



## CIENCIAS BIOMÉDICAS

### Artículo original de investigación

# Desarrollo de la formulación farmacéutica que combina a los interferones *alfa-2b* y *gamma* para el tratamiento del cáncer de piel no melanoma

Iraldo Jesús Bello Rivero <sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0154-9137>

Yanelda de los Angeles García Vega <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5534-6090>

Héctor Santana Milian <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2149-0921>

Yaquelin Duncan Roberts <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5156-0364>

Sonia Collazo Caballero <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7354-4928>

Lorenzo Anasagasti Angulo <sup>3</sup> <https://orcid.org/0009-0007-062-9658>

Irene Rojas Rondón <sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1609-6804>

Yanisel Jiménez Barbam <sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5977-2369>

<sup>1</sup> Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba

<sup>2</sup> Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba

<sup>3</sup> Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba

<sup>4</sup> Instituto Cubano de Oftalmología. La Habana, Cuba

<sup>5</sup> Hospital Enrique Cabrera. La Habana, Cuba

\* Autor para la correspondencia: [iraldo.bello@cigb.edu.cu](mailto:iraldo.bello@cigb.edu.cu)

#### Editor

Lisset González Navarro  
Academia de Ciencias de Cuba.  
La Habana, Cuba

#### Traductor

Darwin A. Arduengo García  
Academia de Ciencias de Cuba.  
La Habana, Cuba

### RESUMEN

**Introducción:** Se necesita una formulación de interferones más potente y segura para el tratamiento del cáncer. Esto puede lograrse utilizando el sinergismo entre interferones. **Objetivo:** Identificar proporciones sinérgicas de concentraciones de los interferones  $\alpha$ -2b y  $\gamma$  así como la evaluación clínica de la combinación del interferon resultante. **Métodos:** En cultivos de células tumorales incubados con interferones se estudió el efecto antiproliferativo sinérgico por análisis de isoblogramas. Las evaluaciones fueron en modelos animales y en pacientes. Los estudios clínicos fueron aprobados por los comités de ética y los pacientes dieron su consentimiento informado para participar. Se incluyeron más de 200 pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de piel no melanoma. Los interferones se administraron peri- intralesionalmente, 3 veces/sem durante 3 sem. Las respuestas clínicas e histológicas se evaluaron 3 m después de finalizado el tratamiento, por criterios RECIST (Response evaluation criteria in solids tumors). **Resultados:** Los estudios antiproliferativos identificaron diferentes proporciones sinérgicas de los interferones  $\alpha$ -2b y  $\gamma$ . En animales el efecto antitumoral fue significativo. La evaluación farmacocinética confirmó similitud para ambos interferones y las variables fármacodinámicas fueron fuertemente estimuladas. En pacientes con cáncer de piel no-melanoma hubo respuestas completas más rápidas y en mayor número. En los carcinomas de piel avanzados se obtuvo un 47 % de respuestas completas y 40 % de respuesta parcial, mantenidas por más de 2 a. La aplicación en tumores perioculares logró efecto curativo y estético. La combinación de interferones  $\alpha$ -2b y  $\gamma$  fue aprobada en pacientes con carcinoma basocelular por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equi-

pos y Dispositivos Médicos de Cuba. Conclusiones: La combinación racional de interferón  $\alpha$ -2b y  $\gamma$  dio lugar a una nueva formulación de interferones que ofrece una alternativa para el tratamiento del cáncer con un perfil favorable de seguridad.

**Palabras clave:** carcinoma basocelular; interferón; farmacodinamia; pacientes

## Developing of pharmaceutical formulation that combines the interferons *alpha-2b* and *gamma* for the treatment of non-melanoma skin cancer

### ABSTRACT

**Introduction:** It is needed a more potent and safer formulation of interferons for cancer treatment. This can be achieved using the synergism between interferons. Objective: To identify the synergistic proportion of concentration of the interferons  $\alpha$ -2b and  $\gamma$  as well as the clinical evaluation of the resulting combination of interferons. **Methods:** It was studied the synergistic antiproliferative effect by isobologram analysis in tumor cell cultures incubated with interferons. The evaluations were in animal models and patients. They were approved the clinical studies by the ethics committees and the patients gave their informed consent to participate. They were included more than 200 patients with a histological diagnosis of non-melanoma skin cancer. They were administered interferons peri-intralesionalmente, 3 times a week for 3 weeks. They were evaluated clinical and histological responses 3 months after the end of treatment by RECIST (Response evaluation criteria in solids tumors). **Results:** Antiproliferative studies identified different synergistic proportions of interferons  $\alpha$ -2b and  $\gamma$ . In animals the antitumor effect was significant. The pharmacokinetic evaluation confirmed similarity for both interferons and the pharmacodynamic variables were strongly stimulated. In patients with non-melanoma skin cancer there were faster and greater complete responses. They were obtained 47% complete responses and 40% partial responses in advanced skin carcinomas, maintained for more than 2 years. The application in periocular tumors achieved a curative and aesthetic effect. It was approved the combination of interferons  $\alpha$ -2b and  $\gamma$  in patients with basal cell carcinoma by the Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos of Cuba (Center for state control of medicines, equipment and medical devices). Conclusions: The rational combination of interferon  $\alpha$ -2b and  $\gamma$  resulted in a new formulation of interferons that offers a promising alternative for the treatment of cancer with a very favorable safety profile.

**Keywords:** basal cell carcinoma; interferon; farmacodinamyc; patients

## INTRODUCCIÓN

Los interferones (IFN) se clasifican en 3 categorías principales, el IFN tipo I ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\omega$ ,  $\epsilon$ ,  $\tau$ ,  $\kappa$ ,  $\nu$ ); el tipo II ( $\gamma$ ) y el tipo III ( $\lambda$ 1,  $\lambda$ 2,  $\lambda$ 3).<sup>(1-4)</sup> Todos los subtipos de IFN del tipo I se unen y activan el receptor para IFN (RIFN), mientras los del tipo II y III se unen y activan a los RIFN de tipo II (IFNGR) y III, respectivamente.<sup>(4,5)</sup> La unión de los IFN a sus receptores promueve la activación de numerosos genes a través de diferentes caminos de señalización intracelular. Múltiples efectos biológicos se han descrito; algunos respaldados por criterios clínicos y otros basados en resultados experimentales obtenidos in vitro.<sup>(6,7)</sup>

Adicional a sus propiedades antivirales los IFN han mostrado otros efectos biológicos como la inhibición del crecimiento celular (antiproliferativo) acción antifibrótica, activación de macrófagos e inhibición de la angiogénesis; por lo cual son frecuentemente empleados en el tratamiento de algunas enfermedades virales y neoplásicas. Se han descrito, además, varios efectos sobre el sistema inmune donde se destaca su función inmunorreguladora.<sup>(8-11)</sup>

En la mitad de los años 70 se desarrolla la aplicación clínica de los IFN, sin embargo, a principio de los años 80 declina su uso debido a un aparente limitado efecto en el tratamiento

del cáncer. Después en los años 90 vuelve a aumentar este interés para el tratamiento del cáncer con los IFN debido, sobre todo, por su utilidad en el manejo de varias condiciones, como el melanoma maligno y el sarcoma de Kaposi. <sup>(12)</sup> Los IFN  $\alpha$ -2a y IFN  $\alpha$ -2b y sus variantes pegiladas han sido aprobados por varias agencias regulatorias para el tratamiento de varios tumores. <sup>(13,14)</sup>

El entusiasmo inicial por los IFN se produjo por considerarse la potencial cura del cáncer lo cual disminuyó en parte por un incorrecto abordaje de su papel en el sistema inmune, y por la aparición de nuevos agentes terapéuticos; en un inicio los agentes antiangiogénicos, los inhibidores de cinasas, y más recientemente por lo inhibidores de punto de control inmunológicos, mejor caracterizados biológicamente, y con más efectividad terapéutica en los pacientes con cáncer. <sup>(15)</sup>

La relativa inactividad del IFN en los ensayos clínicos (EC) podría explicarse en parte por su rápida eliminación sanguínea, con una vida media corta en los sujetos humanos. <sup>(16)</sup> El uso de dosis grandes de IFN para mantener niveles en sangre adecuados se vieron limitados por una toxicidad significativa. <sup>(17)</sup>

Los mejores resultados para el IFN- $\alpha$  fueron en tumores hematopoeíticos como leucemia de células peludas, y la leucemia mieloide crónica, en el melanoma y en los carcinomas de células renales. <sup>(18)</sup> El IFN- $\gamma$  no ha sido efectivo en el tratamiento del cáncer. <sup>(19)</sup> En nuestro país estos resultados fueron similares y se hacía necesario contar con una formulación más potente, pero a la vez clínicamente segura, donde no hubiera aumento de la toxicidad con el incremento de la eficacia o efectividad.

Los IFN tienen una relativa vida media corta en sangre. Por lo tanto, si se desea una mayor eficacia se hace necesario evaluar estrategias para aumentar su retención vascular, por mejoras de la farmacocinética (FC) o de su potencia biológica a expensas de una mejor farmacodinamia (FD). Sistemas novedosos para la liberación de compuestos inyectables se han desarrollado para logra optimizar la FC y FD de los péptidos y proteínas terapéuticas. Esto puede lograrse por modificaciones en la propia molécula (por ejemplo, pegilación).

Sin embargo, la pegilación produce una notable reducción de la actividad biológica del IFN, probablemente como consecuencia de una no óptima interacción con su receptor como consecuencia de efectos estéricos de la molécula pegilada. <sup>(20)</sup> También se han desarrollado otros métodos como los cambios en la formulación (formulaciones de liberación controlada, preparación de liposomas y otros). <sup>(21)</sup> Además de aumentar la potencia biológica de un medicamento por mejoras en su farmacocinética, se puede favorecer la actividad biológica utilizando compuestos que generen sinergismo cuando se combinan.

El IFN- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$  poseen un reconocido efecto antiproliferativo sinérgico y puede ser otra alternativa para favorecer

sus efectos terapéuticos antitumorales. <sup>(22,23)</sup> Takaoka y colaboradores demostraron en fibroblastos de embriones de ratones que la respuesta a IFN- $\gamma$  se aumenta sustancialmente por la presencia de forma autocrina por el IFN tipo I (IFN- $\alpha/\beta$ ). <sup>(24)</sup> Adicionalmente observaron que el reclutamiento cruzado y fosforilación de una de las subunidades del receptor (IFNAR1) ocurre de forma dependiente del IFN- $\gamma$ . También Bello y colaboradores evidenciaron que las subunidades de unión a los IFN- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  (IFNAR1 y IFNGR2, respectivamente) se asocian físicamente en presencia de ambos IFN. <sup>(25)</sup>

El trabajo se propuso como objetivos identificar proporciones sinérgicas de concentraciones de los IFN  $\alpha$ -2b y - $\gamma$  así como la evaluación clínica de la combinación del IFN resultante.

## MÉTODOS

### Cultivos celulares

Líneas celulares HEp-2 (ATCC: CCL-23) proveniente de un carcinoma de cérvix; GL-5 (glioma maligno), establecida en nuestro laboratorio por Perea y colaboradores. <sup>(26)</sup>

### Modelos animales

Para evaluar el efecto antiproliferativo del CIGB-128 se utilizó un modelo animal para cáncer (ratones desnudos con implante de células humanas, HEp-2). En este modelo se emplearon ratones Balbc nu/nu hembras, de entre <sup>(20-22)</sup> g, y con <sup>(8-10)</sup> sem de nacidos. Se inocularon 7 millones (M) de células HEp-2 por vía subcutánea en la región dorsal (200  $\mu$ L/ratón). Aproximadamente 10 d después de la inoculación de las células los ratones se aleatorizaron para recibir el tratamiento indicado (CIGB-128, cisplatino o placebo). Se administraron 70 000 unidades internacionales (UI) de IFN por vía intratumoral durante 5 d consecutivos por 3 sem. Otro modelo empleado fue con ratones desnudos con implante de células humanas provenientes de un astrocitoma grado IV, las U-87MG (ATCC-HTB-14). Los ratones después de ser inoculados y el tumor ser palpable en la zona inguinal, se les administró 250 000 UI de CIGB-128-A (intratumoral), o y 200 mg/kg de peso TMZ (intraperitoneal) durante 5 d consecutivos en la primera semana de tratamiento y 3 veces en la segunda semana de tratamiento. Los tumores fueron medidos antes de iniciar el tratamiento y después de iniciado este durante un mes.

### Estudios clínicos

Los estudios y los procedimientos se llevaron a cabo atendiendo a lo normado en los Requisitos de autorización y modificación de estudios clínicos de Agosto/2000 del CECMED y de acuerdo a los principios éticos de protección a los sujetos que participan en investigaciones biomédicas pro-

mulgados en la Guía de buena práctica clínica (2000) del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) Cuba; la International Council for Harmonisation of Technical Requirements (ICH E6), el Código de Nuremberg, en la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, Tokio 2004) y la Red Panamericana para la Armonización de la Regulación de las Drogas (Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization -PANDRH).<sup>(27-29)</sup>

Estos estudios fueron aprobados por la dirección de investigaciones clínicas del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), los comités de ética de las instituciones participantes y los sujetos dieron su consentimiento para participar de estos. Se aplicaron métodos estadísticos para el cálculo de cantidad de pacientes a incluir según los diseños de los estudios, así como para la evaluación de las variables definidas para los objetivos de estos estudios.

El estudio InCarbacel-II con Código IG/IAI-IGI/NB/9901 fue un ensayo clínico fase II aleatorizado, controlado y triple ciegas donde se compararon 3 grupos de tratamientos. Se incluyeron 60 pacientes con diagnóstico clínico e histológico de carcinoma baso celular (CBC), lesiones de un diámetro menor de 4 cm, de cualquier localización y tipo de piel. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a 3 grupos de tratamiento. Las lesiones con una mediana de 1,13 cm<sup>2</sup> de área fueron tratadas peri- e intralesionalmente con 1 mL de cada preparación conteniendo: 1,5 MUI de IFN  $\alpha$ -2b (grupo A); 0,25 MUI de IFN  $\gamma$  (grupo B) ó 1,75 MUI de CIGB-128 (grupo C); 3 veces por semanas, durante 3 semanas consecutivas.

En el estudio InCCNM-I con Código IG/IAI-IGI/NNM/0101 se realizó aplicación intralesional del CIGB-128 en el tratamiento de los epitelomas de la piel avanzados, recurrentes o sin respuesta a tratamientos previos. Este fue un estudio de tratamiento de uso controlado (estudio prospectivo abierto, en un solo centro y no controlado) con el objetivo primario de explorar la eficacia y seguridad del CIGB-128 en cáncer de piel no melanoma (CPNM) avanzado. Se incluyeron 16 pacientes mayores de 18 a, con diagnóstico clínico e histológico de CPNM, con lesiones de cualquier tamaño, subtipo clínico y localización.

Estudio clínico fase II InCarbacel-III (Código: IG/IAI-IGI/NB/0601) fue aleatorizado, controlado, a doble ciego y en un solo centro con el objetivo de determinar la dosis óptima de este tratamiento. Se evaluó la efectividad al tratamiento y las reacciones adversas que se presentaron en 5 grupos de dosis diferentes: grupo A: 0,875 MUI, grupo B: 1,75 MUI, grupo C: 3,5 MUI, grupo D: 7,0 MUI, y grupo E: 10,5 MUI. Se incluyeron y trataron 75 pacientes, con diagnóstico clínico-histológico positivo de CBC, de cualquier subtipo clínico, localización y fototipo de piel; lesión no recidivante y virgen de tratamiento, entre (1,0-5,0) cm<sup>2</sup> de diámetro. Los pacientes fueron evalua-

dos clínicamente durante 15 sem, de forma semanal hasta la semana 6 y luego en las semanas 9, 12 y 15.

El estudio SOFIA Código: IG/IAG/FD/1101). fue un ensayo clínico fase I, aleatorizado, cruzado (doble período), a doble ciegas en voluntarios sanos. De cada formulación (HeberPAG ó CIGB-128-A) se administró una dosis única de (24,5 x 106) UI mediante inyección intramuscular. El estudio tuvo una duración total de 192 h (8 d) en cada período de tratamiento. Los sujetos permanecieron hospitalizados las primeras 48 h, el resto de las tomas se hicieron ambulatorias.

En el estudio InCarbacel-IV (IG/IAI-IGI/NB/1201) ensayo clínico multicéntrico fase IV abierto, no aleatorizado y con un grupo de tratamiento se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico e histológico de CBC, edad mayor de 18 a, lesión de cualquier tamaño, subtipo clínico, localización y fototipo de piel, lesión recidivante o no, con o sin tratamientos específicos previos. El tratamiento se realizó de manera ambulatoria en las consultas externas. Terminadas las aplicaciones del producto el paciente se siguió por 13 sem para realizar la evaluación final del tratamiento en la semana 16.

El estudio SCIENCE (Código IG/IAG/CP/1202) fue abierto, no aleatorizado, con un solo grupo de tratamiento, y multicéntrico. Los pacientes fueron tratados con CIGB-128-A, durante 5 sem y evaluados a las 16 sem; en caso de respuesta parcial en la quinta semana de tratamiento, se continuó el mismo hasta la semana 8 pero con una frecuencia semanal. Se incluyeron pacientes de edad mayor o igual a 18 a con lesiones de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) mayores de 1 cm, vírgenes de tratamiento en los cuales no esté recomendado el tratamiento quirúrgico; o lesiones con exéresis incompleta con tratamiento quirúrgico previo o lesiones recidivantes.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Combinaciones de IFN más efectivas con acción antiproliferativa sobre los cultivos primarios y líneas celulares

En los estudios de isoblogramas del efecto antiproliferativo de las combinaciones de IFN en cultivos primarios de fibroblastos (CPF), provenientes de biopsias de queloides en adultos, (kel 5a y kel 17a) se definió que la combinación óptima para la inhibición del crecimiento debe estar compuesta por 100 UI/mL (10 ng/mL) de IFN- $\gamma$  y 100 UI/mL (0,5 ng/mL) de IFN  $\alpha$ -2b. Con esa combinación se alcanzó reducir el crecimiento celular in vitro en un 21 % (Kel 5a) y en un 43 % (kel 17a).<sup>(30)</sup> El análisis del isoblograma de los CPF de CBC III mostró que la combinación de 100 UI/mL (10 ng/mL) de IFN- $\gamma$  con 100 UI/mL (0,5 ng/mL) de IFN- $\alpha$ -2b fue la más eficaz para reducir el crecimiento celular in vitro del CBC III en un 47 %.

La combinación óptima para inhibir el crecimiento de las células del GL-5 fue de 50 UI/mL (3 ng/mL) de IFN- $\gamma$  con 600 UI/mL de IFN  $\alpha$ -2b (5 ng/mL). Con esa combinación se logró reducir el crecimiento celular in vitro en un 55 %; mientras que para las células HEp-2 se encontró como combinación óptima 5 UI/mL (0,5 ng/mL) de IFN- $\gamma$  con 75 UI/mL (0,375 ng/mL) de IFN  $\alpha$ -2b. Con esa composición se llegó a reducir el crecimiento celular in vitro en un 76 %.

### Definición de las combinaciones óptimas de IFN $\alpha$ -2b e IFN- $\gamma$

Teniendo en cuenta los resultados in vitro de inhibición de la proliferación de los tejidos estudiados y el análisis de los isobogramas se definieron 3 combinaciones óptimas de IFN  $\alpha$ -2b e IFN- $\gamma$ . En este proceso de análisis se estableció la relación en unidades entre los productos evaluados en cada tipo celular y se agruparon por la similitud de los resultados. La relación definida se extrapoló a las cantidades que se emplean en los tratamientos clínicos (con índice de toxicidad bajo o ninguno) para definir una mezcla de estos productos que en el orden práctico también sea posible administrar a los pacientes.

Una combinación propone emplear 1,4 MUI de IFN- $\gamma$  y 1,7 MUI de IFN  $\alpha$ -2b por vial. Para esto se tuvieron en cuenta los resultados obtenidos de la inhibición del crecimiento de los CPF de queloides (Kel 5 a, Kel 17 a) y de un CBC (CBC III) (relaciones 1:1 en todos los casos). La otra combinación definida consistió en mezclar 0,5 MUI de IFN- $\gamma$  y 10 MUI de IFN  $\alpha$ -2b por vial. Para lograr esta definición se emplearon los resultados del estudio de la inhibición del crecimiento de las células del glioblastoma GL-5 (relación 1:12) y con la línea celular HEp-2 (relación 1:15). En estas 2 combinaciones la relación entre los IFN es 1 (IFN  $\alpha$ -2b) a 1,2 (IFN- $\gamma$ ) y 1 (IFN  $\alpha$ -2b) a 20 (IFN- $\gamma$ ), respectivamente.

Se decidió entonces establecer una tercera proporción intermedia entre estas 2 relaciones. Para tal efecto se valoró la existencia de formulaciones ya existentes de IFN- $\gamma$  (Heberon

gamma R; 0,5 MUI/vial) e IFN  $\alpha$ -2b (Heberon *alfa* R:3 MUI/vial) y establecer una mezcla de estas 2 cantidades como tercera combinación. En este caso la relación que se logra es de 1 (IFN- $\gamma$ ) a 6 (IFN  $\alpha$ -2b) y fue la que se evaluó en los modelos animales y ensayos clínicos. Para estos estudios la formulación se codificó como CIGB-128.

### Evaluación del CIGB-128 en modelos animales

En el modelo con la línea HEp-2 el tratamiento con CIGB-128 por vía intratumoral retardó significativamente el crecimiento del tumor (tabla 1).

### Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas CIGB-128-A

La caracterización farmacocinética y farmacodinámica del CIGB-128-A se realizó como parte del estudio SOFIA de comparabilidad de esta formulación con el CIGB-128. Se incluyeron 13 sujetos aparentemente sanos de una población de 19 jóvenes que asistieron al chequeo médico preselección. En total 10 sujetos recibieron la formulación CIGB-128 y 9 sujetos la formulación CIGB-128-A. Los grupos de tratamiento y los sujetos que completaron o no el estudio fueron comparables en cuanto a las características demográficas y antropométricas, así como en cuanto a todas las mediciones de base, clínicas y de laboratorio previo a la administración de la mezcla de interferones. El rango de edad osciló entre 23 a y 39 a; el peso entre 52 Kg y 98 Kg; la talla entre 161 cm y 175 cm; el IMC entre 19,6 Kg/m<sup>2</sup> y 32,0 Kg/m<sup>2</sup> y la superficie corporal entre 1,54 m<sup>2</sup> y 2,13 m<sup>2</sup>; predominaron los sujetos de piel blanca.

### Farmacocinética CIGB-128-A

Los resultados de la cinética de IFN  $\alpha$ -2b e IFN- $\gamma$  en suero por ensayo inmunoenzimático demostraron la comparabilidad de ambas formulaciones según los parámetros farmacocinéticos calculados. Los valores promedios de los parámetros para IFN  $\alpha$ -2b e IFN- $\gamma$  se muestran en la tabla 2.

**Tabla 1.** Datos de volumen tumoral y supervivencia (SV) de los ratones desnudos inoculados con la línea celular Hep-2 y tratados con CIGB-128

Variable		CIGB-128 (N = 5)	Cisplatino (N = 2)	Placebo (N = 3)
Volumen del tumor (mm <sup>3</sup> )	Promedio $\pm$ DE	30,6 $\pm$ 41,8	63,7 $\pm$ 0	366,6 $\pm$ 61,7
	min; max	(0;78)	(0; 127)	(300; 421)
SV tiempo (d)	Mediana $\pm$ DE	24 $\pm$ 1	23 $\pm$ 0	14 $\pm$ 2
	IC 95 %	(22;26)	23	(9;19)

## Farmacodinamia del CIGB-128-A

Los valores promedios obtenidos con cada parámetro para las variables neopterinina y  $\beta$ 2M se muestran en la tabla 3. Las formulaciones CIGB-128-A y CIGB-128 fueron

muy similares para todas las mediciones farmacodinámicas (neopterinina,  $\beta$ -2M, 2-5OAS1) sugiriendo su equivalencia terapéutica. La fuerte inducción de neopterinina (variable principal del estudio) y los niveles sostenidos de la 2-5 OAS1 en suero

**Tabla 2.** Análisis descriptivo de los parámetros farmacocinéticos

Parámetros CIGB-128		IFN $\alpha$ -2b		IFN- $\gamma$	
		CIGB-128-A	CIGB-128	CIGB-128-A	CIGB-128
N		6	6	4	4
T <sub>máx</sub> (horas)	Media $\pm$ DS	10 $\pm$ 2	11 $\pm$ 3	7 $\pm$ 2	7 $\pm$ 3
	Mediana $\pm$ RQ	10 $\pm$ 3	10 $\pm$ 5	8 $\pm$ 3	7 $\pm$ 6
	(mínimo; máximo)	(8; 14)	(8; 16)	(4; 8)	(3; 10)
C <sub>má</sub> (pg/mL)	Media $\pm$ DS	137 $\pm$ 35,2	113 $\pm$ 17,0	218 $\pm$ 34,1	265 $\pm$ 55,9
	Mediana $\pm$ RQ	136 $\pm$ 48,2	107 $\pm$ 34,4	204 $\pm$ 55,4	267 $\pm$ 108
	(mínimo; máximo)	(93,3; 197)	(96,2; 135)	(196; 269)	(197; 331)
AUC <sub>48</sub> (pg*h/mL)	Media $\pm$ DS	2131 $\pm$ 558	1769 $\pm$ 303	3507 $\pm$ 380	3865 $\pm$ 351
	Mediana $\pm$ RQ	2043 $\pm$ 985	1787 $\pm$ 620	3463 $\pm$ 728	3910 $\pm$ 668
	(mínimo; máximo)	(1391; 2950)	(1383; 2147)	(3123; 3980)	(3435; 4207)
K <sub>e</sub> (h <sup>-1</sup> )	Media $\pm$ DS	0,114 $\pm$ 0,024	0,127 $\pm$ 0,053	0,071 $\pm$ 0,010	0,118 $\pm$ 0,026
	Mediana $\pm$ RQ	0,114 $\pm$ 0,039	0,123 $\pm$ 0,089	0,073 $\pm$ 0,019	0,124 $\pm$ 0,048
	(mínimo; máximo)	(0,076; 0,148)	(0,060; 0,199)	(0,057; 0,081)	(0,081; 0,142)
T <sub>1/2</sub> (horas)	Media $\pm$ DS	6,3 $\pm$ 1,5	6,4 $\pm$ 3,0	9,9 $\pm$ 1,6	6,1 $\pm$ 1,7
	Mediana $\pm$ RQ	6,1 $\pm$ 2,2	5,9 $\pm$ 4,5	9,5 $\pm$ 2,9	5,6 $\pm$ 2,9
	(mínimo; máximo)	(4,7; 9,1)	(3,5; 11,6)	(8,6; 12,1)	(4,9; 8,6)
AUC <sub>inf</sub> (pg*h/mL)	Media $\pm$ DS	2175 $\pm$ 555	1834 $\pm$ 378	3732 $\pm$ 353	4017 $\pm$ 461
	Mediana $\pm$ RQ	2113 $\pm$ 1006	1798 $\pm$ 717	3692 $\pm$ 670	3931 $\pm$ 872
	(mínimo; máximo)	(1442; 2980)	(1408; 2411)	(3348; 4195)	(3585; 4620)
VD/F (L/m <sup>2</sup> )	Media $\pm$ DS	307 $\pm$ 99	343 $\pm$ 110	704 $\pm$ 127	373 $\pm$ 57
	Mediana $\pm$ RQ	296 $\pm$ 178	326 $\pm$ 196	673 $\pm$ 228	349 $\pm$ 93
	(mínimo; máximo)	(205; 469)	(226; 524)	(587; 884)	(336; 458)
CL/F (L/h*m <sup>2</sup> )	Media $\pm$ DS	34,3 $\pm$ 11,0	40,1 $\pm$ 11,1	49,0 $\pm$ 1,7	43,0 $\pm$ 4,7
	Mediana $\pm$ RQ	32,2 $\pm$ 22,3	43,0 $\pm$ 22,4	49,1 $\pm$ 3,1	43,5 $\pm$ 9,0
	(mínimo; máximo)	(23,2; 48,4)	(24,5; 51,7)	(47,4; 50,6)	(37,1; 47,7)
MRT <sub>48</sub> (horas)	Media $\pm$ DS	14,7 $\pm$ 2,8	15,1 $\pm$ 3,8	15,2 $\pm$ 1,0	13,8 $\pm$ 2,6
	Mediana $\pm$ RQ	14,5 $\pm$ 5,0	14,4 $\pm$ 7,4	15,2 $\pm$ 1,9	14,6 $\pm$ 4,6
	(mínimo; máximo)	(11,6; 19,3)	(11,1; 20,5)	(14,1; 16,4)	(10,0; 16,0)
MRT <sub>inf</sub> (horas)	Media $\pm$ DS	15,6 $\pm$ 3,5	16,4 $\pm$ 5,4	17,9 $\pm$ 1,9	15,0 $\pm$ 3,4
	Mediana $\pm$ RQ	14,8 $\pm$ 5,2	14,8 $\pm$ 9,2	17,6 $\pm$ 3,6	16,2 $\pm$ 6,0
	(mínimo; máximo)	(11,7; 21,8)	(11,4; 25,3)	(16,3; 20,3)	(10,1; 17,5)
CAV <sub>48</sub> (h <sup>-1</sup> )	Media $\pm$ DS	0,065 $\pm$ 0,009	0,065 $\pm$ 0,012	0,062 $\pm$ 0,010	0,069 $\pm$ 0,014
	Mediana $\pm$ RQ	0,064 $\pm$ 0,014	0,071 $\pm$ 0,024	0,063 $\pm$ 0,019	0,064 $\pm$ 0,025
	(mínimo; máximo)	(0,056; 0,081)	(0,047; 0,077)	(0,051; 0,074)	(0,057; 0,089)
CAV <sub>inf</sub> (h <sup>-1</sup> )	Media $\pm$ DS	0,063 $\pm$ 0,010	0,064 $\pm$ 0,014	0,059 $\pm$ 0,010	0,066 $\pm$ 0,015
	Mediana $\pm$ RQ	0,063 $\pm$ 0,015	0,070 $\pm$ 0,026	0,058 $\pm$ 0,019	0,061 $\pm$ 0,025
	(mínimo; máximo)	(0,053; 0,081)	(0,042; 0,076)	(0,048; 0,071)	(0,055; 0,088)

**Tabla 3.** Parámetros farmacodinámicos de CIGB-128 y CIGB-128-A en el estudio SOFIA en voluntarios sanos

Parámetros	Neopterina		$\beta$ 2-microglobulina	
	CIGB-128	CIGB-128-A	CIGB-128	CIGB-128-A
T(Rmax) (hs)	40 $\pm$ 12	44 $\pm$ 10	32 $\pm$ 12	36 $\pm$ 13
Rmax*	12,7 $\pm$ 3,9	12,7 $\pm$ 5,2	2,0 $\pm$ 0,3	21 $\pm$ 0,3
AUEC192**	854 $\pm$ 262	863 $\pm$ 286	171 $\pm$ 35	189 $\pm$ 45
$\Lambda$ efecto (h-1)	0,026 $\pm$ 0,006	0,028 $\pm$ 0,010	0,019 $\pm$ 0,004	0,019 $\pm$ 0,07
T1/2 efecto (hs)	27,5 $\pm$ 5,7	27,0 $\pm$ 8,1	38,7 $\pm$ 9,9	42,5 $\pm$ 19,1
AUEC inf**	880 $\pm$ 227	887 $\pm$ 280	187 $\pm$ 34	209 $\pm$ 66
MET 192(hs)	60,8 $\pm$ 3,6	62,8 $\pm$ 2,8	69,4 $\pm$ 5,3	72,7 $\pm$ 7,4
MET inf (hs)	65,3 $\pm$ 6,0	68,1 $\pm$ 5,8	84,4 $\pm$ 13,8	87,6 $\pm$ 22,0
RAV 192 (h-1)	0,015 $\pm$ 0,2	0,014 $\pm$ 0,002	0,012 $\pm$ 0,002	0,012 $\pm$ 0,002
RAV inf (h-1)	0,015 $\pm$ 0,02	0,014 $\pm$ 0,02	0,011 $\pm$ 0,001	0,011 $\pm$ 0,003

\* Neopterina (ng/mL),  $\beta$ 2M ( $\mu$ g/mL) \*\* Neopterina (ng\*h/mL),  $\beta$ 2M ( $\mu$ g\*h/mL)

figuraron como resultados significativos a tener en cuenta en futuros diseños y usos terapéuticos.

### Resúmenes de los estudios clínicos realizados en Cuba con la combinación de los IFN CIGB-128/ HeberPAG

#### Estudio InCarbacel-II. Aplicación intralesional de IFN $\alpha$ -2b e IFN $\gamma$ en el CBC

La eficacia clínica se determinó en la semana 12; se observó un 90 %, 57,9 % y 95 % de respuesta objetiva (RO) con IFN  $\alpha$ -2b, IFN  $\gamma$  y CIGB-128, respectivamente; desaparición total igual a (respuesta completa: RC), más disminución mayor que 30 % del tamaño inicial (respuesta parcial: RP). El 9,5 % de las lesiones (grupo IFN  $\alpha$ -2b); el 35,3 % (grupo IFN  $\gamma$ ) y el 5,3 % (CIGB-128) fueron evaluadas como enfermedad estable (reducción menor que 30 % del tamaño de la lesión). Las RC del grupo C (CIGB-128) se observaron aproximadamente un mes antes que en el resto de los grupos (figura 1).

Respecto a la producción o intensidad de los eventos adversos (EA) presentados no se detectaron diferencias significativas entre los grupos de tratamientos. En general fueron leves o moderados y bien tolerados. Los más frecuentes fueron: fiebres (43,2 %), mialgias (22,7 %), y esca-

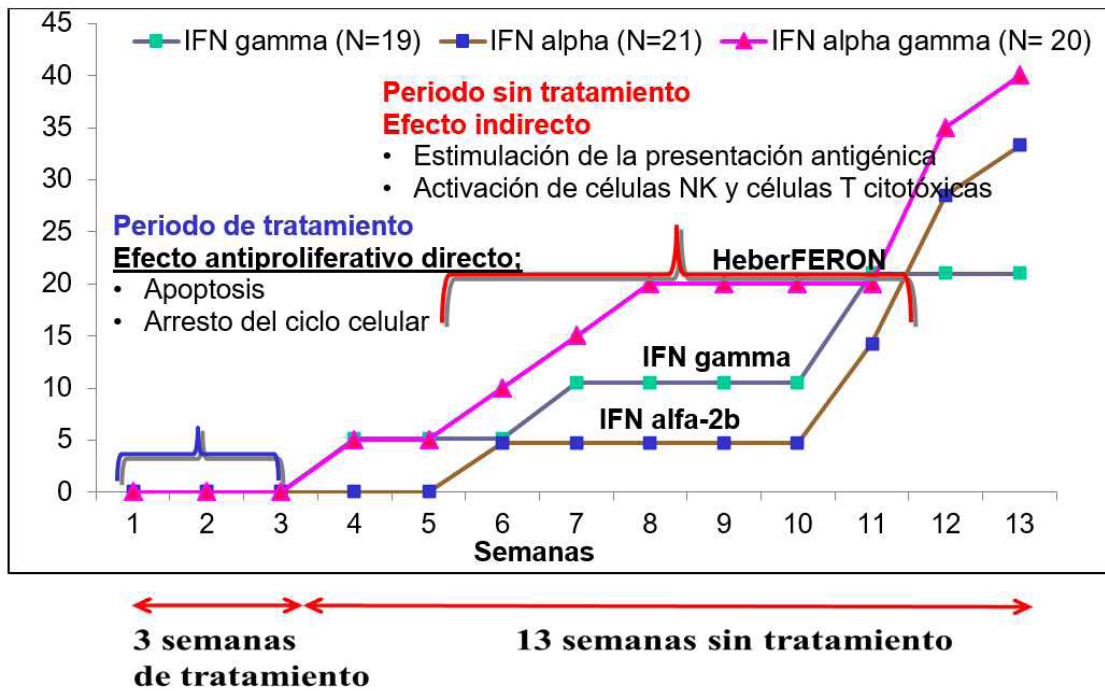
lofríos (18,2 %) con un mayor porcentaje de aparición en el grupo con IFN  $\gamma$ . El tratamiento con la mezcla fue efectivo y seguro obteniéndose mayor cantidad de respuestas completas en un período de tiempo menor (aproximadamente un mes antes) que cuando se utiliza el tratamiento con IFN  $\alpha$ -2b. Este nuevo tratamiento pudiera disminuir el tiempo de tratamiento y el número de aplicaciones (inyecciones) con respecto al uso de IFN  $\alpha$ -2b.

En el seguimiento al año de finalizado el tratamiento no se observó ninguna recidiva ni se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el desarrollo o intensidad de los EA.

#### Estudio InCCNM

Los pacientes tratados obtuvieron un 47 % de RC (figura 2), 40 % de RP, 13 % tuvieron respuesta estable y no se detectó ninguna progresión durante el tratamiento.

El tiempo medio de duración de la respuesta fue de 18 m (28 m para las RC y 34 m para las RP). Ningún caso desarrolló queloides, los resultados estéticos fueron excelentes. Los EA fueron leves y reversibles. Podemos concluir que el estudio demostró la efectividad y seguridad del CIGB-128 en el tratamiento de esta enfermedad.



**Fig.1.** Dinámica de la aparición de RC en pacientes con CBC tratados con CIGB-128 en el estudio InCarbacel-II. Evidencias de mecanismos de acción antiproliferativos directos e indirectos

**Estudio InCarbacel III. Estudio de dosis del HeberPAG perilesional en el CBC**

El 65,3 % de los individuos presentó una sola lesión, seguido por la presencia de 2 lesiones en 18 pacientes (24,0 %). La evolución de la lesión, previa al tratamiento, osciló desde 6 m hasta 144 m, con una mediana de 24 m. La mayoría de los pacientes se encontraban en el estadio I de la enfermedad. En cuanto a la localización de la lesión, hubo predominio de la zona de la cara (57,3 %), seguido del tronco con un 21,3 %. La forma clínica nodular (69,3 %) fue la más representada. El subtipo histológico más frecuente fue el nodular con un 80,0 %.

A las 15 sem se obtuvo RC en más del 50 % de los pacientes de los 3 grupos con dosis más altas. La probabilidad de RO en más del 75 % de los casos fue alta con las dosis mayores. Sólo se observó progresión en un paciente (1,3 %).

Los porcentajes de RC más altos se observaron en los grupos D y E, con un 60 % y 64 % respectivamente. Las RO fueron del 93 % y 85 % para los grupos D y E, respectivamente. El tiempo hasta la RO se obtuvo más rápidamente en los grupos mencionados anteriormente, con una mediana de (6 y 4) sem en cada uno. Con respecto a la evaluación histológica se obtuvo un 83,3 % de éxito en el grupo de mayor dosis.



**Fig. 2.** Estudio InCCNM-I. Foto representativa de paciente portador de CEP con RC. Se evitó eliminación del pabellón auricular que era la indicación terapéutica Anasagasti et al. BMC Cancer. Premio Anual Salud 2010.



Se observó que el 93,0 % de los EA detectados fue de intensidad leve, 6,5 % moderada y únicamente el 0,5 % grave. El 91,5 % de los eventos logró una recuperación total y se estableció una relación de causalidad como de muy probable para el 97,1 % de estos. No hubo diferencias significativas entre los grupos de dosis con respecto al comportamiento de los eventos adversos. Hasta el primer año de seguimiento no se detectaron recidivas. Se concluyó que el producto es seguro y que las dosis superiores son las más efectivas.

### Estudio InCarbacel-IV

Estudio fase IV de extensión nacional del uso del HeberPAG en pacientes con carcinoma baso celulares para evaluar efectividad y seguridad a nivel poblacional. En el estudio hubo una efectividad del 66,7 % RO, con un 51,9 % RC y un 14,8 % RP. La mediana de tiempo hasta alcanzar la RO fue de 8 sem. Se observó buena calidad de la cicatrización en el 77,8 % de los pacientes. El 82,0 % de los EA fue de intensidad leve. El estudio demostró la seguridad del HeberPAG en la práctica médica. En la figura 3 se observa la evolución de la respuesta a largo plazo.

### Resumen estudio clínico

El Estudio SCIENCE demostró la seguridad del CIGB-128-A en la población de pacientes tratados. El 97,9 % de los EA fue de intensidad leve, predominando los correspondientes al síndrome pseudogripal. Se observó una RO del 88,9 %; con una RC de 55,3 %. Un paciente mostró enfermedad estable. El tiempo hasta la RC y RO fue de 15 sem.

### Registro de la formulación CIGB-128A

El programa de desarrollo clínico del CIGB-128-A contempló estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia con evaluaciones de FC y FD, estudios de eficacia y seguridad, para los que se siguieron guías internacionales sobre aspectos de estudios de comparabilidad y bioequivalencia. <sup>(32,33)</sup> La formulación HeberPAG compuesta por el IFN  $\alpha$ -2b y el IFN- $\gamma$  producidos en el CIGB fue la empleada para el desarrollo clínico del HeberFERON, nombre comercial para la formulación CIGB-128-A.

Para el registro del HeberPAG en el año 2008 se realizaron 2 estudios clínicos en pacientes con CPNM. El estudio InCarbacel-II mostró datos de superioridad de la combinación de los 2 IFN (IFN  $\alpha$ -2b y el IFN- $\gamma$ : CIGB-128) sobre la administración de cada uno por separado, y confirmó la seguridad de los IFN. Con la combinación de los IFN se lograron más números de respuestas en menor tiempo que los IFN por separado y hubo evidencia de mayor número de respuestas completas y menor intensidad de los EA, cuando se combinan ambos IFN.

En el estudio InCCNM-I los pacientes con CBC y CEP avanzados, recurrentes y resistentes a tratamientos previos y edad promedio de 64 a, obtuvieron RC (48 %) y parciales (40 %) y respuesta estética favorable, con duración de más de 38 m. Estos datos indican que el HeberPAG se asocia con beneficio clínico relevante. Sobre la base de los resultados de superioridad de la combinación de los IFN con respecto a su aplicación por separado y la obtención de un beneficio clínico relevante en pacientes con CBC y CEP avanzados, se obtiene el registro de esta combinación con el nombre de HeberPAG, en el 2008.



**Fig. 3.** Resultados de pacientes con CBC tratados con HeberPAG en el estudio InCarbacel-IV. Seguimiento de lesiones perioculares de alto riesgo

Para el registro del HeberFERON por comparabilidad con el HerberPAG se realizaron los estudios de FC y FD comparada en voluntarios sanos, en primates no-humanos, una comparabilidad fisicoquímica y un estudio fase I en pacientes con CBC palpebral. Se realizó el estudio SOFIA de comparabilidad de FC/FD entre el HeberPAG y el CIGB-128-A. El HeberPAG contiene la misma mezcla de IFN que el CIGB-128-A y en las mismas concentraciones y solo se diferencian en los excipientes. En este estudio se tuvieron los primeros datos de FC/FD de CIGB-128-A. <sup>(34)</sup>

El primer estudio clínico realizado con la formulación CIGB-128-A/HeberFERON fue en CBC palpebrales. Fue el estudio SCIENCE (Código: IG/IAG/CP/1202), de seguridad, multicéntrico, con administración perilesionalmente, en carcinomas de piel palpebrales con riesgo quirúrgico e implicaciones estéticas. Los pacientes fueron tratados con dosis de 3,5 MUI/mL, en régimen ambulatorio, durante 5 sem y evaluados a las 16 sem. En caso de RP en la quinta semana de tratamiento se continuó este hasta la octava semana, pero con una frecuencia semanal. Las lesiones de los pacientes fueron fotografiadas y se realizaron mediciones de laboratorio.

En los sujetos que participaron en el estudio el rango de edad osciló entre (30 y 90) años. La mayor frecuencia de pacientes con CBC palpebral se identificó entre los (60 y 79) años (60,0 %). Predominó el género masculino (60,0 %), los sujetos de piel blanca (90,0 %) y de fototipo de piel tipo I (80,0 %). Los resultados mostraron un 55,6 % de los pacientes con RC, el 33,3 % con RP, lo que significa un 89 % de RO.

Los EA oculares se presentaron en el 95 % de los pacientes investigados luego de aplicar el medicamento. El eritema palpebral y el dolor en el sitio de la inyección constituyeron los EA oculares más frecuentes (9,0 % y 70,0 % respectivamente). La fiebre, la artralgia y la cefalea fueron los EA sistémicos que se presentaron con mayor frecuencia (100 %), el malestar general se manifestó en el 90,0 % de los tratados. El 100 % de los pacientes presentaron EA grado I (leves).

Con estos resultados el CECMED aprueba al HeberFERON para el tratamiento de los CBC de cualquier subtipo, tamaño y localización, combinado o no con otros procedimientos. De inmediato se procedió a su introducción en el cuadro básico de medicamento para la atención a los pacientes tributarios de este tratamiento. Los resultados de los estudios de las concentraciones de los IFN  $\alpha$ -2b y  $\gamma$  combinados muestran una mejora de la farmacodinamia de la nueva formulación de los IFN. Esto puede contribuir a que se pueda disminuir su frecuencia de administración, y su dosis terapéutica, tomando en cuenta su mejor potencia biológica, que a la vez mejoraría considerablemente su tolerancia.

En el estudio InCarbacel-II se evidenció que hay 2 mecanismos de acción de los IFN sobre el CBC. Uno durante la etapa de

aplicación peri- o intratumoral del producto y otras en el periodo sin tratamientos o con menor frecuencia de administración. Es de esperar que durante el tratamiento se esté produciendo efectos directos sobre las células, como apoptosis y control del ciclo celular. <sup>(35)</sup> En la etapa en que la frecuencia de tratamiento disminuye o se detiene, un proceso de respuesta inmune medida por linfocitos T citotóxicos y células asesinas naturales, debe adueñarse de la eliminación de los tumores. <sup>(36)</sup>

La cirugía es la opción de elección para el tratamiento del CBC. Sin embargo, en zonas muy estéticas el potencial de cirugías riesgosas, como lo zona periocular, se eleva. El CBC palpebral puede originar destrucción tisular importante en formas evolucionadas, o en las recidivas. <sup>(37)</sup> Resultados muy favorables con el uso de la combinación de los IFN se han reportado en los tumores de piel no-melanomas localizados en la zona periocular. <sup>(38)</sup>

## Conclusiones

El HeberFERON se convierte en una excelente opción terapéutica alternativa o combinada con otros procedimientos para el tratamiento de los CPNM, en especial en la zona de alto riesgo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borden EC, Sen GC, Uze G et al. Interferons at age 50: past, current and future impact on biomedicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2007 Dec;6(12):975-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrd2422> . PMID: 18049472; PMCID: PMC7097588.
2. Platanius, L. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol*. 2005 May; 5:375–386. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nri1604> .
3. Kottenko SV. IFN- $\lambda$ s. *Curr Opin Immunol*. 2011 Oct;23(5):583-90.
4. Fish EN, Platanius LC. Interferon receptor signaling in malignancy: a network of cellular pathways defining biological outcomes. *Mol Cancer Res*. 2014 Dec;12(12):1691-703. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-14-0450> Epub 2014 Sep 12. PMID: 25217450; PMCID: PMC4272667.
5. Kaur S, Platanius L. IFN- $\beta$ -specific signaling via a unique IFNAR1 interaction. *Nat Immunol*. 2013 Sept;14:884-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ni.2686>
6. Samuel CE. Antiviral actions of interferon. Interferon-regulated cellular proteins and their surprisingly selective antiviral activities. *Virology*. 1991 Jul;183(1):1-11. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(91\)90112-o](https://doi.org/10.1016/0042-6822(91)90112-o) PMID: 1711253.
7. Dianzani F, Baron S. Nonspecific Defenses. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8348/>
8. Lundblad D, Lundgren E. Block of glioma cell line in S by interferon. *Int J Cancer*. 1981 Jun 15;27(6):749-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910270604> PMID: 6169666.
9. Ramani P, Balkwill FR. Human interferons inhibit experimental metastases of a human melanoma cell line in nude mice. *Br J Cancer*. 1988 Sep;58(3):350-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bjc.1988.217> PMID: 2460119; PMCID: PMC2246603.

10. Higuchi M, Mitsuno T, Sugimoto M, Okamoto A, Hirose S, Tsukita S, Osawa T. Tumoricidal activity of lymphotoxin (tumor necrosis factor beta) in vivo: its effects on macrophages. *J Biol Response Mod.* 1988 Dec;7(6):619-30. PMID: 3265149.
11. Chen LK, Tourville B, Burns GF, et al. Interferon: a cytotoxic T lymphocyte differentiation signal. *Eur J Immunol.* 1986 Jul;16(7):767-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/eji.1830160709> PMID: 3087758.
12. Bud R. Interferon: the science and selling of a miracle drug (review). *Technol Culture.* 2007 Jan; 48(1):197-1198.
13. Zitvogel L, Galluzzi L, Oliver Kepp O et al. Type I interferons in anticancer immunity. *Nat Rev Immunol.* 2015 Jul;15(7):405-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nri3845> Epub 2015 Jun 1. PMID: 26027717.
14. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2144-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.7849> Epub 2010 Apr 5. PMID: 20368553.
15. Kansy BA, Concha-Benavente F, Srivastava RM et al. PD-1 Status in CD8+ T Cells Associates with Survival and Anti-PD-1 Therapeutic Outcomes in Head and Neck Cancer. *Cancer Res.* 2017 Nov 15;77(22):6353-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/0008-5472> CAN-16-3167. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28904066; PMCID: PMC5690836.
16. Salmon P, Le Cottonnet JY, Galazka A et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human interferon-beta in healthy male volunteers. *J Interferon Cytokine Res.* 1996 Oct;16(10):759-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/jir.1996.16.759> PMID: 8910759.
17. Einhorn S, Grandt D. Why do so many cancer patients fail to respond to interferon therapy? *J Interferon Cytokine Res.* 1996 Apr;16(4):275-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/jir.1996.16.275> PMID: 9162520.
18. Bello-Rivero I, Garcia-Vega Y, Duncan-Roberts Y et al. HeberFERON, a new formulation of IFNs with improved pharmacodynamics: Perspective for cancer treatment. *Semin Oncol.* 2018 Jan;45(1-2):27-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.04.007> Epub 2018 May 4. PMID: 30318081.
19. Jorgovanovic D, Song M, Wang L et al. Roles of IFN- $\gamma$  in tumor progression and regression: a review. *Biomark Res.* 2020 Sep;8(49). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00228-x>
20. Boulestin A, Kamar N, Sandres-Sauné K, et al. Pegylation of IFN-alpha and antiviral activity. *J Interferon Cytokine Res.* 2006 Dec;26(12):849-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/jir.2006.26.849> PMID: 17238827.
21. Wang YS, Youngster S, Grace M et al. Structural and biological characterization of pegylated recombinant interferon alpha-2b and its therapeutic implications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002 Jun 17;54(4):547-70. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(02\)00027-3](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(02)00027-3) . PMID: 12052714.
22. Czarniecki CW, Fennie CW, Powers DB et al. Synergistic antiviral and antiproliferative activities of Escherichia coli-derived human alpha, beta, and gamma interferons. *J Virol.* 1984 Feb;49(2):490-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.49.2.490-496.1984> PMID: 6319748; PMCID: PMC255490.
23. Sanda C, Weitzel P, Tsukahara T et al. Differential gene induction by type I and type II interferons and their combination. *J Interferon Cytokine Res.* 2006 Jul;26(7):462-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/jir.2006.26.462> PMID: 16800785.
24. Takaoka A, Mitani Y, Suemori H et al. Cross talk between interferon-gamma and -alpha/beta signaling components in caveolar membrane domains. *Science.* 2000 June; 288(5475):2357-60.
25. Bello I, Rodes L, Saura PL. Antibodies against IFN gamma-binding proteins recognize a member of IFN alpha R complex. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Feb 2;280(4):1197-202. Disponible en: <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.4198> PMID: 11162654.
26. Perea SE, Gerónimo H, López Saura P. Expresión de receptores para el interferón alfa en líneas celulares procedentes de tumores humanos. Relación con el efecto antiproliferativo [Expression of interferon alpha receptors in cell lines from human tumors. Relationship with the antiproliferative effect]. *Acta Cient Venez.* 1993;44(1):22-7. Spanish. PMID: 8154235.
27. Regulacion No. 21-08. Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos. Republica de Cuba. Ministerios de Salud Pública. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Disponible en: [https://www.cecmecd.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg\\_21-08.pdf](https://www.cecmecd.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_21-08.pdf)
28. Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
29. Consulta pública del La Red Panamericana para la Armonización de Regulación Farmacéutica (PARF), Grupo Técnico Ensayos Clínicos. Documento: Guía para el Manual del Investigador. Fecha de Inicio: 28 de enero de 2011, Fecha de Término: 28 de marzo de 2011. Disponible en: <https://www.paho.org/es/red-parf-red-panamericana-para-armonizacion-reglamentacion-farmaceutica>
30. Patent application. Stable formulations containing enhancing proportions of gamma and alpha interferons. WO 20 07/051431 (10.05.20 07 Gazette 2007/19). Disponible en: <https://patents.google.com/patent/WO2007051431A2/en>
31. Anasagasti-Angulo L, Garcia-Vega Y, Barcelona-Perez S et al. Treatment of advanced, recurrent, resistant to previous treatments basal and squamous cell skin carcinomas with a synergistic formulation of interferons. Open, prospective study. *BMC Cancer.* 2009 Jul; 9, 262. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-262>
32. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance. Non-clinical and clinical issues. London, 22 February 2006 EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005.
33. Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr \*\* London, 20 January 2010. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/scientific-guideline>
34. García-García I, Hernández-González I, Díaz-Machado A et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization of a novel formulation containing co-formulated interferons alpha-2b and gamma in healthy male volunteers. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016 Dec 7;17(1):58. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0103-8> PMID: 27923408; PMCID: PMC5142133.

35. Bello C, Vazquez-Blomquist D, Miranda J et al. Regulation by IFN- $\alpha$ /IFN- $\gamma$  co-formulation (HerberPAG®) of genes involved in interferon-STAT-pathways and apoptosis in U87MG. *Curr Top Med Chem.* 2014;14(3):351-8. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1568026613666131204125725> PMID: 24304312.
36. González-Navajas J, Lee J, David M et al. Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nat Rev Immunol.* 2012 Feb; 12:125-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nri3133>
37. Smith V, Walton S. Treatment of facial Basal cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer.* 2011; 2011:380371. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2011/380371> Epub 2011 Apr 27. PMID: 21773034; PMCID: PMC3135095.
38. Garcia-Vega Y, Anasagasti-Angulo L, Valenzuela-Silva C et al. Retrospective Study of Periocular Non Melanoma Skin Cancer Treated with the Combination of IFN alpha2b and Gamma (HerberPAG). *J Clin Exp Ophthalmol.* 2015 Jan;6(5):478. Disponible en: <https://doi.org/10.4172/2155-9570.1000478>

---

Recibido: 22/01/2024

Aprobado: 22/02/2024

---

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses entre ellos, ni con la investigación presentada.

### Ensayo clínico

Estudio InCarbaceI-II. Registro público de ensayos clínicos RPCE0000066

Estudio InCCNM-I. Registro público de ensayos clínicos RPCE00000052

Estudio InCarbaceI-IV: Registro público de ensayos clínicos RPCE00000164

Estudio SOFIA. Registro público de ensayos clínicos RPCE00000118

Estudio SCIENCE Registro público de ensayos clínicos RPCE00000143

### Contribuciones de los autores

Conceptualización: Iraldo Bello, Yanelda García, Yaquelin Duncan, Sonia Collazo, Lorenzo Anasagasti, Yanisel Jiménez, Héctor Santana.

Curación de datos: Yanelda García, Iraldo Bello

Análisis formal: Iraldo Bello, Yanelda García, Héctor Santana

Investigación: Iraldo Bello, Yanelda García, Yaquelin Duncan, Sonia Collazo, Lorenzo Anasagasti, Yanisel Jiménez, Héctor Santana, Sonia Collazo, Irene Rojas

Metodologías: Yanelda García, Yaquelin Duncan

Administración de proyecto: Iraldo Bello Rivero

Redacción-borrador original: Iraldo Bello

Redacción-revisión y edición: Iraldo Bello, Yanelda García

### Financiamientos

No se utilizó financiamiento específico para realizar la investigación presentada.

### Cómo citar este artículo

Bello Rivero IJ, García Vega YA, Santana Milian H, Duncan Roberts Y, Collazo Caballero S, Anasagasti Angulo L *et al.* Desarrollo de la formulación farmacéutica que combina a los interferones *alfa*-2b y *gamma* para el tratamiento del cáncer de piel no melanoma. *An Acad Cienc Cuba [internet]* 2024 [citado en día, mes y año];14(1):e1533. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1533>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2024.

