



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 070**

51 Int. Cl.:
A61K 31/593 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 5/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10163156 .2**
96 Fecha de presentación : **18.05.2010**
97 Número de publicación de la solicitud: **2263677**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2010**

54 Título: **Nuevos usos terapéuticos de inecalcitol.**

30 Prioridad: **20.05.2009 US 179906 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.07.2011

73 Titular/es: **HYBRIGENICS**
3/5 impasse Reille
75014 Paris, FR

72 Inventor/es: **Delansorne, Rémi y**
Dufour-Lamartinie, Jean-François

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 363 070 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).

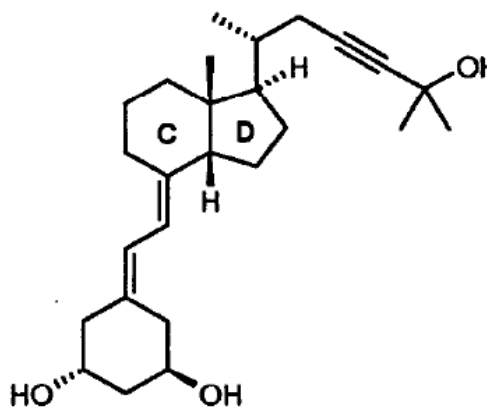
DESCRIPCIÓN

Nuevos usos terapéuticos de inecalcitol.

5 **[0001]** La vitamina D es un grupo de prohormonas, las dos formas principales de las cuales son la vitamina D2 (o ergocalciferol) y la vitamina D3 (o colecalciferol). La vitamina D, sus metabolitos y análogos presentan potentes efectos sobre el metabolismo del calcio y fosfato y, por tanto, se pueden utilizar para la prevención y la terapia de la deficiencia de vitamina D, tales como el raquitismo y otros trastornos del plasma y la homeóstasis de minerales óseos, tales como osteoporosis y osteomalacia. Además, se han documentado receptores de vitamina D y actividad
10 de vitamina D en otros numerosos tejidos y células, donde se sabe que están implicados en la proliferación y la diferenciación celular. La vitamina D también afecta al sistema inmune ya que los receptores de vitamina D se expresan en varios glóbulos blancos, incluyendo monocitos, macrófagos y linfocitos T y B.

[0002] Estos efectos denominados no calcémicos de la vitamina D conducen a considerar la posible utilización de derivados de vitamina D para varias aplicaciones terapéuticas, tales como trastornos del sistema inmune, secreción de hormonas, diferenciación celular o proliferación celular. En particular, dichos compuestos pueden ser útiles en la terapia de trastornos caracterizados por un aumento de la proliferación celular, tal como psoriasis y/o cáncer. En particular, se sabe que la 1,25(OH)₂-vitamina D₃, el metabolito activo de la vitamina D₃ denominado calcitriol, inhibe la proliferación muchas líneas celulares de cáncer de varios orígenes in vitro y ralentiza la progresión de varios
20 xenoinjertos tumorales in vivo. La principal desventaja relacionada con el uso de este compuesto es su efecto hipercalcémico, el cual evita la aplicación de dosis farmacológicamente activas. Los efectos tóxicos del calcitriol y todos los análogos de vitamina D son las consecuencias de la hipercalcemia que conduce a la microcristalización de calcio en varios tejidos, o que induce trastornos de contractilidad muscular. De este modo, la hipercalcemia puede causar la muerte al afectar a la contracción del corazón (parada cardíaca) o por la acumulación de microcristales de calcio en túbulos renales (insuficiencia renal). La hipercalcemia también puede causar artritis o cataratas (depósitos de microcristales en las articulaciones o en el cristalino de los ojos, respectivamente) o debilidad muscular (contracciones afectadas). Por lo tanto es de suma importancia utilizar un análogo de vitamina D en terapia sin el riesgo de inducir hipercalcemia.

30 **[0003]** Se han descrito un gran número de análogos de calcitriol que muestran una clara disociación entre los efectos antiproliferativos y calcémicos. En particular, el documento EP 0 707 566 B1 describe un conjunto de análogos de calcitriol, tales como análogos 14-epi. Entre estos análogos 14-epi de calcitriol está el inecalcitol de fórmula:



35 **[0004]** El inecalcitol es en nombre internacional no registrado para 19-nor-9,10-seco-14βH-colesta-5(Z),7(E)-dien-23-ino-1α,3β,25-triol-23-ina (C₂₆H₄₀O₃).

[0005] El inecalcitol es un derivado sintético de calcitriol, el metabolito activo natural de la vitamina D₃. Eelen et al. (Molecular Pharmacology 67, 1566-1573, 2005) y Verlinden et al (Journal of Bone and Mineral Research, volume 16(4), 625-638, 2001) mostraron efectos antiproliferativos aumentados y efectos calcémicos significativamente inferiores del inecalcitol en comparación con el calcitriol. Verlinden et al. (Cancer Research 60(10), 2673-2679, 2000) también describieron la actividad in vitro e in vivo del inecalcitol en la inhibición del crecimiento de células de cáncer de mama humano. Este perfil ha situado el inecalcitol como un fármaco candidato efectivo, inicialmente para el
45 tratamiento del cáncer.

[0006] Considerando el efecto hipercalcémico de la vitamina D y sus análogos, se una práctica habitual administrar dosis bajas de estos compuestos, o una frecuencia de administración inferior a una vez por día. Como resultado, la

- vitamina D o sus análogos se administran en dosis generalmente muy inferiores a 200 µg/día y a menudo cada dos días o una vez por semana. En particular, la dosis aprobada de calcitriol para la deficiencia en vitamina D es de 0,25 ó 0,5 µg/día y la dosis ensayada para calcitriol en la prueba clínica del cáncer fue de 45 µg/paciente una vez por semana; en el caso del seocalcitol, la dosis ensayada en las pruebas clínicas del cáncer fue 10 µg/día/paciente; para
- 5 elocalcitol en pruebas clínicas para hiperplasia benigna de próstata, la dosis ensayada fue de 150 µg/día/paciente; para el tratamiento de la hipersecreción de paratohormona (hiperparatiroidismo), el paricalcitol se aprobó a una dosis máxima de 2 µg/día o 4 µg cada dos días, y el doxercalciferol a la dosis máxima de 3,5 µg/día ó 20 µg cada dos días.
- 10 **[0007]** De este modo, es deseable proporcionar derivados de vitamina D que sean menos tóxicos y se puedan administrar por tanto a dosis elevadas farmacológicamente activas.
- [0008]** El documento EP 0 707 566 B1 simplemente menciona que una dosis de análogo de vitamina D de 0,1 a 500 µg/g en relación al peso de la formulación tópica a aplicar sobre la piel para tratar la psoriasis. Verlinden et al
- 15 **(Cancer Research, supra)** simplemente mencionaban una dosis de inecalcitol de 80 µg/kg/cada 2 días para la administración en ratones y no dicen nada con respecto a la administración en pacientes humanos.
- [0009]** El documento EP 0 972 762 describe que los análogos de vitamina D se pueden utilizar en el tratamiento de la psoriasis, osteoporosis, etc., aquellos compuestos que presentan efectos calcémicos inferiores. Las dosis
- 20 descritas son de 0,1 a 500 µg/g.
- [0010]** Eelen Guy et al. (Anticancer research. International institute of anticancer research, 2006, 26(4A), 2717-2721) describen que los análogos de vitamina D presentan efectos calcémicos inferiores. Sin embargo, no se describen las dosis.
- 25 **[0011]** En un artículo en línea de Hybrigenics, de fecha 19 de abril de 2009 se describe el uso de 1 mg por día de inecalcitol para el tratamiento del cáncer de próstata refractario a la terapia hormonal.
- [0012]** Otro artículo en línea de Hybrigenics, de fecha 8 de febrero de 2006, describe que el inecalcitol se ensaya en
- 30 el tratamiento de la psoriasis. Sin embargo, no se describe ninguna dosis específica.
- [0013]** Además, con el fin de conseguir el efecto terapéutico más elevado posible del principio activo, es deseable incrementar las dosis administradas, sin inducir efectos secundarios, tales como hipercalcemia con todas sus consecuencias perjudiciales descritas anteriormente.
- 35 **[0014]** Se ha descrito sorprendentemente que el inecalcitol estaba desprovisto de efecto hipercalcémico en dosis generalmente consideradas demasiado tóxicas para todos los otros análogos de vitamina D conocidos.
- [0015]** Por tanto, la presente invención se refiere a inecalcitol para utilizar en el tratamiento y/o prevención del
- 40 raquitismo, osteoporosis, osteomalacia, psoriasis, enfermedades autoinmunes, tales como esclerosis múltiple o diabetes tipo I, hiperparatiroidismo, hiperplasia benigna de próstata, cualquier tipo de cáncer o cualquier enfermedad asociada a la vitamina D, en particular cáncer, para la administración en dosis comprendidas entre 1,5 mg y 100 mg a un paciente humano o animal con necesidad de las mismas.
- 45 **[0016]** Dicha dosis de administración está comprendida preferiblemente entre 1,5 mg y 20 mg.
- [0017]** Según una realización preferida, la administración de inecalcitol es en dosis comprendidas entre 1,5 mg y 20 mg para el tratamiento y/o prevención de los trastornos anteriores, particularmente cualquier tipo de cáncer, sin inducir un aumento de calcemia en el paciente tratado.
- 50 **[0018]** Según otra realización, la administración de dichas dosis de inecalcitol puede ser a una frecuencia comprendida entre cada tres días hasta tres veces al día, tal como cada tres días, cada dos días (qod), una vez al día (qd), dos veces al día (bid) o tres veces al día (tid). Preferiblemente, la administración puede tener lugar cada dos días, una vez al día o dos veces al día.
- 55 **[0019]** Según otra realización, la administración de inecalcitol también comprende uno o más principios activos adicionales, seleccionados entre agentes anti-osteoporóticos, agentes inmunomoduladores, agentes anti-inflamatorios, agentes anti-psoriáticos, agentes anti-hormonales, agentes antiproliferativos o agentes anticancerosos.
- 60 **[0020]** Preferiblemente, dicho agente anti-canceroso se elige entre derivados de taxoides, en particular paclitaxel o docetaxel, o un derivado de platino, en particular carboplatino, oxaliplatino o satraplatino. Dicha administración puede ser simultánea, separada o secuencia con la de inecalcitol.

[0021] Según otra realización, el inecalcitol es para utilizar en el tratamiento de varias formas de cánceres, incluyendo tumores o leucemia. Los cánceres de mama, próstata, pulmón, colon, vejiga, cerebro, estómago, riñón, hígado, ovario, boca, piel, intestino, útero, cabeza y cuello, garganta y sangre están comprendidos en la presente invención, particularmente el cáncer de próstata.

5

[0022] Según otra realización, el inecalcitol es para la utilización en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos no cancerosos de la piel, particularmente psoriasis, mediante la administración de inecalcitol a dosis elevada, sola o en combinación con tratamientos orales o parenterales sistémicos de la psoriasis en el mercado o en desarrollo, tales como acitretina y retinoides, en general, ciclosporina, voclosporina, sirolimus, tacrolimus, metotrexato y

10 inmunosupresores o inmunomoduladores, en general, alefacept, etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab y agentes terapéuticos anti-factor alfa de necrosis tumoral, en general, ustekinumab, briakinumab y agentes terapéuticos anti-interleuquinas, en general, apremilast, inhibidores de MAP Quinasa, agonistas de adenosina A3, y similares (Melnikova, Nature reviews drug discovery 2009, 8, 767-768).

15 [0023] Según otra realización, el inecalcitol para la utilización en el tratamiento de los síntomas, evita recaídas o prolonga remisiones de esclerosis múltiple, mediante la administración de inecalcitol a una dosis elevada, sola o en combinación con tratamientos orales o parenterales sistémicos de esclerosis múltiple en el mercado o en desarrollo, tales como interferones alfa y beta y sus diversas isoformas, mitoxantrona, laquinimod, fingolimod e

20 y similares.

[0024] El inecalcitol se puede administrar preferiblemente por vía oral.

[0025] Según otro objetivo de la presente invención, el inecalcitol se puede administrar con un portador o excipiente

25 farmacéuticamente aceptable a un paciente con necesidad del mismo.

[0026] Cuando se utiliza en la presente invención, el inecalcitol se refiere a inecalcitol o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 [0027] La identificación de los sujetos que necesitan del tratamiento de las enfermedades y condiciones patológicas descritas aquí se encuentra en la capacidad y conocimiento de un experto en la materia. Un médico experto puede identificar fácilmente, mediante el uso de pruebas clínicas, examen físico, pruebas genéticas y el historial médico/familiar, los sujetos que necesitan dicho tratamiento.

35 [0028] El técnico para el diagnóstico, como experto en la materia, puede determinar fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz mediante la utilización de técnicas convencionales y mediante la observación de los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. Al determinar la cantidad terapéuticamente eficaz, el técnico para el diagnóstico considera una serie de factores, incluyendo, pero sin limitación: la especie del sujeto; su tamaño, edad, y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de avance o gravedad de la enfermedad; la

40 respuesta del sujeto individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; la biodisponibilidad característica de la preparación administrada; la pauta de dosificación seleccionada; la utilización de medicación simultánea; y otras circunstancias relevantes.

[0029] La cantidad de inecalcitol, que se requiere para conseguir el efecto biológico deseado, variará dependiendo

45 de un conjunto de factores, incluyendo la dosificación del fármaco a administrar, el tipo de enfermedad, el estado patológico del paciente y la ruta de administración.

[0030] "Farmacéuticamente" o "farmacéuticamente aceptable" se refieren a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica o perjudicial cuando se administra a un animal, o un humano, según

50 sea apropiado.

[0031] Tal como se utiliza aquí, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo. La utilización de dichos portadores para sustancias farmacéuticas activas es conocida en la técnica.

55

[0032] En el contexto de la presente invención, el término "tratar" o "tratamiento", tal como se utiliza aquí, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso, o prevenir el trastorno o condición patológica a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o condición.

60 [0033] "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto/medicamento según la presente invención eficaz en la producción del efecto terapéutico deseado.

[0034] Según la presente invención, el término "paciente" o "paciente con necesidad del mismo", está destinado a un mamífero humano o no humano o probablemente afectado con raquitismo, osteoporosis, osteomalacia, psoriasis,

65 enfermedades autoinmunes, tales como esclerosis múltiple o diabetes tipo I, hiperparatiroidismo, hiperplasia benigna

de próstata, cualquier tipo de cáncer o cualquier enfermedad asociada con la vitamina D. Preferiblemente, el paciente es humano.

5 [0035] En términos generales, la dosis preferida del fármaco a administrar probablemente depende de variables, tales como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud global del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, y la formulación del compuesto excipiente, y su ruta de administración y superará en general 1,5 mg/día por paciente.

10 [0036] El inecalcitol es capaz de administrarse en formas de dosificación unitaria, donde el término “dosificación unitaria” significa una dosis individual que es capaz de administrarse a un paciente, y que se puede manipular y empaquetar fácilmente, permaneciendo como una dosis unitaria físicamente y químicamente estable que comprende el propio compuesto activo o como una composición farmacéuticamente aceptable.

15 [0037] El inecalcitol se puede formular en composiciones farmacéuticas mediante la mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 [0038] Las composiciones se pueden administrar de manera práctica en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en el sector farmacéutico, por ejemplo, tal como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000. Las dosis unitarias habituales para la administración oral de análogos de vitamina D son cápsulas de gelatina blanda que contienen triglicéridos de cadena media de aceite de coco fraccionado en el que se disuelve el compuesto como para calcitriol, doxercalciferol o paricalcitol.

25 La figura 1 muestra las concentraciones medias en plasma frente al tiempo obtenido durante un estudio toxicológico de 9 meses con inecalcitol administrado oralmente una vez al día a monos maduros macho.

La figura 2 muestra las concentraciones medias en plasma frente al tiempo obtenido durante un estudio toxicológico de 2 semanas con inecalcitol administrado oralmente dos veces al día a monos jóvenes macho.

30 La figura 3 muestra los perfiles farmacocinéticos promedio obtenidos con 300, 600 y 1000 µg de inecalcitol administrado oralmente a pacientes humanos.

La figura 4 muestra los perfiles farmacocinéticos promedio obtenidos con 2 y 4 mg de inecalcitol administrado oralmente a pacientes humanos.

35 [0039] Los siguientes ejemplos se proporcionan como ilustraciones representativas no limitantes de la invención

Ejemplo 1: Estudios toxicológico y toxicocinético de 9 meses de inecalcitol administrado oralmente una vez al día en monos

40 [0040] Durante un estudio toxicológico de 9 meses en mono cynomolgus maduros macho con administración oral diaria de inecalcitol, no se observó ni hipercalcemia ni efectos tóxicos, incluso a la dosis analizada más elevada de 1,8 miligramos (mg) por día por mono, a pesar de una exposición máxima sistemáticamente elevada a inecalcitol en sangre. En la figura 1, las concentraciones promedio en plasma de inecalcitol se representan frente al tiempo en el primer día del estudio y cerca de su final, en el día 272. Los perfiles toxicocinéticos promedio se pueden casi superponer, con un máximo promedio de aproximadamente 1,2 ng/ml conseguido a los 15 minutos después de la ingestión oral y una desaparición constante de la circulación en 4 horas. A dosis más elevadas, no analizadas en este estudio, también puede haber ausencia de hipercalcemia y efectos tóxicos, ya que no se alcanzó la dosis máxima tolerada. En la siguiente tabla, los niveles de calcio en plasma (en moles/L, promedio ± s.e.m.) a diferentes puntos de tiempo durante el estudio no mostraron ninguna diferencia entre los monos control y los monos tratados.

Día de estudio	Día 12	Día 85	Día 175	Día 268
Controles (n = 6)	2,48 ± 0,02	2,59 ± 0,06	2,46 ± 0,05	2,53 ± 0,03
Tratados (n = 6)	2,54 ± 0,11	2,53 ± 0,03	2,49 ± 0,05	2,51 ± 0,05

Ejemplo 2: Estudios toxicológico y toxicocinético de 2 semanas de inecalcitol administrado oralmente dos veces al día en monos

55 [0041] Durante un estudio toxicológico de 2 semanas en monos cynomolgus jóvenes macho mediante administraciones orales dos veces diarias de inecalcitol, no se observó ni hipercalcemia ni efectos tóxicos a la dosis de 2 x 1,6 miligramos (mg) cada día, a pesar de una exposición frecuente a niveles de inecalcitol muy elevados en plasma. En la figura 2, las concentraciones promedio en plasma de inecalcitol se representan frente al tiempo en el primer día del tratamiento con dos administraciones sucesivas de inecalcitol alrededor de las 8 AM y 7 PM, es decir, aproximadamente con 11 horas de diferencia. Se observaron dos máximos casi idénticos que alcanzaban 2,75 ng/ml

y 2,50 ng/ml, respectivamente. En ambos casos, los niveles de inecalcitol volvieron a los niveles basales en 4 horas. En la tabla siguiente, se monitorizaron los niveles de calcio en plasma (en moles/L, promedio \pm s.e.m.) en los mismos 4 animales durante dos semanas antes y durante dos semanas durante el periodo de tratamiento. No se observaron cambios significativos en el calcio en plasma.

5

Día de estudio	Día 13	Día 6	Día 7	Día 13
Ca en plasma	2,66 \pm 0,08	2,61 \pm 0,06	2,68 \pm 0,15	2,76 \pm 0,12

Ejemplo 3: Estudio de búsqueda de la dosis y tolerancia clínica de inecalcitol en combinación con una pauta de docetaxel-prednisona en pacientes con cáncer de próstata refractario a la terapia hormonal (HRPC).

10 3.1 Métodos

[0042] Las dosis orales escaladas de inecalcitol se combinaron con quimioterapia en pacientes con HRPC no tratados previamente. Se evaluó la seguridad en grupos de 3-6 pacientes que recibieron inecalcitol cada dos días (qd) o diariamente (qd) en un ciclo de 21 días en combinación con docetaxel intravenoso (75 mg/m² q3w) y prednisona oral (5 mg bid). Los pacientes (pts) recibieron hasta seis ciclos a menos de que se produjera una toxicidad inaceptable o una progresión de la enfermedad. El punto final primario fue la toxicidad limitante por la dosis (DLT) definida como una hipercalcemia de grado 3 dentro del primer ciclo. La calcemia, creatininemia y el recuento de la sangre completa se evaluaron semanalmente; la bioquímica, electrocardiograma y antígeno específico de próstata (PSA) cada 3 semanas. El punto final de la eficacia fue la respuesta de PSA definida como un descenso de $\geq 30\%$ en 3 meses.

[0043] Se administró inecalcitol a los pacientes en cápsulas de gelatina blanda de diferentes tamaños, formas y resistencia dependiendo del nivel de dosis estudiado: una, dos o cuatro cápsulas de 40 μ g (tamaño 11, forma alargada) para administración de 40, 80 ó 160 μ g/día, respectivamente; tres o seis cápsulas de 100 μ g (tamaño 4, forma redonda) para la administración de 300 ó 600 μ g /día, respectivamente; cinco cápsulas de 200 μ g (tamaño 7,5, forma oval) para la administración de 1.000 μ g /día; cinco cápsulas de 400 μ g (tamaño 14, forma alargada) para la administración de 2 mg/día, y cuatro cápsulas de 1 mg (tamaño 14, forma alargada) para la administración de 4 mg/día. En todas las cápsulas, el inecalcitol estaba presente en el contenido de relleno como una solución en triglicéridos de cadena media de aceite de coco fraccionado a diferentes concentraciones dependiendo de la resistencia de las cápsulas.

30 3.2 Resultados clínicos

[0044] Se han evaluado ocho dosis de niveles: 40 μ g (qd), 80 μ g (qod,qd), 160 μ g (qod,qd), 300 μ g (qod,qd), 600 μ g (qod,qd), 1.000 μ g (qod,qd), 2 mg (qd) y 4 mg (qd); se han tratado 50 pts; 47 pts han completado 6 ciclos. La mediana de edad fue de 71 años [intervalo, 49-87], la mediana de la valoración Gleason (Gs) 7 y la mediana de PSA 35,7 ng/mL [intervalo, 0,9-962,4]. No se observó un aumento de calcemia. Los sucesos más adversos (AE) fueron G1-2, astenia (22 pts), estreñimiento (15 pts), diarrea (13 pts). Los AE G3-4 fueron neutropenia (36 pts) linfopenia (12 pts), astenia (3pts), arritmia (2 pts), deterioro general de la salud (3 pts) y diarrea (1 pt). Todos estos AE se estaban relacionados con docetaxel y ninguno con inecalcitol. De los 42 pacientes evaluados para la respuesta de PSA en tres meses de tratamiento, 35 (83%) mostraron un descenso de PSA de más del 30%.

3.3. Farmacocinética de inecalcitol en pacientes con HRPC

[0045] La administración oral de inecalcitol en dosis de 300 μ g (qod,qd), 600 μ g (qod,qd), 1000 μ g (qod,qd), 2 mg (qd) ó 4 mg (qd) a pacientes humanos de cáncer de próstata refractario a terapia hormonal no indujo ninguna hipercalcemia ni ningún efecto tóxico. La figura 3 muestra los perfiles farmacocinéticos promedio obtenidos en los tres primeros niveles de dosis de 300, 600 y 1000 μ g. Se analizó el inecalcitol como el compuesto circulante no cambiado en el plasma mediante cromatografía líquida seguido de espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). A 300 μ g, los valores máximos apenas eran detectables por encima del límite inferior de cuantificación conseguido por el método de LC/MS/MS, es decir, 10 μ g /ml (0,01 ng/ml). A 600 μ g y 1000 μ g, los valores máximos promedio alcanzaron 35 y 45 μ g /ml (0,035 y 0,045 ng/ml) a 90 y 45 minutos, respectivamente. La figura 4 muestra los perfiles farmacocinéticos promedio con 2 mg y 4 mg de inecalcitol: los valores máximos promedio alcanzaron alrededor de 70 y 260 μ g/ml (0,07 y 0,26 ng/ml) a 90 y 45 minutos respectivamente. En los cuatro perfiles farmacocinéticos promedio obtenidos entre 600 μ g y 4 mg, la desaparición del inecalcitol fue regular con una vida media aproximadamente obtenida entre 1 y 1,5 horas.

REIVINDICACIONES

1. Inecalcitol para utilizar en el tratamiento y/o prevención de raquitismo, osteoporosis, osteomalacia, psoriasis, enfermedades autoinmunes, tales como la esclerosis múltiple o la diabetes tipo I, hiperparatiroidismo, hiperplasia benigna de próstata, cualquier tipo de cáncer o cualquier enfermedad asociada con la vitamina D, en dosis comprendidas entre 1,5 mg y 100 mg.
2. Inecalcitol para utilizar según la reivindicación 1, en el que dicha dosis de administración está comprendida entre 1,5 mg y 20 mg.
3. Inecalcitol para utilizar según la reivindicación 1 ó 2, que no induce simultáneamente un aumento de la calcemia en el paciente tratado.
4. Inecalcitol para utilizar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la administración de dichas dosis de inecalcitol, a una frecuencia elegida entre cada tres días, cada dos días (qod), una vez al día (qd), dos veces al día (bid) y tres veces al día (tid).
5. Inecalcitol para utilizar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la administración es una frecuencia elegida entre cada dos días, una vez al día y dos veces al día.
6. Inecalcitol para utilizar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que también comprende la administración de uno o más principios activos adicionales seleccionados entre agentes anti-osteoporóticos, agentes inmunomoduladores, agentes anti-inflamatorios, agentes anti-psoriáticos, agentes anti-hormonales, agentes antiproliferativos y agentes anticancerosos.
7. Inecalcitol para utilizar según la reivindicación 6, en el que dicha administración o administraciones adicionales son simultáneas, separadas o secuenciales con la de inecalcitol.
8. Inecalcitol para utilizar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que es para tratar cánceres, tumores o leucemia.
9. Inecalcitol para utilizar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el inecalcitol se administra por vía oral.
10. Inecalcitol para utilizar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que es para tratar la psoriasis.
11. Inecalcitol para utilizar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que es para tratar la esclerosis múltiple.
12. Inecalcitol para utilizar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que es para tratar el hiperparatiroidismo.
13. Inecalcitol para utilizar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que es para tratar la hiperplasia benigna de próstata.

Farmacocinética de inecalcitol en monos macho tratados diariamente por vía oral con 1,8 mg durante 272 días

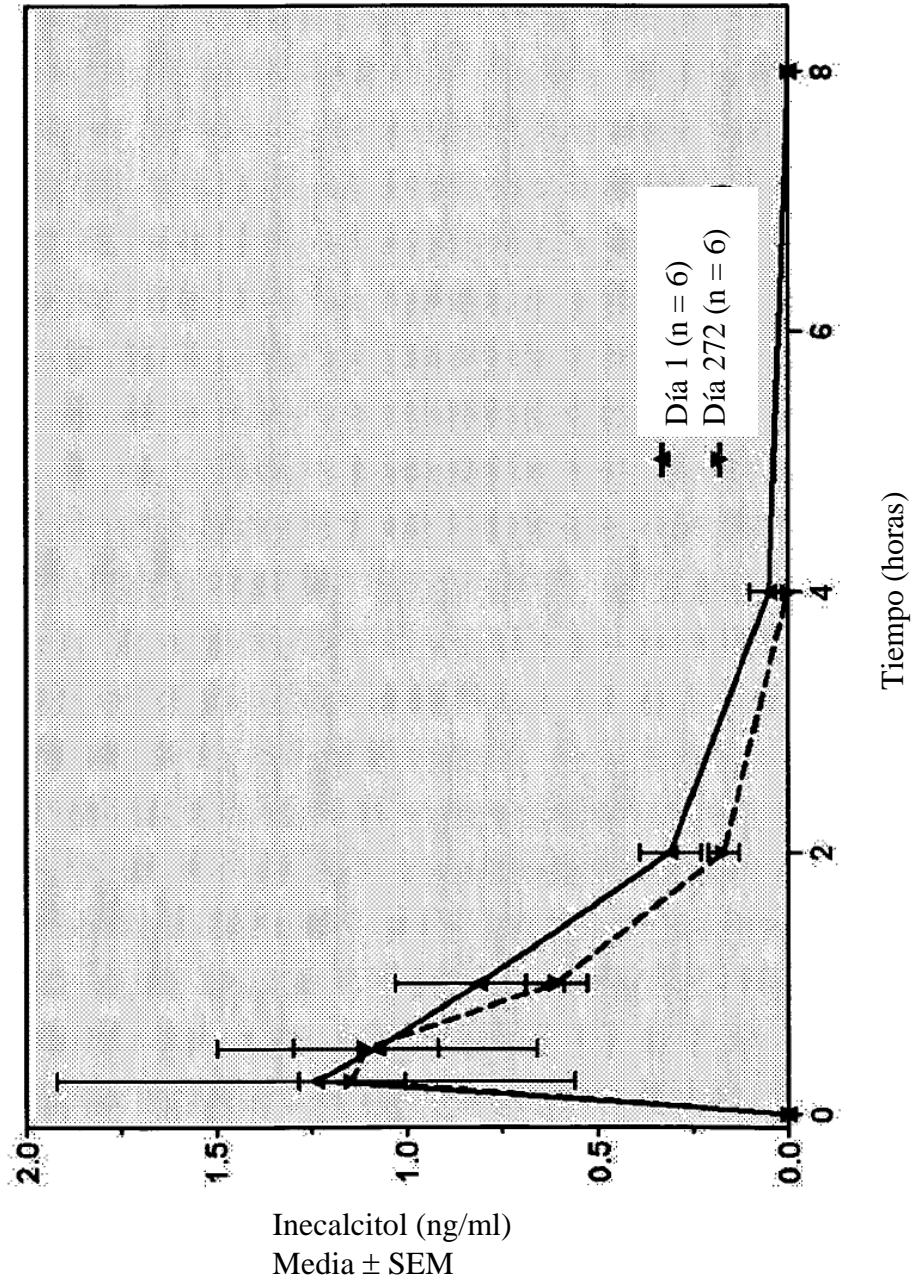


FIG.1

Farmacocinética de inecalcitol en 4 monos macho tratados dos veces diarias por vía oral con 2x1,6 mg/día durante 2 semanas

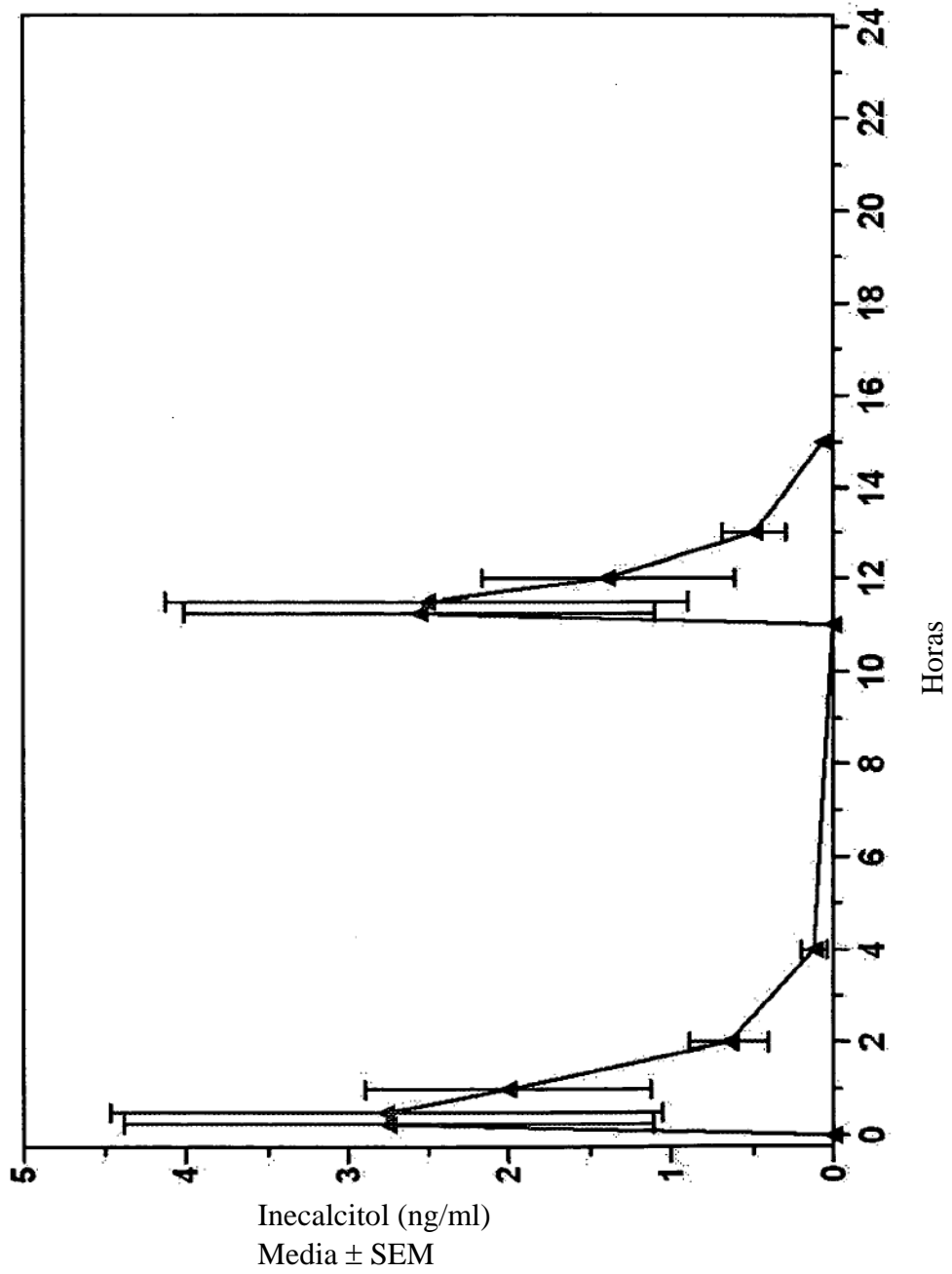


FIG.2

Farmacocinética de inecalcitol oral en pacientes con cáncer de próstata refractario a la terapia hormonal

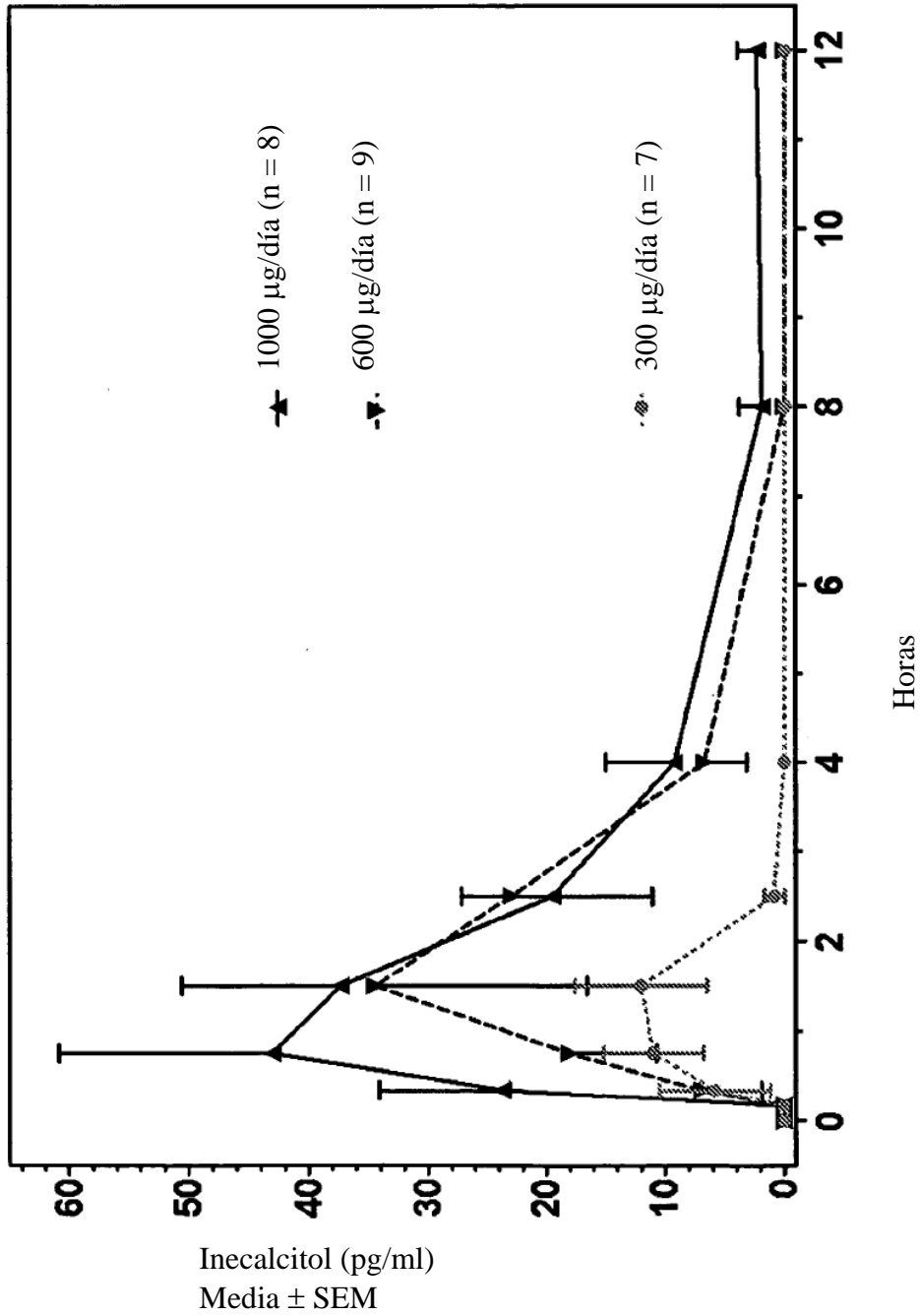


FIG.3

Farmacocinética de inecalcitol oral en pacientes con cáncer de próstata refractario a la terapia hormonal

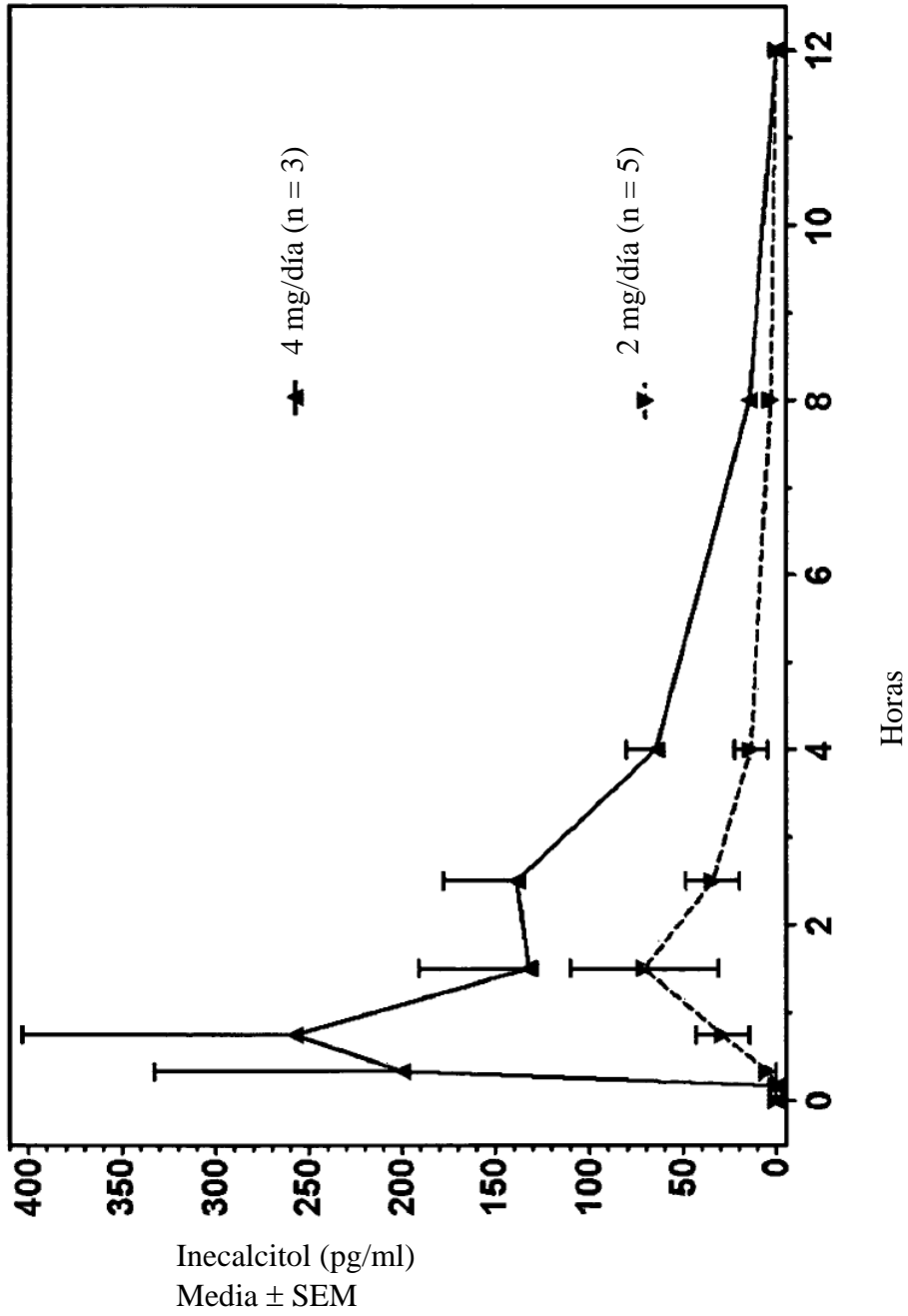


FIG.4