



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 026 709**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2019 PCT/EP2019/086124**
⑦ Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2020 WO20127606**
⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2019 E 19828724 (5)**
⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2025 EP 3897610**

⑮ Título: **Tratamiento del cáncer con docetaxel mediante el control de las concentraciones plasmáticas máximas**

⑩ Prioridad:

21.12.2018 EP 18215472

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.06.2025

⑬ Titular/es:

MODRA PHARMACEUTICALS B.V. (100.00%)
Barbara Strozzilaan 201
1083 HN Amsterdam, NL

⑭ Inventor/es:

BEIJNEN, JACOB HENDRIK y
SCHELLENS, JOHANNES HENRICUS MATTHIAS

⑮ Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 3 026 709 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento del cáncer con docetaxel mediante el control de las concentraciones plasmáticas máximas

5 **Sector de la técnica**

La invención se refiere a la quimioterapia de tumores con taxanos, en particular docetaxel. Más en particular se refiere a conseguir dosis eficaces de docetaxel administrado por vía oral controlando al mismo tiempo los efectos secundarios que permiten un uso prolongado.

10 La invención se define en las reivindicaciones. Cualquier materia objeto más allá del alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención y se proporciona con fines comparativos o de referencia.

15 Toda referencia a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante una terapia en la que interviene un compuesto o una composición debe entenderse como relativa a dicho compuesto o composición para usar en dicha terapia.

20 **Estado de la técnica**

25 Los tratamientos de los cánceres abarcan una amplia gama de tratamiento. Los tratamientos incluyen, entre otros, cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y terapia celular. Con frecuencia, los tratamientos contra el cáncer incluyen una combinación de diferentes modos de tratamiento, que comprende combinaciones de diferentes agentes terapéuticos. Como parte de la quimioterapia de primera línea, docetaxel, un taxano, se utiliza ampliamente en el tratamiento de diversos tipos de cáncer. El docetaxel es un agente citotóxico, se cree que su principal modo de acción consiste en interferir en el ensamblaje y desensamblaje de los microtúbulos, lo que provoca la inhibición de la división celular mitótica.

30 La dosis recomendada es una administración intravenosa cada tres semanas, con una dosis en el intervalo de 75-100 mg/m² de superficie corporal. El docetaxel se utiliza en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, que incluyen cáncer de mama, pulmón, próstata, gástrico, cabeza y cuello y ovárico. Aunque tiene potencial para beneficiar a los pacientes, mejorando la esperanza y la calidad de vida, el uso de docetaxel conlleva importantes efectos secundarios. Los efectos secundarios normalmente incluyen, entre otros, neutropenia, un alto riesgo de infecciones, trombocitopenia, anemia, alopecia, retención de líquidos, diarrea, toxicidad de las uñas, neurotoxicidad sensorial periférica y reacciones relacionadas con la infusión. En consecuencia, el modo de uso recomendado implica un número restringido de ciclos, normalmente de 4 a 6 ciclos, de docetaxel. Además, la medicación previa estándar con altas dosis de dexametasona es necesaria en cada ciclo.

40 El documento WO 2009/027644 divulga el uso de una combinación de docetaxel con el inhibidor de CYP3A4 ritonavir para terapia, en particular para el tratamiento de una enfermedad neoplásica por administración oral.

Objeto de la invención

45 Sorprendentemente se encontró que cuando se utiliza la administración oral de docetaxel, podría obtenerse un tratamiento eficaz que tiene menos efectos secundarios que los observados con la administración intravenosa. Debido al uso de la administración oral, pueden evitarse concentraciones máximas elevadas de docetaxel medidas en plasma (que también pueden medirse en suero o en sangre total), permitiendo de este modo prolongar los períodos de administración. Concentraciones máximas elevadas de docetaxel en sangre se asocian a la mayoría de los efectos secundarios observados con las administraciones intravenosas. Cuando se utiliza la administración oral y se administra en un horario más frecuente, p. ej., de diario a semanal, en lugar de cada tres semanas como en los tratamientos estándar autorizados de administraciones intravenosas de docetaxel, las concentraciones máximas pueden reducirse aún más, manteniendo una concentración de docetaxel en plasma que permita controlar eficazmente el cáncer en un paciente. Por consiguiente, la invención actual proporciona un método para el tratamiento de un cáncer en un paciente que comprende la administración oral de una dosis eficaz de docetaxel, de modo que los efectos secundarios se controlen impidiendo las concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel que inducen dichos efectos secundarios, manteniendo al mismo tiempo una concentración plasmática eficaz de docetaxel para erradicar las células tumorales. La invención actual también proporciona un método para reducir los efectos secundarios del tratamiento de un cáncer en un paciente, en donde dicho método comprende la administración de docetaxel, en donde dicho docetaxel se administra por vía oral, controlando los efectos secundarios impidiendo las concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel que inducen dichos efectos secundarios, manteniendo al mismo tiempo una concentración plasmática eficaz de docetaxel para erradicar las células tumorales. Reducir los efectos secundarios y controlarlos es importante en general cuando se utiliza docetaxel. Por otro lado, la reducción o el control de los efectos secundarios permite ahora un uso prolongado del docetaxel. Esto puede ser importante para las terapias combinadas, en las que se combinan combinaciones de tratamientos contra el cáncer, p. ej., para mantener de forma duradera el control de un cáncer durante períodos prolongados. Es más, el uso combinado de docetaxel administrado por vía oral con el uso de un inhibidor de CYP3A, tal como ritonavir, proporciona un medio adicional que permite mantener

concentraciones plasmáticas eficaces de docetaxel para erradicar las células tumorales, controlando o reduciendo al mismo tiempo los efectos secundarios asociados al uso de docetaxel.

Descripción de las figuras

5 En la figura 1 se muestra un gráfico que presenta las AUC (AUC promedio en h*ng/ml por nivel de dosis) de ritonavir (RTV) frente a ModraDoc006 (docetaxel). Muestra que la exposición a Modrodoc006 parece estar altamente correlacionada con el AUC general (y la dosis) de ritonavir.

10 En la figura 2A se muestra un gráfico que indica que se obtienen concentraciones similares o moderadamente superiores en el AUC de docetaxel en pacientes en comparación con IV. En la figura 2B se muestra un gráfico con el AUC de ritonavir.

15 En la figura 3 se muestra un gráfico del AUC de docetaxel y el número de ciclos. La duración del tratamiento parece tender a prolongarse en los pacientes en un intervalo objetivo de docetaxel.

Las figuras 4, 5A, 5B y 6 representan actualizaciones de las figuras 1, 2A, 2B, y 3, respectivamente.

20 En la figura 4 se muestra un gráfico que presenta las AUC (AUC promedio en h*ng/ml por nivel de dosis) de ritonavir (RTV) frente a ModraDoc006 (docetaxel). Muestra que la exposición a Modrodoc006 parece estar altamente correlacionada con el AUC general (y la dosis) de ritonavir.

25 En la figura 5A se muestra un gráfico que indica que se obtienen concentraciones similares o moderadamente superiores en el AUC de docetaxel en pacientes con ModraDoc006/r en comparación con IV.

30 Se destaca el umbral mínimo de AUC objetivo en pacientes con CPRCm, que varía de aproximadamente 600-800 h*ng/ml. Esto representa, en su límite inferior, el AUC semanal de docetaxel IV en pacientes con CPRCm (1820/3 = ± 600 h*ng/ml [dividiendo el AUC c3s de 1820 por 3 para obtener el equivalente semanal]. Fuente: 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, febrero 2019. En su límite superior, esto representa 1418*55% = ± 800 h*ng/ml - donde 1418 representa el AUC de ModraDoc006/r en su estudio de fase I N10BOM. El 55% (1820/3300) representa la proporción de AUC para docetaxel IV en pacientes con CPRCm frente a otros 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, Febrero de 2019).

35 En la figura 5B se muestra un gráfico con el AUC de ritonavir.

40 En la figura 6 se muestra un gráfico del AUC de docetaxel y el número de ciclos. La duración del tratamiento parece tender a prolongarse en los pacientes en un intervalo objetivo de docetaxel entre 500 - 1500 h*ng/ml.

45 En la figura 7 se muestra un gráfico del cambio porcentual del PSA (antígeno prostático específico) respecto al valor basal en un estudio clínico multicéntrico de fase IB en CPRCm (M17DOC) de pacientes evaluables. Se puntuó a los pacientes según la progresión del PSA (barras negras); PSA igual al basal o disminución (<50%) (barras gris oscuro); Respuesta del PSA (disminución ≥50%) (barras grises medianas); respuesta clínica (reducción del dolor) hasta el periodo máximo de tratamiento permitido en el protocolo de 30 semanas (barras gris claro).

50 En la figura 8 se muestra un gráfico del número de ciclos de tratamiento (con un máximo de 30) en un estudio clínico multicéntrico de fase IB en CPRCm (M17DOC) de pacientes evaluables. Se puntuó a los pacientes, como la progresión del PSA (barras negras); PSA igual al basal o disminución (<50%) (barras gris oscuro); Respuesta del PSA (disminución ≥50%) (barras grises medianas); respuesta clínica (reducción del dolor) hasta el periodo máximo de tratamiento permitido en el protocolo de 30 semanas (barras gris claro).

55 En la figura 9 se muestra un gráfico de los mejores respondedores en un estudio multicéntrico de fase IIA en cáncer de mama metastásico (CMm) HER2- (N18DMB) de 10 pacientes evaluables por respuesta con respecto a las mediciones tumorales, indicando un % negativo el porcentaje de disminución del tamaño del tumor. Los pacientes fueron calificados de presentar enfermedad en progresión (EP) (barras negras); enfermedad estable (EE) (barras gris oscuro); respuesta parcial (RP) (barras gris medio); o no evaluables (NE) (barras gris claro). Los pacientes señalados con un asterisco están con un tratamiento en curso.

60 En la figura 10 se muestra un gráfico del número total de ciclos en un estudio multicéntrico de fase IIA en cáncer de mama metastásico (CMm) HER2- (N18DMB) de 12 pacientes evaluables para valorar la seguridad. También se indicó que los pacientes tenían enfermedad en progresión (EP) (barras negras); enfermedad estable (EE) (barras gris oscuro); respuesta parcial (RP) (barras gris medio); o no evaluables (NE) (barras gris claro). Los pacientes señalados con un asterisco están con un tratamiento en curso.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un método para el tratamiento de un cáncer en un paciente que comprende la administración oral de una dosis eficaz de docetaxel, de modo que los efectos secundarios se controlen impidiendo las concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel que inducen dichos efectos secundarios, manteniendo al mismo tiempo una concentración plasmática eficaz de docetaxel para erradicar las células tumorales, como se define con mayor detalle en las reivindicaciones.

La vía de administración estándar de docetaxel actualmente en uso en la clínica consiste en la administración intravenosa de docetaxel. Como la administración intravenosa es directamente en el torrente sanguíneo, esta vía de administración da lugar a una elevada concentración máxima de docetaxel medida en el plasma sanguíneo o en el suero. Sin embargo, aunque concentraciones plasmáticas máximas elevadas pueden inducir efectos secundarios, concentraciones plasmáticas máximas elevadas pueden contribuir al efecto citotóxico del docetaxel sobre las células cancerosas y, por tanto, a la terapia. Sorprendentemente, sin embargo, los inventores han descubierto que para el tratamiento eficaz de un cáncer en un paciente, es importante mantener concentraciones plasmáticas eficaces y evitar concentraciones plasmáticas máximas. Utilizando una vía de administración alternativa, la administración oral, pueden evitarse en gran medida tales concentraciones plasmáticas máximas elevadas. En consecuencia, se pueden reducir los efectos secundarios del tratamiento de un cáncer en un paciente. La presente invención también proporciona un método para reducir los efectos secundarios del tratamiento de un cáncer en un paciente, en donde dicho método comprende la administración de docetaxel, en donde dicho docetaxel se administra por vía oral, controlando los efectos secundarios, entre otros, impidiendo concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel que inducen dichos efectos secundarios, manteniendo al mismo tiempo una concentración plasmática eficaz de docetaxel para erradicar las células tumorales, como se define con mayor detalle en las reivindicaciones.

Como se utiliza en el presente documento, las concentraciones plasmáticas máximas se definen como la concentración máxima de un compuesto que puede medirse en el plasma sanguíneo obtenido de un paciente tras la administración de una composición farmacéutica. Habitualmente, las concentraciones plasmáticas máximas pueden medirse poco después de la administración, pero dependiendo de la vía de administración y de la composición de la composición farmacéutica puede haber un desfase entre el momento de la administración y las concentraciones plasmáticas máximas medidas. En la administración intravenosa de docetaxel, la concentración máxima puede medirse, p. ej., al final de la infusión. En la administración oral de docetaxel, el momento en que se produce la concentración máxima tras la administración oral puede variar. La concentración máxima puede producirse aproximadamente a las 2-12 horas, p. ej., 4 horas, después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas de docetaxel pueden medirse por métodos conocidos en la técnica (Hendrikx *et al.* J. Chrom. B, 2011), que pueden incluir métodos de cromatografía líquida y espectrometría de masas, tales como, p. ej., los que se describen en los ejemplos. El plasma es un componente de la sangre, se entiende que en lugar de medir el docetaxel en el plasma sanguíneo, también se pueden determinar las concentraciones de docetaxel en sangre total o en suero. Las mediciones de docetaxel, p. ej., las concentraciones máximas y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, abreviado área bajo la curva (AUC), en el presente documento se definen en relación con el plasma (sanguíneo), pero pueden recalcularse fácilmente a las concentraciones máximas correspondientes en sangre completa o suero. En cualquier caso, las concentraciones plasmáticas máximas elevadas que deben evitarse pueden definirse como concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel de 3000 ng/ml o superiores. Preferentemente, la concentración plasmática máxima de docetaxel en administración oral es como máximo de 2500 ng/ml, preferentemente como máximo 2000 ng /ml, más preferentemente como máximo 1500 ng/ml, lo más preferentemente la concentración plasmática máxima en administración oral es como máximo 1000 o incluso 500 ng/ml.

Como se utiliza en el presente documento, las expresiones "concentración plasmática eficaz" se refieren a una concentración plasmática medida en un sujeto que proporciona el efecto farmacológico específico de docetaxel en un sujeto, es decir, la erradicación de las células cancerosas. Una concentración plasmática eficaz se define en el presente documento como un área bajo la curva (AUC) determinada en las primeras 48 horas tras la administración de docetaxel, en donde el AUC está dentro del intervalo de 250 - 2500 ng·h/ml. Preferentemente, el AUC está en el intervalo de 750 - 2500 ng·h/ml. Preferentemente, el AUC es de al menos 400 ng·h/ml, al menos 500 ng·h/ml, más preferentemente al menos 600 ng·h/ml, al menos 1000 ng·h/ml, más preferentemente al menos 1200 ng·h/ml. Preferentemente, el AUC es como máximo 2500 ng·h/ml, más preferentemente como máximo 2250 ng·h/ml, más preferentemente como máximo 2000 ng·h/ml, como máximo 1800 ng·h/ml, como máximo 1700 ng·h/ml, más preferentemente como máximo 1500 ng·h/ml. El AUC puede estar más preferentemente dentro de un intervalo de 800 - 1400 ng·h/ml. De acuerdo con la invención, la concentración plasmática eficaz de docetaxel es de al menos 600 ng·h/ml. El área bajo la curva (AUC; ng·h/ml) se determina en las primeras 48 horas tras la administración de docetaxel, durante el cual puede medirse la concentración de docetaxel en el plasma sanguíneo en varios puntos temporales, y la superficie del área bajo la curva puede calcularse a partir de los valores trazados. En el presente documento, curva de concentración plasmática-tiempo, área bajo la curva o AUC, con referencia a docetaxel se utilizan indistintamente y se refieren al área bajo la curva en las primeras 48 horas (ng·h/ml) tras la administración de docetaxel.

Se entiende que la erradicación de células cancerosas comprende la eliminación de células cancerosas de tal manera que, p. ej., en el caso de un tumor sólido, el crecimiento del tumor sólido se reduce en comparación con el crecimiento de un tumor que no tiene presente una concentración plasmática eficaz de docetaxel. El crecimiento de un tumor

puede reducirse de tal manera que también puede erradicarse. Se hace hincapié en que una concentración plasmática eficaz puede no ser siempre eficaz en el tratamiento de las afecciones descritas en el presente documento en todos los sujetos, aunque los expertos en la materia consideren que dicha dosis es una cantidad terapéuticamente eficaz.

- 5 Entre los efectos secundarios que pueden controlarse o reducirse en el tratamiento actual se incluye la neutropenia. La neutropenia es una concentración anormalmente baja de neutrófilos en la sangre. La neutropenia suele diagnosticarse determinando el recuento absoluto de neutrófilos en sangre. Como referencia, un intervalo saludable de recuento de neutrófilos en sangre puede definirse como de 1500 - 4000 células por microlitro de sangre. La neutropenia puede diagnosticarse cuando el nivel de neutrófilos es inferior a 1500 células por microlitro de sangre.
- 10 Los ensayos para determinar el recuento de neutrófilos son de uso generalizado como parte de, p. ej., un análisis de hemograma completo como parte de las pruebas rutinarias de laboratorio. Por consiguiente, en la presente invención, la incidencia de neutropenia se reduce significativamente en la población de pacientes, al tiempo que se proporciona un tratamiento eficaz del cáncer en los pacientes. En consecuencia, preferentemente, en el método de tratamiento de un cáncer en un paciente, el efecto secundario neutropenia está controlado o reducido. Otros efectos secundarios que
- 15 pueden controlarse o reducirse son la trombocitopenia, neuropatía, alopecia, retención de líquidos, neurotoxicidad y/o toxicidad ungueal.

Otros efectos secundarios que pueden evitarse mediante la administración oral de docetaxel incluyen las reacciones relacionadas con la infusión debidas, p. ej., a los excipientes (entre otros, Tween-80, etanol) utilizados en formulaciones intravenosas de docetaxel. Los corticosteroides, tal como dexametasona, se utilizan como profilaxis de dichas reacciones relacionadas con la infusión en los tratamientos actuales con docetaxel intravenoso. Al usar docetaxel administrado por vía oral, también puede evitarse la toxicidad que puede asociarse al tratamiento (a largo plazo) con corticosteroides.

- 25 Como se utiliza en el presente documento, la administración oral de docetaxel a un sujeto incluye cualquier vía a través de la boca para introducir o administrar a un sujeto el agente para que realice su función prevista. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral incluyen líquidos, comprimidos o cápsulas. Las cápsulas y los comprimidos pueden tener un recubrimiento entérico, de tal manera que el docetaxel se libera de las cápsulas o comprimidos en el intestino. Las cápsulas y los comprimidos pueden formularse en una formulación de liberación lenta
- 30 de tal manera que el docetaxel se libere durante un periodo prolongado, p. ej., varias horas o más, p. ej., durante el tiempo que pasa en el tracto intestinal. Así, los comprimidos y cápsulas pueden formularse de tal manera que el agente se libere a partir de los mismos de forma gradual. Los comprimidos y cápsulas pueden formularse de tal manera que el agente se libere en el estómago o el intestino. Los comprimidos y cápsulas pueden formularse de tal manera que el agente se libere en el estómago y el intestino. La administración incluye la autoadministración y la administración por
- 35 un tercero. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden comprender docetaxel, o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo y/o un inhibidor de CYP3A, tal como ritonavir, (o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo) junto con cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las preparaciones y/o composiciones farmacéuticas adecuadas para administraciones orales incluyen formulaciones como se describe en los documentos WO2009027644, WO2010020799 y Moes *et al.* Drug Deliv. Transl.
- 40 Res. 2013).

Puede contemplarse cualquier preparación adecuada para la administración oral.

45 Para muchos fármacos antineoplásicos, tales como el docetaxel, el citocromo P450 representa un importante sistema enzimático oxidativo de metabolización de fármacos. Las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), en concreto, CYP3A4, aunque también CYP3A5, se expresan en gran medida en el hígado y el intestino. La extracción intestinal y el metabolismo del docetaxel por este sistema enzimático desempeñan un papel importante en la limitación de la biodisponibilidad oral. Como parte de la vía metabólica, los transportadores también desempeñan un papel. Transportando compuestos, tales como docetaxel, dentro y fuera de la célula, el compuesto se proporciona como sustrato de las enzimas CYP3A4 y/o CYP3A5. Por ejemplo, la glicoproteína P (P-gp, MDR1, ABCB1) desempeña un papel en la vía metabólica y en el transporte de docetaxel. En consecuencia, cualquier compuesto que pueda tener un efecto sobre la vía metabólica del docetaxel para inhibir de este modo la metabolización del docetaxel puede considerarse un inhibidor adecuado de CYP3A. Tales compuestos pueden p. ej., tener un efecto sobre CYP3A4 y/o CYP3A5, y sobre la glicoproteína P (Er-jiaWang *et al.*, Chem. Res. Toxicol. 2001; Wacher *et al.*, Mol Carc. 1995), o pueden tener una acción distinta sobre CYP3A4 y/o CYP3A5, y sobre la glicoproteína P (Er-jiaWang *et al.*, Chem. Res. Toxicol. 2001). Por lo tanto, los inhibidores de CYP3A adecuados pueden tener un efecto tanto sobre CYP3A4 (y CYP3A5) como sobre la glicoproteína P. Así pues, los inhibidores de CYP3A adecuados pueden tener un efecto sobre CYP3A4 y/o CYP3A5. Los inhibidores adecuados de CYP3A pueden tener un efecto sobre la glicoproteína P. En consecuencia, un inhibidor de CYP3A se define en el presente documento como un compuesto capaz de reducir el metabolismo de CYP3A4 y CYP3A5 en la célula. Dicho compuesto es preferentemente un compuesto farmacéutico. Preferentemente, se selecciona un inhibidor de CYP3A que inhiba CYP3A4, tal como p. ej., ritonavir. El ritonavir también inhibe el CYP3A5 y la glicoproteína P. Muy preferida es la inhibición selectiva de CYP3A4.

65 En los métodos de tratamientos de un cáncer en un paciente que comprende docetaxel administrado por vía oral como se describe en el presente documento, preferentemente, las concentraciones plasmáticas de docetaxel se controlan al menos parcialmente mediante la administración de un inhibidor de CYP3A. El uso de un inhibidor de CYP3A ayuda,

por consiguiente, a transportar el docetaxel desde el estómago y/o el intestino al torrente sanguíneo, reduciendo y/o inhibiendo la actividad de CYP3A4 y/o CYP3A5 en la célula. El uso de un inhibidor de CYP3A puede proporcionar una mayor biodisponibilidad del docetaxel. Tal biodisponibilidad puede aumentar, sin aumentar sustancialmente las concentraciones máximas de docetaxel. En consecuencia, el uso de un inhibidor de CYP3A permite usar una dosis menor de docetaxel oral, ya que las concentraciones plasmáticas eficaces de docetaxel pueden aumentar en comparación con la no utilización de un inhibidor de CYP3A. Como alternativa, el uso de un inhibidor de CYP3A permite usar una administración de la dosis menos frecuente de docetaxel oral, ya que las concentraciones plasmáticas eficaces con el área bajo la curva como se define en el presente documento pueden obtenerse más eficazmente en comparación con la no utilización de un inhibidor de CYP3A.

En consecuencia, en un método de acuerdo con la invención, las concentraciones plasmáticas de docetaxel se controlan al menos parcialmente mediante la administración de un inhibidor de CYP3A. Como se ha dicho, la administración oral de docetaxel debe combinarse con el uso de un inhibidor de CYP3A. Cualquier inhibidor de CYP3A puede ser suficiente, p. ej., inhibidores adecuados de CYP3A pueden ser inhibidores potentes de CYP3A seleccionados del grupo que consiste en boceprevir, claritromicina, eritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, ritonavir, saquinavir en voriconazol. Preferentemente se usa un inhibidor de CYP3A que tenga los mínimos efectos secundarios. Lo más preferentemente, el inhibidor de CYP3A que se combina con la administración oral de docetaxel es ritonavir. Preferentemente, el inhibidor de CYP3A para usar en una terapia de combinación de acuerdo con la invención, comprende ritonavir administrado en una dosis de 100 ng o 200 ng, o una dosis equivalente de otro inhibidor de CYP3A adecuado. Se puede establecer fácilmente la dosis adecuada para cualquier otro inhibidor adecuado, ya que se puede comparar el efecto del inhibidor de CYP3A ritonavir en un sujeto y seleccionar otro inhibidor de CYP3A y establecer la dosis del mismo que obtenga el mismo efecto. El efecto se define como el efecto sobre las concentraciones plasmáticas de docetaxel (AUC) y/o las concentraciones plasmáticas máximas obtenidas con la dosis de ritonavir utilizada.

Se entiende que en los métodos y usos de acuerdo con las invenciones, cualquier uso adicional de compuestos, incluidos los alimentos y otros productos farmacéuticos, que puedan tener un impacto en la actividad de CYP3A, se evitan preferentemente, ya que tales alimentos pueden tener un efecto sobre las concentraciones de docetaxel alcanzadas en el plasma de los sujetos en tratamiento. En consecuencia, se selecciona cualquier inhibidor potente de CYP3A para el tratamiento combinado con docetaxel, debe evitarse el uso adicional de inhibidores de CYP3A por parte de los sujetos que reciben el tratamiento, ya que esto puede dar lugar a concentraciones máximas de docetaxel demasiado elevadas y/o a un área bajo las curvas demasiado alta. Ejemplos de otros inhibidores que se evitan preferentemente son, p. ej., los antivirales contra el VIH: indinavir, nelfinavir y saquinavir; Agentes antimicrobianos: claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, telitromicina, eritromicina, fluconazol, cloranfenicol, ciprofloxacino, norfloxacina y voriconazol; Agentes cardíacos: verapamilo, diltiazem, cimetidina y miodarona; otros agentes tales como la fluvoxamina; y también alimentos, tales como la carambola y el zumo de pomelo. Por el contrario, preferentemente en los métodos y usos de la invención, el uso de compuestos, incluidos los alimentos y otros productos farmacéuticos, que pueden inducir la actividad de CYP3A en los sujetos que reciben el tratamiento, también se evita preferentemente, ya que tal uso puede dar lugar a concentraciones máximas demasiado elevadas de docetaxel en plasma. Los inductores de CYP3A que se evitan preferentemente son: Antivirales contra el VIH: efavirenz y nevirapina; Otros agentes tales como: barbitúricos, carbamazepina, modafinilo, nevirapina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pioglitazona, rifabutina, rifampicina y también hierba de San Juan.

En una realización, en el método de acuerdo con la invención dicho inhibidor de CYP3A se administra simultáneamente con docetaxel. Se entiende que la administración simultánea puede comprender administraciones separadas, p. ej., en preparados farmacéuticos independientes. Por ejemplo, un preparado farmacéutico adecuado para administración oral que comprende docetaxel y otro preparado farmacéutico que comprende el inhibidor de CYP3A, tal como ritonavir. Preferentemente, el preparado farmacéutico que comprende ritonavir también se administra por vía oral. Se entiende que la administración simultánea puede comprender una preparación farmacéutica que comprenda tanto docetaxel como el inhibidor de CYP3A, tal como ritonavir. Docetaxel y el inhibidor de CYP3A, también pueden administrarse por separado. Cuando estos se administran por separado, el inhibidor de CYP3A se administra preferentemente antes del docetaxel, y, más preferentemente, dentro aproximadamente los 60 minutos previos a la administración de docetaxel. Simultáneamente, como se utiliza en el presente documento, significa la administración del docetaxel o del inhibidor de CYP3A dentro de, p. ej., aproximadamente los 20 minutos, más preferentemente dentro de los 15 minutos, más preferentemente dentro de los 10 minutos, aún más preferentemente dentro de los 5 minutos, lo más preferentemente dentro de los 2 minutos siguientes al inhibidor de CYP3A o al docetaxel. En general, el inhibidor de CYP3A se administra preferentemente por vía oral simultáneamente con la administración oral de docetaxel, ya que esto permite un cumplimiento óptimo en la autoadministración por parte de los sujetos que reciben el tratamiento.

En otra realización, en los métodos de acuerdo con la invención dicho tratamiento contra el cáncer comprende un uso prolongado de más de 18 semanas. Como se ha dicho, la vía de administración intravenosa estándar y el uso habitual de docetaxel no permiten recomendar un uso prolongado debido a los graves efectos secundarios y a la toxicidad creciente asociados a las administraciones múltiples. Gracias a los métodos perfeccionados de la invención, los métodos de tratamiento permiten ahora un uso que se prolonga durante períodos más largos. Los métodos de la invención permiten extender su uso más allá de 30 semanas, comprendiendo dichos métodos controlar o reducir los efectos secundarios asociados al uso de docetaxel mientras se mantiene una concentración plasmática eficaz de

docetaxel que erradica las células tumorales. En consecuencia, en una realización, preferentemente, los métodos de la invención permiten un uso prolongado de al menos 30 semanas de tratamiento. Permitiendo dicho uso un uso prolongado de un año o más.

- 5 Conociendo ambos límites superiores, es decir, concentraciones plasmáticas máximas y/o intervalo de concentraciones plasmáticas eficaces, los intervalos dentro de los cuales debe administrarse el docetaxel en los métodos y usos de la invención pueden permitir tanto la erradicación eficaz de las células tumorales como el control o la reducción de los efectos secundarios del docetaxel. Puede considerarse que la concentración plasmática eficaz representa el intervalo dentro del cual el docetaxel puede erradicar eficazmente las células cancerosas. Puede
10 considerarse que las concentraciones plasmáticas máximas representan el límite superior dentro del cual pueden controlarse o reducirse los efectos secundarios del docetaxel. En consecuencia, puede contemplarse cualquier formulación y/o pauta posológica farmacéuticamente aceptable adecuada que opere dentro de este intervalo y que proporcione la ventajosa erradicación de células tumorales y el control o reducción de efectos secundarios del docetaxel como se describe en el presente documento y permita también un uso prolongado, que no se conciba como
15 posible con los tratamientos estándar autorizados de docetaxel administrado por vía intravenosa.

En los métodos, o usos, de acuerdo con la invención, la administración de docetaxel se realiza dos veces al día, una vez a la semana. La dosis semanal se divide de modo que un sujeto toma, por ejemplo, una primera dosis por la mañana y la segunda dosis por la noche una vez a la semana. Esto tiene el efecto de disminuir las concentraciones máximas del fármaco en plasma, lo que puede ayudar a reducir los efectos secundarios. También puede aumentar el tiempo de exposición sistémica del fármaco.

Docetaxel se administra dos veces al día una vez a la semana, lo que significa que un día de cada semana, docetaxel se administra dos veces, p. ej., dentro de un intervalo de 8 a 16 horas. Siempre que el intervalo de administración y/o la dosis de docetaxel y el inhibidor de CYP3A, tal como ritonavir, se seleccione de tal forma que permita impedir las concentraciones plasmáticas máximas controlando o reduciendo de este modo los efectos secundarios mientras se mantienen concentraciones plasmáticas eficaces para erradicar las células tumorales, puede contemplarse tal intervalo de administración y/o dosis.

30 De acuerdo con la invención, docetaxel se administra a una dosis de al menos 10 mg por administración de dosis, ya que tal dosis puede proporcionar concentraciones plasmáticas eficaces de docetaxel para erradicar las células tumorales, al tiempo que se controlan o reducen los efectos secundarios del docetaxel en los pacientes. Preferentemente, dicha dosis es de al menos 20 mg por administración de dosis. Como se ha dicho, docetaxel se administra preferentemente de forma simultánea con un inhibidor de CYP3A, tal como ritonavir. Preferentemente, ritonavir se administra simultáneamente a una dosis de al menos 100 mg. Por lo tanto, un método de acuerdo con la invención en donde ritonavir se administra simultáneamente con docetaxel en cada momento de administración de la dosis comprende la administración de 10 mg de docetaxel y 100 mg de ritonavir. En consecuencia, en otro método de acuerdo con la invención, ritonavir se administra simultáneamente con docetaxel en cada momento de administración, comprendiendo la administración al menos 10 mg de docetaxel y al menos 100 mg de ritonavir. Una pauta semanal
35 dos veces al día una vez a la semana como se ha descrito anteriormente en cada momento de administración comprende la administración de al menos 10 mg de docetaxel, o la administración de al menos 10 mg de docetaxel y al menos 100 mg de ritonavir. En otra realización, para el tratamiento del cáncer se prevé una pauta dos veces al día una vez a la semana, en donde el docetaxel se administra en un día una primera administración a una dosis de 30 mg de docetaxel con 100 mg de ritonavir y una segunda administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 100 mg de ritonavir. En otra realización, para el tratamiento del cáncer se prevé una pauta dos veces al día una vez a la semana, en donde el docetaxel se administra en un día una primera administración a una dosis de 30 mg de docetaxel con 200 mg de ritonavir y una segunda administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 200 mg de ritonavir.
40 En otra realización, para el tratamiento del cáncer se prevé una pauta dos veces al día una vez a la semana, en donde el docetaxel se administra en un día una primera administración a una dosis de 30 mg de docetaxel con 200 mg de ritonavir y una segunda administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 200 mg de ritonavir. En otra realización, para el tratamiento del cáncer se prevé una pauta dos veces al día una vez a la semana, en donde el docetaxel se administra en un día una primera administración a una dosis de 30 mg de docetaxel con 200 mg de ritonavir y una segunda administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 200 mg de ritonavir.
45 En otra realización, para el tratamiento del cáncer se prevé una pauta dos veces al día una vez a la semana, en donde el docetaxel se administra en un día una primera administración a una dosis de 30 mg de docetaxel con 200 mg de ritonavir y una segunda administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 200 mg de ritonavir. En otra realización, para el tratamiento del cáncer se prevé una pauta dos veces al día una vez a la semana, en donde el docetaxel se administra en un día una primera administración a una dosis de 30 mg de docetaxel con 200 mg de ritonavir y una segunda administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 200 mg de ritonavir.
50 En otra realización, para el tratamiento del cáncer se prevé una pauta dos veces al día una vez a la semana, en donde el docetaxel se administra en un día una primera administración a una dosis de 30 mg de docetaxel con 200 mg de ritonavir y una segunda administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 200 mg de ritonavir.

En otra realización, para el tratamiento del cáncer se prevé una pauta dos veces al día una vez a la semana, en donde el docetaxel se administra en un día una primera administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 200 mg de ritonavir y una segunda administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 200 mg de ritonavir. En otra realización, para el tratamiento del cáncer se prevé una pauta dos veces al día una vez a la semana, en donde el docetaxel se administra en un día una primera administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 100 mg de ritonavir y una segunda administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 100 mg de ritonavir. En otra realización, para el tratamiento del cáncer se prevé una pauta dos veces al día una vez a la semana, en donde el docetaxel se administra en un día una primera administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 100 mg de ritonavir y una segunda administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 100 mg de ritonavir. En otra realización, para el tratamiento del cáncer se prevé una pauta dos veces al día una vez a la semana, en donde el docetaxel se administra en un día una primera administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 200 mg de ritonavir y una segunda administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 200 mg de ritonavir.
55 En otra realización, para el tratamiento del cáncer se prevé una pauta dos veces al día una vez a la semana, en donde el docetaxel se administra en un día una primera administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 200 mg de ritonavir y una segunda administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 200 mg de ritonavir. En otra realización, para el tratamiento del cáncer se prevé una pauta dos veces al día una vez a la semana, en donde el docetaxel se administra en un día una primera administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 100 mg de ritonavir y una segunda administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 100 mg de ritonavir. En otra realización, para el tratamiento del cáncer se prevé una pauta dos veces al día una vez a la semana, en donde el docetaxel se administra en un día una primera administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 100 mg de ritonavir y una segunda administración a una dosis de 20 mg de docetaxel con 100 mg de ritonavir.

En otra realización, en un método de acuerdo con la invención el cáncer es un tumor sólido. En métodos de acuerdo con la invención, el cáncer a tratar puede ser el mismo para el que actualmente se prescriben las administraciones intravenosas de docetaxel. En consecuencia, preferentemente, los métodos incluyen tratamientos del cáncer en donde el cáncer es un tumor sólido que se selecciona del grupo que consiste en cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón y de próstata.

En una realización, la presente invención proporciona una combinación de un inhibidor de CYP3A y docetaxel para usar en un tratamiento médico de un cáncer, en donde dicho uso comprende la administración oral de docetaxel, dicho uso comprende evitar concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel que induzcan efectos secundarios, 5 manteniendo al mismo tiempo concentraciones plasmáticas de docetaxel que erradiquen las células tumorales. En otra realización, la presente invención proporciona docetaxel para usar en una terapia de combinación en el tratamiento del cáncer, en donde dicho docetaxel debe administrarse junto con un inhibidor de CYP3A y en donde dicho uso comprende la administración oral de docetaxel, y en donde dicho uso comprende evitar concentraciones 10 plasmáticas máximas de docetaxel que induzcan efectos secundarios, manteniendo al mismo tiempo concentraciones plasmáticas de docetaxel que erradiquen las células tumorales. Aún en otra realización más, la invención proporciona un inhibidor de CYP3A para usar en una terapia de combinación en el tratamiento del cáncer, en donde dicho inhibidor de CYP3A se administra junto con docetaxel y en donde docetaxel se administra por vía oral, comprendiendo dicho uso impedir concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel que induzcan efectos secundarios, manteniendo al 15 mismo tiempo concentraciones plasmáticas de docetaxel que erradiquen las células tumorales. Dicho inhibidor de CYP3A en estas realizaciones es preferentemente ritonavir.

Similar a como se describe en el presente documento para los métodos de la invención, dichos usos como se ha descrito anteriormente comprenden concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel de 2500 ng/ml como máximo. Dicho límite superior proporciona concentraciones plasmáticas que no se asocian a efectos secundarios. Dichos usos 20 como se ha descrito anteriormente comprenden preferentemente concentraciones plasmáticas eficaces de docetaxel en el intervalo de un AUC entre 800 y 2000 ng·h/ml. Asimismo, dichos usos como se ha descrito anteriormente comprenden preferentemente concentraciones plasmáticas eficaces de docetaxel en el intervalo de un AUC entre 1000 y 2000 ng·h/ml. Dichos usos comprenden preferentemente un uso prolongado de más de 30 semanas. Dichos usos 25 comprenden preferentemente los tratamientos del cáncer en donde el cáncer es un tumor sólido. Dichos usos comprenden preferentemente un cáncer en donde el cáncer es un tumor sólido seleccionado desde el grupo que comprende cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón y de próstata.

Como se usa en la descripción de la invención, cláusulas y reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno/a" y "el/la", se usan indistintamente y pretenden incluir también las formas en plural e incluirse en cada significado, 30 salvo que el contexto indique claramente lo contrario. También, como se utiliza en el presente documento, "y/o" se refiere a, e incluye, todas y cada una de las combinaciones posibles de uno o más de los puntos enumerados, así como la ausencia de combinaciones cuando se interpreta en la alternativa ("o").

Como se utiliza en el presente documento, un experto habitual en la materia entenderá el término "aproximadamente" 35 y este variará hasta cierto punto dependiendo del contexto en el que se use. Si hay usos del término que no estén claros para un experto habitual en la materia, dado el contexto en el que se use, "aproximadamente" significará hasta más o menos el 10 % del término particular.

Ejemplos

40 Modradoc006

Modradoc006 es una formulación en dispersión sólida secada por pulverización de docetaxel prensado en comprimidos (ModraDoc006 10 mg comprimidos), que contiene 10 mg de docetaxel. Los excipientes de la formulación 45 son polivinilpirrolidona K30, dodecilsulfato de sodio, lactosa monohidrato, croscarmelosa, sílice coloidal anhidra y esteárate de magnesio. Todos los excipientes están incluidos en la guía de la FDA de compuestos inactivos (cápsulas orales y comprimidos).

50 Ritonavir

El ritonavir está comercializado en comprimidos de 100 mg para consumo oral (Norvir®). Este comprimido fue aprobado por la Comisión Europea en 2010.

55 Mediciones plasmáticas de docetaxel y ritonavir

Se describe un ensayo combinado para la determinación de docetaxel y ritonavir en plasma humano. Los fármacos se extrajeron de 200 µl de plasma humano mediante extracción líquido-líquido con terc-butilmetiléter, seguido de un análisis por cromatografía líquida de alta resolución utilizando hidróxido de amonio 10 mM pH 10:metanol (3:7, v/v) como fase móvil. La separación cromatográfica se obtuvo utilizando una columna Zorbax Extend C(18). Los análogos marcados de los analitos se utilizan como patrones internos. Para la detección, se utilizó la espectrometría de masas en tandem con ionización por electronebulización positiva.

60 Se analiza el desarrollo de métodos que incluyen la optimización de las transiciones de masas y la respuesta, la optimización de la fase móvil y la selección de la columna. El método se validó de acuerdo con las directrices de la FDA y los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL). El intervalo validado fue de 0,5-500 ng/ml para el docetaxel y de 2-2000 ng/ml para el ritonavir. Para la cuantificación, se utilizaron curvas de calibración cuadráticas

($r(2)>0,99$). El tiempo total de ejecución del método es de 9 min y el ensayo combina analitos con diferencias en la ionización y el intervalo de concentración deseado. La exactitud y la precisión interensayo se comprobaron en cuatro niveles de concentración y se situaron dentro del 10 % y por debajo del 10 %, respectivamente, para todos los analitos. La transferencia fue inferior al 6 % y las interferencias endógenas o entre analitos y patrones internos fueron inferiores

- 5 al 20 % de la respuesta en el nivel del límite inferior de cuantificación. El factor de matriz y la recuperación se determinaron a niveles de concentración bajo, medio y alto. El factor de matriz se situó en torno a 1 para todos los analitos y la recuperación total entre el 77,5 y el 104 %. Se investigó la estabilidad en soluciones madre, plasma humano, extractos secos, extractos finales y durante 3 ciclos de congelación/descongelación. El método descrito se aplicó con éxito en estudios clínicos con administración oral de docetaxel junto con ritonavir.

10

Uso prolongado

N07DOW

- 15 En un ensayo de fase I (N07DOW) se trató a pacientes con cáncer (n=100) con docetaxel oral junto con ritonavir. La dosis se administró en un solo día (dosis única), una vez por semana. Datos presentados como media ± desviación estándar. Cuando se disponía de ellos, se usaron los datos cinéticos de 2 ciclos por paciente.

- 20 La duración del tratamiento de 19 pacientes fue de 19 a 72 semanas. Se trataba de pacientes con los siguientes tipos de cáncer. Cabeza y cuello (n=1), de pulmón no microcítico (n=8), anal (n=1), primario desconocido (n=3), ovárico (n=1), esofágico (n=1), de células uroteliales (n=2), leiomiosarcoma (n=1) y carcinoma neuroendocrino de pulmón (n=1). La exposición al docetaxel en estos pacientes fue:

AUC0-48 h	803 ± 634 h.ng/ml
CMÁX (pico)	148 ± 113 ng/ml

- 25 Se observaron en 15 pacientes AAG (acontecimientos adversos graves) y TLD (toxicidad limitante de la dosis) (posible, probable, definitivo; ≥ grado 3). La exposición al docetaxel en estos pacientes fue:

AUC0-48 h	2345 ± 1453 h.ng/ml
CMÁX	351 ± 244 ng/ml

- 30 Cincuenta y dos pacientes tenían EE (enfermedad estable) (n=42) o RP (respuesta parcial) (n=10) como mejor respuesta al tratamiento. La exposición al docetaxel en estos pacientes fue:

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

N10BOM

- 35 En un ensayo de fase I (N10BOM) se trató a pacientes con cáncer (n=64) con docetaxel oral junto con ritonavir. La dosis se administró dos veces al día una vez por semana de forma continua.

- 40 La duración del tratamiento de 8 pacientes fue de 19 a 55 semanas. Se trataba de pacientes con los siguientes tipos de cáncer. Cáncer de cabeza y cuello (n=2; RP), de pulmón no microcítico (n=4; EE), colorrectal (n=1; EE) y carcinoma neuroendocrino de células gigantes (n=1; EE). La exposición al docetaxel en estos pacientes fue:

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

Se observaron en 10 pacientes AAG y TLD (posible, probable, definitivo; ≥ grado 3). La exposición al docetaxel en estos pacientes fue:

45

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

Veinticinco pacientes tenían EE o RP como mejor respuesta al tratamiento. La exposición al docetaxel en estos pacientes fue:

50

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

En resumen

Duración del tratamiento 19 semanas o más:

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

AAG y TLD

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

5

EE y respuestas RP

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

A efectos de comparación:

10

Una administración semanal de docetaxel (35 mg/m²) en infusión intravenosa de 0,5 h proporciona los siguientes valores de AUC y CMÁX.

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

15

Baker SD *et al.* Clin Cancer Res 2004; 10: 1976-1983.

Para el uso dos veces al día, una vez a la semana de docetaxel oral con ritonavir (ModraDoc006/r) pueden proponerse los siguientes valores objetivo:

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

20

Con esta pauta de tratamiento oral semanal se consigue una exposición a docetaxel (AUC) similar en el día de administración, como en el día de administración de la pauta semanal de tratamiento intravenoso (además, por vía intravenosa suele administrarse en 3 semanas consecutivas seguidas de 1 semana de descanso, mientras que el docetaxel oral se administra de forma continua sin semana de descanso). Los valores CMÁX tras esta administración

25

intravenosa (35 mg/m² en 0,5 h) son diez veces superiores a los obtenidos tras la administración oral de ModraDoc006/r 30-20 / 100-100 en pacientes con tumores sólidos (no de próstata).

30

- El tratamiento con docetaxel intravenoso (35 mg/m²) y docetaxel oral (ModraDoc006/r 30-20 / 100-100) proporcionan AUC similares, por lo que cabe esperar una eficacia comparable;
- Docetaxel intravenoso (35 mg/m² en 0,5 h) proporciona una CMÁX diez veces mayor que el tratamiento con docetaxel oral (ModraDoc006/r 30-20 / 100-100), lo que puede explicar la mayor toxicidad del tratamiento intravenoso;
- En el tratamiento oral con docetaxel (ModraDoc006/r), los valores más altos de AUC0-48 h-CMÁX se correlacionan con la toxicidad;
- Para el tratamiento oral con docetaxel (ModraDoc006/r) parece óptimo un AUC0-48 h de 1200 ± 600 h.ng/ml, que puede alcanzarse en pacientes oncológicos con tumores sólidos (no de próstata) mediante una pauta semanal dos veces al día con ModraDoc006/r 30-20 / 100-100.

Ensayo en CPRCm

40

En un ensayo de fase I investigamos el tratamiento oral con ModraDoc006/r en pacientes con varios tumores sólidos (no de próstata). De este estudio se concluyó que la dosis recomendada para la evaluación de la eficacia en fase II es:

45

ModraDoc006 30 mg + Ritonavir 100 mg, tomados simultáneamente por la mañana
ModraDoc006 20 mg + Ritonavir 100 mg, tomados simultáneamente por la noche

Este tratamiento (denominado ModraDoc006/r 30-20/100-100) se administra en un solo día, una vez a la semana.

50

La investigación farmacocinética reveló que la AUC0-48 h de docetaxel de este esquema de tratamiento del ciclo 1 es: 1126 ± 382 h.ng/ml. El valor CMÁX fue de 102 ± 46 ng/ml (promedio de 16 pacientes tratados).

Nuestro siguiente paso fue investigar esta pauta de tratamiento oral en pacientes con cáncer de próstata resistente a

la castración metastásico (CPRCm) en un ensayo de fase IB/IIA. Sorprendentemente, en los 5 primeros pacientes tratados con la dosis recomendada en el ensayo de fase I (ModraDoc006/r 30-20/100-100), observamos una exposición al docetaxel mucho menor (AUC0-48 h) de 498 ± 298 h.ng/ml, aproximadamente la mitad de lo previsto. Los valores CMÁX: 45 ± 31 ng/ml, también fueron la mitad de lo esperado. Los pacientes no experimentaron efectos secundarios destacables. Se llegó a la conclusión de que docetaxel tiene un aclaramiento mayor en esta población de pacientes con CPRCm que en pacientes con otros tumores sólidos.

5 A continuación, planteamos la hipótesis de que podríamos alcanzar nuestra exposición objetivo de alrededor de 1100 ± 500 h.ng/ml aumentando (duplicando) la dosis del inhibidor de CYP3A ritonavir. A continuación, se trató a ocho pacientes con CPRCm con ModraDoc006/r 30-20/200-200 (tomado un día, una vez a la semana). La exposición al docetaxel en esta cohorte fue: AUC0-48 h 2032 ± 1018 h.ng/ml y CMÁX 164 ± 80 ng/ml. Estos valores eran más altos de lo esperado. Los pacientes también experimentaron más efectos secundarios (grado III).

10 15 A continuación, se trató a pacientes con CPRCm (n=3) con la dosis ModraDoc006/r 30-20/200-100 suponiendo que con una dosis reducida de ritonavir la exposición al docetaxel disminuiría hacia su valor objetivo. En esta cohorte de pacientes tratados, la exposición al docetaxel fue AUC de 0-48 h 1130 ± 257 h.ng/ml y CMÁX 135 ± 46 ng/ml. El tratamiento se toleró bien.

20 Los resultados se muestran también en las figuras 2A y 2B.

Resumiendo:

ModraDoc006/r	docetaxel AUC0-48 h (h.ng/ml)	docetaxel CMÁX (ng/ml)
30-20 / 100-100 (fase I → objetivo)	1100	100
30-20 / 100-100 (CPRCm fase IB/IIA)	500	45
30-20 / 200-200 (CPRCm fase IB/IIA)	2000	165
30-20 / 200-100 (CPRCm fase IB/IIA)	1100	135

25 Datos redondeados y con una variación que puede llegar al 40-50 %.

25 Los resultados del ensayo descritos anteriormente se obtuvieron durante el mismo y representan resultados intermedios. El ensayo continuó y a continuación se describen los resultados actualizados.

30 Estudio de fase IB/IIA en CPRCm

30 Se realizó un estudio clínico multicéntrico de fase IB/IIA en CPRCm (M17DOC), en donde ModraDoc006, una formulación oral de docetaxel se combinó con ritonavir (ModraDoc006/r), en el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm).

35 El estudio incluyó a pacientes diagnosticados de cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm), a los que se le administró en una pauta dos veces al día una vez a la semana (DVDS) en 4 niveles de dosis (véase tabla a continuación).

Nivel de dosis	ModraDoc006	Ritonavir	N.º 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

40 45 Como se ha dicho, sorprendentemente, en los 5 primeros pacientes tratados con la dosis recomendada en el ensayo de fase I (ModraDoc006/r 30-20/100-100), una exposición a docetaxel mucho menor en el ciclo 1 (mediana del AUC0-48 h \pm DE) de 454 ± 181 h.ng/ml, aproximadamente la mitad de lo previsto. Los valores CMÁX: 38 ± 18 ng/ml, también fueron la mitad de lo esperado. Los pacientes no experimentaron efectos secundarios destacables. Se llegó a la conclusión de que docetaxel tiene un aclaramiento mayor en esta población de pacientes con CPRCm que en pacientes con otros tumores sólidos.

50 Como se ha dicho, a continuación, planteamos la hipótesis de que podríamos alcanzar nuestra exposición objetivo de alrededor de 1100 ± 500 h.ng/ml aumentando (duplicando) la dosis del inhibidor de CYP3A ritonavir. Ocho pacientes con CPRCm, de los cuales seis eran evaluables, fueron tratados a continuación con ModraDoc006/r 30-20/200-200 (tomado un día, una vez a la semana). La exposición al docetaxel en esta cohorte en el ciclo 1 fue: mediana AUC0-48 h \pm DE 1510 ± 990 h.ng/ml y CMÁX 146 ± 82 ng/ml. Estos valores eran más altos de lo esperado. Los pacientes también experimentaron más efectos secundarios (grado III).

55 A continuación, tratamos a pacientes con CPRCm (n=6) con la dosis ModraDoc006/r 30-20/200-100 suponiendo que con una dosis reducida de ritonavir la exposición al docetaxel disminuiría hacia su valor objetivo. En esta cohorte de

pacientes tratados, la exposición al docetaxel se produjo en el ciclo 1: mediana AUC de 0-48 h \pm DE 1189 \pm 473 h.ng/ml y CMÁX 159 \pm 49 ng/ml. El tratamiento se toleró bien.

En pacientes con CPRCm (n=3) tratados con ModraDoc006/r 20-20/200-100, con lo que se reduce la dosis matinal de docetaxel, la exposición a docetaxel fue en el ciclo 1: mediana AUC de 0-48 h \pm DE 419 \pm 158 h.ng/ml y CMÁX 53 \pm 21 ng/ml.

Resumiendo:

ModraDoc006/r	docetaxel AUC0-48 h (h.ng/ml)	docetaxel CMÁX (ng/ml)
30-20 / 100-100 (fase previa I →objetivo)	1100	100
30-20 / 100-100 (CPRCm fase IB/IIA)	500	40
30-20 / 200-200 (CPRCm fase IB/IIA)	1500	150
30-20 / 200-100 (CPRCm fase IB/IIA)	1200	160
20-20 / 200-100 (CPRCm fase IB/IIA)	420	50

10

La mediana de los valores del ciclo 1 están redondeados y con una variación que puede llegar al 40-50 %.

Los resultados del ensayo se enumeran a continuación y se representan en las figuras 4 a 8.

N.º de paciente	N.º total de ciclos	Cambio en el % del PSA	Mejor respuesta del PSA	Respuesta radiológica
Nivel de dosis -2A				
N.º 0101	8	-11 %	PSA igual al basal o disminución <50 %	no RC/no EP
N.º 0102	7	19 %	Aumento del PSA	EE
N.º 0103	6	144 %	Aumento del PSA	no RC/no EP
N.º 0104	5	-6 %	PSA igual al basal o disminución <50 %	-
N.º 0105	2	-11 %	PSA igual al basal o disminución <50 %	-
Nivel de dosis 1A				
N.º 0106	8	44 %	Aumento del PSA, sospecha de progresión	no RC/no EP
N.º 0302	12	-53 %	Respuesta del PSA, no confirmado	EE
N.º 0201 (NE)	2	-10 %	PSA igual al basal o disminución <50 %	NE
N.º 0401(TLD)	4	-40 %	PSA igual al basal o disminución <50 %	-
N.º 0303	5	84 %	Aumento del PSA, sospecha de recaída	EE (después de 5 ciclos)
N.º 0402	30	-98 %	Respuesta del PSA, confirmado	no RC/no EP
N.º 0202 (TLD)	3	-70 %	Respuesta del PSA, confirmado	EE (después de 3 ciclos)
Nivel de dosis -1A				
N.º 0304	11	14 %	PSA igual al basal o disminución <50 %	EP
N.º 0403	17	-33 %	PSA igual al basal o disminución <50 %	no RC/no EP
N.º 0404	30	61 %	Aumento del PSA, sospecha de recaída	no RC/no EP
N.º 0109 (NE)	2	-31 %	PSA igual al basal o disminución <50 %	NE
N.º 0306	12	-60 %	Respuesta del PSA, no confirmado	EE
N.º 0307(TLD)	3	0 %	PSA igual al basal o disminución <50 %	-
N.º 0406	27	-95 %	Respuesta del PSA, confirmado	no RC/no EP

15

(continuación)

N.º de paciente	N.º total de ciclos	Cambio en el % del PSA	Mejor respuesta del PSA	Respuesta radiológica
Nivel de dosis -2B				
N.º 0107	30	-97 %	Respuesta del PSA, confirmado	RP
N.º 0305 (NE)	0			NE
N.º 0108	30	-34 %	PSA igual al basal o disminución <50 %	no RC/no EP
N.º 0405	30	-91 %	Respuesta del PSA, confirmado	RP

(PSA (antígeno prostático específico); EE (enfermedad estable); no RC (respuesta no completa); no EP (enfermedad no progresiva); EP (enfermedad progresiva); NE (no evaluable); RP (respuesta parcial)).

5 **Sumario de eficacia:**

Este estudio incluyó 20 pacientes evaluables diagnosticados de cáncer de próstata resistente a la castración metastatizado (CPRCm), a los que se administró una pauta dos veces al día una vez a la semana (2VDS) en 4 niveles de dosis (véase tabla). En 7 pacientes se observó respuesta del PSA (disminución del PSA $\geq 50\%$), de los cuales 5 fueron confirmados por una segunda medición al cabo de 6 semanas. En otros 7 pacientes el PSA disminuyó <50 % o permaneció igual al valor basal. En los 6 pacientes restantes se observó un aumento del PSA. A pesar del descenso del PSA <50 % en un paciente y del aumento del PSA en otro, se consiguió una respuesta clínica notable con reducción del dolor durante la duración máxima del tratamiento de 30 semanas. Un total de 5 pacientes completaron el máximo de 30 semanas de tratamiento. La duración media del tratamiento fue de 14 semanas. ModraDoc006/r 30-20 / 200-100 es una dosis inicial preferida que debe seguir probándose en el CPRCm, dado que ha demostrado la capacidad de alcanzar niveles de exposición a docetaxel (medidos por el AUC) superiores a los logrados con docetaxel IV, y que también tiene una toxicidad aceptable. Como alternativa, ModraDoc006/r 20-20 / 200-100 puede ser otra dosis preferida, o dosis inicial preferida, en el CPRCm.

20 **Estudio de fase IIA en cáncer de mama**

Se realizó un estudio clínico multicéntrico de fase IIA en cáncer de mama metastásico (M18DMB), en donde ModraDoc006, una formulación oral de docetaxel se combinó con ritonavir (ModraDoc006/r), en pacientes con cáncer de mama HER-2 negativo recurrente o metastásico aptas para el tratamiento con un taxano. Los resultados del ensayo se resumen a continuación y se representan en las figuras 9 y 10.

N.º de paciente	Mediciones del tumor (mm)	Número total de ciclos	Mejor respuesta (%)	Respuesta global
001	58-48,4	8	-17 %	EP
002	16	2		NE
003	22,6-15,2-12,3	12	-46 %	RP-c
004	49-51-53-59	18	4 %	EE
005	47-48-55	12	2 %	EE
006	68-60-51	12	-25 %	EE
007	-			-
008	22-22	6	0 %	EE
009	37-28	6	-24 %	EE
010	79-64-35	22 ec	-66%	RP-c
011	68-47	20 ec	-38 %	RP-c
012	29	7		NE
013	77-73-63	12	-18 %	EE

(EP (enfermedad progresiva); NE (No evaluable); RP-c (respuesta parcial confirmada), ec (en curso). Las mediciones del tumor representan los cambios en el tamaño del tumor a lo largo del tiempo, medidos mediante TC, siendo el valor inicial el valor basal.

30 **Sumario de eficacia:**

35 Un total de 12 pacientes con cáncer de mama recurrente o metastásico,

adecuado para el tratamiento con un taxano, fueron tratados en este estudio con una pauta dos veces al día una vez a la semana (2VDS) con treinta (30) mg de ModraDoc006 combinado con 100 mg de ritonavir (r) por la mañana y 20 mg de ModraDoc006 con 100 mg de r por la noche. En 10 pacientes evaluables para eficacia (es decir, que recibieron un mínimo de 6 tratamientos semanales y con evaluación de la enfermedad de acuerdo con los criterios

RECIST 1.1.), dieron lugar a 3 respuestas parciales (RP) confirmadas (medición repetida del tumor después de >4 semanas), 6 enfermedad estable (EE) y 1 enfermedad progresiva (EP). La mediana de la duración del tratamiento en 12 pacientes es actualmente de 11,3 semanas, con 2 pacientes aún en curso a las 20 y 22 semanas respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Docetaxel para usar en el tratamiento de un cáncer en un paciente que comprende administrar por vía oral una dosis eficaz de docetaxel, en donde docetaxel se administra dos veces al día una vez a la semana, en donde cada momento de administración comprende la administración de al menos 10 mg de docetaxel, preferentemente al menos 20 mg de docetaxel, de modo que los efectos secundarios se controlen impidiendo las concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel que inducen dichos efectos secundarios, manteniendo al mismo tiempo una concentración plasmática eficaz de docetaxel para erradicar las células tumorales; y en donde las concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel son inferiores a 3000 ng/ml, y la concentración plasmática eficaz de docetaxel es de al menos 600 ng.h/ml.
2. Docetaxel para usar en la reducción de los efectos secundarios del tratamiento de un cáncer en un paciente, en donde dicho uso comprende la administración de docetaxel, en donde dicho docetaxel se administra por vía oral, en donde docetaxel se administra dos veces al día una vez a la semana, en donde cada momento de administración comprende la administración de al menos 10 mg de docetaxel, preferentemente al menos 20 mg de docetaxel, controlando los efectos secundarios impidiendo las concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel que inducen dichos efectos secundarios, manteniendo al mismo tiempo una concentración plasmática eficaz de docetaxel para erradicar las células tumorales, y en donde las concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel son inferiores a 3000 ng/ml, y la concentración plasmática eficaz de docetaxel es de al menos 600 ng.h/ml.
3. Docetaxel para usar de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el efecto secundario limitante de la dosis es la neutropenia.
4. Docetaxel para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde las concentraciones plasmáticas de docetaxel se controlan al menos parcialmente administrando un inhibidor de CYP3A.
5. Docetaxel para usar de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho inhibidor de CYP3A4 es ritonavir.
6. Docetaxel para usar de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde dicho inhibidor de CYP3A se administra simultáneamente.
7. Docetaxel para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde dicho tratamiento del cáncer comprende un uso prolongado de más de 30 semanas.
8. Docetaxel para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde las concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel son inferiores a 1500 ng/ml.
9. Docetaxel para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la concentración plasmática eficaz de docetaxel es al menos 800 ng.h/ml, o al menos 1200 ng.h/ml.
10. Docetaxel para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el cáncer es un tumor sólido.
11. Docetaxel para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde docetaxel se administra a una dosis de al menos 50 mg dos veces al día una vez a la semana.
12. Una combinación de un inhibidor de CYP3A y docetaxel para usar en el tratamiento médico de un cáncer, en donde dicho uso comprende la administración oral de docetaxel, en donde docetaxel se administra dos veces al día una vez a la semana, en donde cada momento de administración comprende la administración de al menos 10 mg de docetaxel, preferentemente al menos 20 mg de docetaxel, dicho uso comprende impedir las concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel que inducen efectos secundarios, manteniendo al mismo tiempo las concentraciones plasmáticas de docetaxel que erradicar las células tumorales, y en donde las concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel son inferiores a 3000 ng/ml, y la concentración plasmática eficaz de docetaxel es de al menos 600 ng.h/ml.
13. La sustancia docetaxel para usar en una terapia combinada en el tratamiento del cáncer, en donde dicho docetaxel se va a administrar junto con un inhibidor de CYP3A y en donde dicho uso comprende la administración oral de docetaxel, en donde docetaxel se administra dos veces al día una vez a la semana, en donde cada momento de administración comprende la administración de al menos 10 mg de docetaxel, preferentemente al menos 20 mg de docetaxel, y en donde dicho uso comprende impedir concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel que induzcan efectos secundarios, manteniendo al mismo tiempo concentraciones plasmáticas de docetaxel que erradiquen las células tumorales, y en donde las concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel son inferiores a 3000 ng/ml, y la concentración plasmática eficaz de docetaxel es al menos 600 ng.h/ml.
14. Una sustancia inhibidora de CYP3A para usar en una terapia combinada en el tratamiento del cáncer, en donde dicho inhibidor de CYP3A se administra junto con docetaxel y en donde docetaxel se administra por vía oral, en donde

- doce tal se administra dos veces al día una vez a la semana, en donde cada momento de administración comprende la administración de al menos 10 mg de docetaxel, preferentemente al menos 20 mg de docetaxel, comprendiendo dicho uso impedir las concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel que inducen efectos secundarios, manteniendo al mismo tiempo las concentraciones plasmáticas de docetaxel que erradican las células tumorales, y en donde las concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel son inferiores a 3000 ng/ml y la concentración plasmática eficaz de docetaxel es de al menos 600 ng.h/ml.
- 5 15. La sustancia o combinación para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en donde dicho uso comprende concentraciones plasmáticas máximas de docetaxel de como máximo 1500 ng/ml.
- 10 16. La sustancia o combinación para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en donde dicho uso comprende un área bajo la curva de al menos 800 ng.h/ml, o al menos 1200 ng.h/ml.
- 15 17. La sustancia o combinación para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-16, en donde dicho uso comprende un uso prolongado de más de 30 semanas.
18. La sustancia o combinación para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-17, en donde el cáncer es un tumor sólido.
- 20 19. La sustancia o combinación para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-18, en donde dicho inhibidor de CYP3A es ritonavir.
- 25 20. La sustancia o combinación para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-19, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón y de próstata.

Figura 1

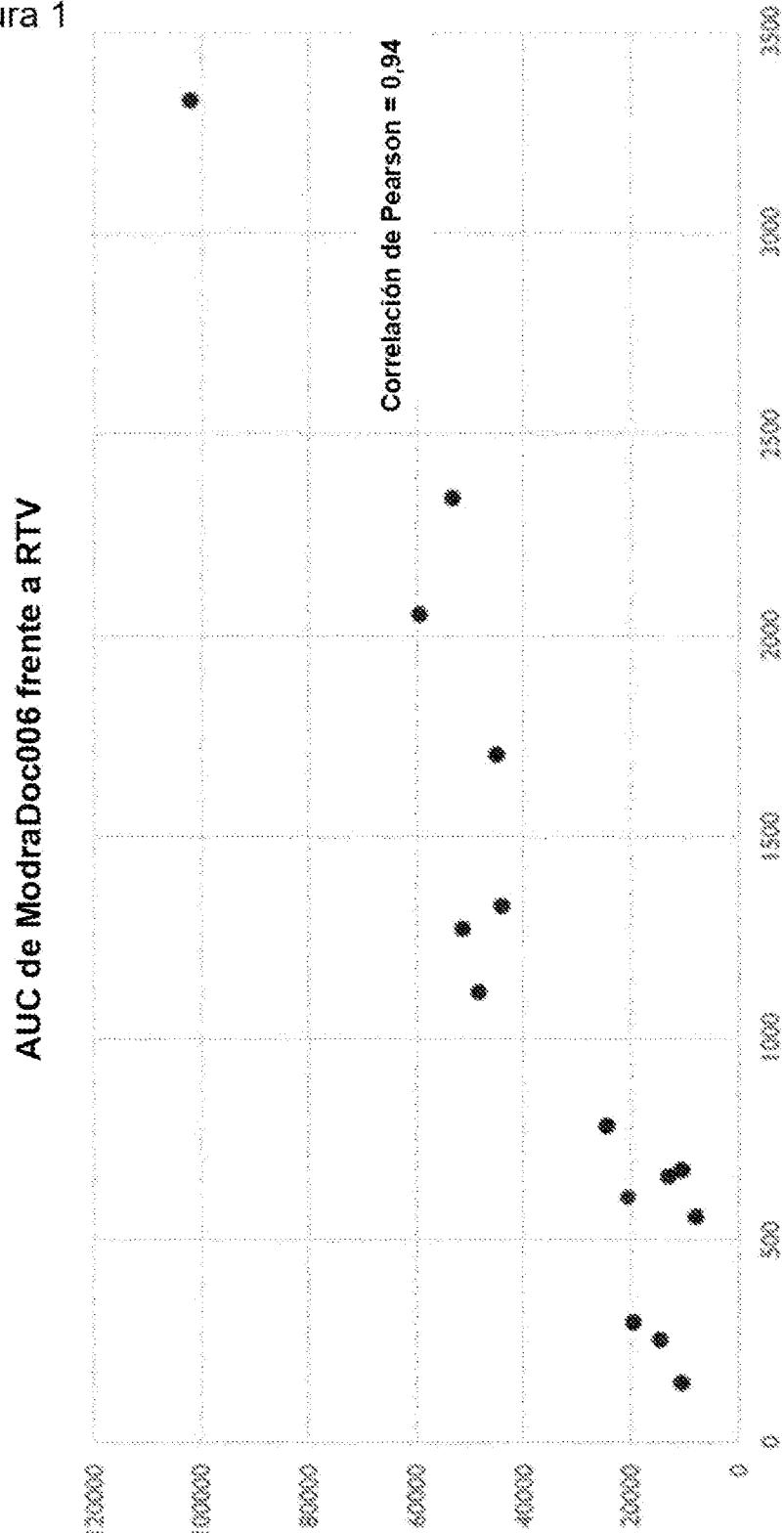


Figura 2A

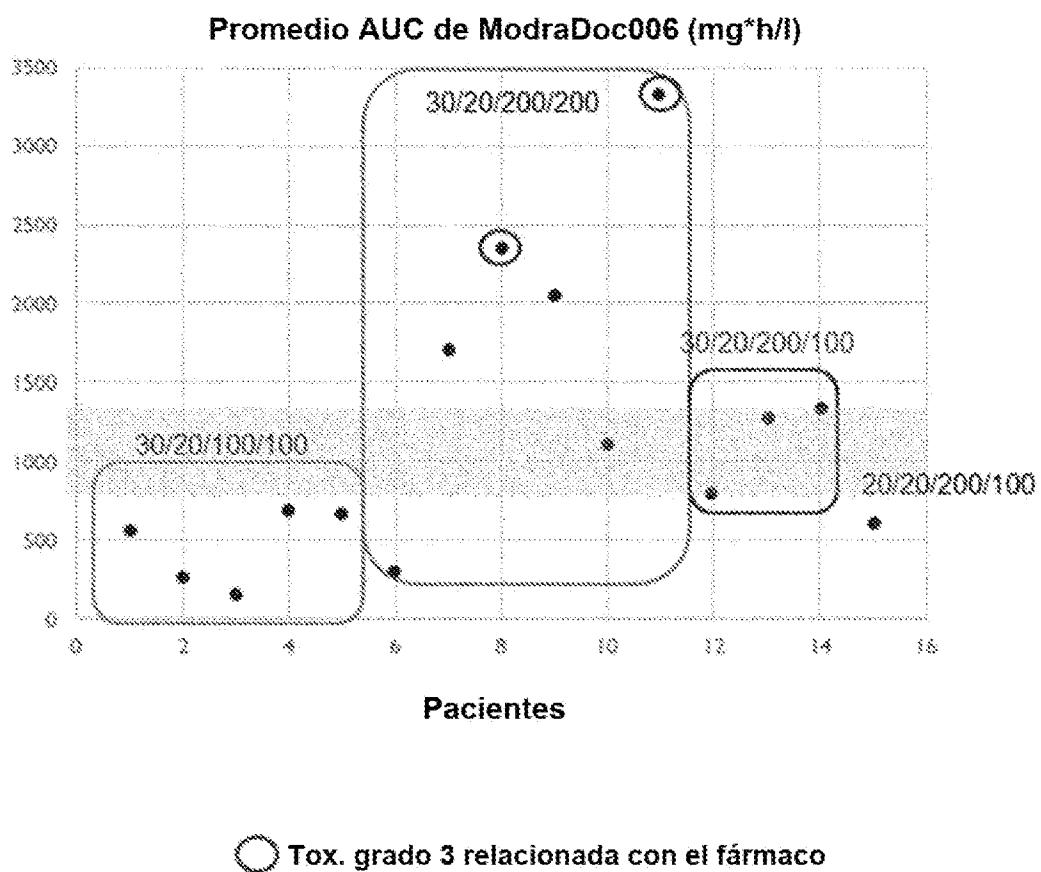


Figura 2B

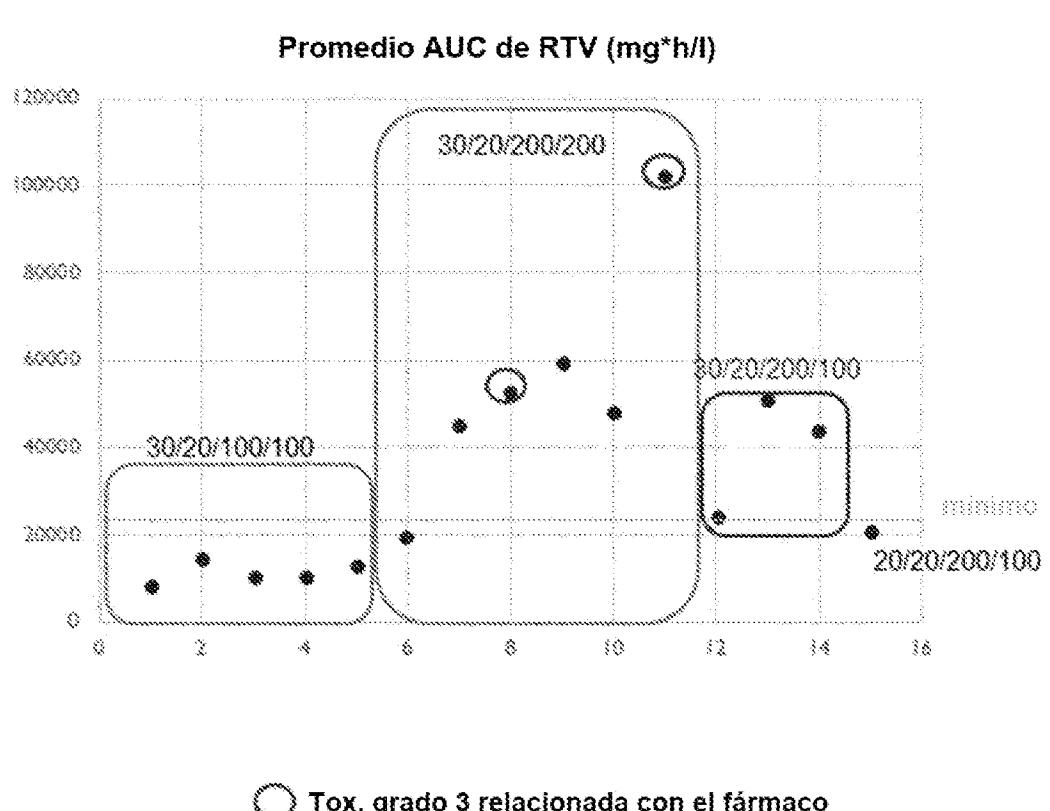
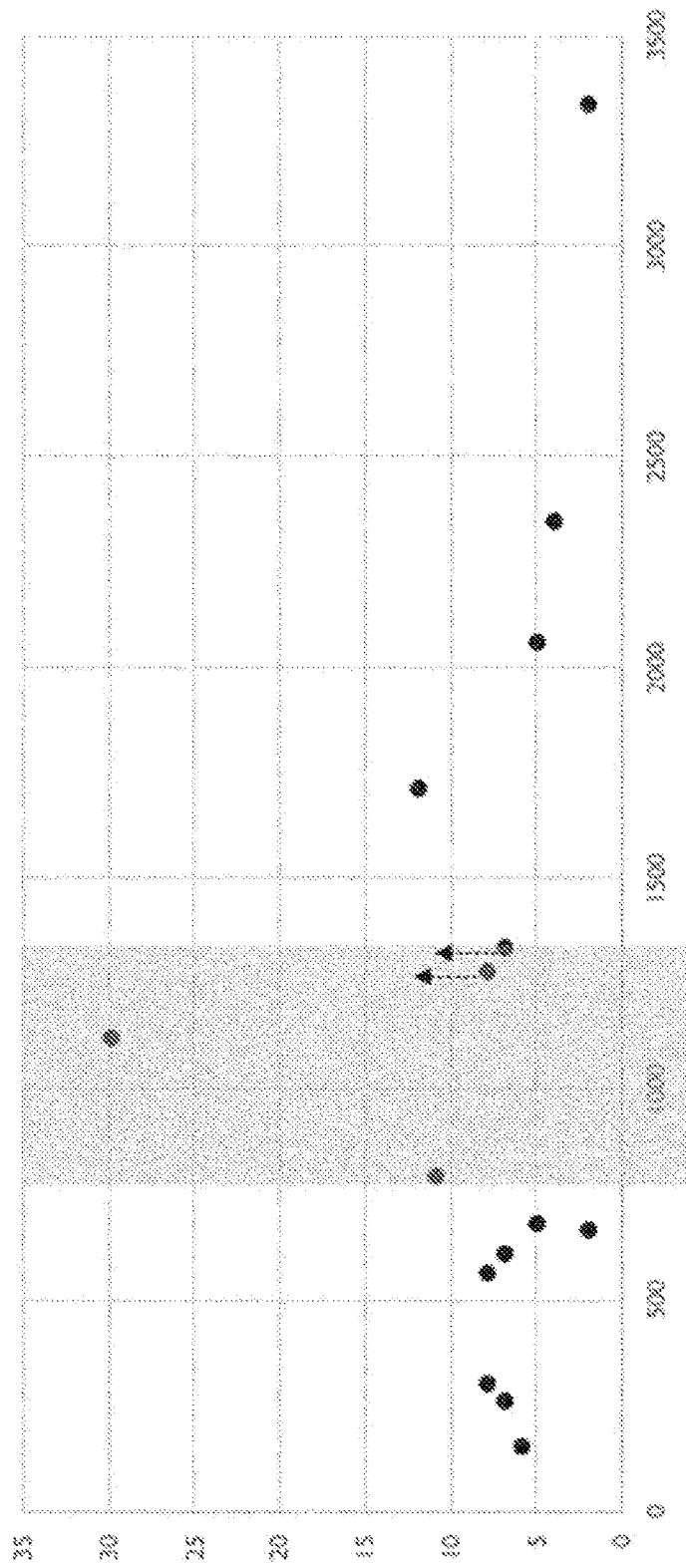


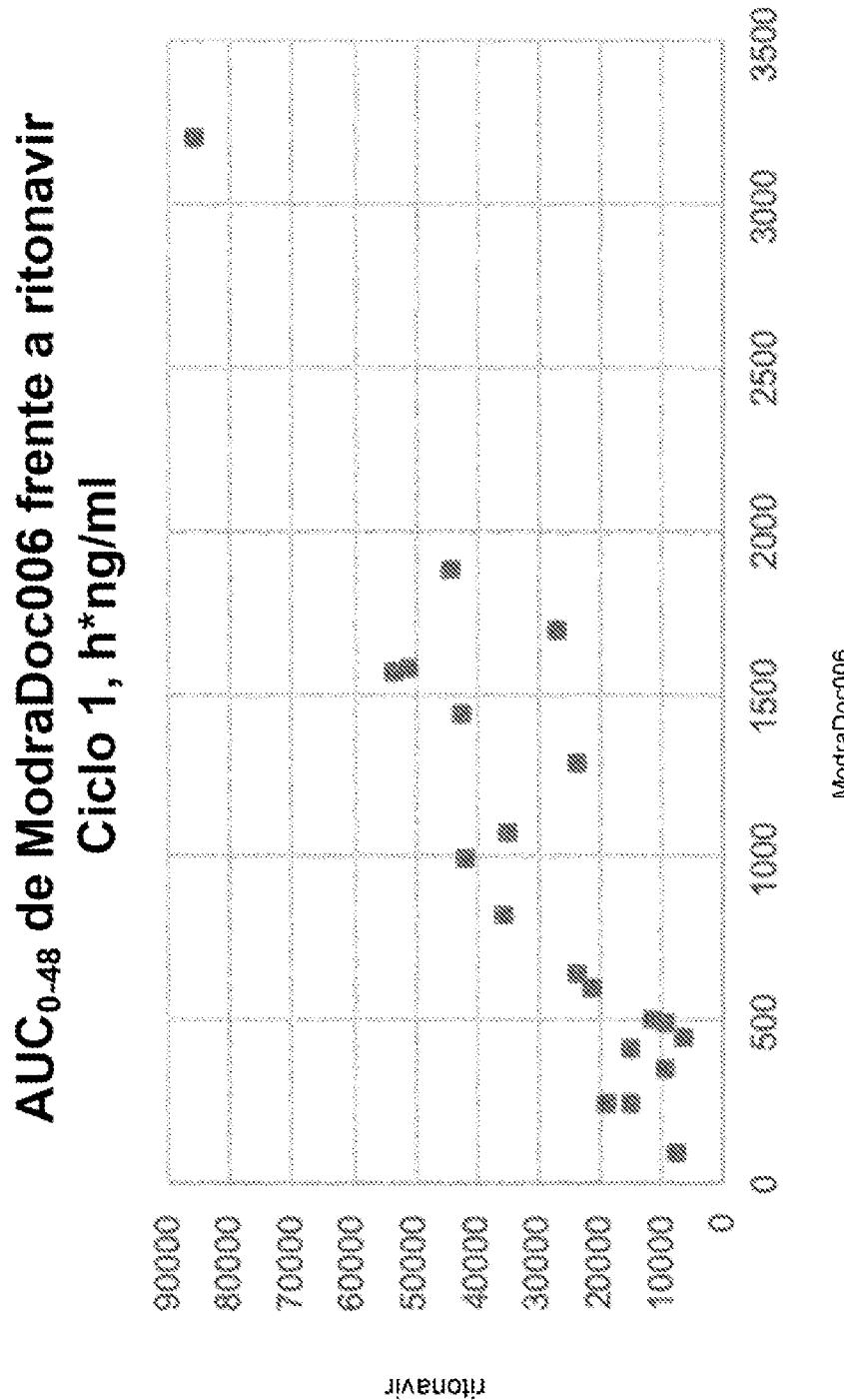
Figura 3

N.º ciclos de tratamiento frente al AUC de ModraDoc006



◆ Todavía siguen en tratamiento

Figura 4



Coeficiente de correlación de Pearson ≈ 0,91

Fuente: estudio M17DOC, pacientes evaluables

Figura 5A

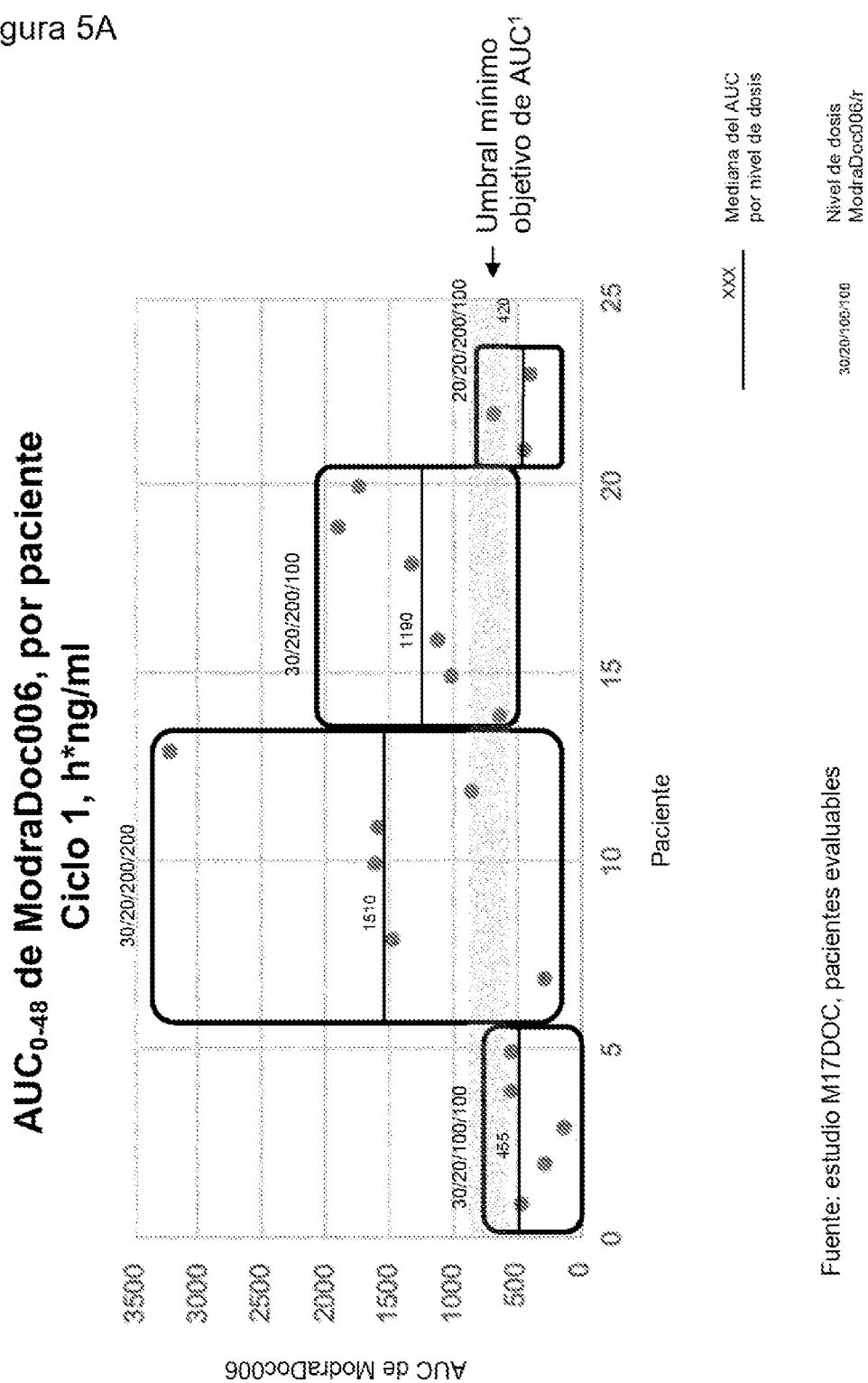


Figura 5B

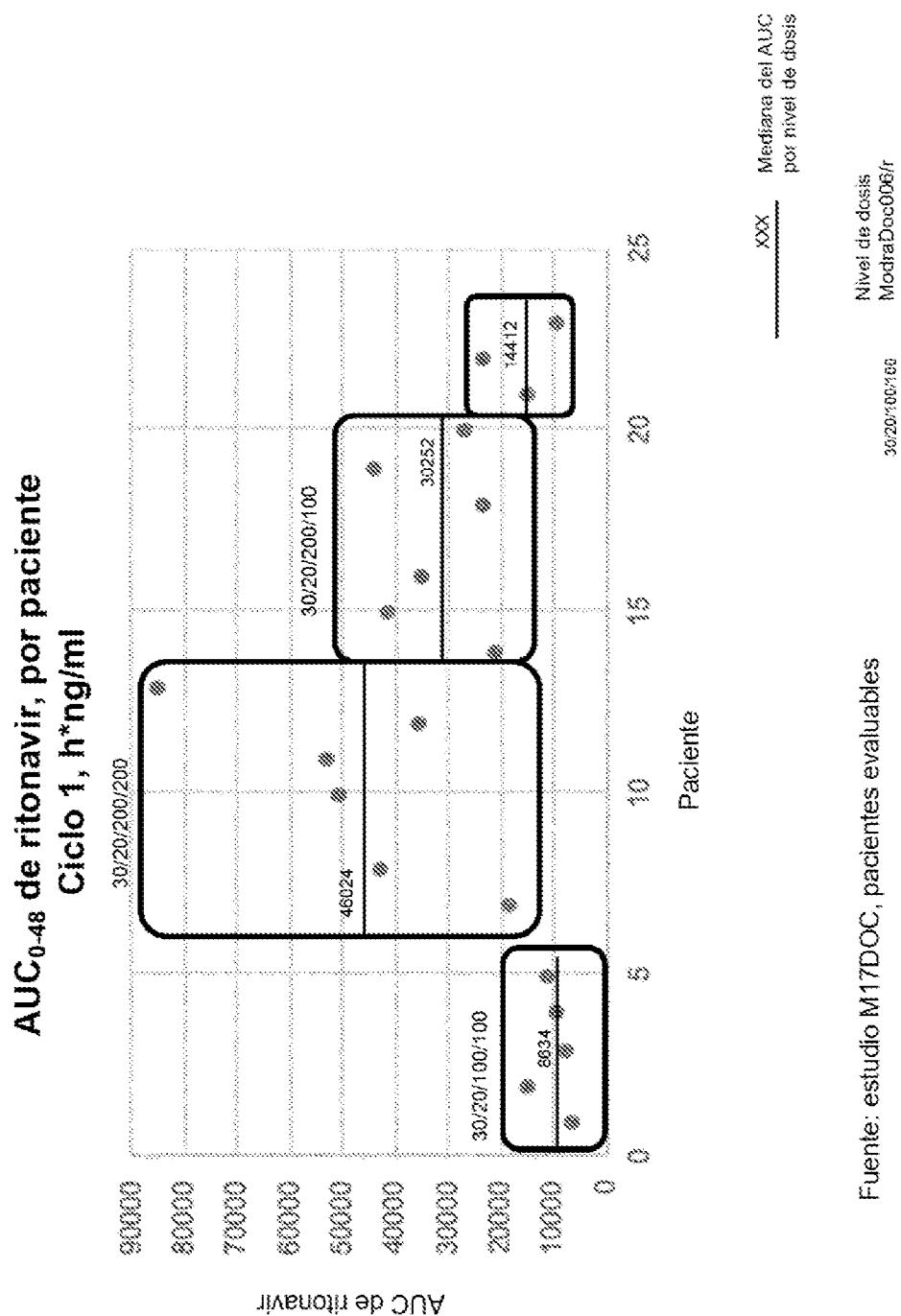
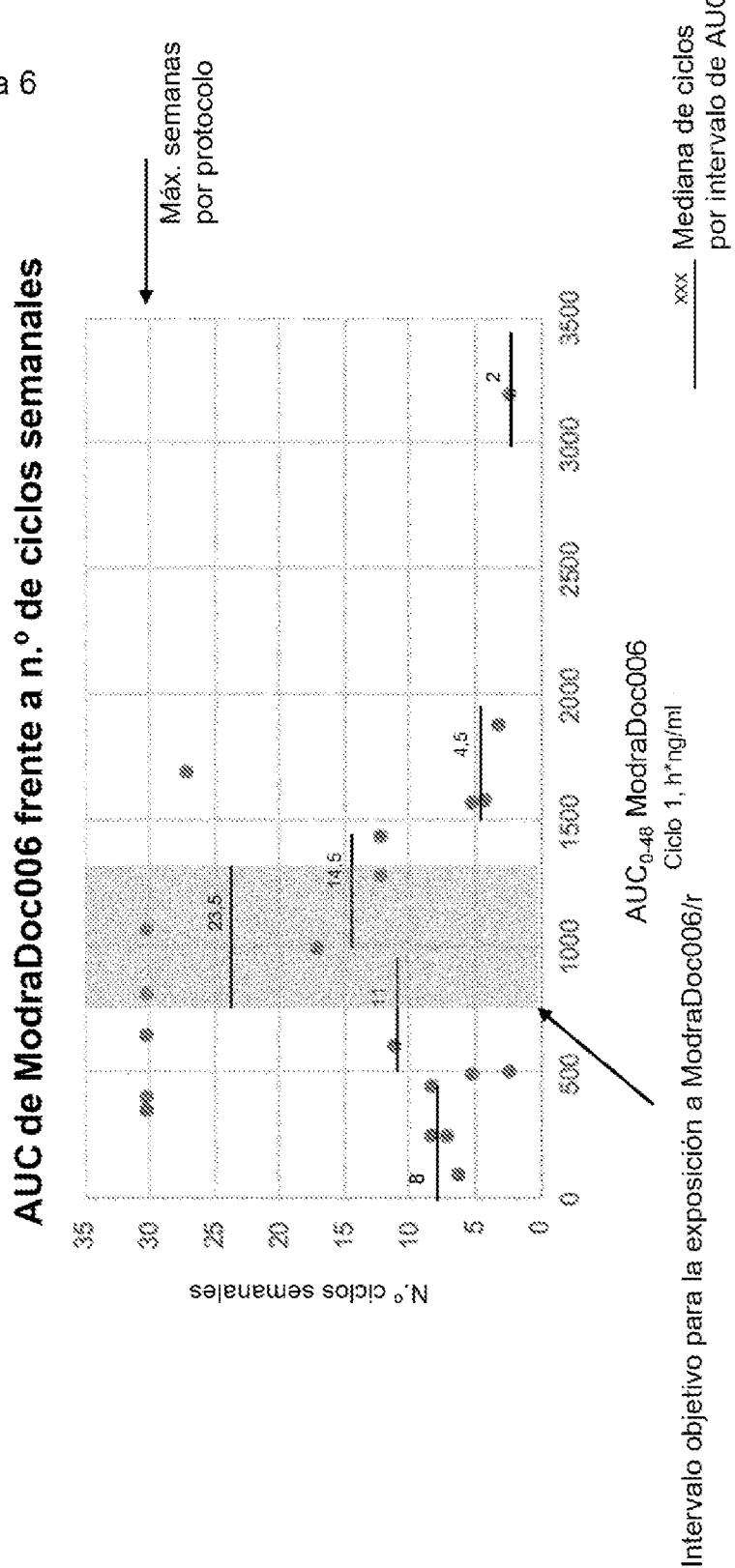


Figura 6



Fuente: estudio M17DOC, pacientes evaluables

Figura 7

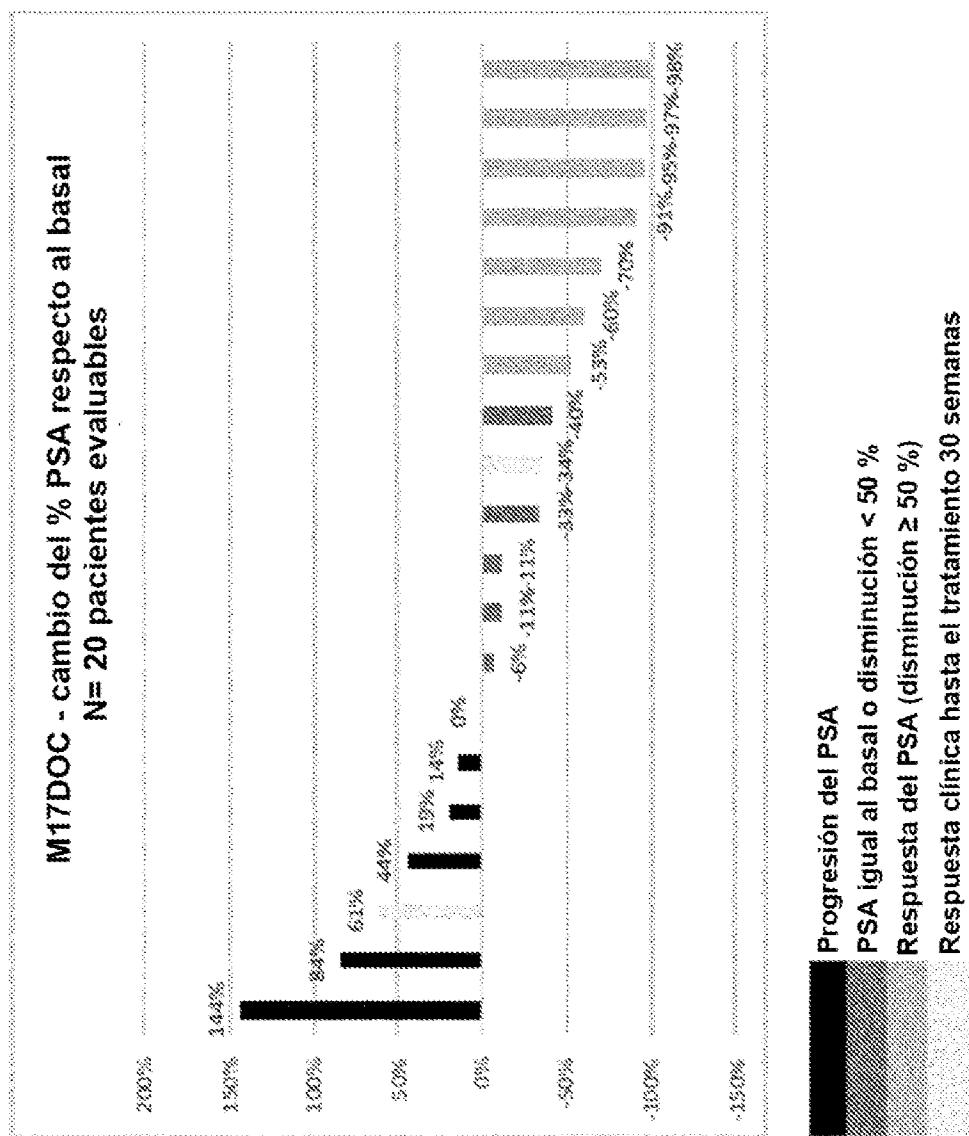


Figura 8

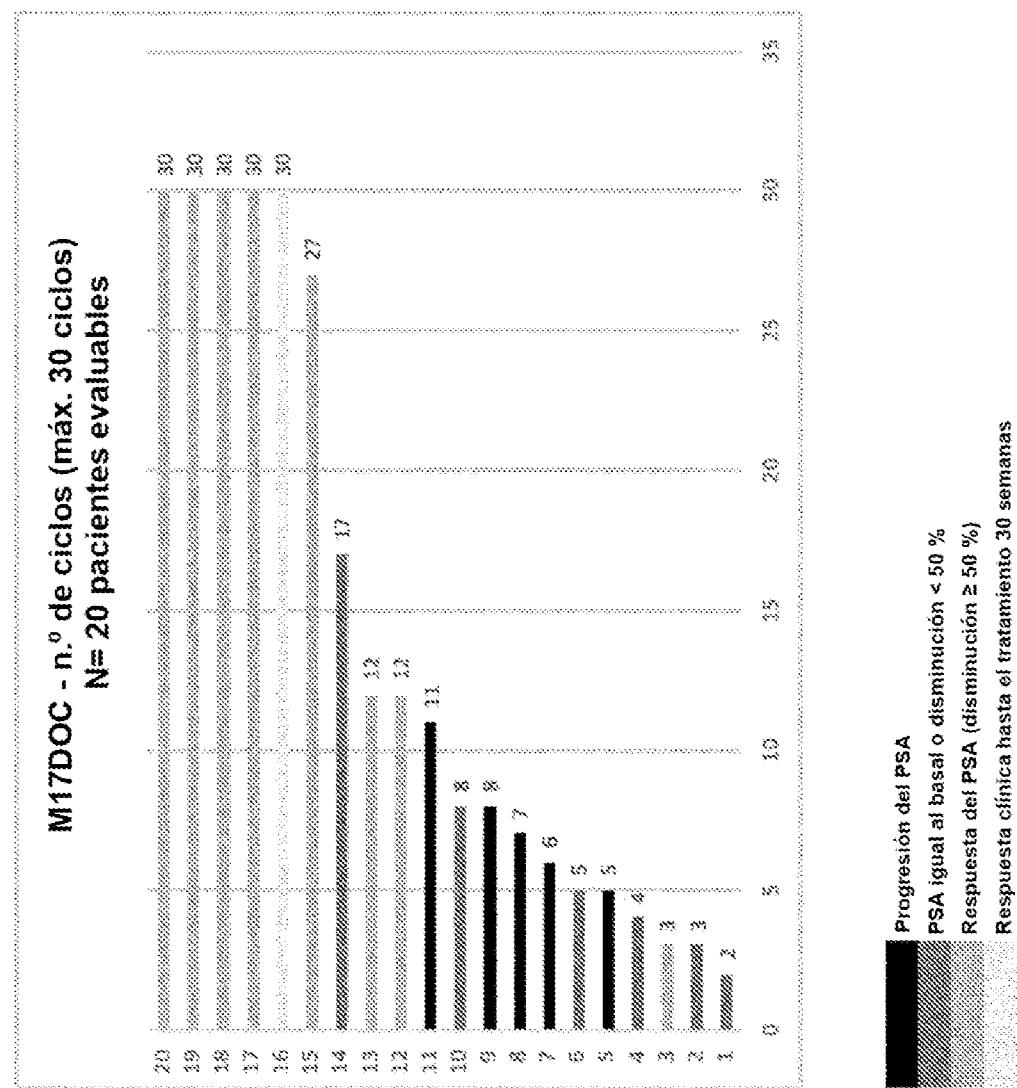


Figura 9

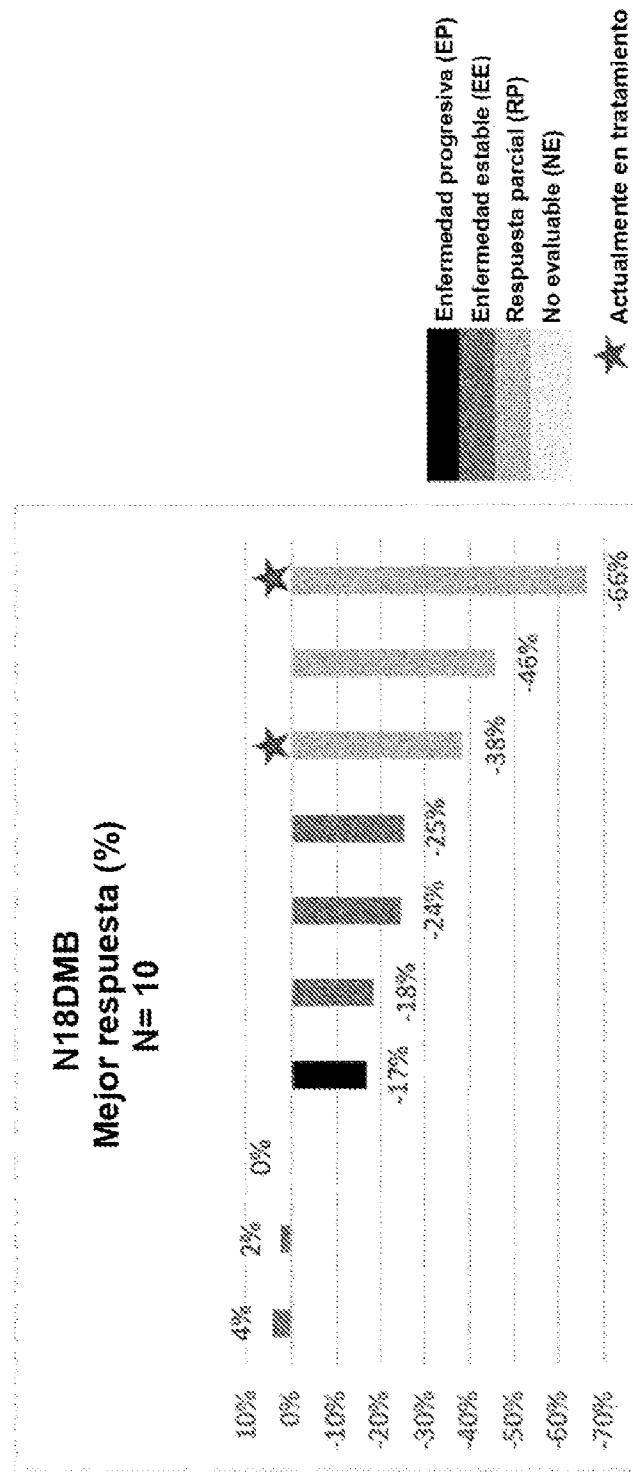


Figura 10

