



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112021012255-9 A2



(22) Data do Depósito: 18/12/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 28/09/2021

(54) **Título:** MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM CÂNCER EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA REDUZIR EFEITOS COLATERAIS DO TRATAMENTO DE UM CÂNCER EM UM PACIENTE, COMBINAÇÃO DE UM INIBIDOR DE CYP3A E DOCETAXEL PARA USO EM UM TRATAMENTO MÉDICO DE UM CÂNCER, DOCETAXEL PARA USO EM UMA TERAPIA DE COMBINAÇÃO NO TRATAMENTO DE CÂNCER, INIBIDOR DE CYP3A PARA USO EM UMA TERAPIA DE COMBINAÇÃO NO TRATAMENTO DE CÂNCER, USO E KIT QUE COMPREENDE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL QUE COMPREENDE DOCETAXEL E UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UM INIBIDOR DE CYP3A

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/337; A61K 31/426; A61P 35/00; A61K 45/06; A61K 9/20.

(30) **Prioridade Unionista:** 21/12/2018 EP 18215472.4.

(71) **Depositante(es):** MODRA PHARMACEUTICALS B.V..

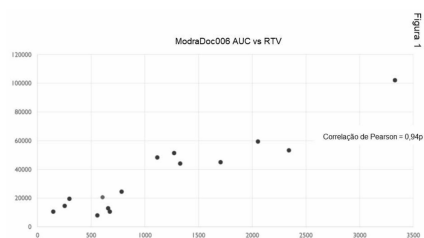
(72) **Inventor(es):** JACOB HENDRIK BEIJNEN; JOHANNES HENRICUS MATTHIAS SCHELLENS.

(86) **Pedido PCT:** PCT EP2019086124 de 18/12/2019

(87) **Publicação PCT:** WO 2020/127606 de 25/06/2020

(85) **Data da Fase Nacional:** 21/06/2021

(57) **Resumo:** MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM CÂNCER EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA REDUZIR EFEITOS COLATERAIS DO TRATAMENTO DE UM CÂNCER EM UM PACIENTE, COMBINAÇÃO DE UM INIBIDOR DE CYP3A E DOCETAXEL PARA USO EM UM TRATAMENTO MÉDICO DE UM CÂNCER, DOCETAXEL PARA USO EM UMA TERAPIA DE COMBINAÇÃO NO TRATAMENTO DE CÂNCER, INIBIDOR DE CYP3A PARA USO EM UMA TERAPIA DE COMBINAÇÃO NO TRATAMENTO DE CÂNCER, USO E KIT QUE COMPREENDE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL QUE COMPREENDE DOCETAXEL E UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UM INIBIDOR DE CYP3A. Trata-se de tratamentos de cânceres que envolvem uma ampla gama de tratamento. A presente invenção refere-se à quimioterapia de tumores com o uso de taxanos, em particular docetaxel. Mais particularmente, a mesma se refere a um método para o tratamento de um câncer em um paciente que compreende administrar oralmente uma dose eficaz de docetaxel, sendo que os efeitos colaterais são controlados prevenindo-se níveis de plasma de pico de docetaxel que induzem os ditos efeitos colaterais, enquanto mantém um nível de plasma eficaz de docetaxel para erradicar células tumorais.



MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM CÂNCER EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA REDUZIR EFEITOS COLATERAIS DO TRATAMENTO DE UM CÂNCER EM UM PACIENTE, COMBINAÇÃO DE UM INIBIDOR DE CYP3A E DOCETAXEL PARA USO EM UM TRATAMENTO MÉDICO DE UM CÂNCER, DOCETAXEL PARA USO EM UMA TERAPIA DE COMBINAÇÃO NO TRATAMENTO DE CÂNCER, INIBIDOR DE CYP3A PARA USO EM UMA TERAPIA DE COMBINAÇÃO NO TRATAMENTO DE CÂNCER, USO E KIT QUE COMPREENDE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL QUE COMPREENDE DOCETAXEL E UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UM INIBIDOR DE CYP3A

[001] A invenção refere-se à quimioterapia de tumores com o uso de taxanos, em particular docetaxel. Mais particularmente, a mesma se refere à obtenção de doses eficazes de docetaxel em doses administradas oralmente enquanto se controla os efeitos colaterais, permitindo um uso prolongado.

ANTECEDENTES

[002] Tratamentos de cânceres envolvem uma ampla gama de tratamento. Tratamentos incluem, entre outros, cirurgia, terapia de radiação, quimioterapia, imunoterapia e terapia celular. Geralmente, tratamentos de câncer incluem uma combinação de diferentes modos de tratamentos que compreende combinações de diferentes agentes terapêuticos. Como parte da quimioterapia de primeira linha, docetaxel, um taxano, é usado amplamente no tratamento de vários cânceres. Docetaxel é um agente citotóxico, entende-se que seu modo principal de ação envolve interferência na montagem de desmontagem de microtúbulos, resultando na inibição da divisão celular mitótica. A dosagem recomendada é uma administração intravenosa de três semanas, com uma dose na faixa de 75-100 mg/m² de área superficial do corpo. Docetaxel é usado no

tratamento de uma variedade de cânceres, que inclui câncer de mama, pulmão, próstata, gástrico, cabeça de pescoço e ovariano. Embora tenha o potencial para beneficiar pacientes, melhorando a expectativa de vida e qualidade de vida, o uso de docetaxel é acompanhado de efeitos colaterais significativos. Os efeitos colaterais típicos incluem, entre outros, neutropenia, um alto risco de infecções, trombocitemia, anemia, alopecia, retenção de fluidos, diarreia, toxicidade de unha, neurotoxicidade sensorial periférica e reações relacionada à infusão. Conseqüentemente, o modo de uso recomendado envolve um número restrito de ciclos, normalmente de 4-6 ciclos, de docetaxel. Ademais, a pré-medicação padrão com dexametasona em dose alta é necessária em cada ciclo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[003] Surpreendentemente, constatou-se que, ao usar a administração oral de docetaxel, um tratamento eficaz poderia ser obtido com menos dos efeitos colaterais observados com a administração intravenosa. Por conta do uso da administração oral, concentrações de alto pico de docetaxel, conforme medidas em plasma (que também podem ser medidas em soro ou no sangue total), podem ser evitadas permitindo, assim, períodos prolongados de administrações. As concentrações de alto pico de docetaxel no sangue são associadas com a maior parte dos efeitos colaterais observados com as administrações intravenosas. Ao usar a administração oral e administrar em um cronograma mais frequente, que varia de, por exemplo, diariamente para semanalmente, em vez de a cada três semanas como nos tratamentos autorizados padrão de administrações intravenosas de docetaxel, concentrações de pico podem ser ainda mais reduzidas, enquanto se mantém uma concentração de

docetaxel no plasma que permite controlar de forma eficaz o câncer em um paciente. Conseqüentemente, a presente invenção fornece um método para o tratamento de um câncer em um paciente que compreende administrar oralmente uma dose eficaz de docetaxel, sendo que os efeitos colaterais são controlados prevenindo-se níveis de plasma de pico de docetaxel que induzem os ditos efeitos colaterais, enquanto se mantém um nível de plasma eficaz de docetaxel para erradicar células tumorais. A presente invenção também fornece um método para reduzir os efeitos colaterais do tratamento de um câncer em um paciente, sendo que o dito método compreende a administração de docetaxel, em que o dito docetaxel é administrado oralmente para controlar os efeitos colaterais prevenindo-se níveis de plasma de pico de docetaxel que induzem os ditos efeitos colaterais, enquanto se mantém um nível de plasma eficaz de docetaxel para erradicar células tumorais. Reduzir os efeitos colaterais e controlar os efeitos colaterais é de geral importância quando se usa o docetaxel. Além disso, reduzir ou controlar os efeitos colaterais permite, por ora, um uso prolongado de docetaxel. Isso pode ser importante para as terapias de combinação, nas quais as combinações de tratamentos anticâncer são combinadas, por exemplo, para manter o controle duradouro de um câncer por períodos prolongados. Ademais, o uso combinado de docetaxel administrado oralmente com o uso de um inibidor de CYP3A, como ritonavir, fornece um meio adicional para permitir a manutenção eficaz de níveis de plasma de docetaxel a fim de erradicar células tumorais enquanto se controla ou reduz os efeitos colaterais associados ao uso de docetaxel.

FIGURAS

[004] Na Figura 1, é mostrada uma plotagem que apresenta AUC (média de AUCs em h*ng/ml por nível de dose) de ritonavir (RTV) para ModraDoc006 (docetaxel). A mesma mostra que, aparentemente, a exposição a Modrodoc006 está altamente correlacionada à AUC (e dose) de Ritonavir geral.

[005] Na Figura 2A, é mostrada uma plotagem que indica que níveis similares ou moderadamente mais altos de AUC de docetaxel são obtidos em pacientes, em comparação com IV. Na Figura 2B, é mostrada uma plotagem com a AUC de ritonavir.

[006] Na Figura 3, é mostrada uma plotagem de AUC de docetaxel e o número de ciclos. Aparentemente, a duração do tratamento tende a ser mais longa em pacientes em uma faixa-alvo de docetaxel.

[007] As Figuras 4, 5A, 5B e 6 representam atualizações das Figuras 1, 2A, 2B e 3, respectivamente.

[008] Na Figura 4, é mostrada uma plotagem que apresenta AUC (média de AUCs em h*ng/ml por nível de dose) de ritonavir (RTV) para ModraDoc006 (docetaxel). A mesma mostra que, aparentemente, a exposição a Modrodoc006 está altamente correlacionada à AUC (e dose) de Ritonavir geral.

[009] Na Figura 5A, é mostrada uma plotagem que indica que níveis similares ou moderadamente mais altos de AUC de docetaxel são obtidos em pacientes com ModraDoc006/r, em comparação com IV.

[0010] O limite-alvo mínimo de AUC em pacientes de mCRPC é destacado e está na faixa de cerca de 600-800 h*ng/ml. Isso representa, em sua limitação inferior, a AUC semanal de docetaxel IV em pacientes de mCRPC ($1820/3 = \pm 600$ h*ng/ml [dividindo AUC q3w de 1820 por 3 para o rendimento semanal equivalente]). Fonte: De Vries Schultink et al.,

"Neutropenia and docetaxel exposure in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: A meta-analysis and evaluation of a clinical cohort", Cancer Medicine, February 2019. Em sua limitação superior, isso representa $1418 \times 55\% = \pm 800$ h*ng/ml - em que 1418 representa a AUC de ModraDoc006/r na fase I do estudo N10BOM. 55% (1820/3300) representa a razão de AUCs para docetaxel IV em pacientes mCPRC vs. outros tumores (De Vries Schultink et al., "Neutropenia and docetaxel exposure in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: A meta-analysis and evaluation of a clinical cohort", Cancer Medicine, February 2019).

[0011] Na Figura 5B, é mostrada uma plotagem com a AUC de ritonavir.

[0012] Na Figura 6, é mostrada uma plotagem de AUC de docetaxel e o número de ciclos. Aparentemente, a duração do tratamento tende a ser mais longa em pacientes em uma faixa-alvo de docetaxel entre 500 - 1500 h*ng/ml.

[0013] Na Figura 7, é mostrada uma plotagem de % de mudança de PSA (antígeno específico de próstata) a partir da linha basal em um estudo de fase IB multicentral em mCRPC (M17DOC) de pacientes avaliados. Os pacientes foram marcados como progressão de PSA (barras pretas); PSA igual à linha basal ou queda (<50%) (barras cinza escuro); resposta a PSA (queda de $\geq 50\%$) (barras cinza intermediárias); resposta clínica (redução na dor) até o período de tratamento máximo permitido no protocolo de 30 semanas (barras cinza-claro).

[0014] Na Figura 8, é mostrada uma plotagem do número de ciclos de tratamento (com um máximo de 30) em um estudo de fase IB multicentral em mCRPC (M17DOC) de pacientes avaliados. Os pacientes foram marcados como progressão de PSA

(barras pretas); PSA igual à linha basal ou queda (<50%) (barras cinza escuro); resposta a PSA (queda de $\geq 50\%$) (barras cinza intermediárias); resposta clínica (redução na dor) até o período de tratamento máximo permitido no protocolo de 30 semanas (barras cinza-claras).

[0015] Na Figura 9, é mostrada uma plotagem dos melhores respondedores em um estudo de fase IIA multicentral em câncer de mama metastático HER2 (mBC) (N18DMB) de 10 pacientes avaliados quanto à resposta com relação às medidas do tumor, um % negativo que indica a diminuição em percentual do tamanho do tumor. Os pacientes foram marcados como tendo uma progressão na doença (PD) (barras pretas); doença estável (SD) (barras cinza escuro); resposta parcial (PR) (barras cinza intermediárias); ou não avaliados (NE) (barras cinza-claras). Os pacientes indicados com uma estrela estão com o tratamento em andamento.

[0016] Na Figura 10, é mostrada uma plotagem do número de ciclos total em um estudo de fase IIA multicentral no câncer de mama metastático HER2 (mBC) (N18DMB) de 12 pacientes avaliados para a avaliação de segurança. Os escores dos pacientes também foram indicados como tendo progressão na doença (PD) (barras pretas); doença estável (SD) (barras cinza escuro); resposta parcial (PR) (barras cinza intermediárias); ou não avaliados (NE) (barras cinza-claras). Os pacientes indicados com uma estrela estão com o tratamento em andamento.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0017] A presente invenção fornece um método para o tratamento de um câncer em um paciente que compreende administrar oralmente uma dose eficaz de docetaxel, sendo que os efeitos colaterais são controlados prevenindo-se níveis de

plasma de pico de docetaxel que induzem os ditos efeitos colaterais, enquanto se mantém um nível de plasma eficaz de docetaxel para erradicar células tumorais. A via de administração de docetaxel padrão atualmente em uso na clínica envolve a administração intravenosa de docetaxel. Como a administração intravenosa é diretamente na corrente sanguínea, essa via de administração resulta em uma concentração de pico alta de docetaxel, conforme medido no plasma sanguíneo ou soro. Entretanto, enquanto níveis de plasma de pico altos podem induzir efeitos colaterais, níveis de plasma de pico altos podem contribuir no efeito citotóxico de docetaxel em células cancerosas, e contribuir, assim, na terapia. Surpreendentemente, entretanto, os inventores constataram que para um tratamento eficaz de um câncer em um paciente, é importante manter níveis de plasma eficazes e evitar os níveis de plasma de pico. Usando-se uma via alternativa de administração, a administração oral, tais níveis de plasma de pico altos podem ser amplamente evitados. Consequentemente, os efeitos colaterais do tratamento de um câncer em um paciente podem ser reduzidos. A presente invenção também fornece um método para reduzir os efeitos colaterais do tratamento de um câncer em um paciente, sendo que o dito método compreende a administração de docetaxel, em que o dito docetaxel é administrado oralmente para controlar, entre outros, os efeitos colaterais prevenindo-se níveis de plasma de pico de docetaxel que induzem os ditos efeitos colaterais, enquanto se mantém um nível de plasma eficaz de docetaxel para erradicar células tumorais.

[0018] Como usado neste documento, níveis de plasma de pico são definidos como a concentração máxima de um

composto que pode ser medida no plasma sanguíneo obtido de um paciente após a administração de uma composição farmacêutica. Geralmente, níveis de plasma de pico podem ser medidos logo após a administração, mas dependendo da via de administração e da constituição da composição farmacêutica pode ocorrer um atraso entre o tempo de administração e os níveis de plasma de pico medidos. Na administração intravenosa de docetaxel, o nível de pico pode ser medido, por exemplo, no final da infusão. Na administração oral de docetaxel, o ponto no tempo no qual o nível de pico ocorre após a administração oral pode variar. O nível de pico pode ocorrer em cerca de 2-12 horas, por exemplo 4 horas, após uma administração oral.

[0019] Os níveis de plasma de docetaxel podem ser medidos pelos métodos conhecidos na técnica (Hendrikx et al. J. Chrom. B, 2011), que podem incluir métodos de cromatografia líquida e espectrometria de massa, como, por exemplo descritos nos exemplos. O plasma é um componente do sangue, entende-se que, em vez de medir docetaxel no plasma sanguíneo, uma pessoa também pode determinar níveis de docetaxel no sangue total ou no soro. Medidas de docetaxel, por exemplo, níveis de pico e área sob a curva de concentração-tempo de plasma, na área sob a curva pequena (AUC), neste documento, são definidas em relação ao plasma (sanguíneo), mas podem ser recalculadas facilmente para corresponder com os níveis de pico no sangue total ou soro. Em qualquer caso, níveis de plasma de pico altos que devem ser evitados podem ser definidos como níveis de plasma de pico de docetaxel de 3000 ng/ml ou mais altos. Preferencialmente, o nível de plasma de pico de docetaxel na administração oral é de, no máximo, 2500 ng/ml; preferencialmente de, no máximo, 2000 ng/ml, mais

preferencialmente de, no máximo, 1500 ng/ml; com máxima preferência, o nível de plasma de pico na administração oral é de, no máximo, 1000 ou de até mesmo 500 ng/ml.

[0020] Como usado neste documento, as frases "nível de plasma eficaz" significa uma concentração de plasma, conforme medido em um sujeito, que fornece o efeito farmacológico específico de docetaxel em um sujeito, isto é, que erradica células cancerosas. Um nível de plasma eficaz, neste documento, é definido como uma área sob a curva (AUC), conforme determinado nas primeiras 48 horas após a administração de docetaxel, sendo que a AUC está dentro da faixa de 250 - 2500 ng·h/ml. Preferencialmente, a AUC está na faixa de 750 - 2500 ng·h/ml. Preferencialmente, a AUC é de pelo menos 400 ng·h/ml, pelo menos 500 ng·h/ml; mais preferencialmente, pelo menos 600 ng·h/ml, pelo menos 1000 ng·h/ml; mais preferencialmente, pelo menos 1200 ng·h/ml. Preferencialmente, a AUC é de, no máximo, 2500 ng·h/ml; mais preferencialmente, no máximo 2250 ng·h/ml; mais preferencialmente, no máximo 2000 ng·h/ml, no máximo 1800 ng·h/ml, no máximo 1700 ng·h/ml; mais preferencialmente, no máximo 1500 ng·h/ml. A AUC pode estar, mais preferencialmente, dentro da faixa de 800 - 1400 ng·h/ml. A área sob a curva (AUC; ng·h/ml) é determinada nas primeiras 48 horas após a administração de docetaxel, durante a qual a concentração de docetaxel no plasma sanguíneo pode ser medida em diversos pontos no tempo, e a superfície da área sob a curva pode ser calculada a partir dos valores plotados. Neste documento, a curva de concentração-tempo de plasma, a área sob a curva, ou AUC, com referência a docetaxel são usadas intercambiavelmente e referem-se à área sob a curva nas primeiras 48 horas

(ng·h/ml) após a administração de docetaxel.

[0021] Entende-se que erradicar células cancerosas compreende a morte de células cancerosas de modo que, por exemplo, no caso de um tumor sólido, o crescimento do tumor sólido seja reduzido em comparação com o crescimento de um tumor que não tem um nível de plasma eficaz de docetaxel presente. O crescimento de um tumor pode ser reduzido até certo ponto no qual um tumor também possa ser erradicado. Enfatiza-se que um nível de plasma eficaz pode não ser sempre eficaz no tratamento das afecções descritas neste documento em todos os sujeitos, apesar do mesmo ser considerado terapeuticamente eficaz pelas pessoas versadas na técnica.

[0022] Os efeitos colaterais que podem ser controlados ou reduzidos no presente tratamento incluem neutropenia. A neutropenia é uma concentração anormalmente baixa de neutrófilos no sangue. A neutropenia é normalmente diagnosticada determinando-se a contagem de neutrófilos absoluta no sangue. Como uma referência, uma faixa saudável de contagem de neutrófilos no sangue pode ser definida como tendo de 1500 - 4000 células por microlitro de sangue. A neutropenia pode ser diagnosticada quando o nível de neutrófilos está abaixo de 1500 células por microlitro de sangue. Ensaios para determinar contagens de neutrófilos estão amplamente disponíveis como parte de, por exemplo, uma análise de contagem de sangue completa como parte da testagem laboratorial de rotina. Consequentemente, na presente invenção, a incidência de neutropenia é significativamente reduzida na população de pacientes enquanto fornece concomitantemente um tratamento eficaz do câncer em pacientes. Logo, preferencialmente, no método de tratamento de um câncer em um paciente, o efeito

colateral da neutropenia é controlado ou reduzido. Outros efeitos colaterais que podem ser controlados ou reduzidos são trombocitopenia, neuropatia, alopecia, retenção de fluidos, neurotoxicidade e/ou toxicidade de unha.

[0023] Os efeitos colaterais adicionais que podem ser evitados com o uso de administração oral de docetaxel incluem reações relacionadas à infusão devido a, por exemplo, excipientes (Tween-80, etanol, entre outros) usado nas formulações de docetaxel intravenoso. Corticoesteroides, como dexametasona, são usados como uma profilaxia para tais reações relacionadas à infusão nos presentes tratamentos com docetaxel intravenoso. Usando-se docetaxel administrado oralmente, a toxicidade que pode estar associada ao tratamento (a longo prazo) com corticoesteroides também pode ser evitada.

[0024] Como usado neste documento, a administração oral de docetaxel a um sujeito inclui qualquer via pela boca para introduzir ou entregar a um sujeito o agente a fim de realizar sua função pretendida. Composições farmacêuticas adequadas para a administração oral incluem líquidos, comprimidos ou cápsulas. Cápsulas e comprimidos podem ter um revestimento entérico, de modo que o docetaxel seja liberado das cápsulas ou dos comprimidos no intestino. Cápsulas e comprimidos podem ser formulados em uma formulação de liberação prolongada de modo que o docetaxel seja liberado ao longo de um período prolongado, por exemplo, diversas horas ou mais, por exemplo, durante o tempo gasto no trato intestinal. Comprimidos e cápsulas podem, portanto, ser formulados de modo que o agente seja liberado a partir dos mesmos gradualmente. Comprimidos e cápsulas podem ser formulados de modo que o agente seja liberado no estômago ou

intestino. Comprimidos e cápsulas podem ser formulados de modo que o agente seja liberado no estômago e intestino. A administração inclui a autoadministração e a administração por terceiros.

[0025] As composições farmacêuticas desta invenção podem compreender docetaxel ou sais farmacêuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos, e/ou um inibidor de CYP3A, como ritonavir, (ou sais farmacêuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos), juntamente com qualquer carreador, adjuvante ou veículo farmacêuticamente aceitável. As preparações e/ou composições farmacêuticas adequadas para as administrações orais incluem formulações, conforme descrito nos documentos WO2009027644, WO2010020799 e Moes et al. Drug Deliv. Transl. Res. 2013) que são incorporados neste documento em sua totalidade a título de referência. Qualquer preparação adequada para a administração oral pode ser contemplada.

[0026] A presente invenção pode não ser restrita à administração oral de docetaxel. Qualquer administração de docetaxel por meio do trato gastrointestinal pode ser contemplada. Conseqüentemente, a administração entérica pode ser contemplada neste documento, em vez da administração oral. Preferencialmente, a administração entérica é sob a forma de cápsulas, comprimidos e supositórios. A administração de docetaxel por meio de supositório pode ser vantajosa, visto que a biodisponibilidade pode ser melhorada, em comparação com a administração oral. Isso por com a administração oral, após passar pelo estômago e intestino, o docetaxel é entregue ao fígado por meio da veia porta. Através da administração entérica, as barreiras que metabolizam docetaxel na primeira passagem podem ser evitadas. Qualquer administração entérica

pode ser suficiente, desde que os níveis de pico sejam evitados e os níveis de plasma eficazes sejam obtidos, conforme definido neste documento.

[0027] Para muitos fármacos anticâncer, como docetaxel, citocromo P450 representa um fármaco oxidativo principal que metaboliza o sistema enzimático. As isoenzimas de citocromos P450 (CYP), em particular CYP3A4, mas também CYP3A5, são altamente expressas no fígado e nos intestinos. A extração e o metabolismo intestinal de docetaxel por esse sistema enzimático executa uma função importante na biodisponibilidade oral limitante. Como parte da via metabólica, os transportadores também exercem uma função. Pelo transporte dos compostos, como docetaxel, para dentro e para fora da célula, o composto é fornecido como um substrato para as enzimas de CYP3A4 e/ou CYP3A5. Por exemplo, a P-glicoproteína (P-gp, MDR1, ABCB1) exerce um papel na via metabólica e no transporte de docetaxel. Consequentemente, qualquer composto que pode ter um efeito na via metabólica de docetaxel para inibir, assim, a metabolização de docetaxel pode ser considerado um inibidor de CYP3A adequado. Tais compostos podem, por exemplo, ter um efeito em CYP3A4 e/ou CYP3A5 e em P-glicoproteína (Er-jiaWang et al., Chem. Res. Toxicol. 2001; Wachter et al., Mol Carc. 1995), ou podem ter ação distinta sob CYP3A4 e/ou CYP3A5, e P-glicoproteína (Er-jiaWang et al., Chem. Res. Toxicol. 2001). O inibidor de CYP3As adequado pode ter, assim, um efeito tanto em CYP3A4 (e CYP3A5) quanto em P-glicoproteína. O inibidor de CYP3As adequado pode ter, assim, um efeito em ambos CYP3A4 e/ou CYP3A5. O inibidor de CYP3As adequado pode ter um efeito em P-glicoproteína. Consequentemente, um inibidor de CYP3A é definido neste

documento como um composto com a capacidade de reduzir metabolismo de CYP3A4 e CYP3A5 na célula. O dito composto é, preferencialmente, um composto farmacêutico. Preferencialmente, um inibidor de CYP3A selecionado inibe CYP3A4, como, por exemplo, ritonavir. Ritonavir inibe CYP3A5 e P-glicoproteína. Altamente preferencial é a inibição seletiva de CYP3A4.

[0028] Nos métodos de tratamentos de um câncer em um paciente que compreendem docetaxel administrado oralmente, conforme descritos neste documento, preferencialmente os níveis de plasma de docetaxel são pelo menos parcialmente controlados administrando-se um inibidor de CYP3A. O uso de um inibidor de CYP3A de acordo auxilia no transporte de docetaxel do estômago e/ou intestino até a corrente sanguínea, reduzindo-se e/ou inibindo-se a atividade de CYP3A4 e/ou CYP3A5 na célula. O uso de um inibidor de CYP3A pode fornecer, assim, um aumento na biodisponibilidade de docetaxel. Essa biodisponibilidade pode ser aumentada, embora não aumente substancialmente os níveis de pico de docetaxel. Conseqüentemente, o uso de um inibidor de CYP3A permite o uso de uma dosagem menor de docetaxel oral, visto que os níveis de plasma eficazes de docetaxel podem ser aumentados em comparação com o não uso de um inibidor de CYP3A. De modo alternativo, o uso de um inibidor de CYP3A permite o uso de uma dosagem menos frequente de docetaxel oral, visto que os níveis de plasma eficazes com a área sob a curva definidos neste documento podem ser mais eficazmente obtidos em comparação com o não uso de um inibidor de CYP3A.

[0029] Conseqüentemente, em um método de acordo com a invenção, os níveis de plasma de docetaxel são pelo menos

parcialmente controlados administrando-se um inibidor de CYP3A. Conforme dito, a administração oral de docetaxel deve ser combinada com o uso de um inibidor de CYP3A. Qualquer inibidor de CYP3A pode ser suficiente, por exemplo, um inibidor de CYP3A adequado pode ser inibidores de CYP3As potentes selecionados dentre o grupo que consiste em boceprevir, claritromicina, eritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, ritonavir, saquinavir e voriconazol. Preferencialmente, um inibidor de CYP3A usado tem os menores efeitos colaterais. Com máxima preferência, o inibidor de CYP3A que é combinado com a administração oral de docetaxel é o ritonavir. Preferencialmente, o inibidor de CYP3A para uso em uma terapia de combinação de acordo com a invenção compreende o ritonavir administrado em uma dosagem de 100 ng ou 200 ng, ou uma dosagem equivalente de outro inibidor de CYP3A adequado. É possível estabelecer facilmente a dosagem adequada para qualquer outro inibidor adequado, visto que é possível comparar o efeito do inibidor de CYP3A, ritonavir, em um sujeito e selecionar outro inibidor de CYP3A e estabelecer a dosagem do mesmo que obtém o mesmo efeito. O efeito é definido como o efeito nos níveis de plasma de docetaxel (AUC) e/ou níveis de plasma de pico, conforme obtido com a dosagem de ritonavir usada.

[0030] Entende-se que nos métodos e usos de acordo com as invenções, qualquer uso adicional de compostos, incluindo alimentos e produtos farmacêuticos adicionais, que podem ter um impacto na atividade de CYP3A, são preferencialmente evitados, visto que tais alimentos podem ter um efeito nos níveis de docetaxel obtido no plasma de sujeitos sendo tratados. Consequentemente, qualquer inibidor de CYP3A

potente é selecionado para o tratamento combinado com docetaxel, o uso adicional de inibidores de CYP3A pelos sujeitos que recebem tratamento precisa ser evitado, visto que isso pode resultar em níveis de pico muito altos de docetaxel e/ou áreas sob as curvas muito altas. Exemplos de inibidores adicionais preferencialmente evitados são, por exemplo, antivirais de HIV: indinavir, nelfinavir e saquinavir; agentes antimicrobianos: claritromicina, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, telitromicina, eritromicina, fluconazol, cloranfenicol, ciprofloxacina, norfloxacina e voriconazol; agentes cardíacos: verapamil, diltiazem, cimetidina e miodarona; outros agentes, como fluvoxamina; e alimentos também, como carambola e suco de toranja. Por outro lado, preferencialmente nos métodos e usos da invenção, o uso de compostos, incluindo alimentos e produtos farmacêuticos adicionais, que podem induzir a atividade de CYP3A nos sujeitos que recebem tratamento, também é preferencialmente evitado, visto que tal uso pode resultar em níveis de pico muito altos de docetaxel no plasma. Os indutores de CYP3A preferencialmente evitados são: antivirais de HIV: efavirenz e nevirapina; outros agentes como: barbituratos, carbamazepina, modafinil, nevirapina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pioglitazona, rifabutina, rifampicina e erva de são joão.

[0031] Em uma modalidade do método de acordo com a invenção, o dito inibidor de CYP3A é administrado simultaneamente com docetaxel. Entende-se que a administração simultânea pode compreender administrações separadas, por exemplo, nas preparações farmacêuticas separadas. Por exemplo, uma preparação farmacêutica adequada para a administração oral compreende docetaxel e outra preparação farmacêutica

compreende o inibidor de CYP3A, como ritonavir. A preparação farmacêutica que compreende ritonavir também é, preferencialmente, administrada oralmente. Entende-se que a administração simultânea pode compreender uma preparação farmacêutica que compreende tanto o docetaxel quanto o inibidor de CYP3A, como ritonavir. O docetaxel e o inibidor de CYP3A também podem ser administrados separadamente entre si. Quando eles são administrados separadamente, o inibidor de CYP3A é administrado preferencialmente antes do docetaxel, e, mais preferencialmente, dentro de, aproximadamente, 60 minutos antes de o docetaxel ser administrado. Simultaneamente, conforme usado neste documento, significa a administração de docetaxel ou de inibidor de CYP3A dentro de, por exemplo, aproximadamente 20 minutos; mais preferencialmente, dentro de 15 minutos, mais preferencialmente, dentro de 10 minutos; ainda mais preferencialmente, dentro de 5 minutos; com máxima preferência, dentro de 2 minutos do inibidor de CYP3A ou docetaxel. Normalmente, o inibidor de CYP3A é preferencialmente administrado oralmente de maneira simultânea com a administração de docetaxel oral, visto que isso fornece compatibilidade ideal na autoadministração pelos sujeitos que recebem tratamento.

[0032] Em outra modalidade dos métodos de acordo com a invenção, o dito tratamento de câncer compreende um uso prolongado de mais de 18 semanas. Conforme dito, a via de administração intravenosa padrão e o uso padrão de docetaxel não permitem a recomendação do uso prolongado devido aos graves efeitos colaterais e ao aumento da toxicidade associada às múltiplas administrações. Devido aos métodos melhorados da invenção, os métodos de tratamento permitem, agora, um uso que

se estende por períodos mais longos. Os métodos da invenção permitem um uso prolongado por mais de 30 semanas, sendo que os ditos métodos compreendem controlar ou reduzir os efeitos colaterais associados ao uso de docetaxel, enquanto mantêm um nível de plasma eficaz de docetaxel que erradica células tumorais. Consequentemente, em uma modalidade, preferencialmente, os métodos da invenção permitem um uso prolongado de pelo menos 30 semanas de tratamento. Tal uso permite um uso prolongado de um ano ou mais.

[0033] Conhecendo-se ambos as limitações superiores, isto é, os níveis de plasma de pico e/ou a faixa de níveis de plasma eficazes, as faixas dentro das quais o docetaxel deve ser administrado nos métodos e usos da invenção podem permitir tanto uma erradicação da célula tumoral eficaz quanto efeitos colaterais de docetaxel controlados ou reduzidos. O nível de plasma eficaz pode ser considerado como representando a faixa dentro da qual o docetaxel pode erradicar de forma eficaz células cancerosas. Os níveis de plasma de pico podem ser considerados como representando a limitação superior dentro da qual os efeitos colaterais de docetaxel podem ser controlados ou reduzidos. Consequentemente, qualquer formulação farmacologicamente aceitável adequada e/ou regime de dosagem que opera dentro dessa faixa podem ser contemplados e deve fornecer a erradicação vantajosa da célula tumoral e o controle ou a redução do efeito colateral de docetaxel, conforme descrito neste documento, e também permite um uso prolongado, visto que é não concebido como possível com os tratamentos autorizados padrão de docetaxel intravenosamente administrado.

[0034] Nos métodos ou usos de acordo com a

invenção, administrações de docetaxel podem ser em uma base tridiária, bidiária ou diária, a cada dois dias, semanalmente, a cada duas semanas, a cada três semanas ou qualquer outro intervalo de dosagem adequado. Combinações desses regimes de dosagem também podem ser usadas, por exemplo, a composição pode ser para administração bidiária, uma vez a cada semana ou a cada duas ou três semanas. Por exemplo, docetaxel pode ser administrado em uma base bidiária, uma vez na semana. A dose semanal é dividida de modo que um sujeito tome, por exemplo, uma primeira dose de manhã e a segunda dose de tarde, uma vez na semana. Isso tem o efeito de diminuir os níveis de pico do fármaco no plasma, o que pode auxiliar na redução de efeitos colaterais. Também pode aumentar o tempo de exposição sistêmica ao fármaco. Em uma modalidade preferencial, os métodos ou usos, de acordo com a invenção, compreendem docetaxel sendo administrado semanalmente. Docetaxel também pode ser administrado bidiariamente na semana, o que significa em um dia a cada semana, docetaxel é administrado duas vezes, por exemplo dentro de um intervalo de 8- 16 horas. Desde que o intervalo de dosagem e/ou a dosagem de docetaxel e do inibidor de CYP3A, como ritonavir, sejam selecionados de modo a permitir que uma prevenção de níveis de plasma de pico seja fornecida, controlando ou reduzindo, assim, os efeitos colaterais enquanto mantém níveis de plasma eficazes para erradicar células tumorais, tal intervalo de dosagem e/ou dosagem pode ser contemplados.

[0035] Ainda, em uma modalidade adicional, docetaxel é administrado em uma dosagem de pelo menos 10 mg por administração de dosagem, visto que tal dosagem já pode fornecer níveis de plasma eficazes de docetaxel para erradicar

células tumorais, enquanto controla ou reduz efeitos colaterais de docetaxel em pacientes. Preferencialmente, a dita dosagem é de pelo menos 20 mg por administração de dosagem. Conforme dito, docetaxel é administrado preferencialmente de forma simultânea com um inibidor de CYP3A, como ritonavir. Preferencialmente, ritonavir é administrado simultaneamente com uma dosagem de pelo menos 100 mg. Consequentemente, um método de acordo com a invenção, em que ritonavir é administrado simultaneamente com docetaxel em cada momento de dosagem, compreende a administração de 10 mg de docetaxel e 100 mg de ritonavir. Consequentemente, em um método adicional de acordo com a invenção, ritonavir é administrado simultaneamente com docetaxel em cada momento de dosagem, o que compreende a administração de pelo menos 10 mg de docetaxel e pelo menos 100 mg de ritonavir. Conforme dito, tal administração pode ser em um cronograma semanal ou a cronograma semanal bidiário. Consequentemente, um cronograma semanal bidiário, conforme descrito acima em cada momento de administração, compreende a administração de pelo menos 10 mg de docetaxel ou a administração de pelo menos 10 mg de docetaxel e pelo menos 100 mg de ritonavir. Em outra modalidade, um cronograma semanal bidiário é fornecido para o tratamento de câncer, em que o docetaxel é administrado em um dia em uma primeira administração com uma dosagem de 30 mg de docetaxel com 100 mg de ritonavir e em uma segunda administração com uma dosagem de 20 mg de docetaxel com 100 mg de ritonavir. Em outra modalidade, um cronograma semanal bidiário é fornecido para o tratamento de câncer, em que o docetaxel é administrado em um dia em uma primeira administração com uma dosagem de 30 mg de docetaxel com 200 mg

de ritonavir e em uma segunda administração com uma dosagem de 20 mg de docetaxel com 100 mg de ritonavir. Em outra modalidade, um cronograma semanal bidiário é fornecido para o tratamento de câncer, em que o docetaxel é administrado em um dia em uma primeira administração com uma dosagem de 30 mg de docetaxel com 200 mg de ritonavir e em uma segunda administração com uma dosagem de 20 mg de docetaxel com 200 mg de ritonavir.

[0036] Em outra modalidade, um cronograma semanal bidiário é fornecido para o tratamento de câncer, em que o docetaxel é administrado em um dia em uma primeira administração com uma dosagem de 20 mg de docetaxel com 200 mg de ritonavir e em uma segunda administração com uma dosagem de 20 mg de docetaxel com 200 mg de ritonavir. Em outra modalidade, um cronograma semanal bidiário é fornecido para o tratamento de câncer, em que o docetaxel é administrado em um dia em uma primeira administração com uma dosagem de 20 mg de docetaxel com 100 mg de ritonavir e em uma segunda administração com uma dosagem de 20 mg de docetaxel com 100 mg de ritonavir. Em outra modalidade, um cronograma semanal bidiário é fornecido para o tratamento de câncer, em que o docetaxel é administrado em um dia em uma primeira administração com uma dosagem de 20 mg de docetaxel com 200 mg de ritonavir e em uma segunda administração com uma dosagem de 20 mg de docetaxel com 100 mg de ritonavir.

[0037] Em outra modalidade, em um método de acordo com a invenção o câncer é um tumor sólido. Nos métodos de acordo com a invenção, o câncer que está sendo tratado pode ser o mesmo que o atualmente prescrito para as administrações intravenosas de docetaxel. Logo, preferencialmente, os métodos

incluem tratamentos de câncer em que o câncer é um tumor sólido selecionado dentre o grupo que consiste em câncer gástrico, câncer de mama, câncer de cabeça e pescoço, câncer de pulmão e câncer de próstata.

[0038] Em uma modalidade, a presente invenção fornece uma combinação de um inibidor de CYP3A e docetaxel para uso em um tratamento médico de um câncer, sendo que o dito uso compreende a administração oral de docetaxel, em que o dito uso compreende prevenir níveis de plasma de pico de docetaxel que induzem efeitos colaterais enquanto se mantém níveis de plasma de docetaxel que erradicam células tumorais. Em outra modalidade, a presente invenção fornece docetaxel para uso em uma terapia de combinação no tratamento de câncer, sendo que o dito docetaxel deve ser administrado em combinação com um inibidor de CYP3A e em que o dito uso compreende a administração oral de docetaxel, e sendo que o dito uso compreende prevenir níveis de plasma de pico de docetaxel que induzem efeitos colaterais enquanto se mantém níveis de plasma de docetaxel que erradicam células tumorais. Ainda, em outra modalidade, a invenção fornece um inibidor de CYP3A para uso em uma terapia de combinação no tratamento de câncer, sendo que o dito inibidor de CYP3A deve ser administrado em combinação com docetaxel e em que o docetaxel é administrado oralmente, sendo que o dito uso compreende prevenir níveis de plasma de pico de docetaxel que induzem efeitos colaterais enquanto se mantém níveis de plasma de docetaxel que erradicam células tumorais. O dito inibidor de CYP3A nessas modalidades é, preferencialmente, o ritonavir.

[0039] De forma similar à descrita neste documento para os métodos da invenção, os ditos usos descritos

acima compreendem níveis de plasma de pico de docetaxel de, no máximo, 2500 ng/ml. A dita limitação superior fornece níveis de plasma que não estão associados aos efeitos colaterais. Os ditos usos, conforme descrito acima, compreendem preferencialmente níveis de plasma eficazes de docetaxel na faixa de uma AUC entre 800 e 2000 ng·h/ml. De maneira similar, os ditos usos, conforme descrito acima, compreendem preferencialmente níveis de plasma eficazes de docetaxel na faixa de uma AUC entre 1000 e 2000 ng·h/ml. Os ditos usos compreendem preferencialmente um uso prolongado de mais de 30 semanas. Os ditos usos compreendem preferencialmente os tratamentos de câncer em que o câncer é um tumor sólido. Os ditos usos compreendem preferencialmente um câncer, em que o câncer é um tumor sólido selecionado dentre o grupo que consiste em câncer gástrico, câncer de mama, câncer de cabeça e pescoço, câncer de pulmão e câncer de próstata.

[0040] A presente invenção também fornece um kit que compreende uma composição farmacêutica para a administração oral que compreende docetaxel e uma composição farmacêutica que compreende um inibidor de CYP3A, sendo que o dito kit se destina ao uso prolongado no tratamento de câncer. Ademais, é fornecido um kit que compreende uma composição farmacêutica para a administração oral que compreende docetaxel e uma composição farmacêutica que compreende um inibidor de CYP3A, sendo que o dito kit se destina ao uso e aos métodos, conforme descrito neste documento.

[0041] Conforme usado na descrição da invenção, cláusulas e reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma", "o" e "a" são usadas intercambiavelmente e pretendem incluir as formas plurais também e são abrangidas por cada

significado, a menos que o contexto claramente indique o contrário. Além disso, conforme usado neste documento, "e/ou" refere-se a e engloba quaisquer e todas as combinações possíveis de um ou mais dentre os itens listados, assim como a falta de combinações, quando interpretado na alternativa ("ou").

[0042] Como usado neste documento, o termo "cerca de" será entendido pelas pessoas de habilidade comum na técnica e variará até certo ponto dependendo do contexto no qual o mesmo é usado. Caso haja usos do termo que não estejam claros para as pessoas de habilidade comum na técnica devido ao contexto no qual os mesmos são usados, "cerca de" significará até mais ou menos 10% do termo em particular.

EXEMPLOS

MODRADOC006

[0043] Modradoc006 é uma formulação de dispersão sólida seca por aspensão de docetaxel comprimida em comprimidos (ModraDoc006, 10 mg em comprimidos), que contém 10 mg de docetaxel. Os excipientes de formulação são polivinil pirrolidona K30, dodecilsulfato de sódio, lactose monohidratada, croscarmelose, sílica coloidal anídrica e estereato de magnésio. Todos os excipientes estão inclusos no guia FDA para compostos inativos (cápsulas e comprimidos orais).

RITONAVIR

[0044] Ritonavir está comercialmente disponível como 100 mg em comprimidos para consumo oral (Norvir®). Esse comprimido foi aprovado pela Comissão Europeia em 2010.

MEDIDAS DE DOCETAXEL E RITONAVIR EM PLASMA

[0045] Um ensaio combinado para a determinação de

docetaxel e ritonavir em plasma humano é descrito. Os fármacos foram extraídos de 200 µl de plasma humano com o uso de uma extração líquido-líquido com éter butilmetílico terciário, seguido pela análise de cromatografia líquida de alto desempenho com o uso de hidróxido de amônio 10 mM, pH 10:metanol (3:7, v/v) como fase móvel. A separação cromatográfica foi obtida usando-se uma coluna Zorbax Extend C(18). Análogos dos analitos identificados são usados como padrões internos. Para a detecção, foi usada espectrometria de massa em tandem de eletroaspersão de ionização positiva. O desenvolvimento do método, incluindo a otimização das transições e resposta de massa, a otimização de fase móvel e a seleção de coluna foram discutidas. O método foi validado de acordo com as orientações de FDA e os princípios da Boa Prática Laboratorial (GLP). A faixa validada era de 0,5-500 ng/ml para docetaxel e 2-2000 ng/ml para ritonavir. Para a quantificação, curvas de calibração quadráticas foram usadas ($r(2) > 0,99$). O tempo de execução total do método é de 9 min e o ensaio combina analitos com diferenças na ionização e faixa de concentração desejadas. A exatidão e a precisão entre ensaios foram testadas em quatro níveis de concentração e estavam dentro de 10% e eram menores de 10%, respectivamente, para todos os analitos. A transferência era menor de 6% e as interferências endógenas ou as interferências entre analitos e padrões internos eram menores de 20% da resposta na limitação inferior do nível de quantificação. O fator matriz e a recuperação foram determinados em níveis de concentração baixo, intermediário e alto. O fator matriz estava entre 1 para todos os analitos e a recuperação total entre 77,5 e 104%. A estabilidade foi investigada em soluções de estoque, plasma humano, extratos

secos, extratos finais e durante 3 ciclos de congelamento/descongelamento. O método descrito foi aplicado com sucesso em estudos clínicos com a administração oral de docetaxel em combinação com ritonavir.

USO PROLONGADO

N07DOW

[0046] Tratou-se, em um experimento de fase I (N07DOW), pacientes com câncer (n=100) com docetaxel oral em combinação com ritonavir. A dose foi administrada em um dia (dose única), uma vez por semana. Os dados são apresentados como desvio médio \pm padrão. Caso disponível, dados cinéticos de 2 ciclos por paciente foram usados.

[0047] A duração do tratamento de 19 pacientes foi de 19 a 72 semanas. Esses eram pacientes com os cânceres a seguir. De cabeça e pescoço (n=1), pulmão de célula não pequena (n=8), anal (n=1), desconhecido primário (n=3), ovariano (n=1), esofágico (n=1), célula urotelial (n=2), leiomiossarcoma (n=1) e carcinoma de pulmão neuroendócrino (n=1). A exposição a docetaxel nesses pacientes foi de:

AUC0-48h	803 \pm 634 h.ng/ml
C _{MAX} (pico)	148 \pm 113 ng/ml

[0048] SAEs (eventos adversos sérios) e DLTs (dose que limita toxicidade) (possível, provável, definitivo; \geq grau 3) foram observados em 15 pacientes. A exposição a docetaxel nesses pacientes foi de:

AUC0-48h	2345 \pm 1453 h.ng/ml
C _{MAX}	351 \pm 244 ng/ml

[0049] Cinquenta e dois pacientes tiveram SD

(doença estável) (n=42) ou PR (resposta parcial) (n=10) como as melhores respostas ao tratamento. A exposição a docetaxel nesses pacientes foi de:

AUC0-48h	1083±1023 h.ng/ml
CMAX	197±186 ng/ml

N10BOM

[0050] Tratou-se, em um experimento de fase I (N10BOM), pacientes com câncer (n=64) com docetaxel oral em combinação com ritonavir. A dose foi administrada bidariamente uma vez por semana de forma contínua.

[0051] A duração do tratamento de 8 pacientes foi de 19 a 55 semanas. Esses eram pacientes com os cânceres a seguir. Câncer de cabeça e pescoço (n=2; PR), pulmão de célula não pequena (n=4; SD), colorretal (n=1;SD) e carcinoma neuroendócrino de célula gigantesca (n=1;SD). A exposição a docetaxel nesses pacientes foi de:

AUC0-48h	1224±620 h.ng/ml
CMAX	143±67 ng/ml

[0052] SAEs e DLTs (possível, provável, definitivo; ≥ grau 3) foram observados em 10 pacientes. A exposição a docetaxel nesses pacientes foi de:

AUC0-48h	1809±1255 h.ng/ml
CMAX	175±117 ng/ml

[0053] Vinte e cinco pacientes tiveram SD ou PR como as melhores respostas ao tratamento. A exposição a docetaxel nesses pacientes foi de:

AUC0-48h	1242±702 h.ng/ml
CMAX	140±83 ng/ml

[0054] Para resumir

[0055] Duração do tratamento de 19 semanas e mais:

	N07DOW	N10BOM
AUC0-48h	803±634 h.ng/ml	1224±620 h.ng/ml
CMAX	148±113 ng/ml	143±67 ng/ml

[0056] SAEs e DLTs

	N07DOW	N10BOM
AUC0-48h	2345±1453 h.ng/ml	1809±1255 h.ng/ml
CMAX	351±244 ng/ml	175±117 ng/ml

[0057] respostas SDs e PRs

	N07DOW	N10BOM
AUC0-48h	1083±1023 h.ng/ml	1242±702 h.ng/ml
CMAX	197±186 ng/ml	140±83 ng/ml

[0058] Para comparação:

[0059] Uma administração de docetaxel semanal (35 mg/m²) como uma infusão intravenosa de 0,5 h proporciona os valores de AUC e CMAX a seguir.

AUC	1480±410 h.ng/ml
CMAX	1930±600 ng/ml

[0060] Baker SD et al. Clin Cancer Res 2004;10:1976-1983.

[0061] Para a bidiária, o uso de docetaxel oral uma vez por semana com ritonavir (ModraDoc006/r) podem ter os seguintes valores-alvo propostos:

AUC	1200 ± 600 h.ng/ml
CMAX	140 ± 70 ng/ml

[0062] Com esse cronograma de tratamento oral semanal similar à exposição a docetaxel (AUC), obtém-se, no dia da administração, como no dia da administração do cronograma de tratamento intravenoso semanal (além disso, o modo intravenoso geralmente é dado como 3 semanas consecutivas seguidas de 1 semana de repouso enquanto docetaxel oral é dado de forma contínua sem uma semana de repouso). Os valores de CMAX após essa administração intravenosa (35 mg/m² em 0,5 h) são dez vezes mais altos que após ModraDoc006/r 30-20/100-100 oral em pacientes com tumores sólidos (não de próstata).

[0063] • O tratamento com docetaxel intravenoso (35 mg/m²) e docetaxel oral (ModraDoc006/r 30-20/100-100) proporciona AUCs similares e, portanto, uma eficácia comparável deve ser esperada;

[0064] • Docetaxel intravenoso (35 mg/m² em 0,5 h) proporciona um CMAX dez vezes mais alto que no tratamento com docetaxel oral (ModraDoc006/r 30-20/100-100), o que pode explicar a toxicidade mais alta para o tratamento intravenoso;

[0065] • No tratamento com docetaxel oral (ModraDoc006/r), valores de AUC_{0-48h}-CMAX mais altos estão correlacionados com a toxicidade;

[0066] • Para o tratamento com docetaxel oral (ModraDoc006/r), uma AUC_{0-48h} de 1200±600 h.ng/ml parece ideal e pode ser obtida em pacientes com câncer com tumores sólidos (não de próstata) através de um cronograma semanal bidiário com ModraDoc006/r 30-20/100-100.

EXPERIMENTO COM MCRPC

[0067] Em um experimento de fase I, investigou-se o tratamento oral com ModraDoc006/r em pacientes com diversos tumores sólidos (não de próstata). A partir desse estudo, conclui-se que a dose recomendada para a avaliação de eficácia de fase II é:

[0068] ModraDoc006 a 30 mg + Ritonavir a 100 mg, tomados simultaneamente de manhã

[0069] ModraDoc006 a 20 mg + Ritonavir a 100 mg, tomados simultaneamente de tarde

[0070] Esse tratamento (denotado como ModraDoc006/r 30-20/100-100) é dado em um dia, uma vez a cada semana.

[0071] A pesquisa de farmacocinética revelou que a AUC_{0-48h} de docetaxel desse cronograma de tratamento de ciclo 1 é: 1126±382 h.ng/ml. O valor de C_{MAX} foi de 102±46 ng/ml (média de 16 pacientes tratados).

[0072] Nossa etapa seguinte foi a de investigar esse cronograma de tratamento oral em pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático (mCRPC) em um experimento de fase IB/.IIA. Surpreendentemente, nos primeiros 5 pacientes tratados com a dose recomendada do experimento de fase I (ModraDoc006/r 30-20/100-100), observou-se uma exposição muito inferior a docetaxel (AUC_{0-48h}) de 498±298 h.ng/ml, aproximadamente metade do que era esperado. Os valores de C_{MAX}: 45±31 ng/ml, também foram metade do que era esperado. Os pacientes não vivenciaram efeitos colaterais notáveis. Conclui-se que docetaxel tem uma liberação maior nessa população de pacientes de mCRPC do que em pacientes com outros tumores sólidos.

[0073] Logo, tem-se como hipótese que seria

possível obter a exposição alvejada de cerca de 1100 ± 500 h.ng/ml aumentando-se (duplicando) a dose de inibidor de CYP3A, ritonavir. Oito pacientes de mCRPC foram, em seguida, tratados com ModraDoc006/r 30-20/200-200 (tomados em um dia, uma vez por semana). A exposição a docetaxel nessa coorte era de: AUC0-48h 2032 ± 1018 h.ng/ml e CMAX 164 ± 80 ng/ml. Esses valores foram mais altos do que era esperado. Os pacientes também vivenciaram mais efeitos colaterais (grau III).

[0074] Em seguida, tratou-se os pacientes de mCRPC (n=3) com a dose de ModraDoc006/r 30-20/200-100 na suposição de que com uma dose de ritonavir reduzida a exposição a docetaxel diminuiria em direção a seu valor alvejado. Nessa coorte de pacientes tratada, a exposição a docetaxel era de AUC de 0-48h 1130 ± 257 h.ng/ml e CMAX de 135 ± 46 ng/ml. O tratamento é bem tolerado.

[0075] Os resultados também são representados nas Figuras 2A e 2B.

[0076] Para resumir:

[0077] AUC0-48h de docetaxel de ModraDoc006/r (h.ng/ml) ¶ CMAX de docetaxel (ng/ml) ¶

[0078] 30-20/100-100 (alvo de fase I) 1100 100

[0079] 30-20/100-100 (mCRPC de fase IB/IIA) 500
45

[0080] 30-20/200-200 (mCRPC de fase IB/IIA) 2000
165

[0081] 30-20/200-100 (mCRPC de fase IB/IIA) 1100
135

[0082] ¶ Dados arredondados e com variação que podem ocorrer até 40-50%.

[0083] Os resultados do experimento descritos

acima foram obtidos durante o experimento e representam os resultados intermediários. O experimento teve continuação e os resultados atualizados são descritos abaixo.

ESTUDO DE FASE IB/IIA EM MCRPC

[0084] Um estudo de fase IB/IIA clínico multicentral foi conduzido em mCRPC (M17DOC), sendo que ModraDoc006, uma formulação de docetaxel oral foi combinada com ritonavir (ModraDoc006/r), em câncer de próstata resistente à castração metastizado (mCRPC).

[0085] O estudo incluiu pacientes diagnosticados com câncer de próstata resistente à castração metastizado (mCRPC), dosados em um cronograma de dosagem bidiária uma vez por semana (BIDW) em 4 níveis de dose (consultar a tabela abaixo).

Nível de dose	ModraDoc006	Ritonavir	n° de pacientes
-2A	30 mg/20 mg	100 mg/100 mg	5
1A	30 mg/20 mg	200 mg/200 mg	6
-1A	30 mg/20 mg	200 mg/100 mg	6
-2B	20 mg/20 mg	200 mg/100 mg	3

[0086] Conforme dito, surpreendentemente, nos primeiros 5 pacientes tratados com a dose recomendada do experimento de fase I (ModraDoc006/r 30-20/100-100), uma exposição muito inferior a docetaxel no ciclo 1 (mediana de AUC_{0-48h} ± SD) de 454±181 h.ng/ml, aproximadamente metade do que era esperado. Os valores de C_{MAX}: 38±18 ng/ml, também foram metade do que era esperado. Os pacientes não vivenciaram efeitos colaterais notáveis. Conclui-se que docetaxel tem uma liberação maior nessa população de pacientes de mCRPC do que

em pacientes com outros tumores sólidos.

[0087] Conforme dito, tem-se como hipótese que seria possível obter a exposição alvejada de cerca de 1100 ± 500 h.ng/ml aumentando-se (doubling) a dose de inibidor de CYP3A, ritonavir. Oito pacientes de mCRPC, dos quais seis foram avaliados, foram, em seguida, tratados com ModraDoc006/r 30-20/200-200 (tomados em um dia, uma vez por semana). A exposição a docetaxel nessa coorte no ciclo 1 foi de: mediana de AUC_{0-48h} \pm SD 1510 ± 990 h.ng/ml e CMAX 146 ± 82 ng/ml. Esses valores foram mais altos do que era esperado. Os pacientes também vivenciaram mais efeitos colaterais (grau III).

[0088] Em seguida, tratou-se os pacientes de mCRPC (n=6) com a dose de ModraDoc006/r 30-20/200-100 na suposição de que com uma dose de ritonavir reduzida a exposição a docetaxel diminuiria em direção a seu valor alvejado. Nessa coorte de pacientes tratada, a exposição a docetaxel era no ciclo 1: mediana de AUC de 0-48h \pm SD 1189 ± 473 h.ng/ml e CMAX 159 ± 49 ng/ml. O tratamento é bem tolerado.

[0089] Em pacientes de mCRPC (n=3) tratados com ModraDoc006/r 20-20/200-100, com uma dose de manhã de docetaxel assim reduzida, a exposição a docetaxel era no ciclo 1: mediana de AUC de 0-48h \pm SD 419 ± 158 h.ng/ml e CMAX 53 ± 21 ng/ml.

[0090] Para resumir:

[0091] AUC_{0-48h} de docetaxel de ModraDoc006/r (h.ng/ml) ¶ CMAX de docetaxel (ng/ml) ¶

[0092] 30-20/100-100 (antes fase I → alvo) 1100
100

[0093] 30-20/100-100 (mCRPC de fase IB/IIA) 500
40

[0094] 30-20/200-200 (mCRPC de fase IB/IIA) 1500

150

[0095] 30-20/200-100 (mCRPC de fase IB/IIA) 1200

160

[0096] 20-20/200-100 (mCRPC de fase IB/IIA) 420

50

[0097] Valores medianos para o ciclo 1 são arredondados e com uma variação que pode ocorrer até 40-50%.

[0098] Os resultados do experimento são, ainda, listados abaixo e representados nas Figuras 4 a 8.

Paciente n°	n° de ciclos total	% de mudança de PSA	Melhor resposta a PSA	Resposta radiológica
Nível de dose -2A				
n° 0101	8	-11%	PSA igual à linha basal ou queda de <50%	não CR/não PD
n° 0102	7	19%	Aumento de PSA	SD
n° 0103	6	144%	Aumento de PSA	não CR/não PD
n° 0104	5	-6%	PSA igual à linha basal ou queda de <50%	-
n° 0105	2	-11%	PSA igual à linha basal ou queda de <50%	-
Nível de dose 1A				
n° 0301 (NE)	1	-17%	PSA igual à linha basal ou	NE

Paciente n°	n° de ciclos total	% de mudança de PSA	Melhor resposta a PSA	Resposta radiológica
			queda de <50%	
n° 0106	8	44%	aumento de PSA, suspeita de progressão	não CR/não PD
n° 0302	12	-53%	resposta a PSA, não confirmado	SD
n° 0201 (NE)	2	-10%	PSA igual à linha basal ou queda de <50%	NE
n° 0401 (DLT)	4	-40%	PSA igual à linha basal ou queda de <50%	-
n° 0303	5	84%	aumento de PSA, suspeita de intensificação repentina	SD (após 5 ciclos)
n° 0402	30	-98%	resposta a PSA, confirmado	não CR/não PD
n° 0202 (DLT)	3	-70%	resposta a PSA, confirmado	SD (após 3 ciclos)
Nível de dose -1A				
n° 0304	11	14%	PSA igual à linha basal ou	PD

Paciente n°	n° de ciclos total	% de mudança de PSA	Melhor resposta a PSA	Resposta radiológica
			queda de <50%	
n° 0403	17	-33%	PSA igual à linha basal ou queda de <50%	não CR/não PD
n° 0404	30	61%	aumento de PSA, suspeita de intensificação repentina	não CR/não PD
n° 0109 (NE)	2	-31%	PSA igual à linha basal ou queda de <50%	NE
n° 0306	12	-60%	resposta a PSA, não confirmado	SD
n° 0307 (DLT)	3	0%	PSA igual à linha basal ou queda de <50%	-
n° 0406	27	-95%	resposta a PSA, confirmado	não CR/não PD
Nível de dose -2B				
n° 0107	30	-97%	resposta a PSA, confirmado	PR
n° 0305 (NE)	0			NE
n° 0108	30	-34%	PSA igual	não CR/não PD

Paciente n°	n° de ciclos total	% de mudança de PSA	Melhor resposta a PSA	Resposta radiológica
			à linha basal ou queda de <50%	
n° 0405	30	-91%	resposta a PSA, confirmado	PR

[0099] (PSA (antígeno específico de próstata); SD (doença estável); não CR (resposta não completa); não PD (doença não progressiva); PD (doença progressiva); NE (não avaliado); PR (resposta parcial)).

RESUMO DE EFICÁCIA:

[00100] Esse estudo incluiu 20 pacientes avaliados diagnosticados com câncer de próstata resistente à castração metastizado (mCRPC), dosados em um cronograma de dosagem bidiária uma vez por semana (BIDW) em 4 níveis de dose (consultar a tabela). Em 7 pacientes, a resposta a PSA (PSA, queda de $\geq 50\%$) foi observada, a partir da qual 5 foram confirmadas por uma segunda medição após 6 semanas. Em outros 7 pacientes, PSA teve queda de <50% ou permaneceu igual à linha basal. Nos 6 pacientes remanescentes, um aumento de PSA foi observado. Apesar da queda de PSA de <50% em um paciente e do aumento de PSA em outro paciente, uma resposta clínica notável com redução na dor foi obtida durante a duração do tratamento máxima de 30 semanas. Um total de 5 pacientes completou o máximo de 30 semanas de tratamento. A mediana de duração do tratamento foi de 14 semanas. ModraDoc006/r 30-20/200-100 é uma dose inicial preferencial a ser testada ainda em mCRPC,

visto que a mesma demonstrou a capacidade de alcançar os níveis de exposição a docetaxel (conforme medido por AUC) que foram mais altos do que os obtidos com docetaxel IV, enquanto também apresentou uma toxicidade aceitável. De modo alternativo, ModraDoc006/r 20-20/200-100 pode ser outra dose preferencial, ou dose inicial preferencial, em mCRPC.

ESTUDO DE FASE IIA EM CÂNCER DE MAMA

[00101] Um estudo de fase IIA clínico multicêntrico foi conduzido em câncer de mama metastático (M18DMB), sendo que ModraDoc006, uma formulação de docetaxel oral, foi combinada com ritonavir (ModraDoc006/r), em pacientes com câncer de mama negativo HER-2 metastático ou recorrente adequados para o tratamento com um taxano. Os resultados do experimento são resumidos abaixo e representados nas Figuras 9 e 10.

<i>Paciente n°</i>	<i>Medidas do tumor (mm)</i>	<i>N° de ciclos total</i>	<i>Melhor resposta (%)</i>	<i>Resposta geral</i>
001	58-48,4	8	-17%	PD
002	16	2		NE
003	22,6-15,2-12,3	12	-46%	PR-c
004	49-51-53-59	18	4%	SD
005	47-48-55	12	2%	SD
006	68-60-51	12	-25%	SD
007	-			-
008	22-22	6	0%	SD
009	37-28	6	-24%	SD
010	79-64-35	22 ong	-66%	PR-c
011	68-47	20 ong	-38%	PR-c
012	29	7		NE

<i>Paciente n°</i>	<i>Medidas do tumor (mm)</i>	<i>N° de ciclos total</i>	<i>Melhor resposta (%)</i>	<i>Resposta geral</i>
013	77-73-63	12	-18%	SD

(PD (doença progressiva); NE (não avaliado); PR-c (resposta parcial confirmada), ong (em andamento)).

As medidas do tumor representam mudanças no tamanho do tumor em relação ao tempo, conforme medido por varredura de TC, com o valor inicial na linha basal.

RESUMO DE EFICÁCIA:

[00102] Um total de 12 pacientes com câncer de mama metastático ou recorrente, adequados para o tratamento com um taxano, foram tratados nesse estudo em um cronograma de dosagem bidiária uma vez por semana (BIDW) com trinta (30) mg de ModraDoc006 combinados com 100 mg de ritonavir (/r) de manhã e 20 mg de ModraDoc006 com 100 mg de /r de tarde. Nos 10 pacientes avaliados para eficácia (isto é, eles receberam um mínimo de 6 semanas de tratamento e com avaliações da doença de acordo com RECIST 1.1.), as respostas resultaram em 3 confirmados (medição do tumor repetida após >4 semanas) de respostas parciais (PR), 6 de doença estável (SD) e 1 de doença progressiva (PD). A duração mediana do tratamento em 12 pacientes é de, atualmente, 11,3 semanas, com 2 pacientes ainda em andamento em respectivamente 20 e 22 semanas.

REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM CÂNCER EM UM PACIENTE, caracterizado por compreender administrar oralmente uma dose eficaz de docetaxel, sendo que os efeitos colaterais são controlados prevenindo-se níveis de plasma de pico de docetaxel que induzem os ditos efeitos colaterais, enquanto se mantém um nível de plasma eficaz de docetaxel para erradicar células tumorais.

2. MÉTODO PARA REDUZIR EFEITOS COLATERAIS DO TRATAMENTO DE UM CÂNCER EM UM PACIENTE, sendo que o dito método é caracterizado por compreender a administração de docetaxel, em que o dito docetaxel é administrado oralmente para controlar os efeitos colaterais prevenindo-se níveis de plasma de pico de docetaxel que induzem os ditos efeitos colaterais, enquanto mantém um nível de plasma eficaz de docetaxel para erradicar células tumorais.

3. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo efeito colateral que limita a dose ser neutropenia.

4. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelos níveis de plasma de docetaxel serem pelo menos parcialmente controlados administrando-se um inibidor de CYP3A.

5. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo dito inibidor de CYP3A4 ser ritonavir.

6. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizado pelo dito inibidor de CYP3A ser administrado simultaneamente.

7. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo dito tratamento de

câncer compreender um uso prolongado de mais de 30 semanas.

8. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelos níveis de plasma de pico de docetaxel estarem abaixo de 3000 ng/ml.

9. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo nível de plasma eficaz de docetaxel ser de pelo menos 800 ng.h/ml.

10. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo câncer ser um tumor sólido.

11. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo docetaxel ser administrado semanalmente.

12. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo docetaxel ser administrado em uma dosagem de pelo menos 50 mg de forma bidiária semanalmente.

13. COMBINAÇÃO DE UM INIBIDOR DE CYP3A E DOCETAXEL PARA USO EM UM TRATAMENTO MÉDICO DE UM CÂNCER, caracterizado pelo dito uso compreender administração oral de docetaxel, sendo que o dito uso compreende prevenir níveis de plasma de pico de docetaxel que induzem efeitos colaterais enquanto mantém níveis de plasma de docetaxel que erradicam células tumorais.

14. DOCETAXEL PARA USO EM UMA TERAPIA DE COMBINAÇÃO NO TRATAMENTO DE CÂNCER, sendo que o dito docetaxel é caracterizado por ser administrado em combinação com um inibidor de CYP3A e em que o dito uso compreende administração oral de docetaxel, e sendo que o dito uso compreende prevenir níveis de plasma de pico de docetaxel que induzem efeitos colaterais enquanto mantém níveis de plasma de docetaxel que

erradicam células tumorais.

15. INIBIDOR DE CYP3A PARA USO EM UMA TERAPIA DE COMBINAÇÃO NO TRATAMENTO DE CÂNCER, sendo que o dito inibidor de CYP3A é caracterizado por se destinar a ser administrado em combinação com docetaxel e em que o docetaxel é administrado oralmente, sendo que o dito uso compreende prevenir níveis de plasma de pico de docetaxel que induzem efeitos colaterais enquanto mantém níveis de plasma de docetaxel que erradicam células tumorais.

16. USO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 13 a 15, sendo que o dito uso é caracterizado por compreender níveis de plasma de pico de docetaxel de no máximo 3000 ng/ml.

17. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 16, sendo que o dito uso é caracterizado por compreender uma área sob a curva de pelo menos 800 ng.h/ml.

18. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 17, sendo que o dito uso é caracterizado por compreender um uso prolongado de mais de 30 semanas.

19. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 18, caracterizado pelo câncer ser um tumor sólido.

20. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 19, caracterizado pelo dito inibidor de CYP3A ser ritonavir.

21. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 20, caracterizado pelo câncer ser selecionado dentre o grupo que consiste em câncer gástrico, câncer de mama, câncer de cabeça e pescoço, câncer de pulmão e câncer de próstata.

22. KIT QUE COMPREENDE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL QUE COMPREENDE DOCETAXEL E UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UM INIBIDOR DE CYP3A, sendo que o dito kit é caracterizado por se destinar ao uso prolongado no tratamento de câncer.

23. KIT QUE COMPREENDE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL QUE COMPREENDE DOCETAXEL E UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UM INIBIDOR DE CYP3A, sendo que o dito kit é caracterizado por se destinar ao uso em um método, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12.

Figura 1

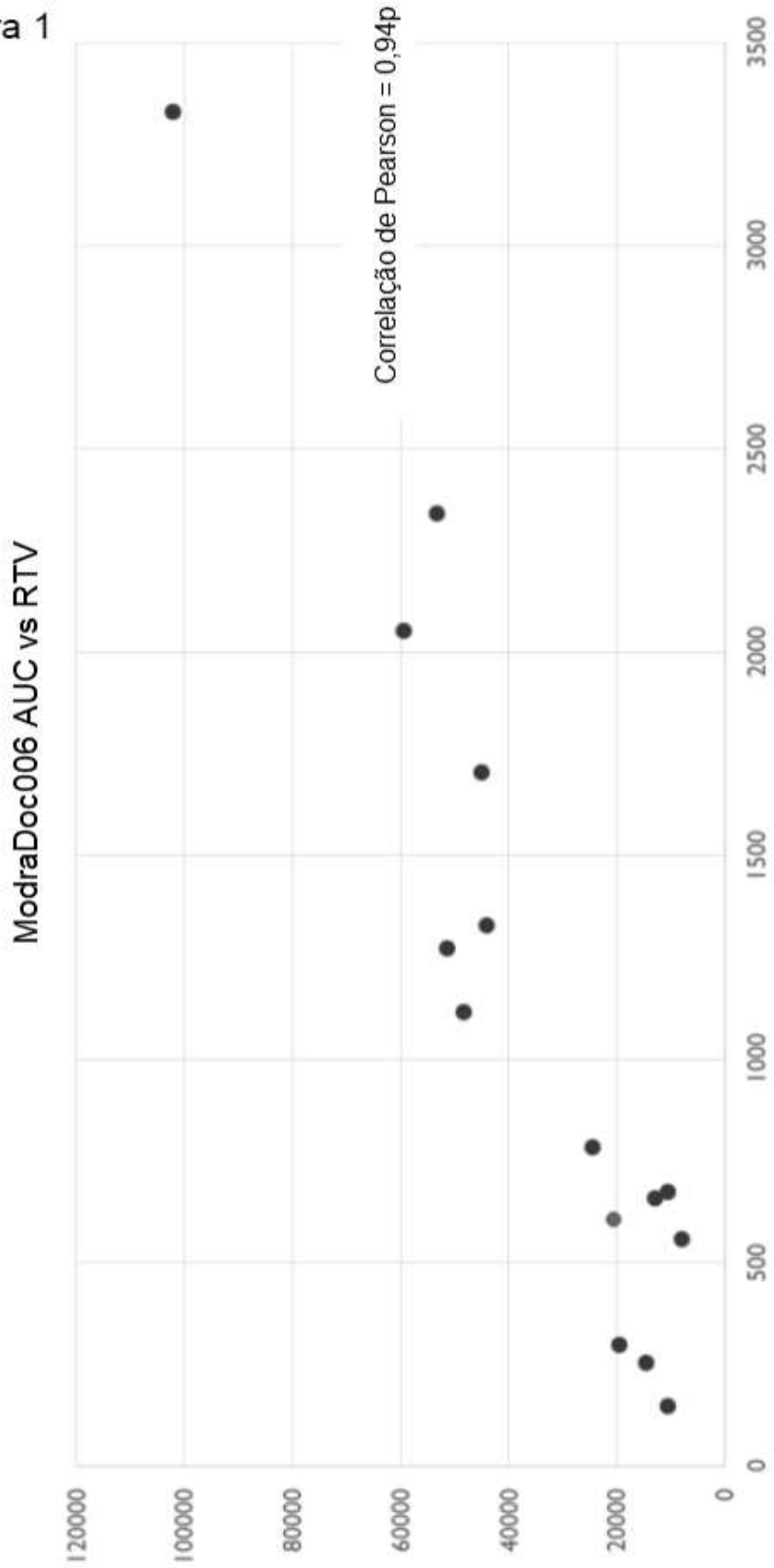
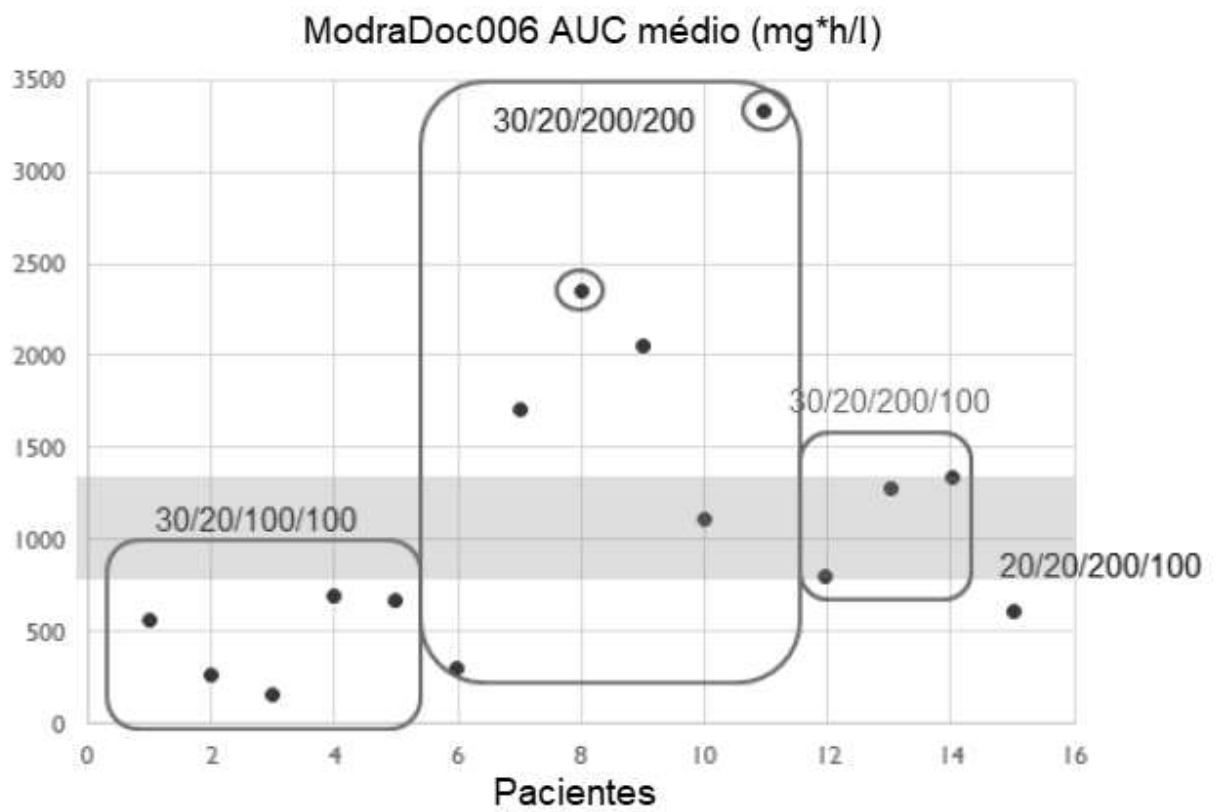
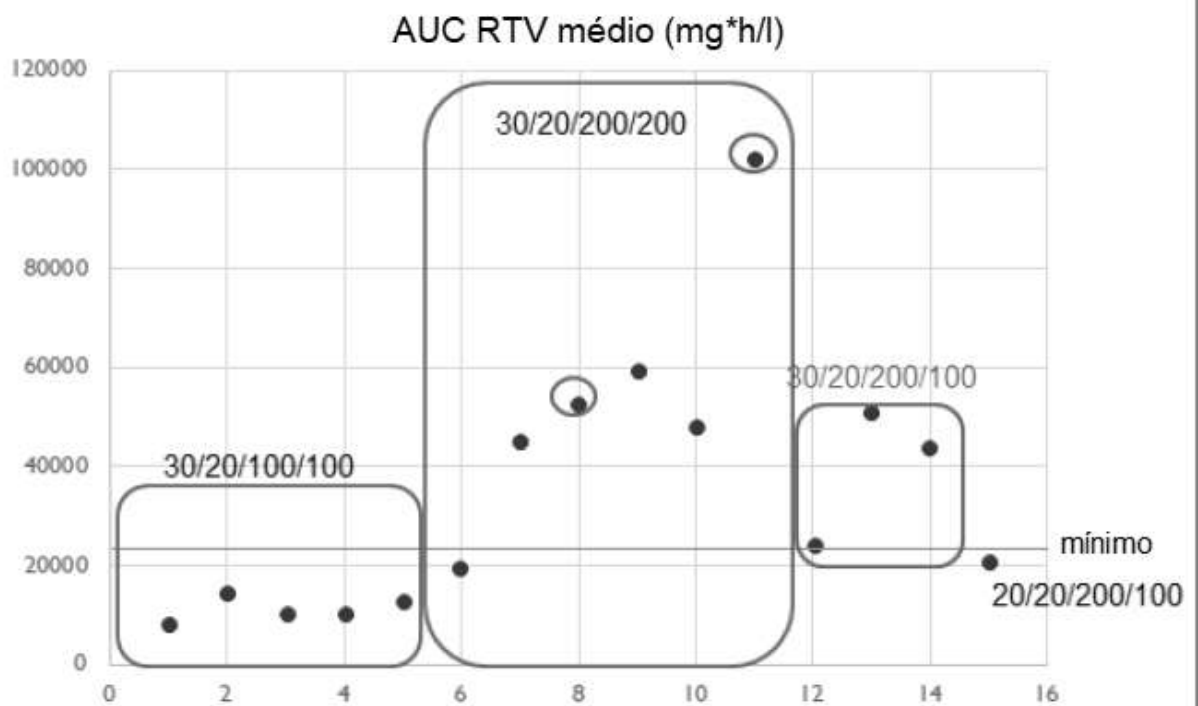


Figura 2A



○ Relacionado a medicamentos de toxicidade gr. 3

Figura 2B



○ Relacionado a medicamentos de toxicidade gr. 3

Figura 3

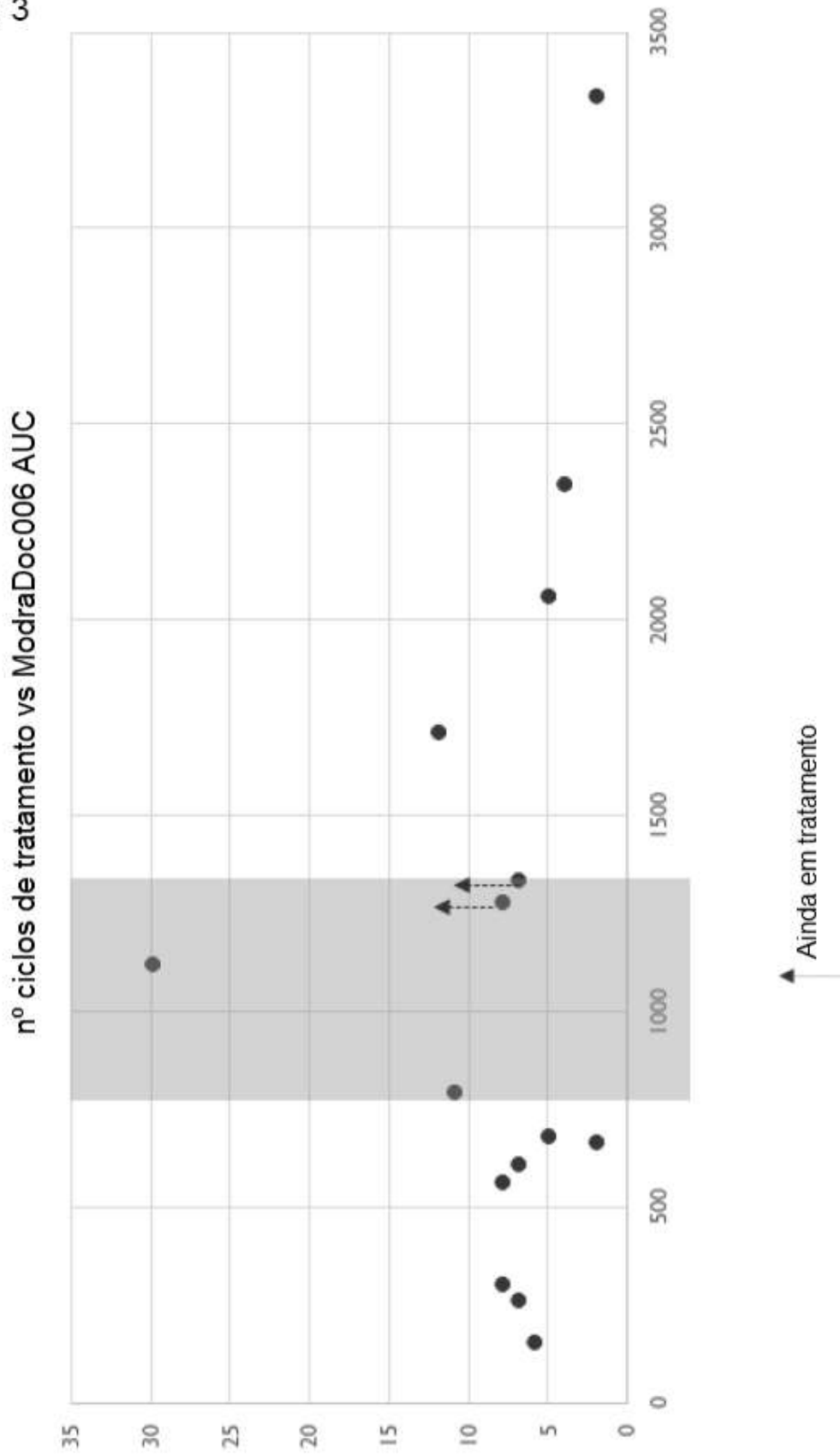
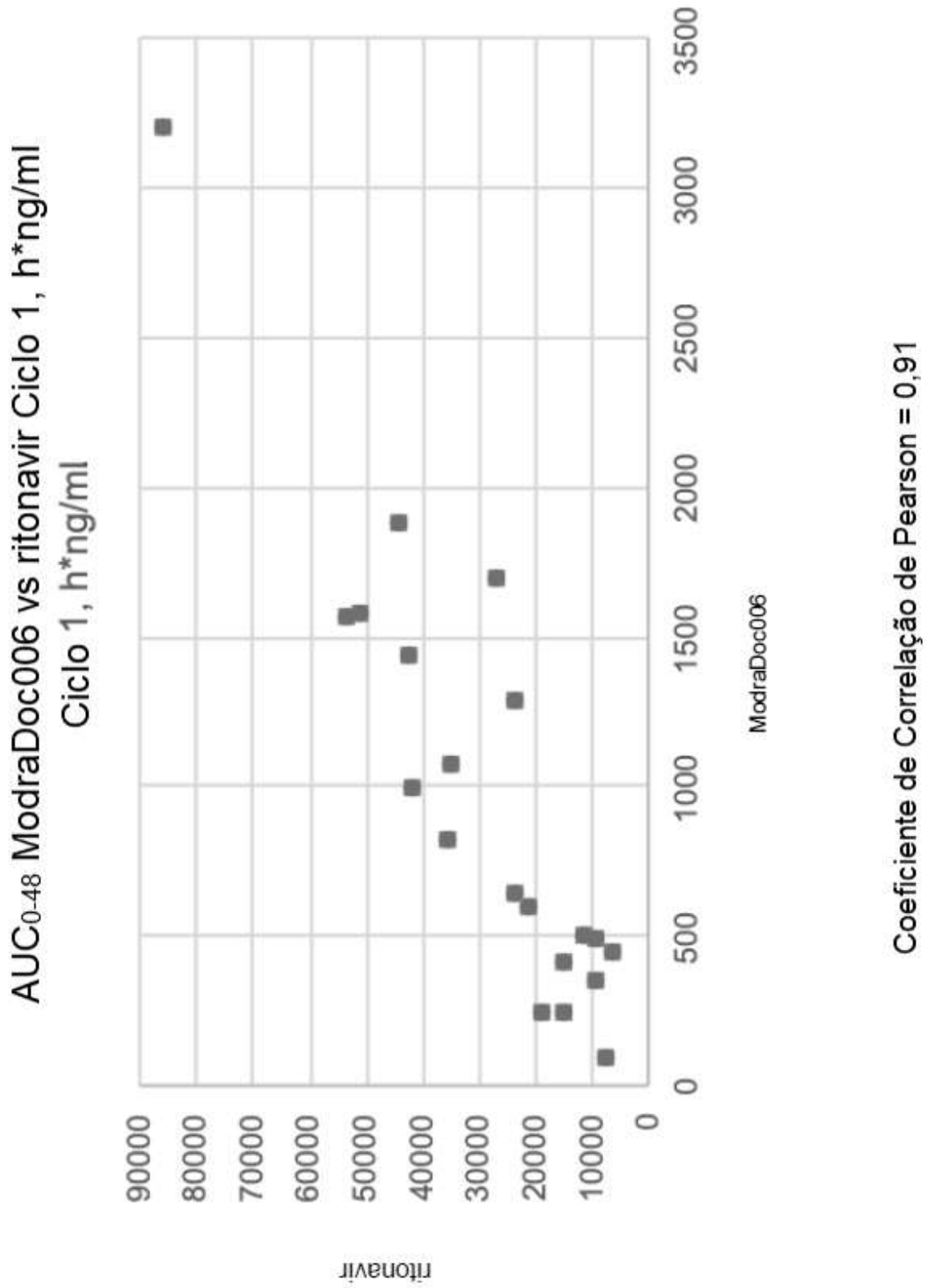
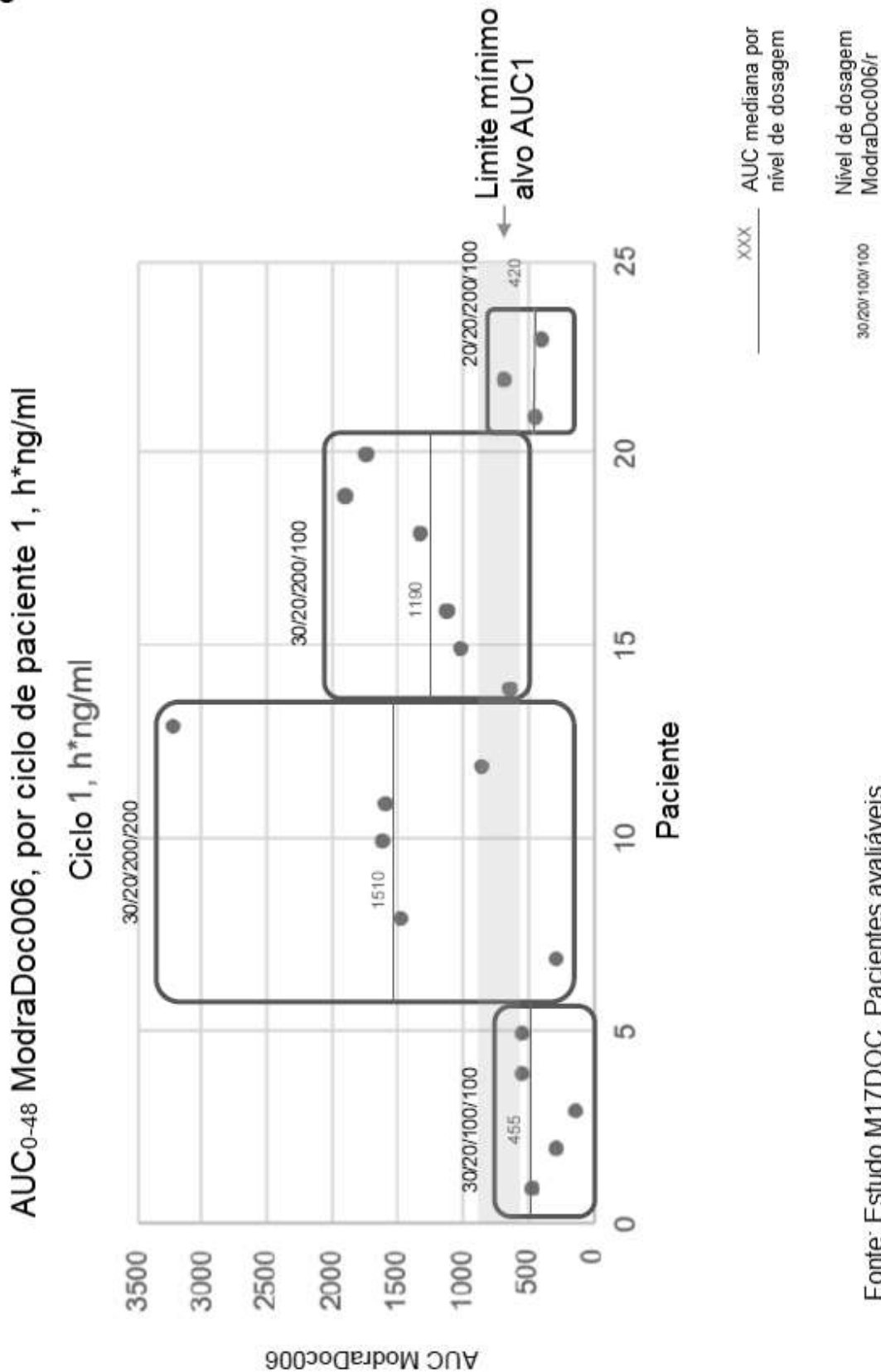


Figura 4



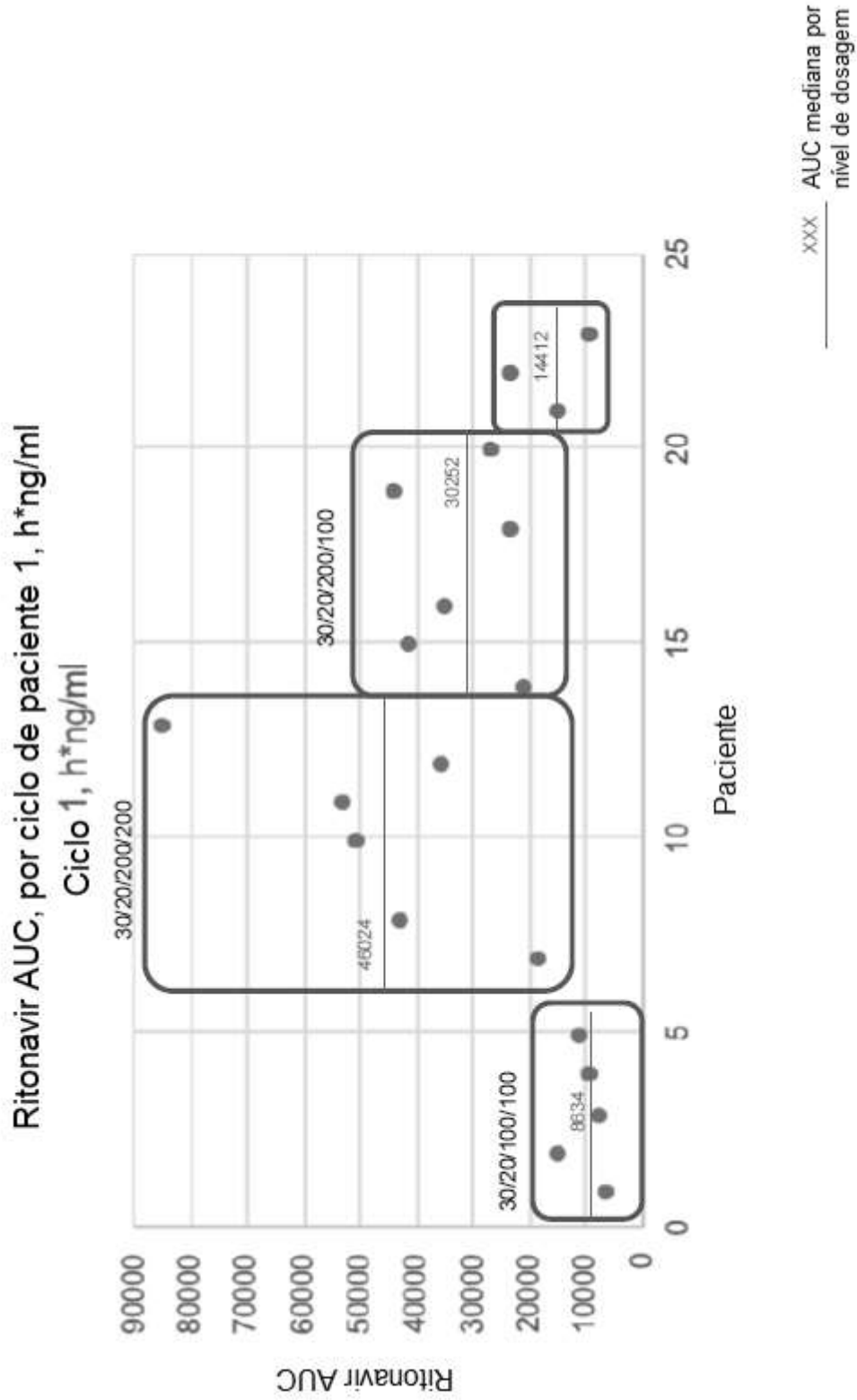
Fonte: Estudo M17DOC, pacientes avaliáveis

Figura 5A



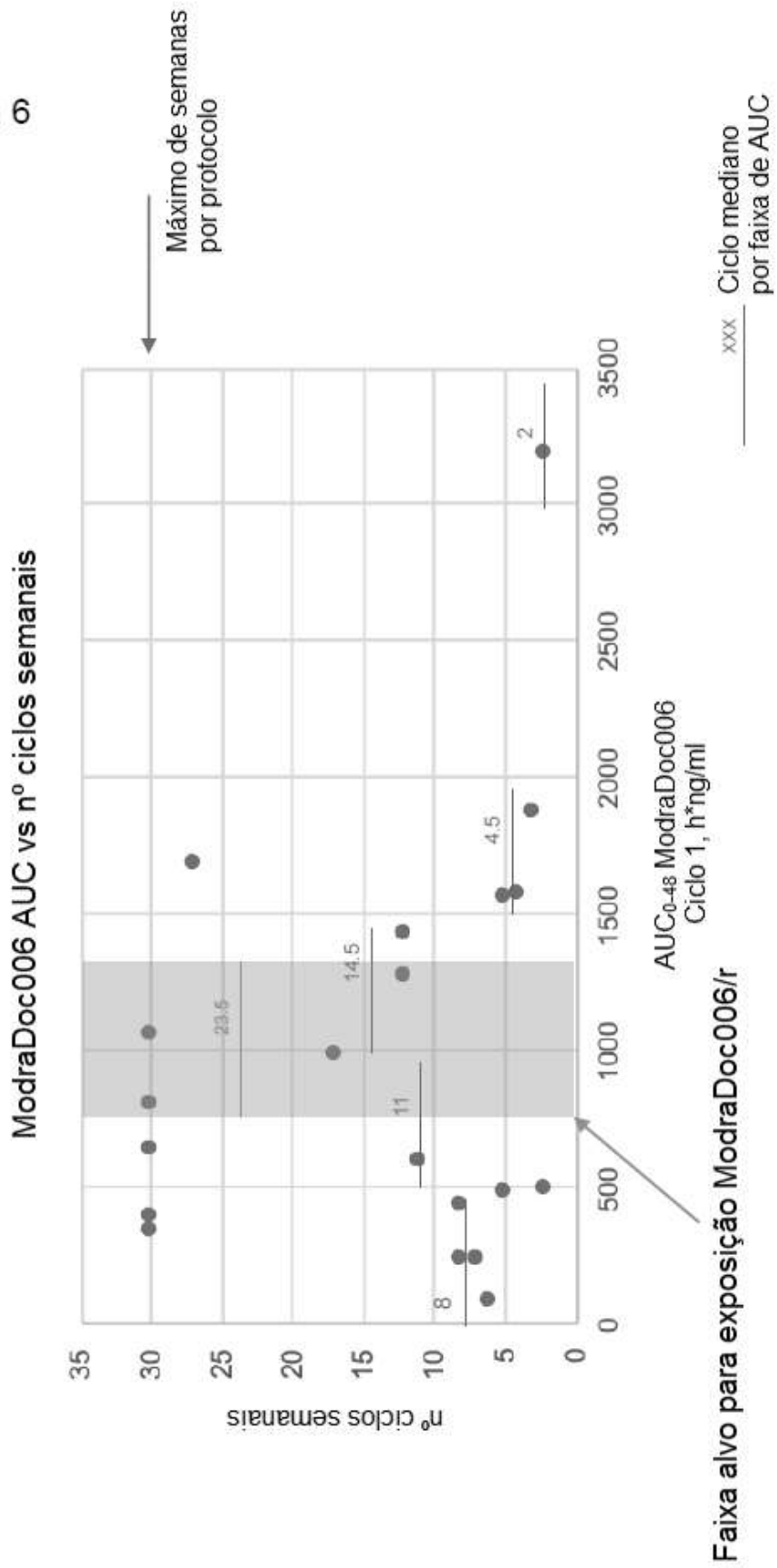
Fonte: Estudo M17DOC, Pacientes avaliáveis

Figura 5B



Fonte: Estudo M17DOC, Pacientes avaliáveis

Figura 6



Fonte: Estudo M17DOC, Pacientes avaliáveis

Figura 7

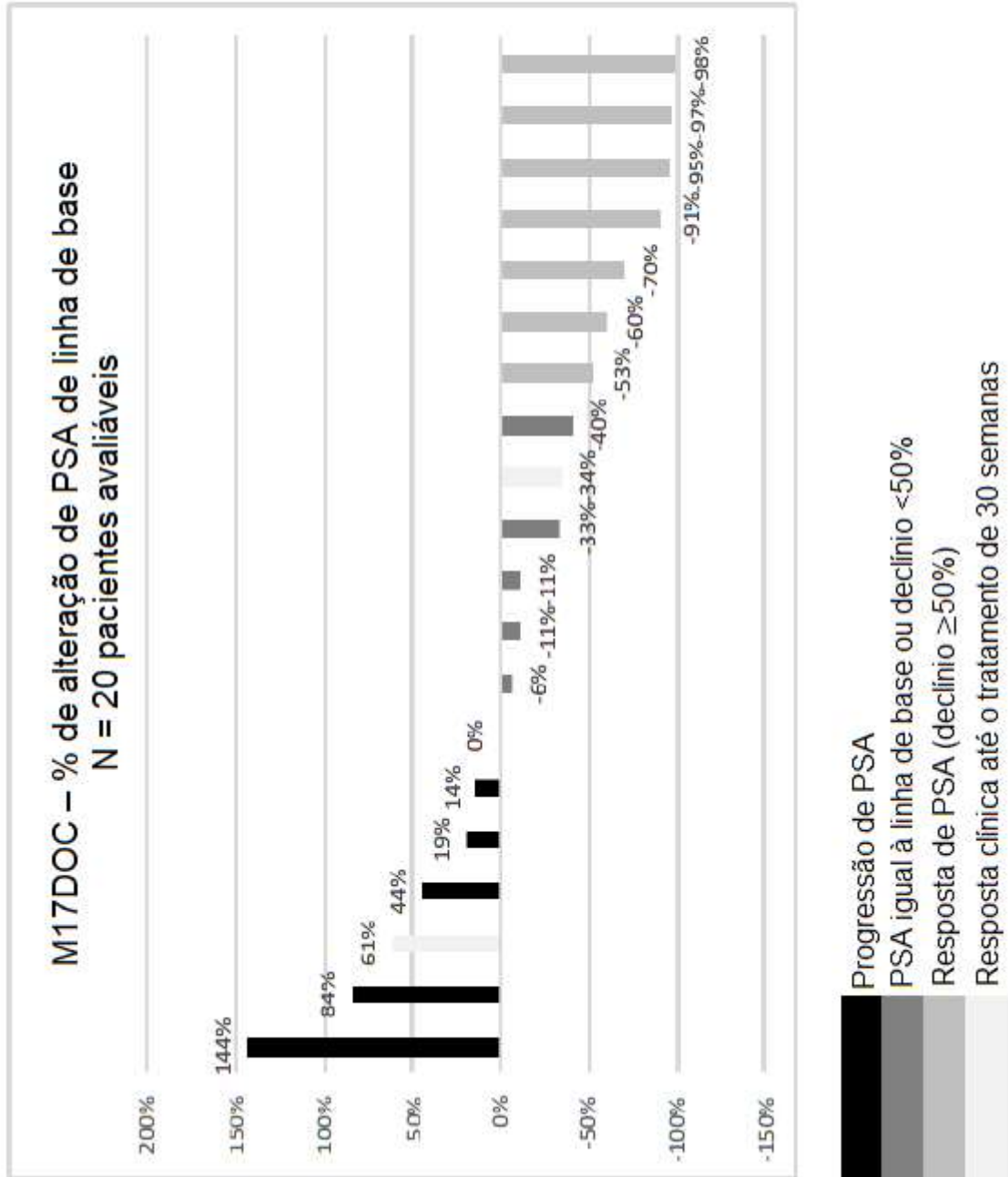


Figura 8

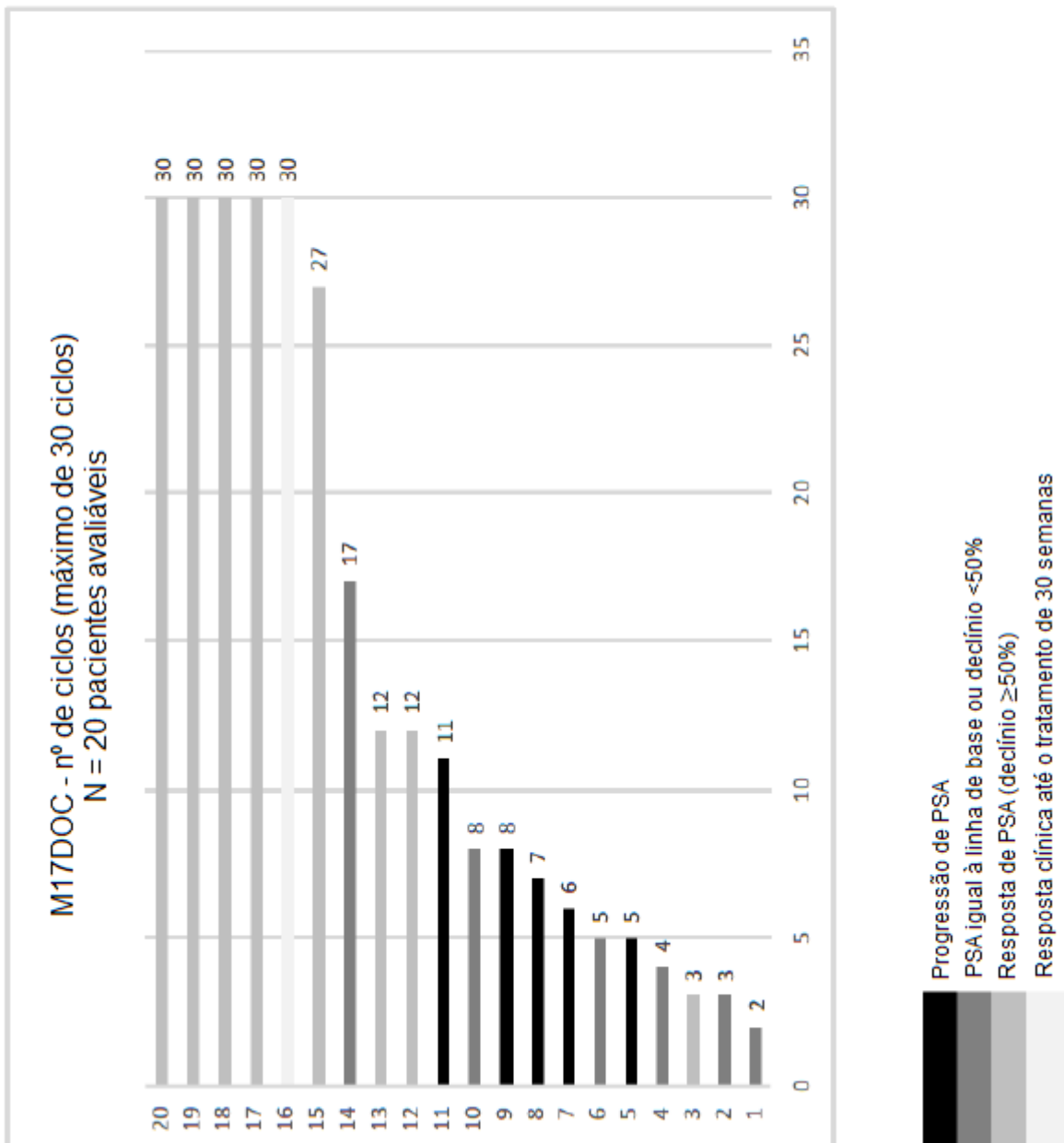


Figura 9

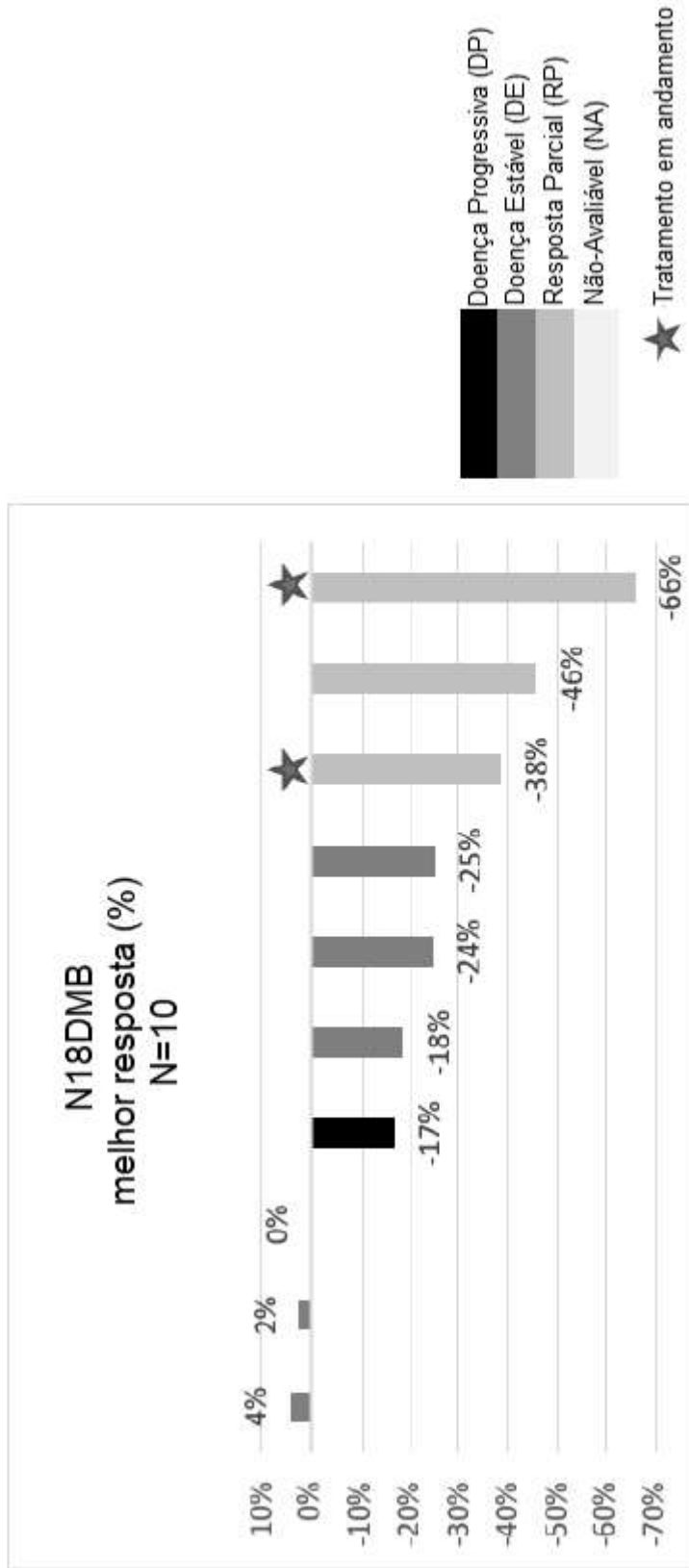
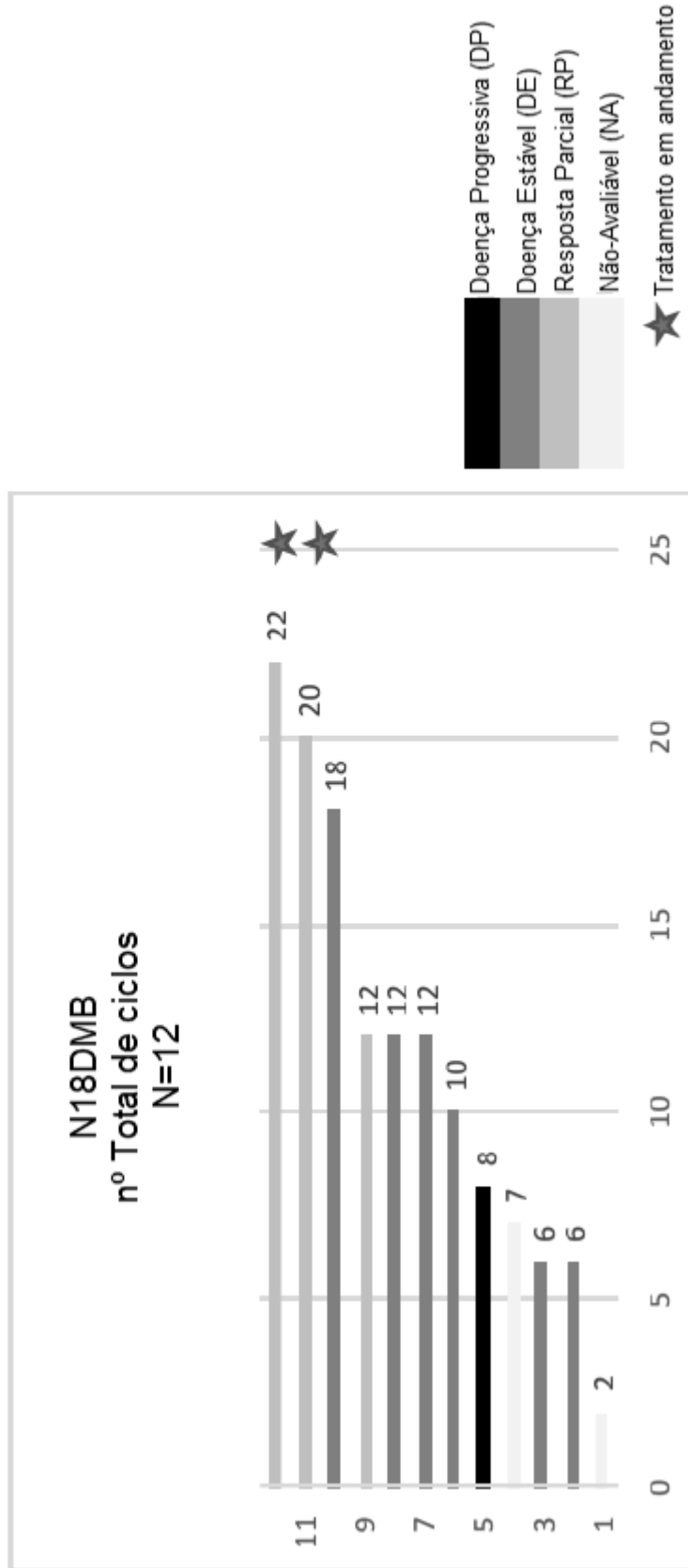


Figura 10



RESUMO

MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM CÂNCER EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA REDUZIR EFEITOS COLATERAIS DO TRATAMENTO DE UM CÂNCER EM UM PACIENTE, COMBINAÇÃO DE UM INIBIDOR DE CYP3A E DOCETAXEL PARA USO EM UM TRATAMENTO MÉDICO DE UM CÂNCER, DOCETAXEL PARA USO EM UMA TERAPIA DE COMBINAÇÃO NO TRATAMENTO DE CÂNCER, INIBIDOR DE CYP3A PARA USO EM UMA TERAPIA DE COMBINAÇÃO NO TRATAMENTO DE CÂNCER, USO E KIT QUE COMPREENDE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL QUE COMPREENDE DOCETAXEL E UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UM INIBIDOR DE CYP3A

Trata-se de tratamentos de cânceres que envolvem uma ampla gama de tratamento. A presente invenção refere-se à quimioterapia de tumores com o uso de taxanos, em particular docetaxel. Mais particularmente, a mesma se refere a um método para o tratamento de um câncer em um paciente que compreende administrar oralmente uma dose eficaz de docetaxel, sendo que os efeitos colaterais são controlados prevenindo-se níveis de plasma de pico de docetaxel que induzem os ditos efeitos colaterais, enquanto mantém um nível de plasma eficaz de docetaxel para erradicar células tumorais.