



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 347 283**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06850463 .8**

96 Fecha de presentación : **13.10.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1945182**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.07.2008**

54

Título: **Formulaciones de tipifarnib para la aplicación intravenosa.**

30

Prioridad: **14.10.2005 US 726911 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.10.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.10.2010

73

Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72

Inventor/es: **De Porre, Peter Marie-Zoe Robert;**
Dries, Willy, Albert, Maria, Carlo;
Francois, Marc, Karel, Jozef y
Palmer, Peter, Albert

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 347 283 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

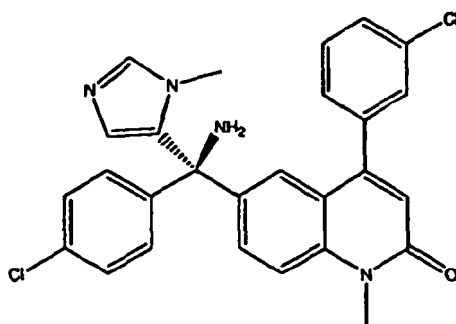
Formulaciones de tipifarnib para la aplicación intravenosa.

5 **Campo de la invención**

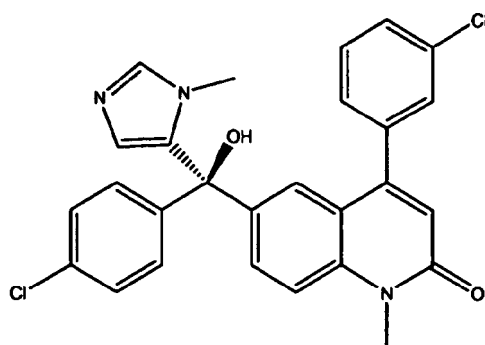
La invención se refiere a nuevas formulaciones de tipifarnib, que son adecuadas para la administración intravenosa (IV). La invención además se refiere al uso de tal formulación y a procesos para preparar tales formulaciones y a métodos de tratamiento de pacientes por la administración de dichas formulaciones a dichos pacientes.

10 **Antecedentes de la invención**

El tipifarnib se describe en el documento WO97/21701. El nombre químico para tipifarnib es (R)-(+)-6-[(amino94-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-clorofenil)-1-metil-2(1H)quinolinona. El nombre comercial de tipifarnib es el nombre comercial ZARNESTRA®. La configuración estereoquímica absoluta del compuesto no se determinó en los experimentos descritos en la memoria descriptiva de patente mencionada anteriormente, sino que el compuesto se identificó por el prefijo "(B)" para indicar que era el segundo compuesto aislado de una columna de cromatografía. Se ha encontrado que el compuesto así obtenido tiene la configuración (R)-(+). Este compuesto, al que también se hace referencia por su número de código de publicación R115777, tiene la siguiente estructura:



El tipifarnib es una base con una solubilidad muy buena en agua a pH ácido. Se hidroliza a R110127, en el que la funcionalidad amina se reemplaza por una funcionalidad hidroxilo. La velocidad de la degradación hidrolítica es mínima en una condición ácida, pero sigue siendo muy rápida. R110127 tiene la siguiente estructura:



El tipifarnib es un inhibidor competitivo potente y selectivo no peptidomimético de la farnesiltransferasa humana (FTasa) *in vitro* e *in vivo*. Este compuesto tiene efectos antiproliferativos en concentraciones nanomolares *in vitro* y tiene efectos antitumorales como monoterapia en varios modelos *in vitro* e *in vivo* y en la clínica. Los efectos antitumorales predominantes del tipifarnib incluyen inhibición de la angiogénesis, inducción de apoptosis y antiproliferación directa.

En la AML con frecuencia están mutadas o desreguladas dianas farnesiladas, tales como (pero no limitadas a) Ras, RhoB y fosfatidil inositol 3-quinasa (PI₃K)/serin-treonin quinasa AKT que están implicadas en la homeostasis y proliferación celular. La inhibición de la farnesilación previene el crecimiento de células leucémicas mieloides y la formación de colonias progenitoras *in vitro*. Las células leucémicas obtenidas de pacientes con cáncer eran significativamente más sensibles a los efectos inhibidores del crecimiento de tipifarnib que las células normales de la médula ósea. La identificación de efectores específicos aguas abajo por los que la inhibición de la farnesilación tiene como resultado una actividad antileucémica es una materia de investigación en curso. El tipifarnib ha mostrado signos de actividad clínica en pacientes con neoplasias hematológicas malignas incluyendo, pero no limitado a la leucemia mielógena aguda, el síndrome mielodisplásico y el mieloma múltiple y en pacientes con tumores sólidos incluyendo, pero no limitado al glioblastoma y el cáncer de mama.

Hasta la fecha, varios investigadores han examinado la farmacocinética del tipifarnib tras la administración oral. Se realizó un ensayo de aumento de la dosis de tipifarnib en 28 pacientes con cáncer avanzado. Dentro del intervalo de dosis de 50 a 500 mg b.i.d., se alcanzó un intervalo de concentración máxima de 68-1458 ng/ml entre 2 y 5 horas después de la administración oral. Se observó un aumento lineal en las concentraciones plasmáticas de tipifarnib. Las concentraciones plasmáticas de tipifarnib mínimas y máximas observadas en este estudio estaban dentro del intervalo de la actividad antileucémica.

El tipifarnib se metaboliza considerablemente después de la administración oral. Los datos de estudios *in vitro* con hepatocitos humanos indicaron que tipifarnib experimenta una glucuronidación directa. Los experimentos con inhibidores de diagnóstico y sistemas de expresión heterólogos también revelaron que CYP3A4 era una ruta metabólica predominante para tipifarnib comparado con otras enzimas CYP450 tales como CYP2C19, CYP2A6, CYP2D6 y CYP2C8/9/10. En varios estudios preclínicos los metabolitos de tipifarnib eran inactivos como inhibidores de la farnesil transferasa y como agentes antiproliferativos. No obstante, la farmacocinética de sus metabolitos individuales no se había estudiado en seres humanos. Se encontraron varios metabolitos de tipifarnib en muestras de plasma después de que se administrara por vía oral [¹⁴C]tipifarnib a sujetos del sexo masculino sanos. Estos metabolitos incluían un conjugado tipifarnib-glucurónido y metabolitos formados por desmetilación oxidativa, desaminación y pérdida del resto metil-imidazol. La glucuronidación del compuesto parental es una ruta de biotransformación principal. No obstante, no se ha estudiado el metabolismo de tipifarnib después de la administración de este compuesto a sujetos con cáncer. Además, no se han examinado sistemáticamente las diferencias potenciales en la disposición del metabolito de tipifarnib que pueden producirse después de distintas vías de administración.

Es más, los pacientes con cáncer sufren regularmente de la obstaculización de la ingesta oral debido a una obstrucción tumoral, un procedimiento quirúrgico, infecciones orales simultáneas, alteración significativa del gusto o anorexia, o náuseas y vómitos. Por lo tanto, sigue existiendo el deseo de una formulación que permita otra vía de administración, tal como la administración intravenosa.

Sumario de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar una vía alternativa de administración (es decir, parenteral) del tipifarnib para pacientes para los cuales la administración oral es problemática. El objetivo de la presente invención era proporcionar una vía intravenosa para la administración del tipifarnib, bien como infusión continua o como infusión de duración más corta (más corta que una hora a varias horas; una o más veces al día) que puede proporcionar una exposición adecuada a tipifarnib, que permita obtener un resultado clínico similar al de la administración oral habitual de dos veces al día de tipifarnib. En particular, el objetivo de la presente invención era proporcionar una vía intravenosa para la administración de tipifarnib, bien como infusión continua o como una infusión de 2 horas dos veces al día, que pueda proporcionar una exposición similar a la administración oral habitual de tipifarnib de dos veces al día.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: "Tabla 1": Resumen de los Datos Demográficos de los pacientes participantes en el estudio.

Figura 2: "Tabla 2": $C_{\text{máx}}$ Plasmática Media (\pm DT) de Tipifarnib y Valores de AUC_{0-10h} después de la Administración como Infusión Intravenosa de 2 Horas b.i.d.

Figura 3: "Tabla 3": $C_{\text{máx}}$ Plasmática Media (\pm DT) de Tipifarnib y Valores de AUC_{0-10h} después de la Administración como Infusión Intravenosa continua.

Figura 4: "Tabla 4": Exposición Sistémica a Tipifarnib: Infusión Intravenosa de 2 Horas frente a Dosificación Oral.

Figura 5: "Tabla 5": Exposición Sistémica a Tipifarnib: Infusión Intravenosa continua frente a Dosificación Oral.

Figura 6: "Tabla 6": Parámetros Medios (\pm DT) de Farmacocinética Plasmática de Tipifarnib-glucurónido después de la Administración Oral, la Infusión Intravenosa de 2 Horas y la Infusión Intravenosa continua.

Figura 7: "Tabla 7": Parámetros Medios (\pm DT) de Farmacocinética Plasmática de R130525 después de la Administración Oral, la Infusión Intravenosa de 2 Horas y la Infusión Intravenosa continua.

Figura 8: Perfiles de Concentración Plasmática Media (\pm DT)-Tiempo de Tipifarnib Tras la Administración consecutiva de Tres Regímenes de Tratamiento de 4 Días.

Figura 9: Relación entre las Concentraciones Plasmáticas de Fracción Libre y Total de Tipifarnib.

Figura 10: Perfiles Concentración Plasmática Media (\pm DT)-Tiempo de Tipifarnib y Metabolitos Derivados Tras la Administración Consecutiva de Tres Regímenes de Tratamiento de 4 Días.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona una vía alternativa de administración (es decir, parenteral) de tipifarnib para pacientes para los cuales la administración oral es problemática. El objetivo de la presente invención era proporcionar una vía intravenosa para la administración de tipifarnib, bien como infusión continua o como una infusión de duración más corta (más corta que una hora a varias horas; una o más veces al día) que pueda proporcionar una exposición adecuada a tipifarnib, que permita un resultado clínico similar a la administración oral habitual de dos veces al día de tipifarnib. En particular, el objetivo de la presente invención era proporcionar una vía intravenosa para la administración de tipifarnib, bien como infusión continua o como infusión de 2 horas dos veces al día, que pueda proporcionar una exposición similar a las administraciones orales habituales dos veces al día de tipifarnib.

En este sentido, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica adecuada para la administración intravenosa que comprende tipifarnib, manitol e hidroxipropil- β -ciclodextrina.

También se describe una formulación seca de tipifarnib que puede solubilizarse con una solución a fin de permitir una formulación de tipifarnib que puede administrarse por vía intravenosa. Los expertos en la materia son conscientes de las limitaciones que son aplicables a las formulaciones de administración intravenosa. Varias limitaciones se discutirán en el presente documento posteriormente. La formulación que se administra por vía intravenosa debe tener un pH determinado. La solución que se introduce en las venas no puede ser ni demasiado básica ni demasiado ácida. La formulación no debe contener excipientes que vayan a causar una reacción adversa cuando se introduzca en la sangre. Es más, la formulación debe permitir al ingrediente activo permanecer soluble una vez introducido en la sangre. Esta lista de limitaciones no es exhaustiva.

La formulación de la presente invención comprende tipifarnib en cantidades adecuadas. Estas cantidades dependerán de si la formulación IV resultante se usará para una administración de una sola dosis o si se usará para una administración IV continua.

La formulación comprende además hidroxipropil β -ciclodextrina y manitol. Se pueden usar también otras ciclodextrinas.

Opcionalmente, se puede usar otro azúcar, tal como, por ejemplo, trealosa o sacarosa. El manitol asegura una solución rápida del material liofilizado. Cuando el manitol no está presente se observan algunos agregados tipo gel que se disuelven sólo lentamente. Con el manitol presente, estos agregados no aparecen o aparecen en una proporción menor. Es más, el manitol asegura que se mejore el aspecto cosmético del material liofilizado. Sin el manitol, el material liofilizado puede mostrar grietas que dan al material liofilizado un aspecto menos atractivo desde un punto de vista cosmético.

La formulación farmacéutica de la invención puede administrarse para inhibir el crecimiento anormal de las células, incluyendo células transformadas. Crecimientos anormales de las células se refiere al crecimiento celular independiente de los mecanismos de regulación normales (por ejemplo, pérdida de la inhibición por contacto). Esto incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que expresan un oncogén *ras* activado; (2) células tumorales en las cuales la proteína *ras* se activa como resultado de una mutación oncogénica de otro gen; (3) células benignas o malignas de otras enfermedades proliferativas en las cuales se produce la activación de *ras*. Es más, se ha sugerido en la bibliografía que los oncogenes *ras* no sólo contribuyen al crecimiento de tumores *in vivo* mediante un efecto directo en el crecimiento de las células tumorales, sino también indirectamente, es decir, mediante la facilitación de la angiogénesis inducida por el tumor. Por lo tanto, oncogenes *ras* mutantes marcados farmacológicamente podrían suprimir, en principio, el crecimiento de tumores sólidos *in vivo*, en parte, mediante la inhibición de la angiogénesis inducida por el tumor.

Esta invención también proporciona formulaciones, como se define en la reivindicación 1, para usar en el tratamiento de leucemia mieloide aguda.

Esta invención, además, proporciona formulaciones, como se define en la reivindicación 1, para usar en el tratamiento de cáncer de mama.

Esta invención, además, proporciona el uso de formulaciones, como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de leucemia mieloide aguda.

Esta invención, además, proporciona el uso de formulaciones, como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de mama.

Términos y Definiciones

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no se matizan con el término "aproximadamente". Se entiende que tanto cuando el término "aproximadamente" se usa explícitamente como cuando no es así, cada cantidad dada en el presente documento se refiere al valor real dado y también se entiende que se refiere a la aproximación a tal valor dado que sería razonablemente deducir basándose

ES 2 347 283 T3

en la experiencia habitual en la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

5 El término “sujeto”, como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que ha sido el objeto del tratamiento, la observación o el experimento.

10 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o médica en un sistema de tejido, animal o ser humano que se está buscando por un investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico, que incluye alivio de al menos uno de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que se está tratando y/o una reducción en la frecuencia y/o severidad de al menos uno de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

15 El término “estereoisómero” se refiere a isómeros que tienen la misma fórmula molecular y la misma secuencia de átomos covalentemente unidos pero una orientación espacial diferente.

La expresión “isómero óptico” significa isómeros de idéntica constitución que difieren sólo en la configuración espacial de sus grupos. Los isómeros ópticos rotan el plano de luz polarizada en distintas direcciones. La expresión “actividad óptica” significa el grado al que un isómero óptico rota el plano de luz polarizada.

20 La expresión “racemato” o “mezcla racémica” significa una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, en la que cada especie aislada rota el plano de luz polarizada en la dirección opuesta de tal manera que la mezcla está desprovista de actividad óptica.

25 El término “enantiómero” significa un estereoisómero que no es superponible con su imagen especular. El término “diastereómero” significa los estereoisómeros que no son enantiómeros.

La expresión “molécula quiral” significa una molécula que tiene al menos un par de enantiómeros. Esto es en comparación con moléculas aquirales que puede superponerse sobre sus imágenes especulares.

30 Las dos versiones distintas de imágenes especulares de la molécula quiral también se conocen como *levo* (izquierdo), abreviado L, o *dextro* (derecho), abreviado D, dependiendo de en que sentido rotan luz polarizada. Los símbolos “R” y “S” representan la configuración de grupos alrededor de uno o más átomos de carbono estereogénicos.

35 Un ejemplo de una forma enantioméricamente enriquecida aislada de una mezcla racémica incluye un enantiómero *dextrógiro*, donde la mezcla está sustancialmente libre del isómero *levógiro*. En este contexto, sustancialmente libre significa que el isómero *levógiro* puede, dentro de un intervalo, comprender menos de un 25% de la mezcla, menos de un 10%, menos de un 5%, menos de un 2% o menos de un 1% de la mezcla de acuerdo con la fórmula:

$$40 \quad \% \text{ levógiro} = \frac{(\text{masa levógira})}{(\text{masa dextrógira}) + (\text{masa levógira})} \times 100$$

45 De forma similar, un ejemplo de una forma enantioméricamente enriquecida aislada de una mezcla racémica incluye enantiómeros *levógiros*, donde la mezcla está sustancialmente libre del isómero *dextrógiro*. En este contexto; sustancialmente libre significa que el isómero *dextrógiro* puede, en un intervalo, comprender menos de un 25% de la mezcla, menos de un 10%, menos de un 5%, menos de un 2% o menos de un 1% de la mezcla de acuerdo con la fórmula:

$$50 \quad \% \text{ dextrógiro} = \frac{(\text{masa dextrógira})}{(\text{masa dextrógira}) + (\text{masa levógira})} \times 100$$

55 El término “isómero geométrico” significa isómeros que difieren en la orientación de los átomos sustituyentes en relación a un enlace doble carbono-carbono, a un anillo cicloalquilo o a un sistema bicíclico con puente. Los átomos sustituyentes (otros distintos al hidrógeno) en cada lado de un doble enlace carbono-carbono pueden estar en una configuración E o Z. En la configuración “E”, los sustituyentes están en lados opuestos en la relación al doble enlace carbono-carbono. En la configuración “Z”, los sustituyentes se orientan en el mismo lado en relación al doble enlace carbono-carbono.

60 Los átomos sustituyentes (distintos al hidrógeno) unidos a un sistema de anillos pueden estar en configuración *cis* o *trans*. En la configuración “*cis*”, los sustituyentes están en el mismo lado en relación al plano del anillo; en la configuración “*trans*”, los sustituyentes están en lados opuestos en relación al plano del anillo. Los compuestos que tienen una mezcla de especies “*cis*” y “*trans*” se designan como “*cis/trans*”.

ES 2 347 283 T3

Los descriptores isoméricos (“R”, “S”, “E” y “Z”) indican configuraciones atómicas y se pretende que se usen como se define en la bibliografía.

Los compuestos de las formulaciones de la invención pueden prepararse como isómeros individuales por síntesis específica de isómero o resolverse a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen la combinación de la base libre (o ácido libre) de cada isómero de un par isomérico usando un ácido (o base) ópticamente activo para formar una sal ópticamente activa (seguido por una cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), la formación de un éster o una amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico por reacción con el auxiliar quirral apropiado (seguido por una cristalización fraccionada o una separación cromatográfica y la extracción del auxiliar quirral) o la separación de una mezcla isomérica de un producto intermedio o uno final utilizando varios métodos cromatográficos bien conocidos.

Es más, los compuestos de las formulaciones de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y, como tales, se pretende que se incluyan en el ámbito de la invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes (por ejemplo, ésteres orgánicos tales como etanolato y similares) y, como tales, también se pretende que se abarque en el ámbito de esta invención.

Los siguientes Ejemplos se expusieron para ayudar en el entendimiento de la invención y no pretenden y no deben considerarse limitantes de ningún modo de la invención expuesta en las reivindicaciones que se proporcionan posteriormente.

Parte experimental

Formulaciones

Solución inyectable de tipifarnib 10 mg/ml para liofilización (Formulación 1)

tipifarnib	10	mg
manitol	50	mg
ácido clorhídrico concentrado	3,75	μl
hidroxipropil-β-ciclodextrina	200	mg
agua para inyección cs para hacer	1000	μl

pH de liberación = $2,0 \pm 0,2$

Solución para reconstruir polvos liofilizados inyectables de tipifarnib (Formulación 2)

ácido cítrico monohidratado	1,97	mg
Hidrógeno fosfato disódico anhidro	4,44	mg
agua para inyección cs para hacer	1000	μl

pH de liberación = $6,0 \pm 0,5$

Preparación de las formulaciones

Formulación 1

Se llena con 10 ml de Formulación 1 un vial de 20 ml y se liofiliza (100 mg de tipifarnib por vial). Antes de usar los polvos liofilizados, se disuelven en 8,6 ml de la Formulación 2 para obtener 10 ml de una solución inyectable de tipifarnib 10 mg/ml (pH ~ 4-5). Después, esta solución de tipifarnib 10 mg/ml se diluye más con una solución de NaCl al 0,9% hasta la concentración deseada (de 0,5 a 2 mg/ml).

El valor de pH de la Formulación 1 es muy ácido (1) para la solubilización de tipifarnib, (2) para tener una formación mínima de R 110127 durante la fabricación (la fabricación se hace preferiblemente a temperatura fría ~ 10°C).

Se añade hidroxipropil-β-ciclodextrina a la Formulación 1 para solubilizar el tipifarnib cuando se reconstituye con la Formulación 2. El valor del pH de la solución reconstituida es ~ 4,5. A este valor de pH, el tipifarnib precipita si

ES 2 347 283 T3

no está presente Hidroxipropil- β -ciclodextrina. El riesgo de irritación local durante la infusión en una vena periférica (brazo) tiene un nivel aceptable a este valor de pH.

5 Durante los ensayos en seres humanos se encontraron algunas tromboflebitis en el sitio de la infusión cuando se administraba durante largos periodos de tiempo (por ejemplo, 24 horas). Esto se puede deber a la propia hidroxipropil- β -ciclodextrina y no al vehículo. Se decidió, por lo tanto, no administrar a través de una vena periférica, sino a través de una vena central. Una vena central tiene una carga sanguínea mucho mayor, de tal forma que la mezcla y la disolución de la solución de infusión son más rápidas y más altas. Como el valor de pH de la solución de infusión es menos crítico cuando la infusión se hace a través de una vena central, se decidió reconstituir con WFI (agua para inyección) en vez de con la Formulación 2. El valor de pH de una solución obtenida mediante la reconstitución de los polvos liofilizados de la Formulación con WFI es ~ 3 . La solución reconstituida puede administrarse a través de una vena central.

Proceso de fabricación

15 (a) *Fabricación de la Formulación 1 (lote de 10 l)*

(1) Añadir 2 kg de hidroxipropil- β -ciclodextrina a un recipiente adecuado.

20 (2) Añadir 500 g de manitol a (1)

(3) Añadir 8 kg de agua para Inyecciones a (2) y agitar hasta la solución

(4) Añadir 164,0 g de HCl 10% a (3) y mezcla hasta homogeneizar.

25 (5) Añadir 100 g de R115777 a (4) y mezclar hasta la solución.

(6) Filtrar a través de un filtro estéril de 0,22 μm .

(7) Introducir 10 ml de (6) en viales de 20 ml.

30

(b) *Liofilización de la Formulación 1*

(8) Tapar los viales y transferir a las bandejas lio.

35 (9) Transferir (8) al liofilizador.

(10) Liofilizar:

- congelar: -40°C a atmósfera atmosférica

40

- secado primario: 10°C a 0,1 mbar

- secado secundario: 30°C a 0,01 mbar

45 (11) Tapar los viales con tapas corrugadas.

Ensayos clínicos

Material y métodos

50

Este ensayo aleatorio, de etiqueta descubierta, comparativo se llevó a cabo de acuerdo con la buena práctica clínica. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética antes del ensayo, y los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para participar.

55

Tipifarnib se suministró como comprimidos orales de 100 mg o como polvos liofilizados en viales que contenían 100 mg de tipifarnib y 2,0 g de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD). Los polvos liofilizados se reconstituyeron con la Formulación 2 inmediatamente antes de la infusión intravenosa. Esta alícuota se disolvió en NaCl al 0,9% y se administró a través de una bomba de jeringa con líneas de infusión apropiadas.

60

Sujetos de Estudio

Hombres y mujeres de 18 años de edad y mayores con cáncer patológicamente confirmado no tratable por terapia curativa, fueron aptos para este estudio. Se requería que los pacientes tuvieran Estado de Rendimiento de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2 . Otros requisitos incluían una ausencia de terapia de radiación y/o quimioterapia por lo menos en las 4 semanas previas a la entrada en el estudio (6 semanas para nitrosoureas o mitomicina C) e ingesta oral adecuada para mantener un estado de nutrición razonable.

Se excluyeron los pacientes que presentaban un estado hematológico significativamente anormal tal y como se juzga por un recuento de neutrófilos $<1.500/\text{mm}^3$, un recuento plaquetario $<100.000/\text{mm}^3$, bilirrubina en suero $>2,0$ mg/dl, transaminasa >5 veces el límite superior de la normal institucional o creatinina $>1,5$ mg/dl. La administración simultánea de inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) no estaba permitida durante el periodo de la administración oral de tipifarnib (esto sólo fue así en el ciclo 1, cuando se hizo la evaluación de PK, para evitar cualquier interferencia potencial). No fueron aptos pacientes que se sometieron a cirugía del tracto gastrointestinal (GI) tendente a interferir con la absorción del fármaco por alteración de la acidez gástrica o desviación de la parte superior de tracto GI. La presencia de cualquier enfermedad concurrente que, en la opinión del investigador, constituiría un peligro para participar en este estudio y específicamente la neuropatía periférica de grado ≥ 2 también hacen a un paciente no apto.

Diseño del Estudio

El objetivo de la primera fase (determinación de dosis) del estudio era identificar un régimen intravenoso que se tolerara bien. Era de esperar que este régimen fuese equivalente al 50%-60% de una dosis oral clínicamente relevante (200 mg); basado en una determinación piloto previa de la biodisponibilidad absoluta en voluntarios sanos del sexo masculino. Una primera cohorte de 3 sujetos recibió los siguientes tratamientos ininterrumpidos de 4 días consecutivos de tipifarnib: 30 mg como una infusión intravenosa de 2 horas dos veces al día (b.i.d.) en los Días 1-4, seguido por 200 mg como administración oral b.i.d. en los Días 5-8, seguido por 60 mg por día como infusión intravenosa continua en los Días 9-12. De forma similar, una segunda cohorte de 3 sujetos recibió regímenes similares de 4 días de tipifarnib: 60 mg como una infusión intravenosa de 2 horas b.i.d, seguido por 200 mg de administración oral b.i.d., seguido por 120 mg por día como una infusión intravenosa continua. No hubo periodo de eliminación entre cada uno de los 4 días de tratamientos orales o i.v.

Los sujetos segundo y tercero en la cohorte tenían que empezar sólo cuando el primer sujeto hubiese completado el primer tratamiento intravenoso y oral (es decir, periodo de 8 días) sin una toxicidad limitante de la dosis (TLD). Si se produjese una TLD en 1 de los 3 sujetos de la primera o la segunda cohorte, se tendrían que añadir 3 sujetos suplementarios a esa cohorte. Si más de un sujeto experimentase TLD (bien en los primeros 3 sujetos o en la cohorte extendida de 6 sujetos), se tendría que terminar el aumento de la dosis y otros sujetos en esa cohorte tendrían que acabar la terapia a la misma dosis.

La segunda fase (transición i.v.-oral) del estudio se completó en un grupo de pacientes separado. Se comparó la exposición sistémica a tipifarnib siguiendo los regímenes intravenosos seleccionados de 2 horas y continuo (de la fase de determinación de dosis anterior) con la exposición tras un régimen oral de 200 g b.i.d. La fase de transición se inició cuando al menos se observaron 2 sujetos de la segunda cohorte de la fase de determinación de dosis sin TLD hasta el Día 21. Un total de 24 sujetos se asignaron de forma aleatoria en una relación 1:1 a una de dos secuencias de tratamiento en los regímenes intravenosos elegidos, para explicar los efectos de secuencia potenciales.

Secuencia 1: 100 mg b.i.d. administrados como una infusión intravenosa de 2 horas en los Días 1-4, seguido por 200 mg de comprimidos orales b.i.d. en los Días 5-8, luego 200 mg/día administrados como una infusión intravenosa continua de 4 días en los Días 9-12.

Secuencia 2: 200 mg/día administrados como una infusión intravenosa continua de 4 días en los Días 1-4, seguido de comprimidos orales de 200 mg b.i.d. en los Días 5-8, luego 100 mg b.i.d. administrados como una infusión intravenosa de 2 horas en los Días 9-12.

Se tenían que recibir dosis orales de tipifarnib inmediatamente después de la ingesta de comida.

Las infusiones de tipifarnib se administraron a través de una vena periférica del antebrazo o, para las dosis más altas, a través de una línea central.

Muestreo y Ensayo de Plasma

Tanto en la fase de determinación de dosis como en la fase de transición, el muestreo farmacocinético se llevó a cabo durante un periodo de 10 horas desde el comienzo de la dosis de la mañana del Día 4 de cada tratamiento. Se tomaron muestras de sangre entera inmediatamente antes y a 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 10 horas tras la administración oral. Para la infusión intravenosa de 2 horas, se tomaron muestras sanguíneas inmediatamente antes y a 1, 2 (es decir, justo antes del final de la infusión), 2,25, 3, 4, 6, 8 y 10 horas tras la dosificación. Las muestras sanguíneas se tomaron inmediatamente antes y a 2, 4, 6, 8 y 10 horas tras el comienzo de la infusión intravenosa continua.

Se recogió un mínimo de 7 ml de sangre de cada muestra de PK. Las muestras de sangre entera se pusieron inmediatamente en hielo y se centrifugaron en un periodo de 2 horas tras la recolección (10 min, 1000 x g). El plasma separado se congeló inmediatamente a $\leq -18^\circ\text{C}$ hasta que se analizó.

Se descongelaron las muestras de plasma a temperatura ambiente y una muestra individual se analizó para tipifarnib usando un método publicado previamente. Se añadieron a alícuotas de 1 ml de plasma humano 200 ng del patrón

ES 2 347 283 T3

interno (R121550, un análogo estructural). Tras añadir 1 ml de NaOH (0,1 M), las muestras se extrajeron dos veces con 4 ml de heptano que contenía un 10% de alcohol isoamílico. Las fases orgánicas combinadas se reextrajeron con 2 ml de HCl (2 M). Tras la alcalización con amoníaco concentrado, la fase acuosa se extrajo una vez con 5 ml de heptano que contenía un 5% de alcohol isoamílico. Este extracto se evaporó bajo nitrógeno a 65°C y el residuo se disolvió en 100 microlitros de disolvente de inyección (Acetato de amonio 0,01 M/acetoneitrilo/metanol; 50/25/25). Se inyectó un extracto de 15 µl en una HPLC con detección UV (Agilent) a una longitud de onda de 240 nm. La separación se llevó a cabo en una columna de cromatografía de 10 cm x 4,6 mm, rellena de 3 µm C18 BDS-Hypersil (Alltech). La elución fue inicialmente isocrática a acetato de amonio 0,01 M / acetoneitrilo (52/48) hasta la elución de los compuestos de interés, seguido por un gradiente hasta un 90% de acetoneitrilo a un caudal de 0,8 ml/min. El tiempo de ejecución total fue de 14 min. El ensayo se validó en el intervalo de 2,00 a 5000 ng/ml.

Los metabolitos de tipifarnib, en particular R 130525, R 107252 y R 104209 se determinaron usando LC-MS/MS. Las estructuras químicas de estos metabolitos se representan en la Figura 11. Para determinar la presencia de metabolitos glucuronidados, las muestras plasmáticas también se analizaron tras la desconjugación con β-glucuronidasa de *Escherichia coli* (Boehringer Ingelheim GmbH, Ingelheim, Alemania). La preparación de la muestra fue como en la siguiente descripción: A alícuotas de 0,2 ml de plasma humano o alícuotas de 1,0 ml de las muestras de plasma desconjugadas diluidas se les añadió una mezcla de 3 patrones internos de 5 ng cada uno: un compuesto estable marcado con isótopos, R198838, usado para tipifarnib y R130525 y dos análogos estructurales, R107252 y R121704, usados para R101763 y R104209, respectivamente. Tras añadir 1 ml de NaOH 0,1 M, las muestras se extrajeron dos veces con 3 ml de heptano, que contenía alcohol isoamílico al 10%. Las fracciones orgánicas combinadas se evaporaron bajo nitrógeno y el residuo se reconstituyó en una mezcla de 100 µl de metanol y 100 µl de acetato de amonio 0,002 M. La separación cromatográfica se hizo en una columna C₁₈ BDS-Hypersil de 3 µm (3,2 mm D.I. x 50 mm). El volumen de inyección era 25 µl. La fase móvil isocrática se componía de fosfato de amonio 0,002 M (pH 4 con ácido fórmico)/acetoneitrilo (44/56) y se bombeó a 0,5 ml/minuto. La detección fue por espectrometría de masas en tándem con la ionización de Turboionspray (modo ión positivo). Se usaron las siguientes transiciones de masa para la monitorización de los distintos compuestos y patrones internos: tipifarnib 489,1 → 407,1; R 198838: 492,1 → 407,1; R 130525: 475,1 → 393,1; R101763: 394,0 → 139,0; R104209 + R107252: 408,0 → 139,0 y R121704: 422,1 → 139,0. El ensayo se validó en el intervalo de 0,50-1250 ng/ml para cada uno de los metabolitos y 10:0-25000 ng/ml para tipifarnib después de la desconjugación.

Análisis de Unión Proteica de Tipifarnib

Se marcó tipifarnib específicamente con [¹⁴C] en el átomo de carbono asimétrico. Se tomó una muestra sanguínea de 7 ml de 24 pacientes 4 horas después del comienzo de la infusión intravenosa continua de tipifarnib en el Día 4. Las muestras plasmáticas se enriquecieron con tipifarnib-[¹⁴C] a 500 ng/ml. Las muestras plasmáticas enriquecidas se sometieron a una diálisis de equilibrio frente un tampón fosfato 0,067 M, pH 7,17 a 37°C, durante 4 horas en un sistema Dianorm con células Teflon macro-1 idénticas y membranas de diálisis Diachema 10.17 (límite de PM 10.000). Se midieron niveles de radiactividad en alícuotas duplicadas de 100 µl del plasma enriquecido antes y después de la diálisis del equilibrio, y en alícuotas duplicadas de 1000 µl de los contenidos de los compartimentos del tampón de las células de diálisis mezclados con metanol tras la diálisis en un espectrómetro de centelleo líquido Packard Tri-Carb 1900 TR. La concentración total proteica se determinó con un procedimiento colorimétrico biuret, kit de Roche Diagnostics 1929917. La concentración de albúmina se determinó con un método colorimétrico con verde de bromocresol, kit de Roche Diagnostics 1557602. Todos estos ensayos se llevaron a cabo en un analizador Roche Hitachi Modular.

La fracción de tipifarnib no unida (f_u), se calculó como el índice de la concentración no unida (C_u) frente a la concentración total (C) como se determinó por medidas de radiactividad en los compartimentos del tampón (C_u) y del plasma (C) de las células de diálisis: $f_u = C_u/C$. La fracción de unión $f_b = 1 - f_u$.

Análisis Farmacocinético No Compartimental

Los datos de concentración plasmática individual de tipifarnib-tiempo durante un periodo de 10 horas desde el inicio de la dosis de la mañana en el Día 4 de cada periodo de administración se analizaron por métodos no compartimentales usando el programa WinNonlin versión 3.1 (Pharsight Corporation, Cary, NC). Se calculó el área bajo la curva de concentración frente al tiempo (AUC_{0-10h}) desde tiempo 0 a 10 horas usando un procedimiento trapezoidal lineal. Los valores observados fueron las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$), concentración plasmática en un estado estacionario (C_{ss} , sólo para la infusión intravenosa continua) y el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima ($t_{máx}$). La biodisponibilidad de tipifarnib tras la administración oral se calculó basándose en valores de AUC_{0-10h} de acuerdo con $[AUC_{po} \times DOSIS_{iv} / (AUC_{iv} \times DOSB_{po})] \times 100\%$.

Análisis Estadístico

La información demográfica se resumió como mediana, mínima y máxima. Los datos farmacocinéticos de tipifarnib y sus metabolitos se resumieron también utilizando estadística descriptiva. Las exposiciones sistémicas ($C_{máx}$ plasmática y AUC_{0-10h}) de tipifarnib tras las administraciones orales e intravenosas de los sujetos de los que se disponían muestras farmacocinéticas para los 3 tratamientos se evaluaron usando ANOVA. Se calcularon estimaciones puntuales e intervalos de confianza del 90% correspondientes alrededor de la relación media por mínimos cuadrados de la infusión intravenosa (ensayo) frente a la administración oral (referencia) para la $C_{máx}$ y AUC_{0-10h} de tipifarnib. Los

análisis se llevaron a cabo sobre parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente usando el programa de software estadístico SAS versión 6.12 (SAS Institute, Cary, NC).

Evaluación Clínica

5 Se tomó la historia completa del paciente y se realizó un examen médico (incluyendo signos vitales), ensayos hematológicos y ensayos de química clínica en el punto de partida y durante el tratamiento. Para evaluar la seguridad cardiovascular, se registraron E.C.G. de doce derivaciones en la selección, durante el Ciclo 1 y al final de la terapia. A pesar de que la respuesta tumoral objetiva no era el objetivo primario de este estudio, se hizo un intento de obtener
10 medidas apropiadas para evaluar la respuesta. Todos los acontecimientos adversos y anomalías de laboratorio clínicamente relevantes se clasificaron de acuerdo con el Common Toxicity Criteria (CTC versión 2.0) (Criterio Común de Toxicidad).

Resultados

Disposición de Sujetos

15 Se enrolaron un total de 32 sujetos (10 hombres y 22 mujeres); 6 sujetos participaron en la fase de determinación de dosis y 26 en la fase de transición. A treinta y un sujetos en este estudio se les diagnosticó un tumor sólido avanzado. Un sujeto tenía un gran riesgo de síndrome mielodisplásico. En la fase de transición, 12 sujetos se asignaron aleatoriamente para recibir la Secuencia 1 del Tratamiento (infusión intravenosa de 2 horas b.i.d./administración oral b.i.d./infusión intravenosa continua) y 14 sujetos recibieron la Secuencia 2 del Tratamiento (infusión intravenosa continua/administración oral b.i.d./infusión intravenosa de 2 horas b.i.d.). Un sujeto asignado aleatoriamente a la Secuencia 1 del Tratamiento se retiró del estudio en el Día 4 por una violación del protocolo y un sujeto de la Secuencia 2 del Tratamiento se retiró en el Día 8 debido a un fallo hepático relacionado con la progresión de la enfermedad.
20
25

Los datos demográficos de los 32 sujetos reclutados para el estudio se resumen en la Tabla I (Figura 1). La edad de los pacientes variaba desde 35 a 70 años, el intervalo de pesos era de 48 hasta 92 kg y el intervalo de alturas fue de 149 a 176 cm. No hubo diferencias obvias entre los 2 grupos asignados aleatoriamente de la Cohorte 3 (fase de transición).
30

Determinación de la Dosis Intravenosa de Tipifarnib

35 La primera cohorte consistió en 3 sujetos que recibieron regímenes de 4-días de tipifarnib de 30 mg dos veces al día como una infusión intravenosa de 2 horas seguido por 200 mg dos veces al día como una administración oral y 60 mg por día como una infusión continua. En promedio, las exposiciones sistémicas a tipifarnib basadas en AUC_{0-10h} para 30 mg b.i.d. como una infusión intravenosa de 2 horas y 60 mg por día como una infusión intravenosa continua fueron aproximadamente un 64% y un 59% menores, respectivamente, que la exposición después de una dosis oral de 200 mg recibida por estos individuos (Tablas II a IV) (FIGURAS 2 a la 4). No se observó toxicidad de limitación de dosis tras la administración intravenosa. Por lo tanto, la dosis de administración intravenosa se aumentó al siguiente nivel de dosis.
40

En la segunda cohorte, 3 sujetos adicionales recibieron regímenes de 4-días de 60 mg de tipifarnib dos veces al día como una infusión intravenosa de 2 horas seguida por 120 mg por día como una infusión continua. Las exposiciones sistémicas a tipifarnib después de estos regímenes intravenosos fueron aproximadamente un 47% y un 46% menores, respectivamente, que la exposición después de una dosis oral de 200 mg (Tabla II a IV) (Figuras 2 a la 4). De nuevo, no se observó TLD en esta cohorte. Basándose en estos resultados, se escogieron un régimen de dos veces al día de 100 mg administrados como una infusión de 2 horas y una infusión continua de 200 mg/día para el estudio de transición de intravenoso a oral.
45

Farmacocinética Plasmática de Tipifarnib

50 Como era de esperar, la forma del perfil de concentración plasmática de tipifarnib-tiempo dependía de la vía de administración y del régimen de dosificación (Figura 1). Aparecieron concentraciones máximas en plasma de tipifarnib tras la administración oral y la infusión intravenosa de 2 horas. En contraste, la infusión intravenosa continua produjo concentraciones en plasma relativamente constantes durante la administración del fármaco sin picos evidentes.
55

Se observaron concentraciones máximas en plasma aproximadamente 2 horas después de la administración oral de 200 mg b.i.d. de tipifarnib durante 4 días consecutivos (Tabla IV) (Figura 4). El intervalo de t_{max} fue de 0,5 a 3 horas en 29 sujetos; 1 sujeto tenía una concentración máxima a las 8 horas. La media aritmética de valores de C_{max} y AUC_{0-10h} (\pm DT, n=24), tras 4 días de dosificación oral b.i.d. fue de 994 ± 487 ng/ml y 3990 ± 1671 ng-h/ml, respectivamente.
60

Se observaron concentraciones plasmáticas mayores de tipifarnib cuando se administró una dosis de 100 mg como una infusión intravenosa de 2 horas con respecto a una dosis oral de 200 mg (Tabla IV) (Figura 4). En promedio, los valores de C_{max} y AUC_{0-10h} fueron un 48,0% y un 19,3% mayores, respectivamente, cuando tipifarnib se administró como una infusión intravenosa de 2 horas (100 mg b.i.d.) que cuando se administró por vía oral (200 mg b.i.d.) (Tabla IV) (Figura 4). El límite superior del intervalo de confianza del 90% cayó fuera del intervalo de bioequivalencia del 80% al 125%. No es de esperar que la mayor exposición observada después de la infusión intravenosa de 2 horas en comparación con la observada después de la administración oral sea significativa clínicamente.
65

ES 2 347 283 T3

Los valores medios de AUC_{0-10h} en el Día 4 fueron similares tanto tras la administración oral (200 mg b.i.d.) como después de la infusión intravenosa continua (200 mg por día, Tabla V) (Figura 5). El límite inferior del intervalo de confianza del 90% cayó dentro del intervalo del 80% al 125%; no obstante, el límite superior se extendió ligeramente más allá de este intervalo (Tabla V) (Figura 5). En términos de exposición total sistémica tal y como se midió por el AUC_{0-10h} , el efecto de la dosificación por infusión continua fue similar al de la dosificación por la vía oral. No obstante, la forma de los perfiles fue diferente en cuanto a que no era apreciable una concentración de tipifarnib máxima después de la infusión continua.

Tras la normalización de la dosis, la biodisponibilidad absoluta media de la formulación de comprimido oral (oral frente a i.v. de 2 horas) fue del 46,3%. De forma similar, biodisponibilidad absoluta media (oral frente a infusión intravenosa continua) de la formulación de comprimido oral fue del 40,9%.

La exposición sistémica a tipifarnib fue comparable después de la administración como infusión intravenosa continua (200 mg/día) o como infusión intravenosa de 2 horas (100 mg b.i.d.). Otra vez, a pesar de las diferencias en la forma de los perfiles concentración plasmática-tiempo, los valores de AUC_{0-10h} medios fueron similares. Los límites superior e inferior del intervalo de confianza del 90% (del 81,1% a 100,3%) cayeron dentro del intervalo del 80% al 125%.

En resumen, la exposición sistémica a tipifarnib tal y como se midió por el AUC_{0-10h} en plasma durante el intervalo de 10 horas después de la dosificación fue comparable cuando este compuesto se administró como comprimidos orales (200 mg b.i.d.), por infusión intravenosa de 2 horas (100 mg b.i.d.) o por infusión intravenosa continua (200 mg/día). Se observó un intervalo estrecho de los valores medios de AUC_{0-10h} a lo largo de los 3 tratamientos (de 3990 a 4487 ng-h/ml). La infusión intravenosa de 2 horas se parecía más a la administración oral cuando se consideró la forma del perfil.

Unión Proteica de Tipifarnib en Plasma

El tipifarnib se unió considerablemente a proteínas plasmáticas en todas las muestras analizadas (Figura 2). La fracción libre media (no unida) fue del 0,62% (intervalo del 0,45 al 0,88%) en las muestras de plasma extraídas 4 horas después del comienzo de la infusión intravenosa continua. La fracción de tipifarnib no unido fue independiente de la concentración total de fármaco en plasma en el intervalo de 211 ng/ml a 812 ng/ml. No se dispone de datos sobre la unión proteica en muestras de los sujetos obtenidas tras la administración oral o tras la infusión intravenosa de 2 horas. No obstante, la concentración plasmática media tras la administración oral de 200 mg b.i.d. durante 4 días durante el intervalo de dosis de 10 horas está en el intervalo de 159 ng/ml a 788 ng/ml.

Las concentraciones medias (intervalo) en suero de albúmina, α_1 -glicoproteína ácida y proteína total fueron de 4,1 g/100 ml (de 3,1 a 4,7 g/ml), 131 mg/100 ml (de 90 a 218 mg/ml) y 6,8 g/100 ml (de 4,7 a 7,9 g/ml), respectivamente.

Metabolitos de Tipifarnib en Plasma

Se analizó la farmacocinética en plasma de metabolitos de tipifarnib en los Días 4, 8 y 12 después de una administración de 4 días como comprimido oral (200 mg b.i.d.), la infusión intravenosa de 2 horas (60 y 100 mg b.i.d.) o la infusión intravenosa continua (120 y 200 mg/día). Los metabolitos analizados incluían R130525, R101763, R104209, tipifarnib-glucurónido, glucurónido de R130525 y glucurónido de R104209. Las estructuras químicas de estos metabolitos se demostraron por Garner RC *et al.* Los metabolitos principales observados en la circulación sistémica fueron R130525 y el tipifarnib-glucurónido (Figura 3). Los metabolitos principales y secundarios de tipifarnib determinados en las vías intravenosas fueron los mismos que los de la administración oral.

En general, la exposición sistémica ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-10h}) al metabolito de tipifarnib-glucurónido aumentó con el aumento de la dosis de tipifarnib administrada por vía intravenosa (Tabla VI) (Figura 6). Comparado en paralelo, la exposición al metabolito de tipifarnib-glucurónido en el Día 12 no se acumulaba desde la administración previa del día 11 (los datos no se muestran). La relación media de los valores de AUC_{0-10h} para tipifarnib-glucurónido con respecto a tipifarnib fue de 18,6 para administración oral, de 7,5 para la infusión intravenosa de 2 horas de 100 mg y de 8,6 para la infusión intravenosa continua de 200 mg. Sobre todo, la relación de concentraciones entre el glucurónido y el compuesto parental en plasma era mayor tras la dosificación oral de tipifarnib con respecto a la administración intravenosa. Esto es probablemente atribuible al efecto de primer paso a través del hígado (es decir, pérdida del compuesto parental antes de la absorción sistémica) asociado con la dosificación a través de la vía oral.

La exposición sistémica ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-10h}) al metabolito R130525 incrementó con un aumento en la dosis de tipifarnib administrada por vía intravenosa (Tabla VII) (Figura 7). La relación media de los valores de AUC_{0-10h} para R130525 con respecto a tipifarnib era un quinto para la administración oral y aproximadamente un décimo para la infusión intravenosa de 2 horas e infusión intravenosa continua.

También se midieron en plasma otros metabolitos de tipifarnib después de la administración oral de 200 mg de tipifarnib, incluyendo R101763 ($C_{m\acute{a}x}$: 14,8 ng/ml, AUC_{0-10h} : 101 ng-h/ml), R104209 ($C_{m\acute{a}x}$: 69,7 ng/ml, AUC_{0-10h} : 447 ng-h/ml), glucurónido de R130525 ($C_{m\acute{a}x}$: 53,0 ng/ml, AUC_{0-10h} : 320 ng-h/ml), glucurónido de R10176 ($C_{m\acute{a}x}$: 12,0 ng/ml, AUC_{0-10h} : 63,9 ng-h/ml), y glucurónido de R104209 ($C_{m\acute{a}x}$: 64,0 ng/ml, AUC_{0-10h} : 434 ng-h/ml). Las concen-

traciones de estos metabolitos fueron mucho más bajas que las de R130525 y tipifarnib-glucurónido. La exposición a estos metabolitos después de las administraciones intravenosas fue mucho más baja que la observada después de la administración oral.

5 Evaluación Clínica

Todos los sujetos fueron evaluables con respecto a la toxicidad. Un sujeto se retiró tras 3 días ya que se descubrió que no era apto para el estudio; no se presentaron acontecimientos adversos. Un sujeto padecía síndrome mielodisplásico. Este sujeto tenía periodos de neutropenia de grado 3-4, que se controlaron por reducciones de la dosis y retrasos. Los recuentos plaquetarios permanecieron normales. No se observó toxicidad ni hematológica significativa.

Se observó toxicidad hematológica, neutropenia, relacionada con el fármaco de grado 3 ó 4 en 9/30 pacientes (30%). En 1 sujeto se presentó neutropenia febril (3%). Las toxicidades no hematológicas principales relacionadas con el fármaco, principalmente de grado 1, fueron fatiga (60%), náuseas (40%), anorexia (20%), vómitos (17%) y diarrea (13%). Se observó flebitis en 3 sujetos, siempre cuando la embolada IV se administraba a través de un acceso de vena periférica; esto no se observó cuando la embolada IV se administraba usando una vena central.

Treinta y un sujetos fueron evaluables con respecto a la eficacia: el sujeto con MDS tuvo una mejora hematológica (se observó un aumento duradero en la hemoglobina de acuerdo con el criterio del International Working Group para la respuesta en MDS) durante 8 meses. No se observaron respuestas objetivas de tumores y 14 sujetos tuvieron una enfermedad estable durante al menos 6 meses.

Discusión

El objetivo de la fase de “determinación de dosis” era identificar los regímenes de dosis intravenosa de tipifarnib que producirían una exposición similar con respecto a 200 mg administrados por vía oral, dos veces al día. Dicho de forma más general, el objetivo era identificar una dosis intravenosa y un programa que proporcionaran una exposición adecuada proporcionando efectos similares a la administración oral habitual. En las cohortes primera y segunda con un régimen de dosis intravenosa baja, las exposiciones sistémicas a tipifarnib fueron considerablemente más bajas que las de la administración oral de 200 mg. Considerado con la ausencia de toxicidad limitante de la dosis después de estos regímenes de baja dosis, la dosis final de administración intravenosa se aumentó a 100 mg b.i.d. como una infusión de 2 horas y a 200 mg/día como infusión continua en la fase de “transición” del estudio.

En promedio, las exposiciones (AUC_{0-10h}) a tipifarnib fueron comparables y estuvieron dentro de un intervalo estrecho (de 3990 a 4487 ng·h/ml) cuando el tipifarnib se administró como un comprimido oral (200 mg b.i.d.), infusión intravenosa de 2 horas (100 mg b.i.d.), o infusión intravenosa continua (200 mg/día). Cuando se considera la forma de los perfiles de los 2 regímenes intravenosos, la infusión de 2 horas imita más la administración oral.

Los valores medios de $C_{máx}$ y AUC_{0-10h} después de la administración oral de una dosis de 200 mg de tipifarnib b.i.d. fueron de 994 ng/ml y 3990 ng·h/ml, respectivamente. Esto concuerda bien con un estudio previo en el cual se administraron por vía oral 150 y 300 mg de tipifarnib dos veces al día ($C_{máx}$ media de 443 y 974, respectivamente; valores medios de AUC_{0-10h} de 2495 y 4674 ng·h/ml, respectivamente).

La biodisponibilidad oral media de comprimidos de tipifarnib administrados en condiciones posprandiales era de un 46,3% (por referencia a la infusión intravenosa de 2 horas b.i.d.) y un 40,9% (por referencia a la infusión intravenosa continua). Estos resultados representan una aproximación de la biodisponibilidad oral absoluta, ya que las muestras de plasma se recogieron sólo 10 horas después de la última administración del fármaco. No obstante, está claro que el tipifarnib tiene una biodisponibilidad relativamente buena cuando se administra con comida.

Estudios previos en seres humanos indicaron que el tipifarnib experimenta un metabolismo considerable y el compuesto parental inalterado es un constituyente relativamente pequeño en el plasma. Después de la administración oral, las concentraciones de tipifarnib inalterado eran en promedio 42 veces menores que las concentraciones totales de radiactividad en muestras no precipitadas y aproximadamente 8 veces menores que en muestras desproteinadas. No se excretó fármaco inalterado en la orina y se recuperó en heces menos de un 7% de la dosis oral administrada como tipifarnib. En el presente estudio se obtuvieron resultados coherentes. Los valores en plasma de AUC_{0-10h} de tipifarnib-glucurónido fueron de 3 a 30 veces más altos que los de tipifarnib. Como el tipifarnib posee grupos amino y ceto en su estructura, se esperaría una conjugación directa. Es importante destacar que estudios *in vitro* con la línea celular NIH 3T3 H-ras y la enzima farnesil protein-transferasa indicaban que el metabolito tipifarnib-glucurónido no es un inhibidor de farnesiltransferasa. En el presente estudio y en estudios previos se midieron otros metabolitos de tipifarnib formados a través de biotransformación oxidativa en el plasma de pacientes, incluyendo R130525 y R104209 y sus respectivos conjugados glucuronidados, y R101763. No obstante, las concentraciones de estos metabolitos fueron más bajas que las obtenidas con tipifarnib.

La exposición a los dos metabolitos predominantes de tipifarnib, el conjugado con glucurónido y la especie N-desalquilada R130525, aumentaron con un aumento en la dosis intravenosa de tipifarnib administrada. Estas rutas aparentemente no se saturan dentro del intervalo de dosis del estudio. La exposición relativa a R130525 después de las dos vías de administración fue comparable. En contraste, las concentraciones plasmáticas del metabolito glucuronidado eran aproximadamente 2 veces mayores tras la dosificación oral que tras la administración intravenosa. Una

ES 2 347 283 T3

glucuronidación más amplia durante el metabolismo de primer paso en el hígado tras la administración oral es la explicación más probable de esta diferencia dependiente de la vía en las concentraciones relativas de tipifarnib-glucurónico. Además, los metabolitos identificados en este estudio eran independientes de las vías de administración. Los resultados también son indicativos de un impacto específico de metabolito del metabolismo de primer paso sobre la exposición a cada metabolito.

El valor de la unión a proteínas plasmáticas del tipifarnib obtenido por la medición *ex vivo* en sujetos con cáncer en este ensayo está muy cerca del que se obtuvo (99,22% de unión) a partir de un experimento *in vitro* con las muestras de plasma de 5 hombres sanos. En este estudio *in vitro*, las muestras plasmáticas blanco de estos sujetos sanos se enriquecieron con tipifarnib-¹⁴C a 1000 ng/ml y el procedimiento de medida fue el mismo que el usado en el ensayo habitual. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de tipifarnib era también independiente de las concentraciones totales de tipifarnib en el intervalo de 100 a 5000 ng/ml.

En conclusión, los perfiles concentración plasmática-tiempo del régimen intravenoso de 2 horas se parecían mucho a los perfiles tras la administración oral. La exposición sistémica a tipifarnib era comparable durante las primeras 10 horas tras la dosificación cuando se administraban 100 mg dos veces al día como una infusión intravenosa de 2 horas o se administraban 200 mg a través de la vía oral. No se asociaron acontecimientos adversos inusuales al tipifarnib intravenoso.

ES 2 347 283 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Una formulación farmacéutica adecuada para la administración intravenosa que comprende tipifarnib, manitol e hidroxipropil- β -ciclodextrina.

2. La formulación de la reivindicación 1 en la que la concentración de tipifarnib es de 10 mg/ml.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla I. Resumen de Datos Demográficos

Grupo de tratamiento	Fase de determinación de dosis		Fase de Transición		Total
	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3		
			Secuencia 1	Secuencia 2	
Parámetro	(n=3)	(n=3)	(n=12)	(n=14)	(N=32)
Sexo, n (%)					
Masculino	1 (33,3)	1 (33,3)	3 (25,0)	5 (35,7)	10 (31,3)
Femenino	2 (66,7)	2 (66,7)	9 (75,0)	9 (64,3)	22 (68,8)
Edad, años					
Mediana	47	66	61	58,5	61
Mín – Máx	46-67	65-69	47-68	35-70	35-70
Peso, kg					
Mediana	59,5 ¹	68,5 ¹	58 ³	62 ³	61 ⁶
Mín-Máx	52-67	57-80	48-92	48-88	48-92
Altura, cm					
Mediana	171 ²	160 ²	165,5 ⁴	164,5 ⁵	164,5 ⁷
Mín – Máx	171-171	160-160	149-174	150-176	149-176
Raza, n (%)					
Blanco	2 (66,7)	3 (100)	12 (100)	13 (92,9)	30 (93,8)
Negro	1 (33,3)	0	0	1 (7,1)	2 (6,3)

¹ n=2. ² n=1. ³ n=11. ⁴ n=10. ⁵ n=12. ⁶ n=26. ⁷ n=24.

Tabla II. Valores Medios (\pm DT) en Plasma de $C_{\text{máx}}$ y de AUC_{0-10h} de tipifarnib Después de la Administración como Infusión Intravenosa de 2 horas b.i.d.

Parámetro	30 mg n=3	60 mg n=3	100 mg n=24
$C_{\text{máx}}$, ng/ml ^a	408 \pm 81	702 \pm 281	1382 \pm 605
AUC_{0-10h} , ng·h/ml	1430 \pm 308	2122 \pm 1063	4487 \pm 1344

^a Concentración plasmática de tipifarnib inmediatamente antes del final de la infusión intravenosa de 2 h

Tabla III. Valores Medios (\pm DT) en Plasma de C_{ss} y de AUC_{0-10h} de Tipifarnib Después de la Administración como Infusión Intravenosa continua

Parámetro	60 mg/día n=3	120 mg/día n=3	200 mg/día n=25
C_{ss} Media, ng/ml ^a	154 - 175	204 - 230	33 - 641
AUC_{0-10h} , ng·h/ml	1640 \pm 782	2155 \pm 872	4449 \pm 1931

^a La concentración plasmática media de tipifarnib observada desde 0 a 10 horas

Tabla IV. Exposición Sistémica a Tipifarnib: Infusión Intravenosa de 2 horas Frente a Dosificación Oral

	Oral b.i.d. 200 mg	i.v. de 2 h b.i.d. 100 mg	Relación	Intervalo de confianza del 90%
Parámetro ^c	n=24	n=24	(%) ^b	
t _{máx} , h	2,0	-	-	-
C _{máx} , ng/ml	994 ± 487	1382 ± 605 ^d	148,0	(122,1, 179,4)
AUC _{0-10h} , ng.h/ml	3990 ± 1671	4487 ± 1344 ^e	119,3 ^f	(100,5, 141,6) ^f

^b Relación calculada como LSMEAN de la administración intravenosa de 2 horas con respecto a LSMEAN de la administración oral multiplicado por 100

^c Valores de la media ± DT presentados (los valores de t_{máx} son medianas)

^d Concentración plasmática de tipifarnib inmediatamente antes del final de la infusión intravenosa de 2 horas

^e n=22

^f En este análisis sólo se incluyeron sujetos (n=22) con un muestreo completo de PK para la infusión intravenosa de 2 horas b.i.d. y la administración oral b.i.d.

Tabla V. Exposición Sistémica a Tipifarnib: Infusión Intravenosa continua Frente a Dosificación Oral

Parámetro ^c	Oral b.i.d. 200 mg n=24	Infusión i.v. continua 200 mg/día n=25	Relación (%) ^b	Intervalo de confianza del 90%
t _{máx} , h	2,0	-	-	-
C _{máx} , ng/ml	994 ± 487	-	-	-
AUC _{0-10h} , ng·h/ml	3990 ± 1671	4449 ± 1931	109,1 ^d	(93,6, 127,1) ^d

^b Relación calculada como LSMEAN de la infusión intravenosa continua con respecto a LSMEAN de la administración oral multiplicado por 100

^c Valores de la media ± DT presentados (los valores de t_{máx} son medianas)

^d En este análisis sólo se incluyeron sujetos (n=24) con un muestreo completo de PK para la infusión intravenosa continua b.i.d. y la administración oral b.i.d.

Tabla VI. Parámetros Farmacocinéticos Medios (\pm DT) en Plasma de Tipifarnib-Glucurónido Después de la Administración Oral, la Infusión Intravenosa de 2 horas y la Infusión Intravenosa continua

Parámetro	Oral b.i.d.	Infusión i.v. de 2 horas b.i.d.		Infusión i.v. continua	
	200 mg (n=27)	60 mg (n=3)	100 mg (n=24)	120 mg/día (n=3)	200 mg/día (n=25)
$t_{m\acute{a}x}$, h ^a	3,3	2,3	3,1	-	-
$C_{m\acute{a}x}$, ng/ml	9136 \pm 4644	2908 \pm 1794	4190 \pm 1552	-	-
AUC_{0-10h} , ng·h/ml	67716 \pm 40638	22172 \pm 15911	31731 \pm 13337	24612 \pm 21565	35507 \pm 18130
Relación AUC_{0-10h}^b	18,6 \pm 9,8	9,7 \pm 2,2	7,5 \pm 3,3	10,1 \pm 5,0	8,6 \pm 4,0

5 ^a los valores de $t_{m\acute{a}x}$ son medianas.

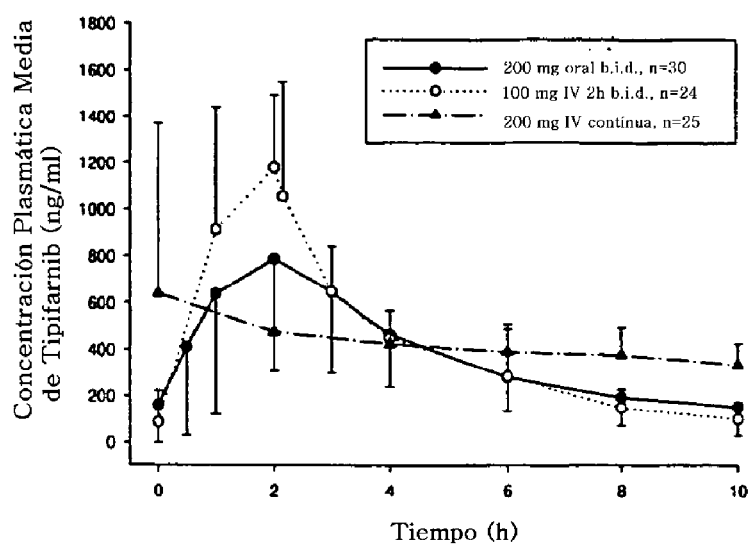
^b Relación de AUC_{0-10h} : metabolito/tipifarnib

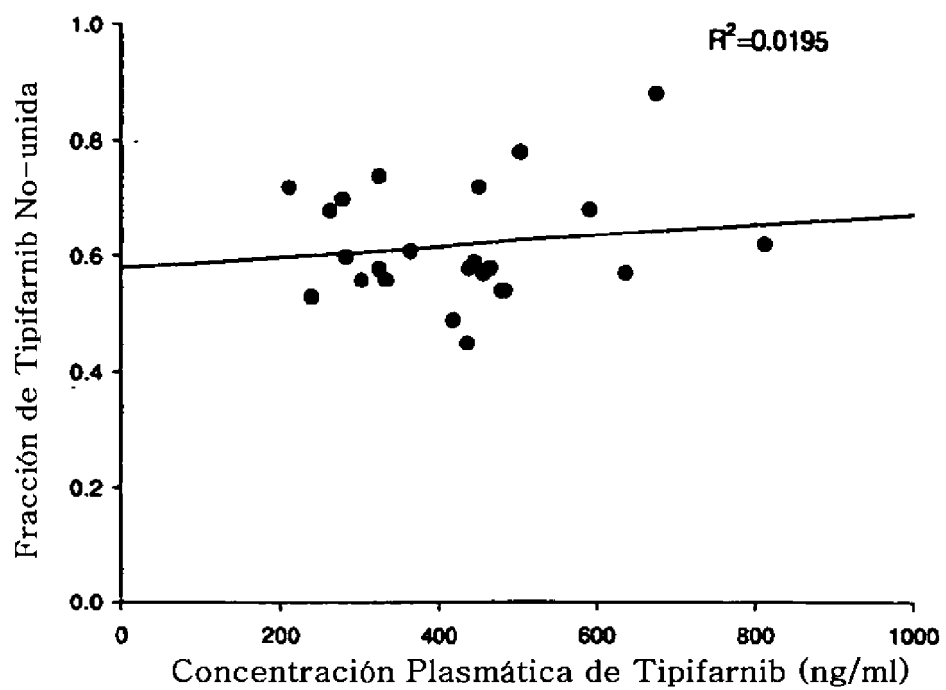
Tabla VII. Parámetros Farmacocinéticos Medios (\pm DT) en Plasma de R130525 Después de la Administración Oral, la Infusión Intravenosa de 2 horas y la Infusión Intravenosa continua

Parámetro	Oral	Infusión i.v. de 2 horas		Infusión i.v. continua	
	b.i.d.	b.i.d.			
	200 mg (n=27)	60 mg (n=3)	100 mg (n=24)	120 mg/día (n=3)	200 mg/día (n=25)
$t_{m\acute{a}x}$, h ^a	2,0	2,3	2,3	-	-
$C_{m\acute{a}x}$, ng/ml	133 \pm 66	29,2 \pm 14,2	62,8 \pm 26,1	-	-
AUC_{0-10h} , ng·h/ml	753 \pm 382	176 \pm 113	364 \pm 157	179 \pm 108	339 \pm 135
Relación AUC_{0-10h} ^b	0,2 \pm 0,07	0,079 \pm 0,019	0,084 \pm 0,034	0,078 \pm 0,028	0,08 \pm 0,026

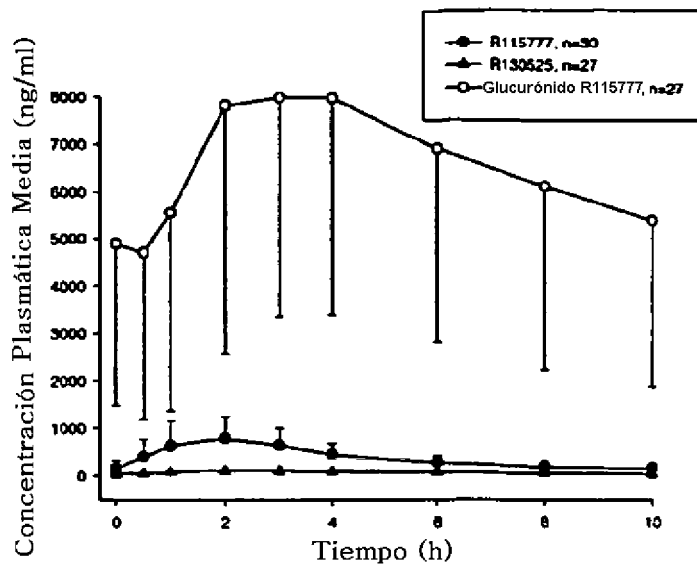
^a los valores de $t_{m\acute{a}x}$ son medianas.

^b Relación de AUC_{0-10h} : metabolito/tipifarnib

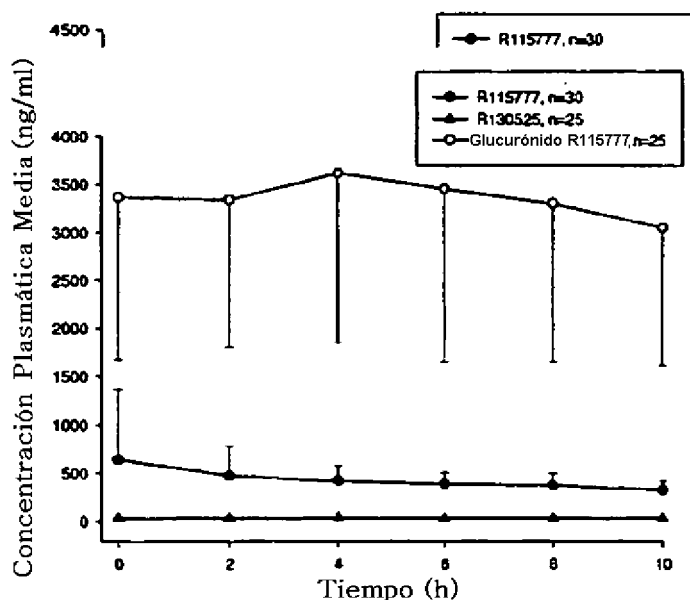




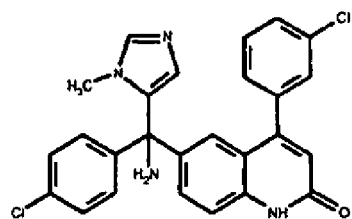
Administración Oral (200 mg b.i.d.)



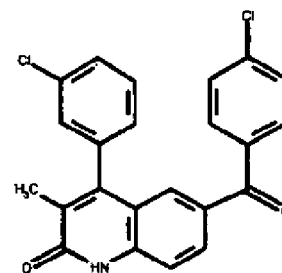
Infusión Intravenosa 2-Horas(100 mg b.i.d.)



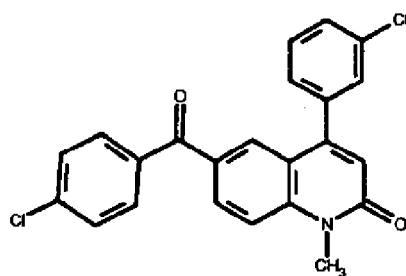
Infusión Intravenosa Continua (200 mg/día)



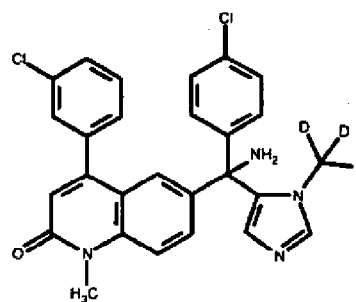
R130525



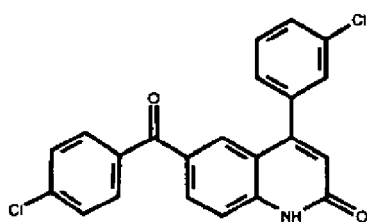
R107252



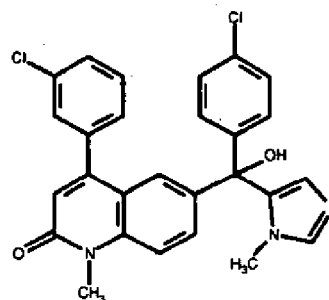
R104209



R198838



R101763



R121704