esta unidad de sacáridos terminal en su forma hemiacetal. Esta forma hemiacetal, dependiendo de, p. ej., el disolvente, puede estar en equilibrio con la forma del aldehído libre como se muestra en el esquema que sigue:



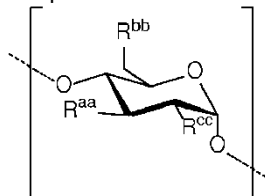
El término O-HAS'' tal como se emplea en el contexto del residuo  $R^{rr}$  como se describió anteriormente, es, además del resto HAS'' que se muestra en el lateral izquierdo de la fórmula (III), otro resto de la molécula de HAS que está enlazado como residuo  $R^{rr}$  a la estructura anular representada de la fórmula (III)



(III)

y forma, junto con el residuo HAS'' que se muestra en el lateral izquierdo de la fórmula (III) y la estructura anular representada, la molécula HAS general.

Cada resto HAS'' analizado anteriormente comprende, o preferiblemente consiste esencialmente en – aparte de las unidades de sacáridos terminales – una o más unidades de repetición de acuerdo con la fórmula (IIIa)



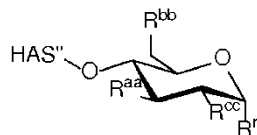
(IIIa)

De acuerdo con la presente invención, la molécula de HAS que se muestra en la fórmula (III) es o bien lineal o comprende por lo menos un punto de ramificación, dependiendo de si por lo menos uno de los residuos  $R^{aa}$ ,  $R^{bb}$  y  $R^{cc}$  de una unidad de sacáridos determinada comprende otro resto -O-HAS''. Si ninguno de  $R^{aa}$ ,  $R^{bb}$  y  $R^{cc}$  de una unidad de sacáridos determinada comprende incluso otro resto -O-HAS'', aparte del HAS'' que se muestra en el lateral izquierdo de la fórmula (III), y opcionalmente aparte del HAS'' contenido en  $R^{rr}$ , la molécula HAS es lineal.

El almidón hidroxialquilado que comprende dos o más grupos hidroxialquilo diferentes es también posible. El por lo menos un grupo hidroxialquilo comprendido en el almidón hidroxialquilado puede contener uno o más, en particular

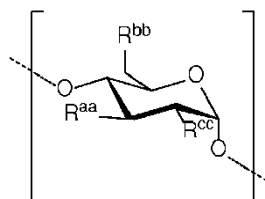
dos o más, grupos hidroxilo. De acuerdo con una realización preferida, el por lo menos un grupo hidroxialquilo contiene solamente un grupo hidroxilo.

De acuerdo con la presente invención, un almidón hidroxialquilado (HAS) de acuerdo con la fórmula anteriormente mencionada (III)



(III)

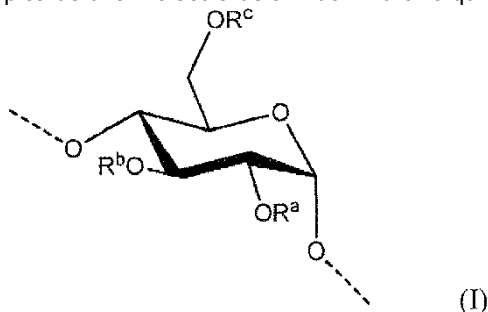
se describe para el tratamiento de neoplasias hematológicas. Las unidades de sacáridos comprendidas en HAS'', aparte de las unidades de sacáridos terminales, pueden ser iguales o diferentes, y preferiblemente tienen la estructura de acuerdo con la fórmula (IIIa)



(IIIa)

como se mostró anteriormente. Esta unidad también se describe en más detalle a continuación:

Una unidad de anhidroglucosa típica de una molécula de almidón hidroxialquilado tiene la siguiente fórmula (I):



(I)

En la fórmula (I), los residuos  $R^a$  ( $-OR^a$  que se ilustran como  $R^{cc}$  en la fórmula III),  $R^b$  ( $-OR^b$  se ilustra como  $R^{aa}$  en la fórmula III) y  $R^c$  ( $-OR^c$  se ilustra como  $R^{bb}$  en la fórmula III) son independientemente  $[(-CR^iR^k)_y-O]_z-H$ , en donde  $R^i$  y  $R^k$  son independientemente H o alquilo, preferiblemente alquilo inferior tal como metilo o etilo, preferiblemente H;

y es un número entero de 0 a 6, preferiblemente de 2 a 4 tal como 0, 1, 2, 3, 4, más preferiblemente 2 o 3, más preferiblemente 2;

z es un número entero de 0 a 20, preferiblemente de 0 a 10, más preferiblemente de 0 a 6, más preferiblemente de 0 a 4 como 0, 1, 2, 3, 4, con la salvedad que en caso de que y sea 0, z es asimismo 0.

Si hay un sitio de ramificación de la macromolécula ubicada en la molécula de glucosa, no obstante,  $R^c$  puede ser además otra cadena de moléculas de glucosa, como por ejemplo  $(Glc-1,4-Glc)_n-Glc$ , en donde n puede tener un valor de 0 a 20. Las unidades de anhidroglucosa en dicha cadena lateral pueden además sustituirse, como la cadena identificada inicialmente.

Si la unidad de anhidroglucosa es una unidad de la molécula de almidón hidroxialquilado que no está sustituida por al menos un resto hidroxialquilo, entonces el índice z en  $R^a$  y  $R^b$  y  $R^c$  es 0. Si la unidad de anhidroglucosa es una unidad de la molécula de almidón hidroxialquilado que está sustituida por un resto hidroxialquilado en la posición C2 solamente, el índice z es 0 en  $R^b$  y  $R^c$  y es mayor que 0 en  $R^a$ . Si la unidad de anhidroglucosa es una unidad de la molécula de almidón hidroxialquilado que está sustituida con un resto hidroxialquilo en la posición C3 solamente, el índice z es 0 en  $R^a$ , y  $R^c$  y es mayor que 0 en  $R^b$ . Si la unidad de anhidroglucosa es una unidad de la molécula de

almidón hidroxialquilado que está sustituida con un resto hidroxialquilo en la posición C6 solamente, el índice z es 0 en  $R^a$ , y  $R^b$  es mayor que 0 en  $R^c$ . Si la unidad de anhidroglucosa es una unidad de la molécula de almidón hidroxialquilado que está sustituida con un resto hidroxialquilo en la posición C2 y C3 solamente, el índice z es 0 en  $R^c$  y es mayor que 0 en  $R^a$  y  $R^b$ . Si la unidad de anhidroglucosa es una unidad de la molécula de almidón hidroxialquilado que está sustituida con un resto hidroxialquilo en la posición C2 y C6 solamente, el índice z es 0 en  $R^b$  y mayor que 0 en  $R^a$  y  $R^c$ . Si la unidad de anhidroglucosa es una unidad de la molécula de almidón hidroxialquilado que está sustituida con un resto hidroxialquilo en la posición C3 y C6 solamente, el índice z es 0 en  $R^a$  y mayor que 0 en  $R^b$  y  $R^c$ . Si la unidad de anhidroglucosa es una unidad de la molécula de almidón hidroxialquilado que está sustituida con un resto hidroxialquilo en la posición C2 y C3 y C6, el índice z es mayor que 0 en  $R^a$  y  $R^b$  y  $R^c$ .

En una realización de acuerdo con la invención, el almidón hidroxialquilado es un almidón hidroxipropilado puro, en este documento un residuo respectivo  $R^a$  o  $R^b$  o  $R^c$  con un índice z mayor que 0 tiene un índice y de 3, y  $R^j$  y  $R^k$  son H. Puesto que puede ocurrir múltiple hidroxipropilación durante la preparación, el índice z puede ser mayor que 1, tal como 2, 3 o más.

Además, siempre que la alquilación se lleve a cabo usando epóxidos, se forma otra forma de la cadena lateral. En este caso, la función hidroxilo no se localiza en el átomo C terminal de la cadena lateral alquilo, sino en cambio en  $C^2$ , es decir, el segundo átomo C, contando desde el anillo. Siguiendo una propilación mediante el epóxido 1,2-epoxipropano, por lo menos uno de los residuos  $R^a$  o  $R^b$  o  $R^c$  tendría el siguiente aspecto, por ejemplo:  $(C^1R^jR^k-C^2R^j(OH)-C^3R^jR^kH)$ . Siguiendo la propilación mediante un 1,2-epoxipropano insustituido, en otros términos, con metiloxirano ("óxido de propileno"),  $R^j$  y  $R^k$  son cada uno H.

En una realización preferida, el almidón hidroxialquilado es un almidón hidroxietilado puro, aquí un residuo respectivo  $R^a$  o  $R^b$  o  $R^c$  con un índice z mayor que 0 tiene un índice y que es 2, y tanto  $R^j$  y  $R^k$  son H. Dado que puede ocurrir múltiple hidroxietilación durante la preparación, el índice z puede ser mayor que 1, tal como 2, 3 o más. Si, por ejemplo, tiene lugar una doble hidroxietilación en un grupo hidroxilo determinado de una unidad de anhidroglucosa, el índice y y el índice z son ambos 2, y los residuos  $R^j$  y  $R^k$  son ambos H en un residuo respectivo  $R^a$  (o  $R^b$  o  $R^c$ ), que es, por consiguiente,  $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-OH$ .

Es también posible que se utilicen distintos agentes alquilantes (alquilación mixta), lo que significa que  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  se representarán alternativamente en un modo tal que pueden tener distintos valores – por ende, por ejemplo, en el caso de hidroxietilación e hidroxipropilación mixtas, y puede ser 2 en un residuo y 3 en el otro residuo. Asimismo, en un residuo R con  $z > 0$ , puede haber una cadena lateral en la que el valor y puede tener distintos valores, p. ej., 2 o 3.

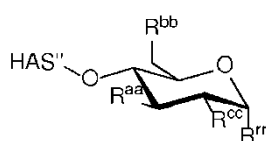
La alquilación mixta con epóxidos puede también resultar en la posible presencia de unidades estructurales de la forma  $[-(C^1R^jR^k)_y-O]_z-H$  y de la forma  $[-C^1R^jR^k-C^2R^j(C^3R^jR^kH)-O]_z-H$  en uno o varios residuos  $R^a$ ,  $R^b$  o  $R^c$  en diferentes números.

Asimismo, el polímero de glucosa puede también sustituirse con un residuo tioalquilo. En principio, por tanto, es también posible para las realizaciones anteriormente descritas existir con un átomo de azufre en lugar de un átomo de oxígeno en la cadena lateral sustituida. En este caso, por lo menos uno de los residuos  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  puede ser  $[-(C^1R^jR^k)_y-S]_z-H$  o  $[-C^1R^jR^k-C^2R^j(C^3R^jR^kH)-S]_z-H$ . De acuerdo con la invención, los almidones tiohidroxialquilados de esta clase se describen a su vez para el tratamiento de neoplasias hematológicas.

Los procedimientos para preparar almidones tiohidroxialquilados se pueden hallar en la solicitud PCT "Conjugates comprising Hydroxyalkyl Starch and a Cytotoxic Agent and Process for their Preparation" que se publicó en enero de 2012, en el documento WO2012/004005 (PCT/EP2011/003458); en particular, se hace referencia a los procedimientos de preparación en las páginas 245-252 (comenzando con "1.3. Special Procedures" e incluyendo "1.4.9. General procedure for the synthesis of SH-HES using sodium sulfide as nucleophile") y si es necesario para comprensión, a las tablas asociadas 6 a 9 de las páginas 259-263.

En una realización preferida, el almidón hidroxialquilado de acuerdo con la invención es almidón hidroxietilado, almidón hidroxipropilado o almidón hidroxibutilado, en donde se prefiere particularmente el almidón hidroxietilado.

De acuerdo con la presente invención, el almidón hidroxialquilado (HAS) es preferiblemente un almidón hidroxietilado (HES), en donde el almidón hidroxietilado preferiblemente tiene una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula (III)



(III)

en donde  $R^{aa}$ ,  $R^{bb}$  y  $R^{cc}$  se seleccionan independientemente unos de los otros del grupo que consiste en  $-O-HES^s$ , y  $-[O-CH_2-CH_2]_s-OH$ , en donde  $s$  está en el intervalo de 0 a 4 y en donde  $HAS^s$  es el resto del almidón hidroxietilado y se abrevia con  $HES^s$ . El residuo  $R^{rr}$  es o bien  $-O-HES^s$  o, en el caso de la fórmula (III) que exhibe la unidad de sacáridos terminal de  $HES$ ,  $R^{rr}$  es  $-OH$ .

5 Como un polímero, y debido a los procedimientos de preparación, el almidón hidroxialquilado es un compuesto polidispersado en el que las moléculas del almidón hidroxialquilado individuales pueden diferir con respecto al grado de polimerización, el número y el patrón de los sitios de ramificación, y el patrón de sustitución, es decir, el número y/o los sitios de los grupos hidroxialquilo. Por consiguiente, el almidón hidroxialquilado usualmente se caracteriza por parámetros que se promedian estadísticamente. Estos son, en general, el peso molecular promedio y parámetros  
10 que caracterizan el patrón de sustitución. Estos últimos parámetros típicamente se identifican como el grado de sustitución (DS), sustitución molecular (MS) y relación C2/C6, es decir, la relación del número de unidades de anhidroglucosa sustituidas en la posición C2 al número de unidades de anhidroglucosa sustituidas en la posición C6, o la relación de  $M_w$  a  $M_n$  ( $M_w/M_n$ ), que usualmente se denomina PDI (índice de polidispersidad) y caracteriza la propagación de la distribución de peso molecular.

15 El almidón hidroxialquilado puede sustituirse con grupos hidroxialquilo no solamente en los sitios C2 y C6, sino además el sitio C3, pero esta información usualmente se omite cuando se hace referencia a un tipo específico de HAS.

El segundo parámetro que especifica un HAS usualmente se refiere al grado de sustitución molecular MS y el tercer parámetro o bien se refiere a la relación de sustituciones en C2 frente a sustituciones en C6 (relación C2/C6) o al PDI.  
20

En términos generales, hay dos maneras de describir estadísticamente el peso molecular promedio del almidón hidroxialquilado. El primer parámetro es el peso molecular promedio numérico, comúnmente denominado  $M_n$  o  $M_n$ ; el segundo parámetro es el peso molecular promedio de peso, comúnmente denominado  $M_w$  o  $M_w$ .

El peso molecular se puede determinar, por ejemplo, mediante cromatografía de permeación de gel con detección de dispersión de luz de múltiples ángulos (GPC/MALLS/RI). Se hace referencia, por ejemplo, a W.-M. Kulicke et al., Starch, 45 (12), 1993, pág. 445-450. Alternativamente, el peso molecular se puede determinar usando flow-FFF/MALLS, como por ejemplo de acuerdo con la Farmacopea Europea 7.0, 01/2011:1785, pág. 984 o por B. Wittgren et al., Int. J. Polym. Anal. Charact. 7 (1-2), 2002, pág. 19-40.  
25

En este contexto, el peso molecular promedio numérico se define con la ecuación 1:

$$\bar{M}_n = \frac{\sum_i n_i \cdot M_i}{\sum_i n_i}$$

30 (1)

en donde  $n_i$  es el número de moléculas de almidón hidroxialquilado de la especie  $i$  que tiene masa molar  $M_i$ .  $\bar{M}_n$

indica que este es un valor promedio, pero la línea típicamente se omite.

El peso molecular promedio de peso  $M_w$  se define con la siguiente ecuación:

35

$$\bar{M}_w = \frac{\sum_i n_i \cdot M_i^2}{\sum_i n_i M_i}$$

(2)

en donde  $n_i$  es el número de moléculas de almidón hidroxialquilado de la especie  $i$  que tiene masa molar  $M_i$ .  $\bar{M}_w$

indica que es un valor promedio, pero la línea típicamente se omite.

40 En el contexto de la presente descripción, la expresión "peso molecular medio" hace referencia al peso determinado por el método MALLS (dispersión de luz láser de múltiples ángulos)-GPC.

Los almidones hidroxialquilados de acuerdo con la invención tienen un peso molecular medio ( $M_w$  o  $M_w$ ) que varía de tan solo aproximadamente 20 kDa a pesos moleculares de hasta 1300 kDa.

La relación de Mw relativa a Mn (Mw/Mn), que usualmente se denomina PDI, índice de polidispersidad, es un parámetro que caracteriza la dispersión de la distribución del peso molecular. Cuanto más cercano esté este parámetro al valor 1, menos dispersa será la distribución de peso molecular.

5 De acuerdo con la invención, los valores PDI típicos están en el intervalo de 4.0 a 1.1. El patrón de sustitución se puede determinar cuantitativamente, por lo menos parcialmente, usando  $^1\text{H}$  NMR o por un método más elaborado, mediante  $^{13}\text{C}$  NMR de alta resolución. Se hace referencia a Y. M. Liu et al., Chin. Chem. Lett. 13 (11), 2002, pág. 1097-1099, y a W.-M. Kulicke et al., Starch, 45 (12), 1993, pág. 445-450. En general existen tres parámetros habituales que describen el grado de sustitución del almidón hidroxialquilado.

10 El primer parámetro, que se identifica como "DS" (grado de sustitución), describe la relación del número de unidades de anhidroglucosa sustituidas al número total de todas las unidades de anhidroglucosa. En función de esta definición, el valor máximo teórico de DS es 1,0.

El parámetro DS se puede determinar, por ejemplo, de acuerdo con W. Banks et al., Br. J. Pharmac., 47, 1973, pág. 172-178, O. Larm et al., Starch, 33 (7), 1981, pág. 240-244, o Sommermeyer et al., Starch, 44 (6), 1992, pág. 215-218.

15 El segundo parámetro, que típicamente se identifica como "MS" (sustitución molecular), describe la relación del número de residuos hidroxialquilo (en mol) que se han añadido por hidroxialquilación a las moléculas de glucosa de la macromolécula de almidón en relación al número de monómeros de glucosa en la molécula.

20 Suponiendo que la alquilación resulta en la adición de una sola unidad alquilo por función hidroxilo, el grado de sustitución molar indica en qué proporción de las tres unidades hidroxilo en la molécula de almidón se han sustituido o reemplazado por unidades de hidroxialquilo. En este documento, un grado sustitución de 1 equivale a 100% de sustitución de uno de los tres grupos hidroxilo libres. En consecuencia, teóricamente el intervalo de sustitución podría variar de 0,1 a 3, en donde tres indicó que las tres unidades hidroxilo serían 100% sustituidas. Existe una serie de tipos distintos de HAS en el mercado, y sus grados de sustitución varían de 0,3 a 2.

25 El parámetro MS se puede determinar de acuerdo con Ying-Che Lee et al., Anal. Chem. 55, 1983, pág. 334-338; o K. L. Hodges et al., Anal. Chem. 51, 1979, pág. 2171. Según estos métodos, se somete una cantidad conocida del almidón hidroxialquilado a una escisión de éter en xileno, con adición de ácido adípico y ácido yodídico. La cantidad de yodoalcano liberada se determina subsiguientemente mediante cromatografía de gases, usando tolueno como un estándar interno y disoluciones de calibración de yodoalcano como estándares externos.

30 El tercer parámetro, que se identifica como la relación C2/C6, describe la relación del número de unidades de anhidroglucosa sustituidas en la posición C2 al número de unidades de anhidroglucosa sustituidas en la posición C6. Durante la preparación del almidón hidroxialquilado, se puede influir sobre la relación C2/C6 a través de la cantidad de base utilizada para la reacción de hidroxialquilación. En términos generales, cuanto más alta sea la concentración de base, mayor será el número de grupos hidroxilo que se encuentran hidroxialquilados en la posición C6.

35 El parámetro C2/C6 se puede determinar, por ejemplo, de acuerdo con Sommermeyer et al., Krankenhauspharmazie 8 (8), 1987, pág. 271-278, especialmente la página 273.

Por lo tanto, diversos tipos de almidones hidroxialquilados e hidroxietilados se describen habitualmente con un enunciado de su peso molecular promedio, expresado en kDa, su grado de sustitución molar (MS) y su grado de ramificación (C2/C6), o por una indicación de su polidispersidad (Mw/Mn).

40 La presente invención da a conocer un agente terapéutico fundamentalmente nuevo para el tratamiento de neoplasias hematológicas, que reduce los efectos colaterales problemáticos asociados con la administración de agentes terapéuticos para el cáncer. En particular, los efectos colaterales tóxicos asociados con la administración de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en agentes citostáticos, agentes biológicos con actividad antineoplásica y hormonas con actividad antineoplásica, se pueden reducir cuando las neoplasias hematológicas se tratan con una dosis reductora de los mismos.

45 La presente invención se refiere por lo tanto a un método de tratamiento en el que HAS se administra para el tratamiento de neoplasias hematológicas o bien como el único medicamento o como un primer medicamento, que puede administrarse o bien antes o después de la administración del segundo medicamento, que se caracteriza por ser un compuesto terapéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en agentes citostáticos, biológicos con actividad antineoplásica y hormonas con actividad antineoplásica.

50 Se descubrió inesperadamente que la administración de HAS a mamíferos inoculados subcutáneamente con células cancerosas de neoplasias hematológicas, y que por lo tanto formaron tumores, alivió sus síntomas y resultó en una reducción importante del crecimiento del tumor, a la vez que no afectó adversamente su salud o peso corporal.

55 Ventajosamente, el almidón hidroxialquilado o la composición farmacéutica que comprende almidón hidroxialquilado no es tóxica y prácticamente no desencadena ningún efecto colateral cuando se administra por vía intravenosa, lo cual representa una gran ventaja en comparación con un agente citotóxico. En consecuencia, si la dosis máx. de un

agente citotóxico convencional está severamente limitada por sus efectos colaterales tóxicos, un paciente puede recibir dosis repetidas o infusión continua de almidones hidroxietilados a diario – potencialmente además de un tratamiento de atención convencional con uno o más de los compuestos seleccionados del grupo que consiste en agentes citostáticos, biológicos con actividad antineoplásica y hormonas con actividad antineoplásica.

- 5 Preferiblemente, el método de tratamiento descrito permite la reducción de la dosis del segundo compuesto en comparación con la práctica clínica con el compuesto solo (como en un tratamiento de atención estándar) a la vez que conserva la eficacia terapéutica.

Se prefiere que el almidón hidroxialquilado que se administra a un sujeto tenga un peso molecular promedio MW encima de 20 kDa, preferiblemente encima de 40 kDa e incluso más preferiblemente un peso MW superior a 65 kDa. Preferiblemente, el MW tampoco es superior a 1300 kDa. Más preferiblemente, el MW está en el intervalo de 75 a 1200 kDa, y lo más preferiblemente en el intervalo de 90 a 800 kDa.

- 15 En una realización, el almidón hidroxialquilado (HAS) de acuerdo con la invención tiene un grado de sustitución molar MS del HAS en el intervalo de 0,1 a 1,5. Las realizaciones preferidas comprenden intervalos de valores de sustituciones molares de 0,15 a 1,5, 0,2 a 1,5, 0,3 a 1,5, 0,4 a 1,5, 0,5 a 1,5, 0,6 a 1,5, 0,7 a 1,5, 0,75 a 1,5, más preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 1,3, 0,1 a 1,0, 0,1 a 0,8, 0,1 a 0,6, y 0,1 a 0,5 y también preferiblemente en el intervalo de 0,90 a 1,4, tal como 0,90, 0,95, 1,0, 1,05, 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35 o 1,4. Un intervalo particularmente preferido es 0,1 a 1,0, más preferiblemente de 0,1 a 0,6, más preferiblemente de 0,25 a 0,55.

- 20 De acuerdo con una realización especialmente preferida, el derivado de almidón hidroxialquilado tiene un peso molecular medio MW en el intervalo de 80 a 1200 kDa y una MS en el intervalo de 0,1 a 1,5. Las realizaciones preferidas comprenden intervalos particulares de valores de sustituciones moleculares de 0,15 a 1,45, 0,3 a 1,45, 0,45 a 1,45, 0,6 a 1,45, 0,7 a 1,45, 0,75 a 1,45, más preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 0,5 y preferiblemente en el intervalo de 0,90 a 1,4, tal como 0,90, 0,95, 1,0, 1,05, 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35 o 1,4, más preferiblemente una sustitución molar MS en el intervalo de 0,1 a 1,30, o 0,1 a 0,5.

- 25 En una realización especialmente preferida, el derivado de almidón hidroxialquilado tiene un peso molecular medio MW en el intervalo de 30 a 700 kDa y una sustitución molar en el intervalo de 0,1 a 0,7; más preferiblemente un peso molecular medio MW en el intervalo de 80 a 700 kDa y una MS en el intervalo de 0,1 a 0,7.

- 30 En una realización, la relación C2/C6 de HAS está en el intervalo de 0,5 a 20, más preferiblemente en el intervalo de 2 a 20, 18, 2 a 17, 2 a 14, 2 a 12, 2 a 10, 2 a 8, 2 a 6, 2 a 5 o 2 a 4. En otra realización preferida, dicha sustitución C2/C6 está en el intervalo de 4 a 12, 6 a 12, 7 a 12 o preferiblemente en el intervalo de 7 a 10, más preferiblemente en el intervalo de 8 a 9. En otra realización preferida, dicha sustitución C2/C6 está en el intervalo de 4 a 6, más preferiblemente es 5,7.

- 35 En una realización preferida, el índice de polidispersidad PDI está en el intervalo de 1,1 a 4,0, más preferiblemente en el intervalo de 1,1 a 3,5, 1,1 a 3, 1,1 a 2,5, 1,1 a 2, 1,1 a 1,5, 1,1 a 1,4, 1,1 a 1,3 y 1,1 a 1,2. En otra realización preferida, el PDI está en el intervalo de 1,2 a 4, 1,35 a 4, 1,5 a 4, 1,7 a 4, 1,8 a 4, 1,9 a 4, 2 a 4, 2,5 a 4 o 2 a 4, o 1,4 a 3,0.

Se considera que todos estos intervalos comprenden valores que difieren de los números precisos dados por aproximadamente un décimo de su valor numérico.

Preferiblemente, el almidón hidroxialquilado de acuerdo con la invención, en particular el almidón hidroxietilado, tal como se describió anteriormente, tiene un peso molecular medio MW (peso medio) superior al umbral renal.

- 40 En otra realización preferida, el almidón hidroxialquilado de acuerdo con la invención, en particular el almidón hidroxietilado, tal como se describió anteriormente, tiene un peso molecular medio MW (peso medio) inferior al umbral renal.

- 45 El umbral renal se determina de acuerdo con el método descrito por Waitzinger et al. (Clin. Drug Invest. 1998; 16: 151-160) y revisado por Jungheinrich et al. (Clin. Pharmacokinet. 2006; 44(7): 681-699). Preferiblemente, el umbral renal indica un peso molecular medio MW igual o mayor que 40 kDa o 45 kDa o 60 kDa o 65kDa.

En lo sucesivo, las estructuras de almidón hidroxialquilado se describen en más detalle, en donde se abarcan varias realizaciones diferentes de la clase descrita de HAS, que se usa en una terapia de combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en agentes citostáticos, biológicos con actividad antineoplásica y hormonas con actividad antineoplásica.

- 50 En una realización preferida, el almidón hidroxialquilado es un almidón hidroxietilado conocido con el nombre "HES 130/0,4". A pesar del nombre "HES 130/0,4" es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 105 kDa, de acuerdo con el método de medición y calibración estándar descrito en la Farmacopea Europea 7.0, 01/2011:1785, pág. 984, con un grado de sustitución molar de 0,38—0,45, un grado de sustitución molar promedio de 0,42. Su relación C2/C6 está entre 8,0 y 12,0. Su PDI es aproximadamente 2, es decir, entre 1,7 y 2,3. Se comercializa, por ejemplo, como disolución al 10% en disolución de NaCl al 0,9%, con la marca registrada Voluven®.
- 55



La diferencia entre el valor del MW 130 de la especificación públicamente conocida de "HES 130/0,4" y la especificación modificada a HES 105/0,4 resulta de un cambio en la calibración del método utilizado para determinar el Mw del HAS. Mientras que la determinación anterior se realizaba de acuerdo con Sommermeyer et al. (Krankenhauspharmazie, 8, 1987, 08, pág. 271-278), el valor modificado (Mw 105) se ha determinado de acuerdo con la calibración descrita en la Farmacopea Europea 7.0, 01/2011:1785, pág. 984. La diferencia en el método es el valor de la dispersión de luz  $dn/dc$ , en donde en el método Sommermeyer se usa un valor  $dn/dc$  de 0,135, y este valor se modifica a 0,147+/- 0,001 en el "método de la Farmacopea".

En otra realización preferida de acuerdo con la invención, HAS es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 100/1,0/1,3". Este es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 100 kDa, determinado de acuerdo con Sommermeyer et al.; y con un peso molecular medio de aproximadamente 84 kDa (75-93 kDa), determinado de acuerdo con la Farmacopea Europea 7.0, 01/2011:1785, pág. 984; y un grado de sustitución molar de  $1,0 \pm 0,05$ . Su relación C2/C6 es 5,0 – 6,0 o preferiblemente 5,7 y el PDI es  $1,3 \pm 0,1$ .

A menudo, el nombre indicado entre paréntesis tal como "HES 200/0.5" se refiere a la medición antigua, pero se explica en este documento, en donde los valores Mw se generan si se mide de acuerdo con la Farmacopea Europea (enunciada anteriormente). Los valores Mw en la solicitud (que no son parte del nombre) se refieren a aquellos determinados de acuerdo con la Farmacopea Europea 7.0, 01/2011:1785, pág. 984 con el método de calibración definido allí usando un valor  $dn/dc$  de 0,147-0,149, a menos que se mencione específicamente otra cosa.

Otra realización es un almidón hidroxietilado conocido como "HES 70/0.4/1.8" para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Este es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 70 kDa, un grado de sustitución molar de 0,4 y un PDI de 1,8. Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado conocido como "HES 70/0,5" para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 70 kDa, un grado de sustitución molar de 0,5. Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 100 kDa, un grado de sustitución molar de 0,1 y un PDI de 2,0. Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado denominado "HES 100/0,1/2,0" para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 130 kDa, un grado de sustitución molar de 0,1 y un PDI de 2,0. Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado conocido como "HES 100/0,7/1,3" para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 100 kDa, un grado de sustitución molar de 0,7 y un PDI de 1,3. Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado conocido como "HES 100/1,0/1,1" para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 100 kDa, un grado de sustitución molar de 1,0 y un PDI de 1,1. Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado conocido como "HES 150/0,7/1,3" para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 150 kDa, un grado de sustitución molar de 0,7 y un PDI de 1,3. Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado conocido como "HES 150/1,0/1,3" para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 150 kDa, un grado de sustitución molar de 1,0 y un PDI de 1,3. Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado conocido como "Viastarch" con un peso molecular medio de: Mw 150–300 kDa, un grado de sustitución molar de MS 0,40–0,50, que además se caracteriza por un Mw de la fracción más baja de 10%  $\geq 25$  kDa, Mw de la fracción más alta de 10%  $\leq 2000$  kDa, que además se denomina "HES 180/0,45", para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado conocido como "HES 200/0,5" para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 200 kDa, que además se caracteriza por un Mw de 170-290 y un grado de sustitución molar de 0,43 a 0,55. Este HES puede además caracterizarse por un Mw de la fracción más baja de 10%  $> 15$  kDa y un Mw de la fracción más alta de 10%  $< 600$  kDa. Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado conocido como "Pentastarch" con un peso molecular medio de: Mw 200-300 kDa y una MS de 0,40-0,50; que además se caracteriza por un Mw de la fracción más baja de 10%  $\geq 15$  kDa, Mw de la fracción más alta de 10%  $\leq 1500$  kDa, que puede denominarse "HES 250/0.45", para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado conocido como "HES 300/1,0/1,3" para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de  $250 \pm 17$  kDa (o 300 kDa de acuerdo con Sommermeyer et al.), un grado de sustitución molar de  $1,0 \pm 0,05$  y un PDI de  $1,3 \pm 0,1$ . Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 300 kDa, un grado de sustitución  $D_s$  de menos de 0,4 como se describe en el documento WO 00/48637, para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado conocido como "HES 450/0,7" para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 450 kDa (Mw 400–500 kDa), que puede además caracterizarse por un Mw de la fracción más baja de 10% fracción  $\geq 25$  kDa y un Mw de la fracción más alta de 10%  $\leq 3000$  kDa; y un grado de sustitución molar de 0,7 (MS 0,65-0,75).

Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 500 kDa de acuerdo con el método de Sommermeyer et al. y un grado de sustitución molar de 0,28 y una relación C2/C6 de 8,7 según lo descrito en el documento de patente de EE. UU. 5.502.043 "Use of hydroxyethyl starch for improvement of microcirculation" para Weidler et al., en el ejemplo 3, para el tratamiento de una neoplasia hematológica.

Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 500 kDa y un grado de sustitución molar, MS entre 0,25 y 0,5 y una relación C2/C6 de 2 a menos de 8 descrita y de acuerdo con la patente europea EP1732953B (reivindicación 1), para el tratamiento de una neoplasia hematológica.

- 5 Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 600 kDa y un grado de sustitución molar de 0,5 descrito en y de acuerdo con la patente europea EP0402724B de Fresenius AG para el tratamiento de una neoplasia hematológica.

Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado conocido como "HES 700/0,5/2,5" para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 600+/-40 kDa (o 700 kDa de acuerdo con Sommermeyer et al.), un grado de sustitución molar de 0,5+/-0,05 y un PDI de 2,5.

- 10 Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado conocido como "Hetastarch", con un peso molecular medio de: Mw 550–800 kDa, MS 0,70—0,80, Mw de la fracción más baja de 10%  $\geq 13$  kDa, Mw de la fracción más alta de 10%  $\leq 4000$  kDa; que puede describirse como "HES 700/0,7" para el tratamiento de una neoplasia hematológica.

- 15 Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado conocido como "HES 700/0,7/2,0" para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 600+/-40 kDa (o 700 kDa de acuerdo con Sommermeyer et al.), un grado de sustitución molar de 0,7+/-0,05 y un PDI de 2,0.

Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado conocido como "HES 700/1,0/1,5" para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 600+/-40 kDa (o 700 kDa de acuerdo con Sommermeyer et al.), un grado de sustitución molar de 1,0+/-0,05 y un PDI de 1,5.

- 20 Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado conocido como "HES 700/1,3/1,5" para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 600+/-40 kDa (o 700 kDa de acuerdo con Sommermeyer et al.), un grado de sustitución molar de 1,3+/-0,05 y un PDI de 1,6+/-0,1.

Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado conocido como "HES 60/1,3/1,3" para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Es un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio de 50+/-5 kDa (o 60 kDa de acuerdo con Sommermeyer et al.), un grado de sustitución molar de 1,3+/-0,05 y un PDI de 1,3+/-0,1.

- 25 Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado de un peso molecular medio Mw de 1000 kDa y un grado de sustitución Ds entre 4 y 10, como se describe en la patente de EE. UU. 6.680.305 para el tratamiento de una neoplasia hematológica.

- 30 Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado conocido como "HES 70000", también denominado "HES 70/0,55" con un peso molecular medio Mw de 60 - 80 kDa para el tratamiento de una neoplasia hematológica. Preferiblemente, tiene una MS de 0,55-0,61. Preferiblemente, tiene un PDI de 2,3 +/-0,1

Otra realización consiste en un almidón hidroxietilado con un peso molecular medio Mw de 70 kDa y una relación C2/C6 entre 2 y 8 como se describe en y de acuerdo con A.N.Belder y B.Norman en Carbohydrate Research, Vol 10, 1969, pág. 391-394 para el tratamiento de una neoplasia hematológica.

- 35 Se entiende que si bien se describen diferentes compuestos de tratamiento como realizaciones, estos compuestos también se describen para uso en dicho tratamiento. A su vez, también se describe un método para tratar una neoplasia hematológica, que comprende la administración de dicho compuesto como se describe en este documento en una cantidad terapéuticamente eficaz al sujeto que lo necesita.

- 40 En una realización preferida, la actividad terapéutica de HAS produce un efecto inhibitor de la actividad proliferativa de las células cancerosas, en donde HAS reduce la tasa de proliferación de las células neoplásicas hematológicas. Esto se basa en las observaciones que se hicieron cuando se comparó el tejido tumoral de ratones tratados con HES y no tratados.

En una realización de la invención, HAS es terapéuticamente activo para reducir o inhibir la tasa de proliferación o detener el ciclo mitótico de las células cancerosas o de las células que proliferan sin control fisiológico, en donde el cáncer es una neoplasia hematológica.

- 45 En otra realización de la invención, el HAS es terapéuticamente activo para reducir la tasa de proliferación de células cancerosas deteniendo las células cancerosas en el ciclo mitótico, en donde el cáncer es una neoplasia hematológica.

- 50 Pudo demostrarse que las disoluciones de HAS tienen un efecto directo sobre la tasa de crecimiento de tumores causados por la aplicación subcutánea de células de leucemia, por lo que puede suponerse que el tratamiento con disoluciones de HAS no afecta normalmente a las células proliferativas en tejidos sanos.

En una realización preferida de acuerdo con la invención, el cáncer se selecciona del grupo de cáncer derivado de la sangre, la médula ósea y el sistema linfático, preferiblemente del grupo de neoplasias hematológicas.

Preferiblemente, el grupo consiste en todos los tipos de cáncer hematopoyéticos y linfáticos enumerados en la tabla 1.

Se entiende que en todas las realizaciones descritas, la neoplasia hematológica se selecciona del grupo de leucemia y linfoma, y que el grupo no comprende linfoma del SNC primario.

- 5 Tabla 1 (de Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. "WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues" Clasificación de tumores 2 de la Organización Mundial de la Salud (4ta ed.). International Agency for Research on Cancer)

Neoplasias mieloproliferativas

Leucemia mielógena crónica, BCR-ABL1-positiva

- 10 Leucemia neutrofilica crónica

Policitemia vera

Mielofibrosis primaria

Trombocitopenia esencial

Leucemia eosinófila crónica, no especificada de otro modo

- 15 Mastocitosis

Neoplasias mieloproliferativas, no clasificables

Neoplasias mieloides y linfoides asociadas con eosinofilia y anomalías de PDGFRA, PDGFRB o FGFR1

Neoplasias mieloides y linfoides asociadas con redistribución de PDGFRA

Neoplasias mieloides asociadas con redistribución de PDGFRB

- 20 Neoplasias mieloides y linfoides asociadas con anomalías de FGFR1

Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (MDS/MPN)

Leucemia mielomonocítica crónica

Leucemia mieloides crónica atípica, BCR-ABL1-negativa

Leucemia mielomonocítica juvenil

- 25 Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa, no clasificable

Entidad provisional: anemia refractaria con sideroblastos anillados y trombocitosis

Síndromes mielodisplásicos

Citopenia refractaria con displasia unilínaje

Anemia refractaria

- 30 Neutropenia refractaria

Trombocitopenia refractaria

Anemia refractaria con sideroblastos anillados

Citopenia refractaria con displasia multilínaje

Anemia refractaria con exceso de blastos

- 35 Síndrome mielodisplásico con del(5q) aislado

Síndrome mielodisplásico, no clasificable

Síndrome mielodisplásico infantil

Entidad provisional: citopenia refractaria de la infancia

- Leucemia mieloide aguda (AML) y neoplasias precursoras relacionadas
- Leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas recurrentes
- AML con t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
- AML con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
- 5 APL con t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
- AML con t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
- AML con t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
- AML con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
- AML (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
- 10 Entidad provisional: AML con NPM1 mutado
- Entidad provisional: AML con CEBPA mutado
- Leucemia mieloide aguda con cambios relacionados con mielodisplasia
- Neoplasias mieloides relacionadas con la terapia
- Leucemia mieloide aguda, NOS (=no especificada de otro modo)
- 15 AML con diferenciación mínima
- AML sin maduración
- AML con maduración
- Leucemia mielomonocítica aguda
- Leucemia monoblástica/monocítica aguda
- 20 Leucemia eritroide aguda
- Leucemia eritroide pura
- Eritroleucemia, eritroide/mieloide
- Leucemia megacarioblástica aguda
- Leucemia basofílica aguda
- 25 Panmielosis aguda con mielofibrosis
- Sarcoma mieloide
- Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down
- Mielopoyesis anormal transitoria
- Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down
- 30 Neoplasia de células dendríticas plasmacitoides blásticas
- Leucemia aguda de linaje ambiguo
- Leucemia no diferenciada aguda
- Leucemia aguda de fenotipo mixto con t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
- Leucemia aguda de fenotipo mixto con t(v;11q23); MLL redispuesto
- 35 Leucemia aguda de fenotipo mixto, B-mieloide, NOS
- Leucemia aguda de fenotipo mixto, T-mieloide, NOS

- Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de linfocitos citolíticos naturales (NK)
- Neoplasias linfoides precursoras
- Leucemia/linfoma B linfoblástico
- Leucemia/linfoma B linfoblástico, NOS
- 5 Leucemia/linfoma B linfoblástico con anomalías genéticas recurrentes
- Leucemia/linfoma B linfoblástico con t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL1
- Leucemia/linfoma B linfoblástico con t(v;11q23);MLL redispuesto
- Leucemia/linfoma B linfoblástico con t(12;21)(p13;q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
- Leucemia/linfoma B linfoblástico con hiperdiploidia
- 10 Leucemia/linfoma B linfoblástico con hipodiploidia
- Leucemia/linfoma B linfoblástico con t(5;14)(q31;q32) IL3-IGH
- Leucemia/linfoma B linfoblástico con t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1
- Leucemia/linfoma T linfoblástico
- Neoplasias de células B maduras
- 15 Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño
- Leucemia prolinfocítica de células B
- Linfoma de zona marginal esplénica
- Leucemia de células vellosas
- Linfoma/leucemia esplénica, no clasificable
- 20 Linfoma esplénico de células B pequeñas difuso de pulpa roja
- Variante de leucemia de células vellosas
- Linfoma linfoplasmacítico
- Macroglobulinemia Waldenström
- Enfermedades de las cadenas pesadas
- 25 Enfermedad de la cadena pesada  $\alpha$
- Enfermedad de la cadena pesada  $\gamma$
- Enfermedad de la cadena pesada  $\mu$
- Mieloma celular del plasma
- Plasmacitoma solitario óseo
- 30 Plasmacitoma extraóseo
- Linfoma de zona marginal extranodal del tejido linfóide asociado con las mucosas (linfoma MALT)
- Linfoma de zona marginal nodal
- Linfoma de zona marginal nodal pediátrico
- Linfoma folicular
- 35 Linfoma folicular pediátrico
- Linfoma centrofolicular cutáneo primario

- Linfoma de células del manto
- Linfoma de células B difusas grandes (DLBCL), NOS
- Linfoma de células B grandes ricas en histiocitos/células T
- DLBCL cutáneo primario, tipo pierna
- 5 DLBCL EBV-positivo de la tercera edad
- DLBCL asociado con inflamación crónica
- Granulomatosis linfomatoide
- Linfoma de células B grandes mediastinal (tímico) primario
- Linfoma de células B grandes intravascular
- 10 Linfoma de células B grandes ALK-positivo
- Linfoma plasmablástico
- Linfoma de células B grandes que surge en enfermedad de Castleman multicéntrica asociada con HHV8
- Linfoma de efusión primario
- Linfoma Burkitt
- 15 Linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre linfoma de células B grandes difusas y linfoma de Burkitt
- Linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre linfoma de células B grandes difusas y linfoma Hodgkin clásico
- Neoplasias de linfocitos NK y células T maduras
- 20 Leucemia prolinfocítica de células T
- Leucemia linfocítica granular de células T grandes
- Trastorno linfoproliferativo crónico de células NK
- Leucemia agresiva de células NK
- Enfermedad linfoproliferativa de células T EBV-positiva sistémica de la infancia
- 25 Linfoma de tipo hidroa vacciniiforme
- Leucemia/linfoma de células T del adulto
- Linfoma de células T/NK extranodal, de tipo nasal
- Linfoma de células T asociado a enteropatía
- Linfoma de células T hepatoesplénico
- 30 Linfoma de células T de tipo paniculitis subcutáneo
- Micosis fungoides
- Síndrome Sézary
- Trastornos linfoproliferativos de células T CD30<sup>+</sup> primarios cutáneos
- Papulosis linfomatoide
- 35 Linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásicas
- Linfoma cutáneo primario de células T  $\gamma\delta$
- Linfoma cutáneo primario de células T citotóxicas epidermotrópicas agresivas CD8<sup>+</sup>

- Linfoma cutáneo primario de células T pequeñas/medianas CD4<sup>+</sup>
- Linfoma de células T periféricas, NOS
- Linfoma de células T angioinmunoblásticas
- Linfoma de células anaplásicas grandes, ALK-positivo
- 5 Linfoma de células anaplásicas grandes, ALK-negativo
- Linfoma Hodgkin
- Linfoma Hodgkin predominante de linfocitos nodulares
- Linfoma Hodgkin clásico
- Linfoma Hodgkin clásico de esclerosis nodular
- 10 Linfoma Hodgkin clásico rico en linfocitos
- Linfoma Hodgkin clásico/celularidad mixta
- Linfoma Hodgkin clásico con deterioro de linfocitos
- Neoplasias de células histiocíticas y dendríticas
- Sarcoma histiocítico
- 15 Histiocitosis de células Langerhans
- Sarcoma de células Langerhans
- Sarcoma de células dendríticas Interdigitantes
- Sarcoma de células dendríticas foliculares
- Tumor de células reticulares fibroblásticas
- 20 Tumor de células dendríticas intermedias
- Xantogranuloma juvenil diseminado
- Trastornos linfoproliferativos post-trasplante (PTLD)
- Lesiones precoces
- Hiperplasia plasmacítica
- 25 PTLD infecciosa de tipo mononucleosis
- PTLD polimórfica
- PTLD monomórfica (células tipo B y T/NK)
- Linfoma Hodgkin clásico tipo PTLD
- 30 Se prefiere que la neoplasia hematológica del sistema linfático se seleccione del grupo de linfoma. Se entiende que el grupo de linfoma no comprende linfoma del SNC primario.
- El grupo de linfoma preferiblemente consiste en linfomas del tipo de neoplasias de células B maduras y neoplasias de células T y NK maduras, y neoplasias de células histiocíticas y dendríticas; además de linfomas Hodgkin. Algunos linfomas se conocen con distintos nombres, por ejemplo, algunos linfomas del tipo de neoplasia de células maduras B pueden también denominarse linfoma no Hodgkin. El mieloma múltiple, por ejemplo, que también se conoce como Morbus Kahler, o como mieloma de células plasmáticas, es un linfoma no Hodgkin, pero también una neoplasia de células B maduras.
- 35 Se prefiere especialmente que la neoplasia hematológica se seleccione del grupo que consiste en linfomas de neoplasias de células B maduras.
- Se prefiere especialmente que la neoplasia hematológica se seleccione del grupo que consiste en linfoma linfocítico pequeño, linfoma de zona marginal esplénico, linfoma esplénico, linfoma linfoplasmacítico, zona marginal extranodal
- 40

- del tejido linfoide asociado con las mucosas, linfoma de zona marginal nodal, linfoma folicular, linfoma centrofolicular cutáneo primario, linfoma de células del manto, enfermedades de cadenas pesadas, plasmacitoma solitario óseo, plasmacitoma extraóseo, linfoma de células B grandes difusas, linfoma de células B grandes mediastinal (tímico) primario, linfoma intravascular de células B grandes, linfoma de células B grandes ALK-positiva, linfoma plasmablastico, linfoma de células B grandes que surgen en enfermedad de Castleman multicéntrica asociada con HHV8, linfoma de efusión primario, linfoma Burkitt, linfoma de células B – no clasificable, con características intermedias entre linfoma de células B grandes y linfoma Burkitt, y linfoma de células B – no clasificable, con características intermedias entre linfoma de células B grandes difusas y linfoma Hodgkin clásico.
- 5
- Se prefiere especialmente que la neoplasia hematológica se seleccione del grupo que consiste en linfomas de células T maduras y neoplasias de células K maduras.
- 10
- Se prefiere especialmente que la neoplasia hematológica se seleccione del grupo que consiste en enfermedad linfoproliferativa sistémica de células T EBV-positivas de la infancia, linfoma de tipo hidroa vacciniforme, linfoma de células T del adulto, linfoma de células NK/T extranodales, linfoma de células asociado con enteropatía de tipo nasal, linfoma de células T hepatoesplénico, linfoma de células T de tipo paniculitis subcutáneo, micosis fungoides, síndrome Sézary, trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios de células T CD30+, linfoma cutáneo primario de células grandes anaplásicas, linfoma de células T yó cutáneo primario, linfoma cutáneo, primario de células T citotóxicas epidermotrópicas agresivas CD8+, linfoma cutáneo, primario de células T pequeñas/medianas CD4+, linfoma de células T periféricas, NOS; linfoma de células T angioinmunoblástico, linfoma de células grandes anaplásicas – linfoma de células grandes anaplásicas ALK-positivo - ALK-negativo.
- 15
- En otra realización preferida, el linfoma es linfoma Hodgkin. Preferiblemente, el linfoma Hodgkin se selecciona del grupo que consiste en linfoma Hodgkin predominante de linfocitos nodulares, linfoma Hodgkin clásico, linfoma Hodgkin clásico de esclerosis nodular, linfoma Hodgkin clásico rico en linfocitos, linfoma Hodgkin clásico de celularidad mixta y linfoma Hodgkin clásico con deterioro de linfocitos.
- 20
- En una realización preferida, la neoplasia hematológica es una neoplasia de células histiocíticas y dendríticas. Preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en sarcoma histiocítico, histiocitosis de células Langerhans, sarcoma de células Langerhans, sarcoma de células dendríticas interdigitantes, sarcoma de células dendríticas foliculares, tumor de células reticulares fibroblásticas, tumor de células dendríticas intermedias y xantogranuloma juvenil diseminado.
- 25
- En otra realización preferida, la neoplasia hematológica es un trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD) de acuerdo con la tabla 1.
- 30
- Preferiblemente, la neoplasia hematológica es un linfoma no Hodgkin.
- En una realización preferida, las neoplasias hematológicas, preferiblemente aquellas del sistema linfático, están en un estadio en el que aún no se han formado tumores. Se prefiere que los linfomas se traten antes de que formen tumores.
- 35
- Se prefiere además que las neoplasias hematológicas se seleccionen del grupo que consiste en neoplasias hematológicas que no forman tumores.
- Se prefiere que la neoplasia hematológica se seleccione del grupo de leucemia. Se prefiere que el grupo de leucemia no incluya leucemia blástica.
- 40
- Desde el punto de vista clínico y patológico, la leucemia se subdivide en una diversidad de grandes grupos. La primera división es entre las formas aguda y crónica. A su vez, las enfermedades se subdividen de acuerdo con la clase de célula sanguínea afectada. Esta división separa la leucemia en leucemia linfoblástica o linfocítica y leucemia mieloide o mielógena.
- 45
- En la leucemia linfoblástica o linfocítica, el cambio canceroso tiene lugar en un tipo de célula de la médula que normalmente pasa a formar linfocitos, es decir, células del sistema inmunitario que combaten las infecciones. La mayoría de las leucemias linfocíticas implican un subtipo específico de linfocito, las células B. En la leucemia mieloide o mielógena, el cambio canceroso tiene lugar en un tipo de célula de la médula que normalmente se transforma en leucocitos, algunos otros tipos de glóbulos blancos y plaquetas.
- 50
- Preferiblemente, las neoplasias hematológicas comprenden el grupo de neoplasias mieloproliferativas, neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y anomalías de PDGFRA, PDGFRB o FGFR1, síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos, mielodisplásicos, leucemia mieloide aguda (AML) y neoplasias precursoras relacionadas, leucemia aguda de linaje ambiguo y neoplasias linfoides precursoras, de acuerdo con la tabla 1.
- 55
- Preferiblemente, la neoplasia hematológica se selecciona del grupo de leucemia mielógena aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena crónica y leucemia linfoblástica crónica. Preferiblemente, la neoplasia hematológica es una leucemia aguda, más preferiblemente una leucemia mieloide aguda (AML), también conocida como leucemia mielógena aguda o leucemia no linfocítica aguda (ANLL), que es un cáncer de la línea mieloide de



las células sanguíneas, caracterizado por el rápido crecimiento de leucocitos anormales que se acumulan en la médula ósea e interfieren con la producción de células normales. De acuerdo con la OMS; la leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas recurrentes incluye AML con translocaciones entre los cromosomas 8 y 21, AML con inversiones en el cromosoma 16, APL con translocaciones entre los cromosomas 15 y 17, AML con translocaciones en los cromosomas 9 y 11. La AML con displasia multilineal incluye a pacientes que han padecido anteriormente un síndrome mielodisplásico (MDS) o una enfermedad mieloproliferativa (MPD) que se transforma en AML. Esta categoría de AML ocurre con más frecuencia en pacientes mayores y a menudo tiene un peor pronóstico. La terapia relacionada con AML y MDS incluye a pacientes que se han sometido previamente a quimioterapia y/o radioterapia y posteriormente desarrollaron AML o MDS. Estas leucemias se pueden caracterizar por anomalías cromosómicas específicas, y con frecuencia presentan un peor pronóstico. La AML no categorizada de otro modo incluye subtipos de AML que no yacen dentro de las categorías anteriormente mencionadas.

Preferiblemente, el grupo de leucemias también comprende, o lo más preferiblemente consiste en, leucemia aguda de linaje ambiguo (también conocida como leucemia aguda de fenotipo mixto o bifenotípica), que ocurre cuando las células leucémicas no pueden clasificarse o bien como células mieloides o como células linfoides, o en donde están presentes ambos tipos de células.

Preferiblemente, el grupo de leucemias también comprende, o lo más preferiblemente consiste en, leucemias del tipo neoplasias de células B maduras. Preferiblemente, la neoplasia hematológica se selecciona por lo tanto del grupo que consiste en leucemia linfática, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células B, leucemia de células vellosas, leucemia esplénica, leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T grandes, leucemia de células NK agresivas y leucemia de células T del adulto. Preferiblemente, el grupo de leucemias también comprende el trastorno linfoproliferativo crónico de células NK.

Se prefiere además que la neoplasia hematológica se seleccione del grupo que consiste en leucemia del tipo de neoplasias de células T y K maduras. Preferiblemente, el grupo de leucemias también comprende, o lo más preferiblemente consiste en, leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T grandes, trastorno linfoproliferativo crónico de células NK y leucemia de células NK agresivas.

Otra realización preferida de la presente invención se refiere al uso de almidón hidroxialquilado, o la composición farmacéutica, de acuerdo con la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de neoplasias hematológicas, en donde el almidón hidroxialquilado es el ingrediente terapéuticamente activo, que se administra a un sujeto, preferiblemente antes o después de la administración de una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en agentes citostáticos, biológicos con actividad antineoplásica y hormonas con actividad antineoplásica, en donde el almidón hidroxialquilado se puede administrar dentro del mismo día de tratamiento, dentro de la misma hora o con una pausa de hasta varios días o semanas.

Los métodos de tratamiento de acuerdo con la invención pueden dirigirse a todas las neoplasias hematológicas, preferiblemente a todos los tipos de leucemias mencionados en este documento, y el HAS administrado puede comprender todos los tipos de HAS, y preferiblemente el HES que se describe en el presente documento. También se describe lo siguiente:

1. Un almidón hidroxialquilado (HAS), como compuesto terapéuticamente activo, para uso en el tratamiento de un sujeto que padece una neoplasia hematológica.

2. Un almidón hidroxialquilado (HAS), para uso de acuerdo con la realización 1, en donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz a dicho sujeto.

3. -

4. Un almidón hidroxialquilado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde la neoplasia hematológica se selecciona del grupo de leucemia y linfoma, y en donde este grupo no comprende linfoma del SNC primario.

5. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con las realizaciones 1 a 4, en donde el tratamiento comprende la administración de HAS, o de una composición farmacéutica que comprende HAS, y en donde la administración resulta en por lo menos uno de reducción de las tasas de crecimiento de los tumores, reducción de las tasas de crecimiento de las células cancerosas, reducción de la actividad proliferativa, reducción del número de células cancerosas o la prevención de metástasis.

6. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con las realizaciones 1 a 4, en donde el tratamiento comprende por lo menos uno de reducir la tasa de crecimiento de los tumores, reducir el número de células altamente proliferativas, el número de células cancerosas, reducir la frecuencia de división de las células cancerosas, reducir las tasas de crecimiento de las células cancerosas y prevenir la formación de un tumor.

7. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el tratamiento comprende inhibir la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos y prevenir la propagación de células cancerosas.

8. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el tratamiento comprende inhibir la proliferación de las células de la neoplasia hematológica.

9. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el tratamiento comprende inhibir la proliferación de células neoplásicas hematológicas y a la vez no afectar el crecimiento de células normales.

10. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el HAS se administra antes o después de la administración de uno o más compuestos secundarios.

11. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde se logra una reducción de la dosis de uno más compuestos secundarios, en comparación con la dosis administrada en un tratamiento sin administración de HAS.

12. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con las realizaciones 10 y 11, en donde uno o más de los compuestos secundarios se seleccionan del grupo que consiste en agentes citostáticos, biológicos con actividad antineoplásica y hormonas con actividad antineoplásica.

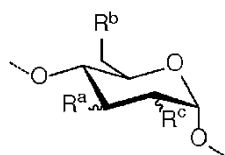
13. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con las realizaciones 10 y 11, en donde uno o más de dichos compuestos secundarios se seleccionan del grupo que consiste en agentes citostáticos y biológicos con actividad antineoplásica.

14. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con las realizaciones 10 y 11, en donde uno o más de los compuestos secundarios se seleccionan del grupo que consiste en agentes citostáticos.

15. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con las realizaciones 10 a 14, en donde el grupo de agentes citostáticos comprende o preferiblemente consiste en agentes alquilantes, alquilsulfonatos, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de tirosina cinasa de moléculas pequeñas, agentes de diferenciación de inhibidores mitóticos, inhibidores de proteasomas y plerixafor.

16. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con las realizaciones 10 a 13, en donde el grupo de agentes biológicos con actividad antineoplásica comprende o preferiblemente consiste en inhibidores del anticuerpo tirosina cinasa, anticuerpos monoclonales y proteínas inmunomoduladoras.

17. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes en donde el almidón hidroxialquilado comprende por lo menos una unidad estructural de acuerdo con la siguiente fórmula (I)



(I)

en donde  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente unos de otros del grupo que consiste en -O-HAS",  $-\text{[O-(CR}^w\text{R}^x\text{)-(CR}^y\text{R}^z\text{)]}_x\text{-OH}$ ,  $-\text{[O-(CR}^w\text{R}^x\text{)-(CR}^y\text{R}^z\text{)]}_y\text{-XH}$ ,

en donde  $R^w$ ,  $R^x$ ,  $R^y$  y  $R^z$  se seleccionan independientemente unos de otros del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo,

y es un número entero en el intervalo de 0 a 20, preferiblemente en el intervalo de 0 a 4, y

x es un número entero en el intervalo de 0 a 20, preferiblemente en el intervalo de 0 a 4, y donde por lo menos uno de  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  es  $-\text{[O-(CR}^w\text{R}^x\text{)-(CR}^y\text{R}^z\text{)]}_y\text{-XH}$  y donde X se selecciona del grupo que consiste en -S- y -O-.

18. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el almidón hidroxialquilado tiene un peso molecular medio Mw entre 20 y 1300 kDa.

19. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el almidón hidroxialquilado tiene un peso molecular medio Mw entre 40 y 1300 kDa.

20. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el almidón hidroxialquilado tiene un peso molecular medio Mw entre 65 y 1300 kDa.

21. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el almidón hidroxialquilado tiene un peso molecular medio Mw entre 70 y 1200 kDa.

22. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el almidón hidroxialquilado tiene un peso molecular medio Mw entre 75 y 800 kDa.
23. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el almidón hidroxialquilado tiene un peso molecular medio Mw entre 90 y 800 kDa.
- 5 24. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde el almidón hidroxialquilado tiene un peso molecular medio Mw entre 100 y 700 kDa.
25. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el almidón hidroxialquilado tiene un peso molecular medio Mw entre 100 y 110 kDa.
- 10 26. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el almidón hidroxialquilado tiene un peso molecular medio Mw por encima del umbral renal.
27. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con las realizaciones 1 a 19, en donde el almidón hidroxialquilado tiene un peso molecular medio Mw por debajo del umbral renal.
28. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el almidón hidroxialquilado tiene una sustitución molecular MS entre 0,1 y 1,5.
- 15 29. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el almidón hidroxialquilado tiene una sustitución molecular MS entre 0,1 y 1,3.
30. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el almidón hidroxialquilado tiene una sustitución molecular MS entre 0,1 y 1,1.
- 20 31. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el almidón hidroxialquilado tiene una sustitución molecular MS entre 0,1 y 0,9.
32. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el almidón hidroxialquilado tiene una sustitución molecular MS entre 0,3 y 0,8.
33. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el almidón hidroxialquilado tiene una sustitución molecular MS entre 0,3 y 0,7.
- 25 34. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con la realización 21, en donde el almidón hidroxialquilado tiene un peso molecular medio entre 80 y 230 kDa y una sustitución molecular MS entre 0,3 y 0,6.
35. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con la realización 33, en donde el almidón hidroxialquilado tiene un peso molecular medio de 100 a 110 kDa y una sustitución molecular MS entre 0,3 y 0,5.
- 30 36. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con la realización 21, en donde el almidón hidroxialquilado tiene un peso molecular medio entre 150 y 200 kDa y una sustitución molecular MS entre 0,4 y 0,5.
37. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con la realización 33, en donde el almidón hidroxialquilado tiene un peso molecular medio de 105 kDa y una sustitución molecular MS de 0,42.
38. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con la realización 23 en donde el almidón hidroxialquilado tiene un peso molecular medio entre 400 y 700 kDa y una sustitución molecular MS entre 0,6 y 0,8.
- 35 39. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el almidón hidroxialquilado es almidón hidroxietilado.
40. Una composición farmacéutica que comprende almidón hidroxialquilado (HAS) para uso en el tratamiento de neoplasias hematológicas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el HAS es el único ingrediente con una actividad terapéutica en el tratamiento del cáncer.
- 40 41. Un método para tratar a un sujeto que padece una neoplasia hematológica que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un almidón hidroxialquilado de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes antes o después de administrar uno o más compuestos secundarios seleccionados del grupo que consiste en agentes citostáticos, biológicos con actividad antineoplásica y hormonas con actividad antineoplásica, inhibiendo así la progresión del cáncer, preferiblemente reduciendo la tasa de proliferación de las células cancerosas, preferiblemente a la vez que no se reduce la tasa de proliferación de las células normales.
- 45 42. Un método para tratar a un sujeto que padece una neoplasia hematológica, en donde el tratamiento comprende administrar a un sujeto diagnosticado con una neoplasia hematológica una cantidad terapéuticamente eficaz de HAS de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el tratamiento comprende reducir la tasa de

proliferación de las células neoplásicas hematológicas, y en donde no se ha administrado ningún compuesto terapéuticamente activo secundario a dicho sujeto.

44. Un método para tratar a un sujeto que padece una neoplasia hematológica de acuerdo con las realizaciones 41 y 42, en donde la reducción de la tasa de proliferación comprende detener las células cancerosas en el ciclo mitótico.

## 5 Descripción de las figuras:

Figura 1:

La figura 1 ilustra el desarrollo del volumen relativo del tumor de ratones inoculados con células tumorales EOL-1 a lo largo del tiempo según se observa en el ejemplo 1. Los valores en el eje Y indican el volumen del tumor relativo mediano en porcentaje, los valores en el eje X indican el tiempo en días después del comienzo del tratamiento. Las sustancias se indican con los siguientes símbolos: "▲" (triángulo negro que apunta hacia arriba) se usa cuando se administra disolución salina isotónica al 0,9% (NaCl) a ratones por vía intravenosa dos veces por semana, indicada como "Control". "■" (cuadrado negro grande) se usa cuando se administra ciclofosfamida (75 mg/kg, dosis única en el día 0) a ratones por vía intraperitoneal, indicado como "SOC". "◆" (rombo negro) se usa cuando se administra Voluven® 10 % a ratones por vía intravenosa dos veces por semana, indicado como "HES".

## 15 Figura 2:

La figura 2 ilustra el desarrollo del peso corporal de ratones inoculados con células tumorales EOL-1 a lo largo del tiempo según se observa en el ejemplo 1. Los valores en el eje Y indican el peso corporal medio en gramos  $\pm$  desviación estándar (sd). Los valores en el eje X indican el tiempo en días después del comienzo del tratamiento. Las sustancias se indican con los siguientes símbolos: "▲" (triángulo negro que apunta hacia arriba) se usa cuando se administra disolución salina isotónica al 0,9% (NaCl) a ratones por vía intravenosa dos veces por semana, indicada como "Control". "■" (cuadrado negro grande) se usa cuando se administra ciclofosfamida (75 mg/kg, dosis única en el día 0) a ratones por vía intraperitoneal, indicado como o "SOC". "◆" (rombo negro) se usa cuando se administra Voluven® 10 % a ratones por vía intravenosa dos veces por semana, indicado como "HES". En las Figuras 3 a 6, se muestra el efecto inhibidor del almidón hidroxietilado ("HES 130/0,4" como se caracteriza en la tabla 7) sobre las distintas células neoplásicas hematológicas. Los valores en el eje Y indican el número de células supervivientes en % determinado con el ensayo de viabilidad que se basa en el uso de Prestoblu® después del tratamiento con el almidón hidroxialquilado ensayado "HES 130/0,4" (en 9 concentraciones diferentes). Los valores en el eje X indican las diferentes concentraciones de HES ensayadas en mg/ml.

Figura 3:

30 En la figura 3, se muestra el efecto inhibidor del almidón hidroxialquilado HES 130/0,4 sobre células JURKAT (células de ALL).

Figura 4:

En la figura 4, se muestra el efecto inhibidor del almidón hidroxialquilado HES 130/0,4 sobre células TF-1 (células de AML).

## 35 Figura 5:

En la figura 5, se muestra el efecto inhibidor del almidón hidroxialquilado HES 130/0,4 sobre células MEG-01 (células CML).

Figura 6:

40 En la figura 6, se muestra el efecto inhibidor del almidón hidroxialquilado HES 130/0,4 sobre células K562 (células CML).

## Ejemplos

Ejemplo 1:

En este ejemplo, se usó HES de tipo comercial con la marca Voluven® 10%, rotulado como 2000 mg/kg "HES 130/04" como se describió en detalle anteriormente.

45 **Resumen:** ratones macho NOD/SCID adultos portadores de tumores de la línea celular de leucemia mielógena EOL-1 se trataron o bien con una única inyección intraperitoneal de ciclofosfamida (Endoxan®) en una dosis de 75 mg/kg o con el expansor de volumen en plasma Voluven® 10% i.v. en la vena del rabo (20 ml/kg) para determinar el crecimiento de los tumores y el peso corporal durante el transcurso del experimento.

50 **Sustancias:** se obtuvo ciclofosfamida (disponible con la marca Endoxan®) de Baxter Oncology GmbH (Lot 2D714D; Halle, Alemania) y se conservó a 2-8°C hasta el uso. Voluven® 10% (rotulado como "almidón hidroxietilado 130/0,4"

en cloruro de sodio al 0,9% para inyección) se obtuvo como un producto listo para usar de Fresenius Kabi Austria GmbH (Lote 14FC3308; Linz, Austria) y se conservó a temperatura ambiente hasta su uso. La disolución final de ciclofosfamida se preparó inmediatamente antes de la inyección, disolviendo una cantidad adecuada de la sustancia en disolución salina al 0,9% (Lote 12495407, B. Braun Vet Care GmbH, Tuttlingen, Alemania) hasta una dosis final de 7,5 mg/ml. Todas las disoluciones se prepararon e inyectaron bajo condiciones estériles.

Tabla 2:

| Preparación de disoluciones para inyección |          |                                      |                     |                        |                    |
|--------------------------------------------|----------|--------------------------------------|---------------------|------------------------|--------------------|
| Sustancia                                  | Dosis    | Volumen de aplicación / ratón (20 g) | Disolución madre    | Disolución salina (ml) | Volumen total (ml) |
| Disolución salina                          | 20 ml/kg | 400 µl                               | Disolución original | -                      | 10                 |
| Voluven® 10%                               | 20 ml/kg | 400 µl                               | Disolución original | -                      | 10                 |
| Ciclofosfamida                             | 75 mg/kg | 200 µl                               | 500 mg              | 66,7                   | 66,7               |

Animales: se utilizaron ratones macho NOD/SCID adultos (TACONIC Europe, Lille Skensved, Dinamarca) en el estudio. Al comienzo del experimento, tenían 6-8 semanas de vida y un peso corporal mediano entre 20 y 25 g. Se mantuvo a todos los ratones bajo condiciones estrictamente controladas y de barrera estandarizada. Se alojó un máximo de cinco ratones por jaula – en jaulas ventiladas individualmente (Macrolon Typ-II, system Techniplast, Italia) bajo las siguientes condiciones ambientales: 22±1°C temperatura ambiente, 50±10% humedad relativa, ciclo de luz y oscuridad de 12 horas. Recibieron lecho y comida sometida a autoclave (Ssniff, Soest, Alemania) y agua bebible acidificada (pH 4,0) a voluntad. Los animales se estratificaron a los grupos experimentales con 5 ratones cada uno después de que los tumores habían alcanzado un tamaño del tumor palpable. Al inicio del tratamiento, se marcaron las orejas de los animales y cada jaula se rotuló con el número de jaula, el número del estudio y el número de animal por jaula.

#### Modelo de tumor

Se utilizó la línea celular de leucemia mielógena aguda humana EOL-1 como modelo de xenotrasplante subcutáneo en ratones macho NOD/SCID inmunodeficientes. La línea celular de leucemia mielógena humana EOL-1 (ACC386) se obtuvo de Leibniz Institute DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig. Las células se desarrollaron en medio RPMI 1640, enriquecido con 1% L-glutamina y 10% suero de ternero fetal (FCS), en matraces para cultivo de células T150 a 37°C, 90% humedad y 5% CO<sub>2</sub>. Las células EOL-1 obtenidas de una línea celular de leucemia eosinofílica humana exhiben rasgos citológicos de mieloblastos bajo condiciones de cultivo normales, y se diferencian no solamente en forma fenotípica sino también funcionalmente en eosinófilos tras una serie de estímulos. Las células EOL-1 son particularmente útiles para analizar la diferenciación de células leucémicas y las propiedades de los eosinófilos malignos. El día del estudio, -10 1x10<sup>7</sup> células tumorales en 100 µl de PBS se trasplantaron s.c. en el flanco izquierdo de cada ratón. Después de 10 días, los tumores resultaron palpables con un tamaño medio de 0,1 cm<sup>3</sup> y se estratificaron en 3 grupos de 5 ratones por grupo en función del volumen del tumor individual para obtener grupos con un volumen de tumor medio comparable y una desviación estándar mínima. El mismo día se inició el tratamiento de acuerdo con la tabla 3 que sigue. En este modelo, la ciclofosfamida es el fármaco de referencia (SOC):

Tabla 3

| Grupo | Tratamiento       | Dosis    | Ruta de aplicación | Esquema              |
|-------|-------------------|----------|--------------------|----------------------|
| A     | Disolución salina | 20 ml/kg | i.v.               | Dos veces por semana |
| B     | Voluven® 10 %     | 20 ml/kg | i.v.               | Dos veces por semana |
| C     | Ciclofosfamida    | 75 mg/kg | i.p.               | Dosis única (día 0)  |

Se calculó el volumen del tumor (TV) individual a partir de dos diámetros perpendiculares obtenidos por mediciones usando un instrumento tipo calibrador tres veces por semana. Se calculó el TV de acuerdo con la siguiente fórmula:  $TV [cm^3] = (\text{ancho}^2 \times \text{longitud}) / 2$ . Para calcular el volumen del tumor relativo (RTV), los volúmenes de los tumores en cada día de medición se relacionaron con el primer día del tratamiento. En cada día de medición, se calcularon los volúmenes mediano y medio de los tumores por grupo, además de los valores tratados a control (T/C) en porcentaje. Los pesos corporales individuales se determinaron tres veces por semana y los cambios en el peso corporal sirvieron como parámetro de toxicidad. Se calcularon el peso corporal medio por grupo y el cambio de peso corporal

(BWC) en relación con el comienzo del tratamiento. Los ratones fueron sacrificados cuando el tumor alcanzó un diámetro mayor que 1,5 cm en una dirección. En la autopsia, todos los animales fueron pesados y sacrificados por dislocación cervical.

#### Evaluación estadística

- 5 Se analizó el volumen del tumor usando un análisis de datos descriptivo y se exhibió gráficamente como valor mediano.

#### Resultados

- 10 Todos los tumores en el grupo control (grupo A) exhibieron un crecimiento progresivo. El tratamiento con una dosis única i.p. en ratones que portaban células de leucemia mielógena EOL-1 de 75 mg/kg de ciclofosfamida indujo una significativa inhibición del crecimiento del tumor. La administración de Voluven® 10% i.v. dos veces por semana resultó en una actividad inhibidora moderada y por lo tanto demostró un potencial inhibidor de los almidones alquilados en el crecimiento de células leucémicas (véase la figura 1). El tratamiento con Voluven® 10% no tuvo ningún efecto sobre el desarrollo del peso corporal y en consecuencia no se observó toxicidad obvia relacionada con el tratamiento.

#### 15 Ejemplo 2

- 20 El objetivo de este estudio fue investigar los efectos potenciales del almidón hidroxietilado ("HES 130/0,4") sobre la viabilidad de las células en distintas líneas celulares de leucemia. Se determinó el 50% de la concentración inhibidora (CI50) en 28 líneas celulares de leucemia diferentes usando el "ensayo de fluorescencia para viabilidad celular Prestoblue" comercial después de la incubación con distintas concentraciones de "HES 130/0,4" para fines de estudio. El intervalo de concentración del HES ensayado fue 100 mg/ml - 391 ng/ml.

- 25 El reactivo PrestoBlue® es una disolución basada en resazurina que funciona como indicador de la viabilidad celular, usando la potencia reductora de las células vivas para mediar cuantitativamente la proliferación de las células. El reactivo PrestoBlue® contiene un compuesto permeable a las células de color azul y prácticamente no es fluorescente. Cuando se añade a las células, el reactivo PrestoBlue® se modifica reduciendo el entorno de la célula viable y se pone de color rojo y fluorescente. Este cambio se puede detectar usando mediciones de fluorescencia o absorbancia (véase, p. ej., Int J Microbiol. 2013; 2013: 420601; publicado en línea el 4 de abril de 2013 doi: 10.1155/2013/420601 PMID PMC3638707).

- 30 Cada línea celular se trató con el artículo de ensayo, o bien HES o el fármaco de quimioterapia estándar cisplatino en distintas concentraciones. Cisplatino sirvió como referencia positiva. El tiempo de incubación de las células con ambas sustancias fue 72 h.

Tabla 4: Líneas celulares ensayadas y medio de cultivo utilizado

| Núm.                                                                                                        | Tipo de cáncer | Línea celular | Fuente | Medio de cultivo               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------|--------|--------------------------------|
| 1                                                                                                           | ALL            | CCRF-SB       | ATCC   | RPMI1640+10%FBS                |
| 2                                                                                                           | ALL            | Jurkat        | ATCC   | RPMI1640+10%FBS                |
| 3                                                                                                           | ALL            | MHH-CALL-2    | DSMZ   | RPMI1640+10%FBS                |
| 4                                                                                                           | ALL            | Molt-4        | SIBS   | RPMI1640+10%FBS                |
| 5                                                                                                           | ALL            | MUTZ-5        | DSMZ   | RPMI1640+10%FBS                |
| 6                                                                                                           | ALL            | NALM 6        | SIBS   | IMDM+10%FBS                    |
| 7                                                                                                           | ALL            | PEER IE6      | SIBS   | IMDM+10%FBS                    |
| 8                                                                                                           | ALL            | RS4;11        | ATCC   | RPMI1640+10%FBS                |
| 9                                                                                                           | ALL            | SUP-B15       | ATCC   | RPMI1640+10%FBS                |
| 10                                                                                                          | AML            | HL-60         | SIBS   | F12K+10%FBS de Ham             |
| 11                                                                                                          | AML            | Kasumi-1      | ATCC   | RPMI1640+10%FBS                |
| 12                                                                                                          | AML            | ML-2          | DSMZ   | RPMI1640+10%FBS                |
| 13                                                                                                          | AML            | MOLM-13       | DSMZ   | RPMI1640+10%FBS                |
| 14                                                                                                          | AML            | MOLM-16       | DSMZ   | RPMI1640+10%FBS                |
| 15                                                                                                          | AML            | MV-4-11       | ATCC   | RPMI1640+10%FBS                |
| 16                                                                                                          | AML            | NB4           | DSMZ   | RPMI1640+10%FBS                |
| 17                                                                                                          | AML            | THP-1         | SIBS   | F12K+10%FBS de Ham             |
| 18                                                                                                          | AML            | Reh           | SIBS   | F12K+10%FBS de Ham             |
| 19                                                                                                          | AML            | TF-1          | SIBS   | RPMI1640+10%FBS+ 2ng/ml GM-CSF |
| 20                                                                                                          | CLL            | EHEB          | DSMZ   | RPMI1640+10%FBS                |
| 21                                                                                                          | CLL            | JVM-13        | DSMZ   | RPMI1640+10%FBS                |
| 22                                                                                                          | CLL            | JVM-2         | DSMZ   | RPMI1640+10%FBS                |
| 23                                                                                                          | CLL            | JVM-3         | SIBS   | RPMI1640+10%FBS                |
| 24                                                                                                          | CLL            | MEC-1         | DSMZ   | RPMI1640+10%FBS                |
| 25                                                                                                          | CLL            | MEC-2         | DSMZ   | RPMI1640+10%FBS                |
| 26                                                                                                          | CML            | K-562         | SIBS   | F12K+10%FBS de Ham             |
| 27                                                                                                          | CML            | KU812         | ATCC   | RPMI1640+10%FBS                |
| 28                                                                                                          | CML            | MEG-01        | ATCC   | RPMI1640+10%FBS                |
| ATCC---USA; DSMZ--- Alemania; SIBS---China*aplicable para todas las líneas celulares/todos los experimentos |                |               |        |                                |

Todas las células se cultivaron en el medio enriquecido con 10% FBS, a 37°C, bajo 5% CO<sub>2</sub> y 95% humedad. Los medios de cultivo se adquirieron de GIBCO o Sigma, EE. UU.

Tabla 5. Abreviaturas utilizadas en este ejemplo del estudio

| Abreviaturas | Texto completo y descripciones                                                             |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALL          | Leucemia linfoblástica aguda                                                               |
| AML          | Leucemia mieloide aguda                                                                    |
| CLL          | Leucemia linfocítica crónica                                                               |
| CML          | Leucemia mieloide crónica                                                                  |
| FBS          | Suero bovino fetal                                                                         |
| DMSO         | Dimetilsulfóxido                                                                           |
| PBS          | Disolución salina tamponada con fosfato                                                    |
| EE. UU.      | Estados Unidos de América                                                                  |
| ATCC         | Colección Estadounidense de Cultivos (American Type Culture Collection)                    |
| DSMZ         | Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen                                     |
| SIBS         | Institutos de Ciencias Biológicas de Shanghai (Shanghai Institutes of Biological Sciences) |
| FU           | Unidad de fluorescencia                                                                    |

Tabla 6: Reactivos

| Nombre     | Fabricante        | Núm. cat.   |
|------------|-------------------|-------------|
| F12Kde Ham | GIBCO             | 21127-022   |
| RPMI 1640  | Hyclone           | SH30809.01B |
| IMDM       | Hyclone           | SH30228.01B |
| FBS        | GIBCO             | 10099-141   |
| Tripsina   | AMRESCO           | 458         |
| PrestoBlue | Life Technologies | A-13262     |
| PBS        | Crownbio          | JJL-2014    |

## 5 Preparación de disoluciones de prueba:

El "HES 130/0,4" utilizado en este estudio fue una muestra de 10 g del lote # 17123722 provista por Fresenius Kabi Austria GmbH. Antes del uso, se conservó a temperatura ambiente. Se caracterizó de la siguiente manera:

Tabla 7:

| Parámetro de prueba  | Propiedades medidas de la partida "HES 130/0,4" utilizada en el ejemplo 2 |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Aspecto              | Sólido                                                                    |
| Color                | Blanco                                                                    |
| Absorción 400 nm/1cm | 0,006                                                                     |
| Mw*                  | 128,100 Da                                                                |



|                                                                                                                     |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Mw* de 10% de la fracción más pequeña                                                                               | 24,805 Da  |
| Mw* de 10% de la fracción más grande                                                                                | 288,038 Da |
| MS                                                                                                                  | 0,4        |
| C2/C6                                                                                                               | 9,7        |
| *para determinar los valores de Mw, se usó el método de acuerdo con Sommermeyer, es decir, el valor dn/dc de 0,135. |            |

Se disolvió una cantidad apropiada para preparar una disolución madre de 200 mg/ml (20%) empleando el medio celular respectivo, proporcionando una cantidad inicial del medio en un recipiente adecuado, añadiendo cuidadosamente la cantidad calculada de HES con agitación al medio libre de suero, lo que llevó 5 - 20 min hasta obtener una disolución clara, y finalmente añadiendo la cantidad restante para ajustar la concentración deseada (20 mg/ml). Esta disolución madre se esterilizó filtrando con un dispositivo de tamaño de poro de 0,22 µm y se utilizó de inmediato. La disolución se preparó fresca antes del uso. Todas las disoluciones de trabajo de HES y de referencia se prepararon en el momento.

El cisplatino utilizado en este estudio se adquirió como polvo del lote # 212029CF de Nanjing Zhiyao, China, con una fecha de vencimiento de julio de 2016. Antes del uso, se conservó a temperatura ambiente. Se determinó que su peso molecular era 300.05 Da. Se disolvió el cisplatino en PBS para producir una disolución madre en la concentración de 2,0 mM.

#### Equipos

Lectora de múltiples etiquetas EnVision 2104-0010A, Perkin Elmer (EE. UU.), Equip ID: BMRP004; Countstar, InnoAlliance Biotech (EE. UU.), Equip ID: BANA011; Incubadora de CO<sub>2</sub> Forma Series II Water Jacket, Thermo Scientific (EE. UU.), Equip ID: BINC040/ BINC045/ BINC046; gabinete de seguridad biológica, Thermo Scientific, (EE. UU.), Equip ID: BBSC021/ BBSC022 / BBSC024/ BBSC025; Microscopio invertido, Olympus CKX41SF (Japón), Equip ID: BMIC020.

#### Determinación de la concentración inhibidora media máxima CI<sub>50</sub>

Se cosecharon las células durante el periodo de crecimiento logarítmico y se contaron usando el dispositivo de recuento celular comercial Countstar. Las concentraciones celulares se ajustaron hasta  $3,33 \times 10^4$  células/ml con el medio de cultivo respectivo que contenía 20% FBS. Se añadieron 60 µl de suspensiones celulares a dos placas de 96 pocillos (A y B) con la densidad de células final de  $2 \times 10^3$  células/pocillo.

Desempeño de lectura de T<sub>0</sub> al día siguiente para monitorear la calidad celular ensayando la tasa de crecimiento de cada línea celular.

En cada pocillo de la placa para lectura de T<sub>0</sub> se añadieron 60 µl de medio de cultivo libre de suero. Las placas se incubaron durante la noche en una incubadora humidificada a 37°C con 5% CO<sub>2</sub>. Las placas se equilibraron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. De allí en más, 13 µl de reactivo PrestoBlue® (disolución 10x) adquiridos de Life Technologies se administraron directamente a las células en el medio de cultivo. Los contenidos se mezclaron durante 2 minutos en un agitador orbital. La placa se incubó luego a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta que se pudo registrar la fluorescencia (T<sub>0</sub>) usando una lectora de múltiples etiquetas EnVision (Excitación: 540-570 nm/ Emisión: 580-610 nm).

#### Placas de lectura de prueba

La placa se incubó durante la noche en la incubadora humidificada a 37°C con 5% CO<sub>2</sub>. Se disolvió HES en medio de cultivo sin FBS (ver arriba) en la concentración de 200 mg/ml (20%) para formar una disolución 2x y se esterilizó filtrando con un dispositivo de tamaño de poro 0,22 µm. La disolución 2x de HES se diluyó con medio de cultivo (doble) para alcanzar 9 niveles de dosis: 10, 5, 2,5, 1,25, 0,63, 0,31, 0,16, 0,08, 0,04% o 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,13, 1,56, 0,78, 0,39 mg/ml, respectivamente.

Se dispensaron 60 µl (2x) de disolución de "HES 130/0,4" en cada pocillo (triplicado para cada concentración del fármaco) de la placa de prueba. La placa de prueba se incubó durante 72 h en una incubadora humidificada a 37°C con 5% CO<sub>2</sub>, y luego se midió con un ensayo PrestoBlue. Luego se administraron 13 µl de reactivo PrestoBlue® (disolución 10x) directamente a las células en medio de cultivo. Los contenidos se mezclaron durante 2 minutos en un agitador orbital. La placa se incubó luego a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta que se pudo registrar

la fluorescencia (TO) usando un lector de etiquetas múltiples EnVision (Excitación: 540-570 nm/ Emisión: 580-610 nm).

#### Análisis de datos

- 5 Los datos se exhibieron gráficamente usando GraphPad Prism 5.0. Con el fin de calcular el valor  $CI_{50}$ , se ajustó una curva de dosis y respuesta usando el modelo de regresión no lineal con una respuesta de dosis sigmoidea. La fórmula de tasa de supervivencia se muestra a continuación y el valor  $CI_{50}$  se produjo automáticamente con GraphPad Prism 5.0.

$$\text{Tasa de supervivencia (\%)} = (FU_{\text{art. prueba}} - FU_{\text{control medio}}) / (FU_{\text{ninguno tratado}} - FU_{\text{control medio}}) \times 100\%.$$

FU: Unidad de fluorescencia

- 10 La Tabla 8 demuestra cómo la aplicación de HES inhibe las tasas de viabilidad o proliferación celular de todos los tipos de células neoplásicas hematológicas, es decir, células de AML; ALL; CML o CLL.

Tabla 8: Resultados

| Núm. | Línea celular | HES               |                     | Cisplatino        |                     |
|------|---------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
|      |               | $CI_{50}$ (mg/ml) | Inhibición máx. (%) | $CI_{50}$ (mg/ml) | Inhibición máx. (%) |
| 1    | CCRF-SB       | 40,75             | 90                  | 0,10              | 100                 |
| 2    | Jurkat        | 29,05             | 100                 | 0,20              | 100                 |
| 3    | MHH-CALL-2    | 42,07             | 88                  | 0,14              | 100                 |
| 4    | Molt-4        | 41,64             | 92                  | 0,15              | 100                 |
| 5    | MUTZ-5        | 43,93             | 83                  | 0,19              | 100                 |
| 6    | NALM 6        | 32,98             | 100                 | 0,24              | 100                 |
| 7    | PEER IE6      | 56,79             | 68                  | 3,73              | 100                 |
| 8    | RS4;11        | 28,53             | 100                 | 0,05              | 100                 |
| 9    | SUP-B15       | 41,54             | 86                  | 0,45              | 100                 |
| 10   | HL-60         | 39,47             | 96                  | 0,45              | 100                 |
| 11   | Kasumi-1      | 30,41             | 100                 | 0,78              | 100                 |
| 12   | ML-2          | 34,22             | 90                  | 0,35              | 100                 |
| 13   | MOLM-13       | 42,43             | 91                  | 0,34              | 100                 |
| 14   | MOLM-16       | 35,39             | 100                 | 0,65              | 100                 |
| 15   | MV-4-11       | 44,63             | 93                  | 0,16              | 100                 |
| 16   | NB4           | 53,70             | 80                  | 0,14              | 100                 |
| 17   | THP-1         | 44,62             | 89                  | 0,64              | 100                 |
| 18   | Reh           | 42,87             | 93                  | 0,17              | 100                 |
| 19   | TF-1          | 40,77             | 76                  | 1,72              | 100                 |
| 20   | EHEB          | 33,40             | 100                 | 0,49              | 100                 |
| 21   | JVM-13        | 39,70             | 92                  | 0,18              | 100                 |
| 22   | JVM-2         | 40,47             | 94                  | 0,18              | 100                 |

| Núm. | Línea celular | HES                      |                     | Cisplatino               |                     |
|------|---------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
|      |               | CI <sub>50</sub> (mg/ml) | Inhibición máx. (%) | CI <sub>50</sub> (mg/ml) | Inhibición máx. (%) |
| 23   | JVM-3         | 45,59                    | 79                  | 0,27                     | 100                 |
| 24   | MEC-1         | 57,16                    | 63                  | 1,15                     | 100                 |
| 25   | MEC-2         | 61,23                    | 60                  | 1,67                     | 100                 |
| 26   | K-562         | 73,23                    | 62                  | 1,29                     | 100                 |
| 27   | KU812         | 28,72                    | 100                 | 0,25                     | 100                 |
| 28   | MEG-01        | 40,45                    | 93                  | 0,83                     | 100                 |

Se ensayó un total de 28 líneas celulares de leucemia en este estudio y el compuesto de almidón hidroxietilado (HES) 130/0,4 tuvo un claro efecto inhibidor de todas las líneas celulares de los distintos tipos de leucemia: leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica y leucemia mieloide crónica.

- 5 Cabe destacar que HES 130/0,4 fue más potente en células Jurkat (como se muestra en la Figura 3), pero incluso pudo demostrarse también un efecto notable sobre las otras 27 líneas celulares. Los resultados de este estudio indican una correlación entre potencia y eficacia. Las líneas celulares más sensibles presentaron valores de inhibición máxima mayores cuando se trataron con HES que las células menos sensibles.

# REIVINDICACIONES

1. Un almidón hidroxialquilado (HAS) como compuesto terapéuticamente activo para uso en el tratamiento de una neoplasia hematológica, en donde dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho HAS, en donde la neoplasia hematológica se selecciona del grupo que consiste en leucemia y linfoma, en donde dicho grupo no comprende linfoma del SNC primario.
2. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tratamiento comprende por lo menos uno de reducir la tasa de crecimiento o proliferación de células neoplásicas hematológicas o prevenir la formación de metástasis.
3. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde dicho HAS se administra a un sujeto que padece dicha neoplasia hematológica como un primer compuesto, o bien antes o después de la administración de uno o más compuestos terapéuticamente eficaces secundarios a dicho sujeto, en donde uno o más de dichos compuestos secundarios se selecciona/n del grupo que consiste en agentes citostáticos, biológicos con actividad antineoplásica y hormonas con actividad antineoplásica.
4. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde uno o más de dichos compuestos secundarios se selecciona/n del grupo que consiste en agentes citostáticos, biológicos con actividad antineoplásica.
5. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde uno o más de dichos compuestos secundarios se selecciona/n del grupo que consiste en agentes citostáticos.
6. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde uno o más de dichos compuestos secundarios se selecciona/n del grupo de agentes biológicos con actividad antineoplásica.
7. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la neoplasia hematológica es leucemia.
8. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el almidón hidroxialquilado es almidón hidroxietilado.
9. Un almidón hidroxialquilado (HAS) para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tratamiento comprende detener el ciclo mitótico de la célula neoplásica hematológica.

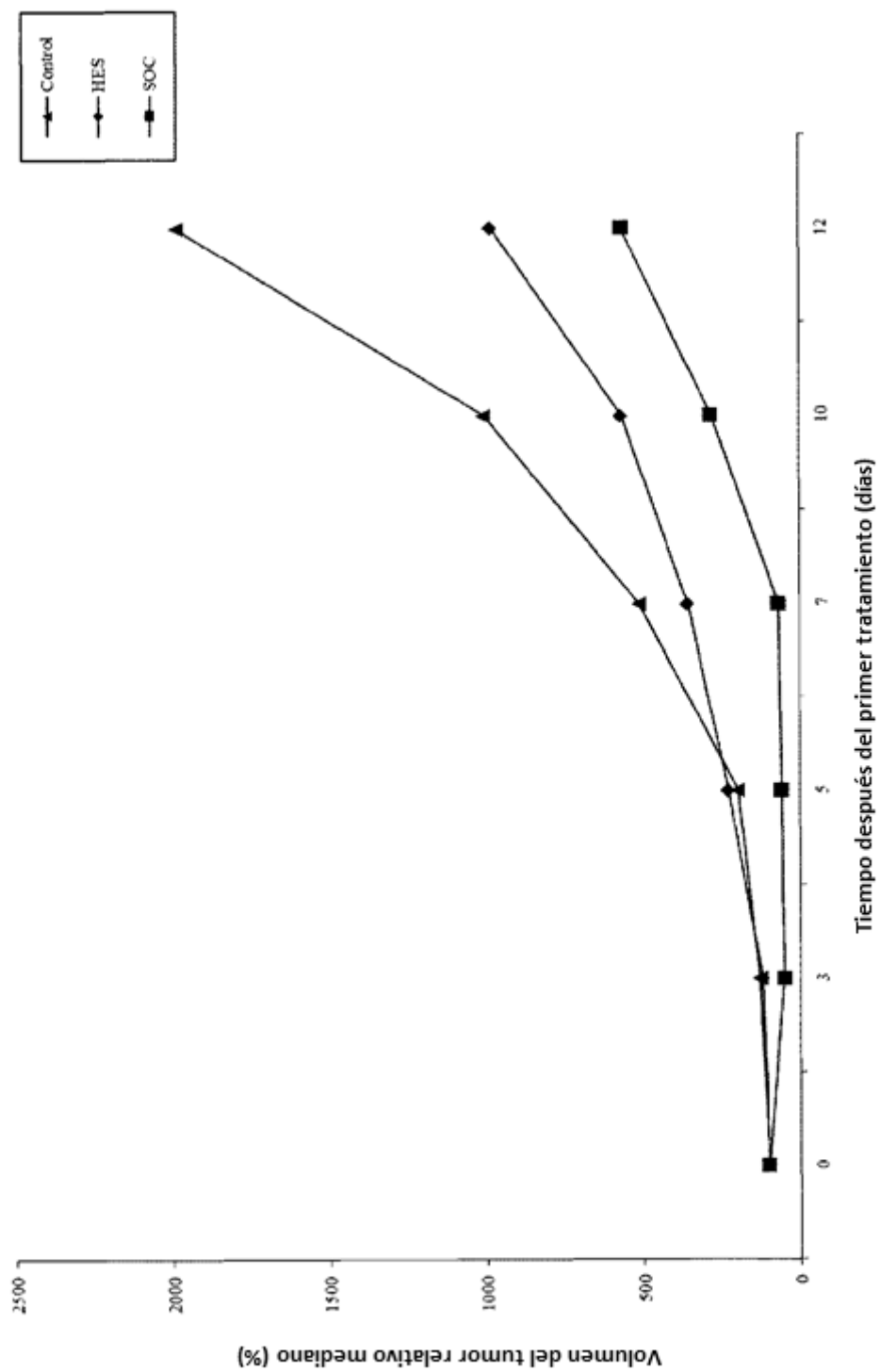


Figura 1

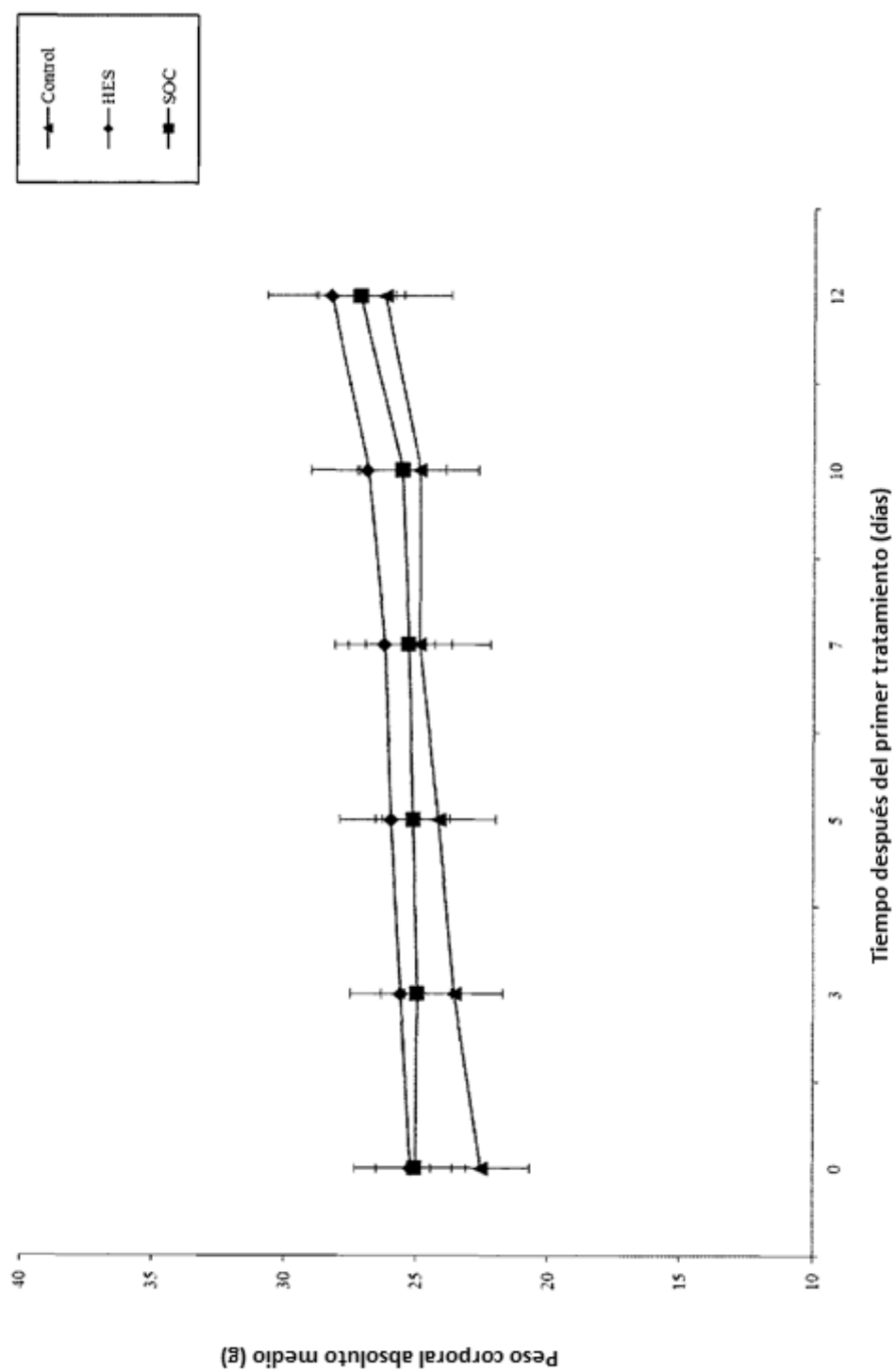


Figura 2

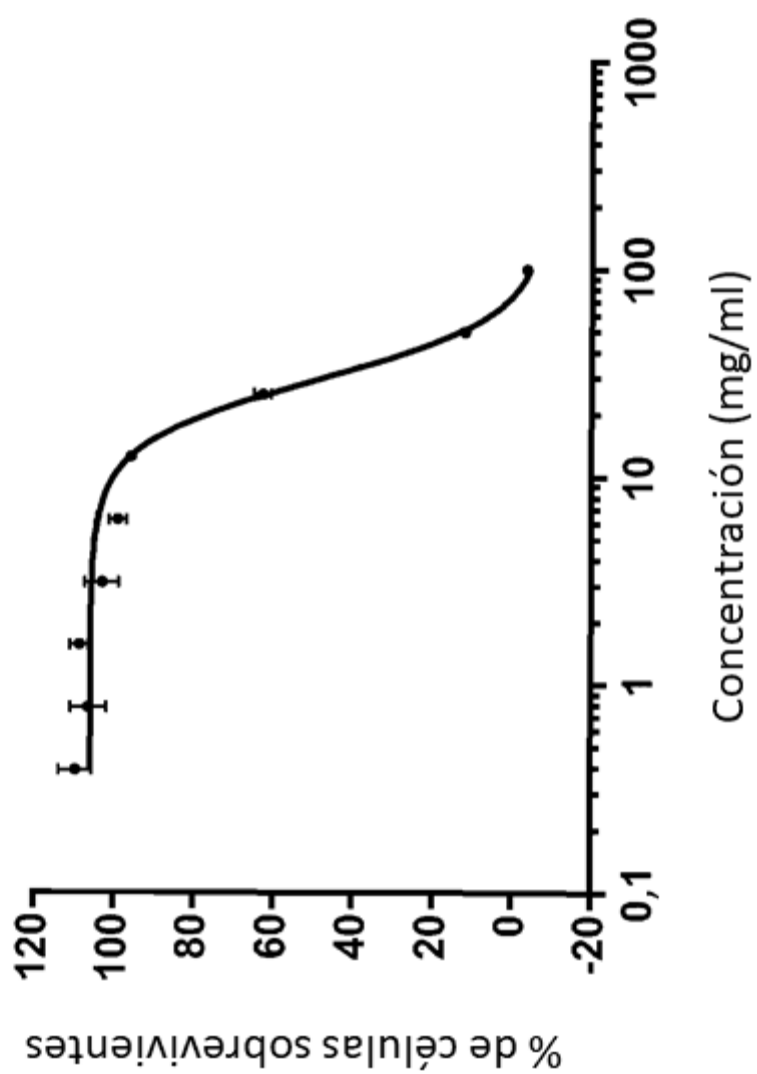


Figura 3

Figura 4

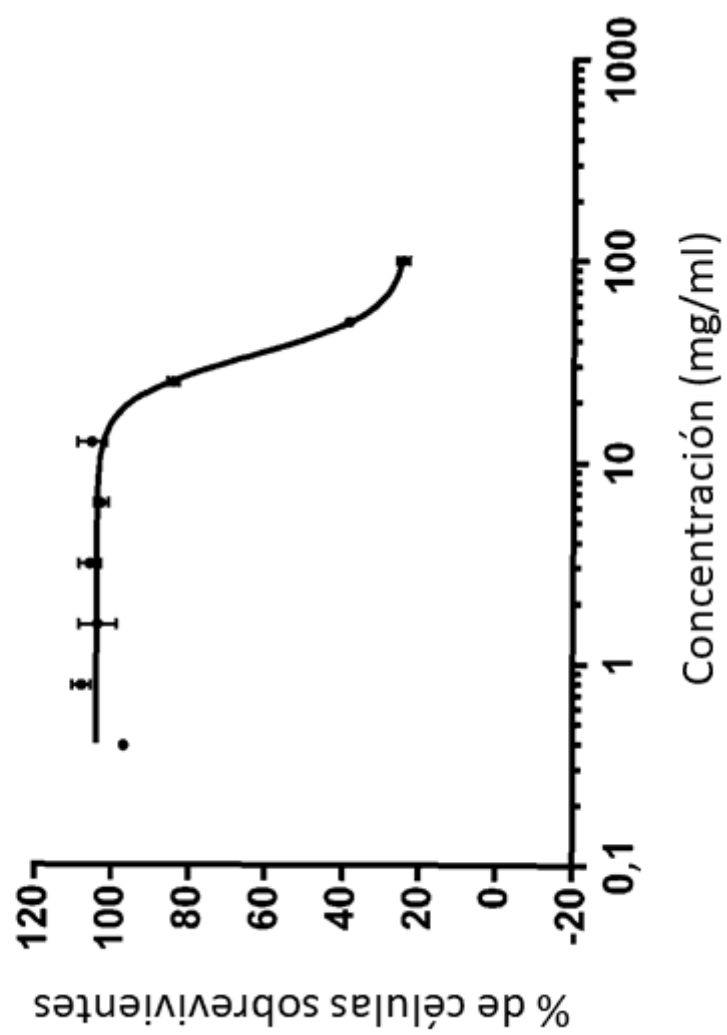
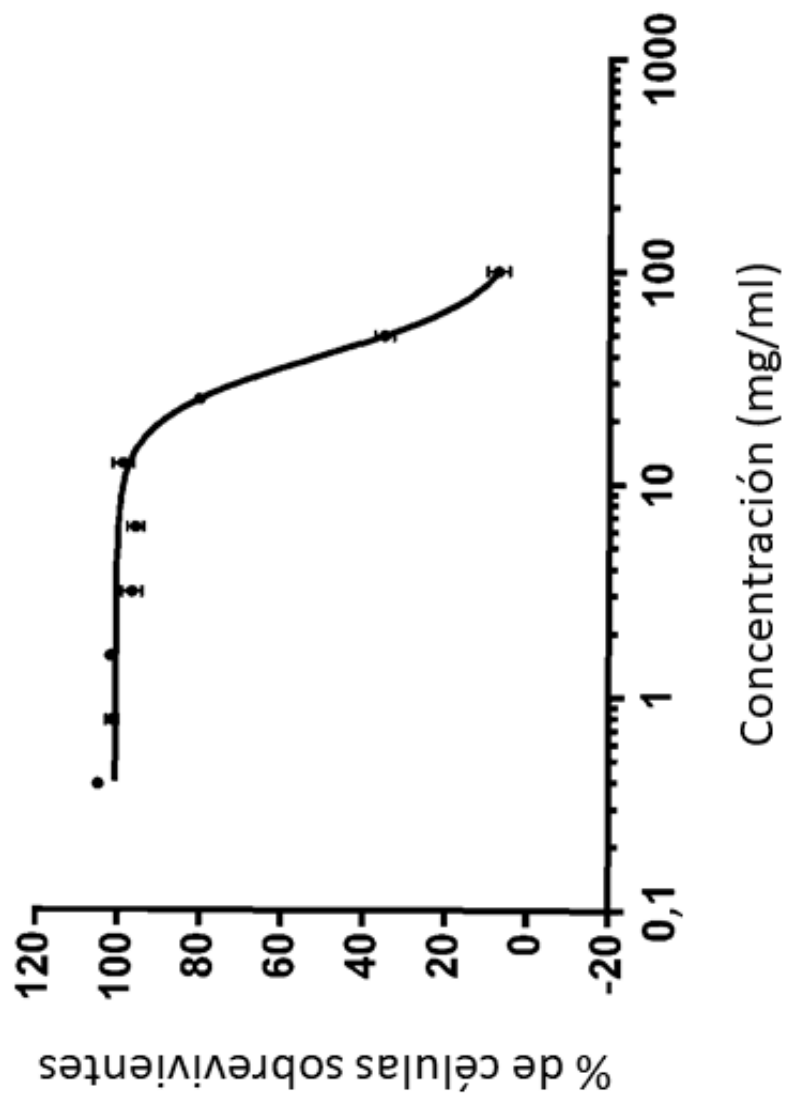




Figura 5



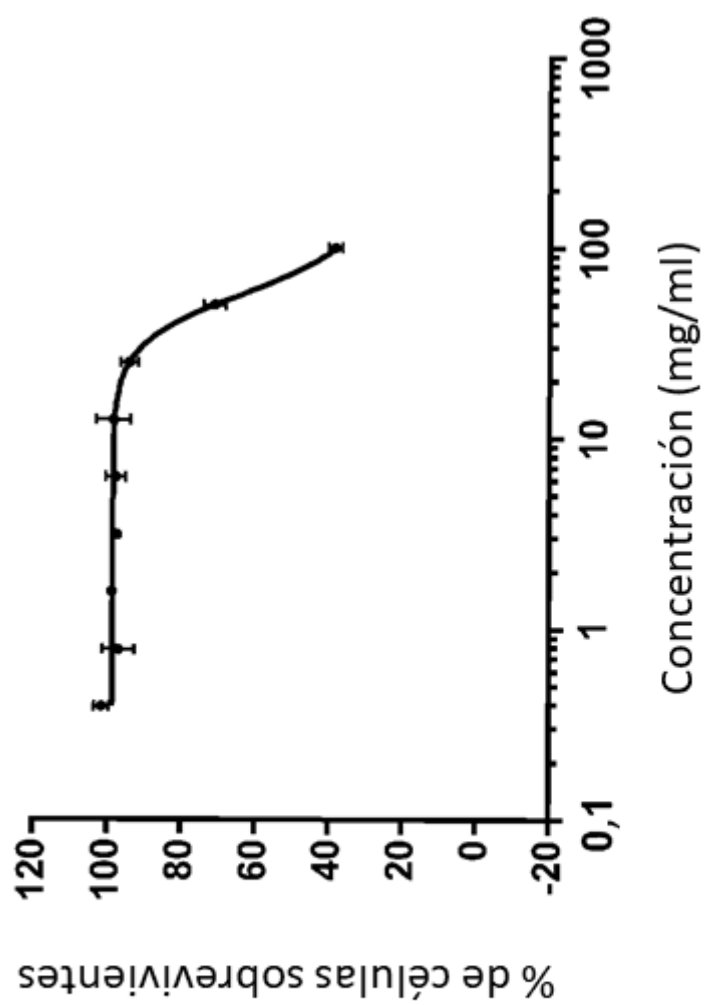


Figura 6