

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 388**

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2007 PCT/EP2007/002352**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2007 WO07107305**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2007 E 07723330 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2010151**

54 Título: **Tratamiento del cáncer de mama triple negativo a receptores**

30 Prioridad:

22.03.2006 EP 06005893

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.04.2017

73 Titular/es:

**SYNCORE BIOTECHNOLOGY CO., LTD (100.0%)
84 Chung Shan Road
Tung Shan Shine, I-Lan, TW**

72 Inventor/es:

**KLICHE, KAY-OLIVER;
MESCHEDER, AXEL y
PICCART, MARTINE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 609 388 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tratamiento del cáncer de mama triple negativo a receptores

- 5 La presente invención se refiere al uso de una preparación liposómica para la fabricación de una composición farmacéutica y al uso de tal composición para el tratamiento del cáncer de mama "triple negativo a receptores".

10 Actualmente, el tratamiento sistémico del cáncer de mama ofrece tres modalidades de tratamiento diferentes importantes y la aplicabilidad de estas opciones de tratamiento diferentes depende sustancialmente del estado de los receptores del paciente (Bernard-Marty y cols., 2004). La terapia endocrina y biológica requiera la presencia de los receptores respectivos sobre las células cancerosas, mientras que la quimioterapia citotóxica es independiente de los receptores especificados.

15 En pacientes con cáncer de mama positivo a receptores hormonales, la terapia endocrina o una combinación de la misma es habitualmente el tratamiento de elección (Bernard-Marty y cols., 2004; Gradishar, 2004). En presencia de receptor de estrógeno (ER) y/o receptor de progesterona (PgR), se han observado grados de respuesta de más de 80%. En general, las pacientes posmenopáusicas exhiben mayor expresión de ER y PgR en sus homólogas premenopáusicas.

20 El tratamiento de referencia en la terapia endocrina ha sido el modulador de ER selectivo tamoxifeno. Inhibe la unión de estrógeno al receptor de estrógeno, alterando de ese modo una serie de mecanismos celulares que regulan la replicación celular. A pesar de ser bien tolerado en la mayoría de los casos, el tamoxifeno se asocia a un número de episodios adversos. Aunque el fármaco tiene un alto grado de respuesta global, en muchos pacientes se desarrollan recaídas de la enfermedad y resistencia. La resistencia podría estar relacionada con una alteración de la interacción
25 entre el tamoxifeno y el receptor de estrógeno.

30 Para vencer la resistencia, se han desarrollado terapias endocrinas alternativas que desafían el papel del tamoxifeno (Bernard-Marty y cols., 2004) (Gradishar, 2004). Los inhibidores de aromatasa interfieren directamente con la biosíntesis de estrógeno al inhibir la enzima aromatasa que convierte la androstenodiona en estradiol. La última generación de estos inhibidores comprende fármacos no esteroideos como letrozol, anastrozol y vortozol y fármacos esteroideos como exemestano. Los grados de seguridad y respuesta favorables para esta clase de medicamentos han establecido a los inhibidores de aromatasa como la terapia endocrina estándar para el tratamiento de cáncer de mama metastásico en mujeres posmenopáusicas.

35 El antiestrógeno fulvestrant elude problemas de resistencia relacionados con el tamoxifeno mediante un mecanismo de acción diferente. Se une a ER, inhibiendo de ese modo la unión de ADN, y disminuye la concentración de ER al promover la degradación del ER.

40 En mujeres premenopáusicas positivas a ER y PgR, terapias endocrinas además del tamoxifeno incluyen la ablación ovárica mediante cirugía o radioterapia y análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) (Bernard-Marty y cols., 2004). En estos pacientes, los ovarios son la principal fuente de síntesis de estrógenos y la ablación ovárica era la terapia original para el cáncer de mama. Para evitar los episodios adversos de la ablación ovárica mediante cirugía o irradiación, la función ovárica se puede suprimir mediante análogos de LHRH. Un análogo de LHRH como goserelina, leuprolida y triptorelina suprime la producción ovárica de estrógeno mediante la regulación a
45 la baja de la liberación hipofisiaria de gonadotropinas a través de su acción antagonista sobre los receptores de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) (Prowell y Davidson, 2004).

50 Con el conocimiento creciente y la búsqueda intensiva en la biología del cáncer de mama, han surgido en los últimos años varias nuevas dianas definidas para la terapia antitumoral. Entre ellas, HER-2/neu se ha establecido como una diana principal para la terapia. El receptor 2 de factor de crecimiento endotelial humano (HER-2) se amplifica y/o sobreexpresa en aproximadamente 30% de los tumores de cáncer de mama (Slamon y cols., 1987) y es elegido como diana por el anticuerpo inhibidor trastuzumab. Como el trastuzumab es uno de los pocos agentes que conducía a una mejora en la supervivencia global en el cáncer de mama metastásico, la evaluación del estado del HER-2 se hace indispensable para un tratamiento óptimo (Bernard-Marty y cols., 2004).

55 El trastuzumab está aprobado para el tratamiento de segunda línea del cáncer de mama metastásico para pacientes positivos a HER-2 que han recibido uno o más regímenes de quimioterapia o para el tratamiento de primera línea en combinación con paclitaxel. El trastuzumab se usa comúnmente hasta el avance de la enfermedad. Generalmente, es bien tolerado, siendo la insuficiencia cardíaca congestiva el efecto secundario más importante. El uso de trastuzumab se evalúa constantemente en diferentes monoterapias y terapias combinadas con diferentes poblaciones de pacientes y esquemas de dosificación.

60 El estado de los receptores para ER, PgR y HER-2 se puede determinar mediante análisis inmunohistoquímicos o basados en enzimas (IHC) (Chebil y cols., 2003; Yamashita y cols., 2006) (Schaller y cols., 2001). El estado de

HER-2 también se puede determinar mediante la detección de la amplificación génica mediante hibridación in situ con fluorescencia (FISH) (Kallioniemi y cols., 1992).

5 En general, las terapias que dependen del estado de los receptores del paciente han resultado muy beneficiosas para el tratamiento del cáncer de mama.

Desgraciadamente, aproximadamente 15% de todos los casos de cáncer de mama son negativos para ER, PgR y HER-2. En estos casos, el pronóstico es muy pobre con un grado de recaída del 80% y una supervivencia mediana de solo 6 meses.

10 Para pacientes negativos a ER, PgR y HER-2, así como para pacientes con enfermedad resistente a terapia endocrina, la quimioterapia es la única opción terapéutica. Fármacos quimioterapéuticos frecuentemente aplicados en el cáncer de mama son fármacos de la clase de las antraciclinas, la clase de los taxanos y en un menor grado antimetabolitos, p. ej. capecitabina, gemcitabina, agentes alquilantes y alcaloides de la vinca. Estos fármacos se usan en dos esquemas de aplicación básicos. Los fármacos se pueden aplicar como agentes individuales de un modo secuencial o se pueden usar en un régimen combinado. Por supuesto, las dos modalidades de tratamiento se pueden combinar en algún grado.

20 Se ha mostrado que las antraciclinas, y especialmente la doxorrubicina y la epirubicina, son agentes activos en el tratamiento del cáncer de mama y los regímenes combinados que contienen antraciclina son tratamientos de primera línea comunes en pacientes que no han recibido antraciclinas en un entorno de terapia complementaria. Un tratamiento combinado común consiste, por ejemplo, en doxorrubicina/epirubicina más ciclofosfamida, doxorrubicina/epirubicina más ciclofosfamida y 5-fluorouracilo, o combinaciones de antraciclinas y capecitabina o gemcitabina (O'Shaughnessy, 2005).

25 Sin embargo, con el uso común de antraciclinas en las fases iniciales del tratamiento del cáncer de mama, se incrementa la probabilidad de formas de cáncer de mama resistentes a antraciclina (Bernard-Marty y cols., 2004).

30 La introducción de los taxanos paclitaxel y docetaxel en el tratamiento mejoraba adicionalmente el manejo de la enfermedad en el tratamiento de primera y segunda línea. El paclitaxel tiene un mecanismo de acción único y un amplio espectro de actividad antiproliferativa debido a que el paclitaxel se une a los microtúbulos, promueve la polimerización de tubulina y estabiliza los microtúbulos ensamblados. Como resultado, el paclitaxel bloquea el ciclo celular en la profase dando como resultado la acumulación de células en la fase G2/M.

35 Desgraciadamente, el paclitaxel tiene una solubilidad en agua extremadamente baja, lo que hace difícil proporcionar una forma de dosificación adecuada. Actualmente, el paclitaxel se formula y se administra en un vehículo que contiene Cremophor EL (un aceite de ricino polietoxilado) y etanol en una relación 50:50 (vol/vol). Esta solución se diluye 1:10 en solución salina antes de ser administrada a seres humanos. Sin embargo, se han presentado en los pacientes diversas reacciones secundarias graves, tales como hipersensibilidad y reacciones hipertensivas, nefrotoxicidad y neurotoxicidad, por ejemplo, debido a la formulación de Cremophor EL.

40 La Pat. EE. UU. N° 5.648.090, la Pat. EE. UU. N° 5.424.073 y la Pat. EE. UU. N° 6.146.659 (Rahman y cols.) proporciona paclitaxel encapsulado liposómico para tratar el cáncer en mamíferos. Estas patentes divulgan un método para administrar al pacientes una composición farmacéutica de una cantidad terapéuticamente eficaz de liposomas que incluyen un material formador de liposomas, cardiolipina, y un agente tal como paclitaxel, o un derivado antineoplástico de paclitaxel, o una mezcla de los mismos, con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 A partir del documento US 5.837.283 se ha sabido que los liposomas catiónicos eligen como diana preferentemente las células endoteliales angiogénicas en los tumores sólidos. A partir de la divulgación del documento WO 2005/0309533 (Teifel y cols.), se sabe que un tratamiento con paclitaxel encapsulado en liposomas catiónicos podría resultar beneficioso en diversas indicaciones de cáncer. El documento divulga la aplicación de formulaciones de paclitaxel liposómicas catiónicas a seres humanos que sufren melanoma, cáncer de próstata, pancreático, gastrointestinal, colorrectal y de mama. La aplicación también describe el uso de formulaciones de paclitaxel liposómicas catiónicas en diferentes modelos animales de cáncer pancreático, sarcoma de útero, carcinoma de color y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

50 Los documentos WO 2005/039533 y WO 2006/117220 divulgan el uso de preparaciones farmacéuticas que comprenden paclitaxel para la administración a un paciente humano que lo necesite.

60 También se conocen formulaciones liposómicas para fármacos de antraciclina. La doxorrubicina se ha encapsulado en liposomas no cargados pegilados o no pegilados para el tratamiento del cáncer de mama. Estas formulaciones se han usado para el tratamiento del cáncer de mama en un régimen de primera línea (Chan y cols., 2004) y de segunda línea (Keller y cols., 2004).

65 En resumen, la mayoría de las opciones terapéuticas actuales en el cáncer de mama dependen del estado de los receptores de los pacientes. Particularmente, los paciente del subgrupo triple negativo a receptores no son elegibles

para las terapias endocrinas altamente eficaces. Las opciones para el tratamiento quimioterapéutico son limitadas y se observa frecuentemente una resistencia contra los regímenes existentes como las antraciclinas. Por consiguiente, existe una necesidad no satisfecha de desarrollar nuevas terapias en esta indicación.

- 5 Así, el problema subyacente de la presente invención es proporcionar una mejora en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo a receptores, especialmente para pacientes que se han vuelto insensibles al tratamiento con antraciclinas.

Descripción de la invención

- 10 El problema se resolvió al proporcionar una nueva composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo a receptores. La composición se puede aplicar en diferentes esquemas bien como una monoterapia o bien como una terapia combinada.

- 15 Un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de una preparación liposómica catiónica que comprende al menos un lípido catiónico, un agente antimitótico y opcionalmente al menos un lípido neutro y/o aniónico para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo a receptores en un ser humano o un animal, en donde el cáncer de mama triple negativo a receptores es cáncer de mama con un estado de receptores negativo para receptor de estrógeno, receptor de progesterona y receptor HER-2, y en donde dicho agente antimitótico es un taxano.

- 20 En una realización preferida, la he preparación liposómica catiónica comprende al menos un lípido catiónico de aproximadamente 30% en moles a aproximadamente 99,9% en moles, un agente antimitótico en una cantidad de al menos aproximadamente 0,1% en moles y opcionalmente al menos un lípido neutro y/o aniónico de aproximadamente 0% en moles a aproximadamente 70% en moles.

- 25 El agente antimitótico es preferiblemente un taxano, preferiblemente paclitaxel o un derivado del mismo tal como docetaxel. Agentes antimitóticos adecuados adicionales son antraciclinas, preferiblemente doxorubicina o epirubicina, talidomida, alcaloides de la vinca como vinebrelina o vincristina, otros agentes que interactúan con los microtúbulos tales como discodermolida, laulimalida, isolaulimalida, eleuterobina, sarcodictina A y B.

- 30 La preparación liposómica catiónica se puede usar en una monoterapia o en una terapia combinada, por ejemplo en una terapia combinada con una dosis terapéuticamente eficaz de al menos un agente activo adicional, que se puede administrar como una preparación, que no es una preparación liposómica catiónica, p. ej. una preparación no liposómica. El agente activo adicional puede ser un agente quimioterapéutico tal como antraciclina, y/o un taxano adicional, p. ej. paclitaxel.

- 35 Para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo a receptores, los inventores suponen que la aplicación de un agente antimitótico, p. ej. un taxano, formulado en liposomas catiónicos, tiene una relación mejorada de respuesta clínica a efectos secundarios sobre la aplicación de un agente antimitótico en una formulación no liposómica. Este efecto no se podía predecir en la especialidad anterior, ya que los liposomas catiónicos orientan el fármaco a células endoteliales de un tumor que solo constituyen una pequeña parte de la entidad tumoral.

- 40 Por otra parte, los inventores suponen que una terapia combinada de un agente antimitótico en una formulación liposómica con un agente adicional, p. ej. un agente antimitótico en una formulación no liposómica tiene una relación mejorada de respuesta clínica a efecto secundario en comparación con la aplicación de una formulación no liposómica sola, cuando se aplique en dosis acumuladas similares. Este efecto sinérgico no se podía predecir en la especialidad anterior. Como se menciona anteriormente, las diferentes formulaciones orientan los fármacos a diferentes localizaciones dentro del tumor. No se podía predecir que fármacos con el mismo modo de acción, como agentes antimitóticos, exhibirían un efecto sinérgico cuando actuaran sobre diferentes células dentro de un tumor.

- 50 Ejemplos preferidos para el uso de composiciones farmacéuticas que comprenden paclitaxel en liposomas catiónicos para el tratamiento de diversos tumores en seres humanos se divulgan en el documento WO 2005/0309533 (Teifel y cols.).

- 55 Como una ventaja particular, la presente invención ofrece un nuevo tratamiento para un subtipo de cáncer de mama que tenía opciones de tratamiento limitadas debido a sus propiedades biológicas. Sin embargo, se debe apuntar que la terapia combinada anterior también es útil para otras indicaciones médicas, p. ej. el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, p. ej. trastornos angiogénicos y/o vasculares o cáncer en general.

- 60 Una ventaja particular de la terapia combinada es que se reducen los efectos secundarios de los agentes activos. Por consiguientes, es muy ventajoso incrementar las dosis aplicadas de agentes quimioterapéuticos al administrar una combinación de agentes en formulaciones liposómicas y no liposómicas sin incrementar los efectos secundarios. En comparación con el tratamiento tradicional de pacientes que sufren cáncer u otros trastornos triples negativos a receptores, la terapia combinada mejora la eficacia del tratamiento y disminuye los efectos secundarios.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a una composición para el uso en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo a receptores en un ser humano o un animal, que comprende una combinación de

5 a) una preparación liposómica catiónica que comprende al menos un lípido catiónico, un agente antimetabólico y opcionalmente al menos un lípido neutro y/o aniónico y

b) una preparación no liposómica que comprende un agente antimetabólico, para la administración simultánea, separada y/o secuencial a un ser humano o un animal,

en donde dicho agente antimetabólico es un taxano.

10 Otro aspecto adicional más de la invención se refiere a una composición para el uso en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo a receptores en un ser humano o un animal, que comprende una combinación de:

15 a) una preparación liposómica catiónica como la descrita anteriormente, que comprende preferiblemente al menos un lípido catiónico de aproximadamente 30% en moles a aproximadamente 99,9% en moles, un agente antimetabólico, p. ej. un taxano, en una cantidad de al menos aproximadamente 0,1% en moles y opcionalmente al menos un lípido neutro y/o aniónico de aproximadamente 0% en moles a aproximadamente 70% en moles y

b) una preparación no liposómica que comprende un agente antimetabólico,

para el uso simultáneo, separado o secuencial en el cuerpo de un ser humano o un animal, en donde dicho agente antimetabólico es un taxano. Se prefiere el tratamiento de cáncer de mama triple negativo a receptores.

20 También se describe un método para tratar el cáncer de mama triple negativo a receptores que comprende la administración de una preparación liposómica catiónica que comprende al menos un lípido catiónico, un agente antimetabólico y opcionalmente al menos un lípido neutro y/o aniónico y preferiblemente que comprende al menos un lípido catiónico de aproximadamente 30% en moles a aproximadamente 99,9% en moles, un agente antimetabólico, p. ej. un taxano, en una cantidad de al menos aproximadamente 0,1% en moles y opcionalmente al menos un lípido neutro y/o aniónico de aproximadamente 0% en moles a aproximadamente 70% en moles en una dosis terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo necesite.

También se describe un método para tratar un trastorno hiperproliferativo que comprende la administración de una combinación como la descrita anteriormente en una dosis terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo necesite.

30 Realizaciones especialmente preferidas de la invención que se refieren a preparaciones liposómicas catiónicas, combinaciones de una preparación liposómica catiónica y una preparación no liposómica para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo a receptores se describen con más detalle en las memorias descriptivas y los ejemplos siguientes.

35 "Aproximadamente" en el contexto de valores de cantidades se refiere a una desviación media de un máximo +/- 20%, preferiblemente +/-10% basado en el valor indicado. Por ejemplo, una cantidad de aproximadamente 30% en moles de lípido catiónico se refiere a 30% en moles +/-6% en moles y preferiblemente 30% en moles +/-3% en moles de lípido catiónico con respecto a la molaridad de lípidos anfífilos total.

40 "Agente activo" se refiere a un agente que es terapéuticamente eficaz.

45 "Portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo que es adecuado para administrar un agente diagnóstico o terapéutico. El término también se refiere a un componente (o componentes) farmacéuticamente aceptable que contiene complejos o está asociado de otro modo con un agente para facilitar el transporte de tal agente a su zona diana pretendida. Portadores incluyen los conocidos en la especialidad, tales como liposomas, polímeros, complejos lipídicos, albúmina sérica, anticuerpos, ciclodextrinas y dextranos, un quelato u otros montajes supramoleculares.

50 "Combinación" o "coadministración" se refiere a un esquema de administración que sea sincrónico, consecutivo, solapado, alterno, paralelo o cualquier otro esquema de tratamiento en el que los diversos agentes o terapias se administren como parte de un único régimen de tratamiento, prescripción o indicación o en el que los períodos de tiempo durante los que los diversos agentes o terapias que se administran por lo demás coincidan parcialmente o completamente.

El término "derivado" se refiere a un compuesto derivado de algún otro compuesto mientras mantiene sus características estructurales generales. Los derivados se pueden obtener, por ejemplo, mediante funcionalización o derivación química.

5 Los términos "liposoma" y "preparación liposómica" se usan sinónimamente a lo largo de la presente solicitud. "Liposoma" se refiere a una vesícula encerrada en una membrana esférica microscópica (aproximadamente 50-
2.000 nm de diámetro). El término "liposoma" abarca cualquier compartimento encerrado por una bicapa lipídica. Los
10 liposomas también se denominan vesículas lipídicas. A fin de formar un liposoma, las moléculas lipídicas
comprenden porciones alargadas no polares (hidrófobas) y porciones polares (hidrófilas). Las porciones hidrófobas e
15 hidrófilas de la molécula preferiblemente están situadas en dos extremos de una estructura molecular alargada.
Cuando tales lípidos se dispersan en agua, forman espontáneamente membranas de doble capa denominadas
laminillas. Las laminillas están compuestas por dos hojas de monocapa de moléculas lipídicas con sus superficies no
polares (hidrófobas) enfrentadas entre sí y sus superficies polares (hidrófilas) enfrentadas al medio acuoso. Las
membranas formadas por los lípidos encierran una porción de la fase acuosa de un modo similar al de una
membrana celular que encierra el contenido de una célula.

Así, la bicapa de un liposoma tiene similitudes con una membrana celular sin los componentes proteínicos presentes
en una membrana celular. Según se usa en relación con la presente invención, el término liposoma incluye
20 liposomas multilaminares, que generalmente tienen un diámetro en el intervalo de aproximadamente 1 a 10
micrómetros y están comprendidos por cualquiera de dos a cientos de bicapas lipídicas concéntricas que se alternan
con capas de una fase acuosa, y también incluye vesículas unilaminares que están comprendidas por una sola capa
lipídica y tienen generalmente un diámetro en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 400
25 nanómetros (nm), de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 nm, de aproximadamente 300 a
aproximadamente 400 nm, de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 nm, vesículas que se pueden producir
al someter liposomas multilaminares a ultrasonidos, mediante extrusión bajo presión a través de membranas que
tienen poros de tamaño definido, o mediante homogeneización a alta presión. Los liposomas preferidos serían
vesículas unilaminares, que tienen una sola bicapa lipídica y un diámetro en el intervalo de aproximadamente 25-400
nm.

30 El término "taxano", según se usa en la presente memoria, se refiere a la clase de agentes antineoplásicos que
tienen un mecanismo de acción sobre los microtúbulos y que tienen una estructura que incluye la inusual estructura
del anillo de taxano y una cadena lateral estereoespecífica que se requiera para la actividad citostática. También se
incluyen dentro del término "taxano" una variedad de derivados conocidos, incluyendo tanto derivados hidrófilos
35 como derivados hidrófobos. Derivados de taxano incluyen, pero no se limitan a, derivados de galactosa y manosa
descritos en la Solicitud de Patente Internacional N° WO 99/18113; piperacino y otros derivados descritos en el
documento WO 99/14209; derivados de taxano descritos en los documentos WO 99/09021, WO 98/22451 y la
Patente de EE. UU. N° 5.869.680; 6-tioderivados descritos en el documento WO 98/28288; derivados de
sulfenamida descritos en la Patente de EE. UU. N° 5.821.263; y el derivado de taxol descrito en la Patente de EE.
40 UU. N° 5.415.869. Los agentes activos paclitaxel y docetaxel pertenecen ambos a la clase de los taxanos.

El "paclitaxel" (que se debe entender en la presente memoria que incluye análogos, formulaciones y derivados tales
como, por ejemplo, docetaxel, taxotere (una formulación de docetaxel), análogos de paclitaxel desacetilados en 10
y análogos de 3'-N-desbenzoil-3'-N-t-butoxicarbonílicos de paclitaxel) se puede preparar fácilmente utilizando técnicas
conocidas por los expertos en la especialidad (véanse además los documentos WO 94/07882, WO 94/07881, WO
45 94/07880, WO 94/07876, WO 93/23555, WO 93/10076; las Patentes de EE. UU. N° 5.294.637, 5.283.253,
5.279.949, 5.274.137, 5.202.448, 5.200.534, 5.229.529 y el documento EP 590.267), o se puede obtener a partir de
una variedad de fuentes comerciales, incluyendo, por ejemplo, Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo. (T7402 de *Taxus*
brevifolia; o T-1912 de *Taxus yunnanensis*). Se debe entender que paclitaxel se refiere no solo a la forma de
paclitaxel químicamente disponible común, sino a análogos (p. ej., taxotere, según se apunta anteriormente) and y
50 conjugados de paclitaxel (p. ej., paclitaxel-PEG, paclitaxel-dextrano o paclitaxel-xilosa).

Una "dosis terapéuticamente eficaz" es la dosis de un agente activo o una composición farmacéutica que es
suficiente para alcanzar el resultado terapéutico deseado en el sujeto tratado.

55 El término "potencial zeta" se refiere a un potencial eléctrico medido de una partícula, tal como un liposoma, medido
con un instrumento tal como Zetasizer 3000 usando microelectroforesis Doppler láser bajo las condiciones
especificadas. El potencial zeta describe el potencial en el límite entre la solución en masa y la región de cizalladura
hidrodinámica o capa difusa. El término es sinónimo de "potencial electrocinético" debido a que es el potencial de las
partículas que actúa hacia el exterior y es responsable del comportamiento electrocinético de la partícula.

60 Siempre que esté, la unidad mg/m² bs o solo mg/m² se refiere habitualmente a mg de agente activo, p. ej. paclitaxel,
por m² de superficie corporal (bs) humana.

Los lípidos catiónicos preferidos de la preparación liposómica son sales de N-[1-(2,3-dioleoiloxi)propil]-N,N,N-
65 trimetilamonio, p. ej. el metilsulfato (DOTAP). Otros lípidos útiles para la presente invención pueden incluir: DDAB,
bromuro de dimetildioctadecilamonio; 1,2-diaciloxi-3-trimetilamoniopropanos (incluyendo, pero no limitados a:

dioleoil, dimiristoil, dilauoil, dipalmitoil y diestearoil; también dos cadenas acílicas diferentes pueden estar conectadas al esqueleto de glicerol); N-[1-(2,3-dioleoiloxi)propil]-N,N-dimetilamina (DODAP); 1,2-diaciloxi-3-dimetilamoniopropanos, (incluyendo, pero no limitados a: dioleoil, dimiristoil, dilauoil, dipalmitoil y diestearoil; también dos cadenas acílicas diferentes pueden estar conectadas al esqueleto de glicerol); cloruro de N-[1-(2,3-dioleoiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA); 1,2-dialquiloxi-3-dimetilamoniopropanos (incluyendo, pero no limitados a: dioleoil, dimiristol, dilauril, dipalmitil y diestearil; también dos cadenas alquílicas diferentes pueden estar conectadas al esqueleto de glicerol); dioctadecilamidoglicilpermina (DOGS); 3β-[N-(N',N'-dimetilamino-etano)carbamoil]colesterol (DC-Chol); trifluoroacetato de 2,3-dioleoiloxi-N-(2-(esperminocarboxamido)-etil)-N,N-dimetil-1-propanaminio (DOSPA); β-alanilcolesterol; bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB); di-amidinaC14; N-*terc*-butil-N'-tetradecil-3-tetradecilaminopropionamidina; 14Dea2; cloruro de N-(α-trimetilamonioacetil)didodecil-D-glutamato (TMAG); cloruro de O,O'-ditetradecanoil-N-(trimetilamonio-acetil)dietanolamina; 1,3-dioleoiloxi-2-(6-carboxiespermil)-propilamida (DOSPER); yoduro de N,N,N',N'-tetrametil-N,N'-bis(2-hidroxi)etil-2,3-dioleoiloxi-1,4-butanodiamonio; derivados de 1-[2-(aciloxi)etil]2-alquil(alqueni)l-3-(2-hidroxi)etil-imidazolinio como los descritos por Solodin y cols. (Solodin y cols., 1995), tales como cloruro de 1-[2-(9(Z)-octadecenoiloxi)etil]-2-(8(Z)-heptadecenil-3-(2-hidroxi)etil)imidazolinio (DOTIM), cloruro de 1-[2-(hexadecanoiloxi)etil]-2-pentadecil-3-(2-hidroxi)etilimidazolinio (DPTIM), derivados de compuestos de amonio cuaternario 2,3-dialquiloxipropílicos, que contienen un resto hidroxialquilo en la amina cuaternaria, como los descritos, p. ej., por Felgner y cols. (Felgner y cols., 1994) tales como: bromuro de 1,2-dioleoil-3-dimetil-hidroxi)etilamonio (DORI), bromuro de 1,2-dioleiloxipropil-3-dimetil-hidroxi)etilamonio (DORIE), bromuro de 1,2-dioleiloxipropil-3-dimetil-hidroxi)propilamonio (DORIE-HP), bromuro de 1,2-dioleiloxipropil-3-dimetil-hidroxi)butilamonio (DORIE-HB), bromuro de 1,2-dioleiloxipropil-3-dimetil-hidroxi)pentilamonio (DORIE-Hpe), bromuro de 1,2-dimiristoloxipropil-3-dimetil-hidroxi)etilamonio (DMRIE), bromuro de 1,2-dipalmitiloxipropil-3-dimetil-hidroxi)etilamonio (DPRIE), bromuro de 1,2-diesteriloxipropil-3-dimetil-hidroxi)etilamonio (DSRIE); ésteres catiónicos de acilcarnitinas como los presentados por Santaniello y cols. [documento US5498633]; triésteres catiónicos de fosfatidilcolina, es decir 1,2-diacil-sn-glicerol-3-etilfosfocolinas, donde las cadenas hidrocarbonadas pueden ser saturadas o insaturadas y ramificadas o no ramificadas con una longitud de cadena de C₁₂ a C₂₄, no siendo necesariamente idénticas las dos cadenas acílicas.

En una realización preferida, la preparación liposómica comprende opcionalmente al menos un lípido neutro y/o aniónico. Los lípidos neutros son lípidos que tienen una carga neta neutra. Los lípidos aniónicos o anfífilos son moléculas que tienen una carga neta negativa. Estos se pueden seleccionar de esteroides o lípidos tales como colesterol, fosfolípidos, lisolípidos, lisofosfolípidos, esfingolípidos o lípidos pegilados con una carga neta neutra o negativa. Lípidos neutros y aniónicos útiles incluyen de ese modo: fosfatidilserina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol (no limitado a un azúcar específico), ácidos grasos, esteroides, que contienen un grupo ácido carboxílico, por ejemplo, colesterol, 1,2-diacil-sn-glicerol-3-fosfoetanolamina, incluyendo, pero no limitados a, DOPE, 1,2-diacilglicerol-3-fosfocolinas y esfingomielina. Los ácidos grasos conectados al esqueleto de glicerol no se limitan a una longitud o número de dobles enlaces específicos. Los fosfolípidos también pueden tener dos ácidos grasos diferentes. Preferiblemente, los lípidos adicionales están en estado cristalino líquido a temperatura ambiente y son miscible (es decir, se puede formar una fase uniforme y no se produce separación de fases o formación de dominios) con el lípido catiónico usado, en la relación según se aplican. En una realización preferida, el lípido neutro es DOPC.

En una realización preferida adicional, la preparación liposómica comprende opcionalmente lípidos neutros y/o aniónicos, preferiblemente DOPC, en una cantidad de aproximadamente 30% en moles a aproximadamente 70% en moles, preferiblemente de aproximadamente 40% en moles a aproximadamente 60% en moles y más preferiblemente de aproximadamente 45% en moles a aproximadamente 55% en moles.

Es un objetivo adicional de la presente invención que la preparación liposómica catiónica que se usa en la presente memoria se pueda deshidratar, almacenar durante períodos prolongados mientras están deshidratados y a continuación rehidratar cuando y donde se vaya a usar, sin perder una porción sustancial de su contenido durante los procedimientos de deshidratación, almacenamiento y rehidratación. Para conseguir lo último, pueden estar presentes uno o más agentes protectores, tales como crioprotectores. Así, la preparación liposómica catiónica de la invención comprende preferiblemente un crioprotector, en donde el crioprotector se selecciona de azúcares o alcoholes o combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el crioprotector se selecciona de trehalosa, maltosa, sacarosa, glucosa, lactosa, dextrano, manitol, sorbitol o combinaciones de los mismos. En una realización preferida, la preparación liposómica comprende trehalosa en el intervalo de aproximadamente 5 % (m/v) a aproximadamente 15 % (m/v) con respecto al volumen total de la preparación.

En una realización preferida de la presente invención, el taxano es paclitaxel o un derivado del mismo. La preparación liposómica catiónica puede comprender paclitaxel en una cantidad de al menos aproximadamente 2% en moles a aproximadamente 8% en moles, preferiblemente de al menos 2,5% en moles a aproximadamente 3,5% en moles.

En una realización especialmente preferida, la preparación liposómica catiónica comprende DOTAP, DOPC y paclitaxel en una relación de aproximadamente 50:47:3. Esta formulación también se denomina MBT=0206 o EndoTAG-1. EndoTAG-1 tiene un contenido de lípidos de 10 mM en una solución de dihidrato de trehalosa al 10%

m/m. La fabricación de tal formulación se divulga en el documento WO 2004/002468, que se incorpora en la presente memoria mediante referencia.

5 Preferiblemente, la preparación liposómica tiene un potencial zeta en el intervalo de aproximadamente 0 mV a aproximadamente 100 mV, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 20 mV a aproximadamente 100 mV en una solución de KCl aproximadamente 0,05 mM a aproximadamente pH 7,5.

10 Los liposomas descritos se usan para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo a receptores. La indicación cáncer de mama triple negativo a receptores comprende cáncer de mama con un estado de receptores negativo para el receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona (PgR) y el receptor HER-2 (Her-2). La determinación del estado de los receptores es un procedimiento de diagnóstico establecido para el cáncer de mama y se conoce en el campo de la especialidad. El estado de ER, PgR y HER-2 se puede determinar mediante ensayos estándar inmunohistoquímicos o basados en enzimas (IHC) (Chebil y cols., 2003; Yamashita y cols., 2006) (Schaller y cols., 2001). El estado de HER-2 también se puede evaluar mediante la detección de la amplificación génica mediante hibridación in situ con fluorescencia (FISH) (Kallioniemi y cols., 1992).

20 La composición farmacéutica se puede usar en un tratamiento de primera, segunda o tercera línea. Los pacientes que son tratados pueden haber sufrido cirugía para la resección de un tumor, radioterapia y/o quimioterapia. Una quimioterapia frecuente para el cáncer de mama son regímenes de combinación basados en antraciclina. Típicamente, estos regímenes de combinación comprende un fármaco de antraciclina, p. ej. doxorubicina o epirubicina. El tratamiento de primera línea podría implicar una terapia combinada de un fármaco de antraciclina y un fármaco de taxano. Las pacientes pueden ser pre- o posmenopáusicas. El cáncer que se va a tratar puede estar en diferentes estadios clínicos según el tamaño, la distribución y el grado de formación de metástasis.

25 La composición farmacéutica se puede administrar al paciente a una dosis terapéuticamente eficaz al menos una vez a la semana, pero también se puede administrar varias veces a la semana. En una realización preferida, la composición farmacéutica se administra uno o dos veces a la semana. La composición también se puede administrar en momentos variables por semana durante el período de tratamiento.

30 La aplicación de la composición se puede omitir a lo largo de al menos una semana durante el esquema de tratamiento. Dependiendo de la duración del tratamiento y de los efectos secundarios observados, la aplicación también se puede omitir varias veces durante un período de tratamiento.

35 Preferiblemente, la preparación liposómica se administra en dosis individuales de aproximadamente 1 mg/m² a aproximadamente 50 mg/m² por administración. En una realización preferida, la preparación se administra a una dosis entre aproximadamente 20 mg/m² y aproximadamente 50 mg/m² por administración. En una realización especialmente preferida, la preparación se administra en una dosis de aproximadamente 22 mg/m² o aproximadamente 44 mg/m² por administración. En otra realización especialmente preferida de la invención, la preparación se administra dos veces a la semana en una dosis de aproximadamente 44 mg/m². En la realización más preferida de la invención, la preparación liposómica se administra los días 1, 5, 8, 11, 15, 18, 22, 25, 29, 32, 36 y 39 del ciclo de tratamiento seguido por un intervalo libre de tratamiento de 14 días o los días 1, 4, 8, 11, 15 y 18 del ciclo de tratamiento seguido por un intervalo libre de tratamiento de 10 días. Los ciclos de tratamiento se pueden repetir varias veces si se desea, p. ej. al menos 2, 3 o 4 veces.

45 Otro aspecto importante de la presente invención es que la formulación liposómica catiónica se puede usar en una terapia combinada simultánea, separada o secuencial. La terapia combinada implica adicionalmente la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de al menos un agente activo adicional. En una realización, el agente activo adicional está en una formulación no liposómica. La terapia combinada puede implicar la administración simultánea, separada y/o secuencial a un ser humano o a un animal. En la terapia combinada simultánea, la preparación liposómica y el agente activo adicional se administran el mismo día.

50 La preparación liposómica y el agente activo adicional se pueden administrar en diferentes momentos el mismo día o en días diferentes. En una realización preferida, la preparación liposómica se administra antes que el agente activo adicional, preferiblemente más de una hora, pero no más de doce horas antes de la aplicación del agente activo adicional.

55 El agente activo adicional se puede seleccionar de sustancias citotóxicas o citostáticas tales como una sustancia activa antitumoral o contra células endoteliales, un agente quimioterapéutico o una sustancia activa inmunológica, un compuesto que reduce o elimina reacciones de hipersensibilidad o un quimiosensibilizador o combinaciones de los mismos.

60 En una realización preferida, el agente activo adicional se selecciona de un agente antineoplástico, especialmente un agente antimetabólico como un taxano, una antraciclina, preferiblemente doxorubicina o epirubicina, una estatina, un depsipéptido, talidomida, otros agentes que interactúan con los microtúbulos tales como discodermolida, laulimalida, isolaulimalida, eleuterobina, sarcodictiína A y B, agentes alquilantes, especialmente compuestos que

contienen platino como cisplatino, carboplatino, agentes inhibidores de ADN topoisomerasa como camptotecina, antimetabolitos de ARN/ADN, especialmente 5-fluorouracilo, gemcitabina o capecitabina. En la realización más preferida, se selecciona de paclitaxel, docetaxel, camptotecina o cualquier derivado de los mismos.

5 El compuesto que reduce o elimina reacciones de hipersensibilidad se puede seleccionar del grupo que comprende esteroides, antihistaminas, antagonistas del receptor de H2 y combinaciones de los mismos en una cantidad suficiente para prevenir reacciones anafilácticas letales. Dicho compuesto también se puede seleccionar del grupo que comprende ranitidina, dexametasona, difenilhidramina, famotidina, didrocortisona, clemastina, cimetidina, prednisolona, clorfeniramina, clorfenamina, maleato de dimetindeno y prometacina.

10 El quimiosensibilizador se puede seleccionar del grupo que comprende moduladores del ciclo celular, sustancias que revierten una resistencia a fármacos, como verapamilo, sustancias vasoactivas como fármacos antihipertensivos y sustancias que modifican interacciones de liposomas catiónicos con componentes de la sangre como protamina.

15 Una realización preferida de la invención es usar una preparación liposómica en una terapia combinada junto con un taxano no liposómico tal como paclitaxel o un derivado del mismo. Preferiblemente, el paclitaxel se formula en Cremophore EL o como un conjugado con albúmina. En la realización más preferida, se usa una preparación liposómica que comprende DOTAP, DOPC y paclitaxel en una terapia combinada junto con un taxano no liposómico, p. ej. paclitaxel, o un derivado del mismo.

20 Un aspecto de la presente invención es que en la terapia combinada el taxano no liposómico se puede aplicar en una dosis semanal inferior en comparación con la monoterapia estándar. En una realización preferida, la preparación liposómica se administra en una dosis semanal entre aproximadamente 20 mg/m² y 50 mg/m² y la formulación de taxano no liposómica se administra en una dosis semanal entre 25 mg/m² y 100 mg/m².

25 En una realización preferida, la preparación liposómica y el taxano no liposómico se administran una vez por semana.

30 En los esquemas de tratamiento actuales, de 80 a 150 mg/m² de paclitaxel no liposómico se administran una vez por semana. El docetaxel se administra en de 35 a 40 mg/m² o aproximadamente 70 mg/m² en el régimen de una vez por semana (Eniu y cols., 2005).

35 En una realización preferida de la invención, la preparación liposómica se administra una vez por semana en combinación con aproximadamente 60 mg/m² de paclitaxel no liposómico. En otra realización preferida de la invención, la preparación liposómica se administra una vez por semana en combinación con aproximadamente 25-35 mg/m² de docetaxel no liposómico.

40 En la realización más preferida, la preparación liposómica se administra una vez por semana en una dosis de aproximadamente 22 mg/m² y el paclitaxel no liposómico o un derivado se administra una vez por semana en una dosis de aproximadamente 60 mg/m² o aproximadamente 70 mg/m², preferiblemente el mismo día.

45 En la realización más preferida, la composición se aplica junto con la formulación no liposómica los días 1, 8, 15, 22, 29, 36 de un ciclo de tratamiento seguido por un intervalo libre de tratamiento de 14 días, o los días 1, 8, 15 de un ciclo de tratamiento seguido por un intervalo libre de tratamiento de 13 días. Los ciclos de tratamiento se pueden repetir varias veces si se desea, p. ej. al menos 2, 3 o 4 veces.

La preparación liposómica se puede administrar sistémicamente, preferiblemente intravenosamente. La preparación liposómica se puede administrar junto con portadores fisiológicamente aceptables tales como un tampón.

50 Habitualmente, la composición farmacéutica se suministrará en una forma deshidratada. Antes de la aplicación, la composición se hidratará en agua o solución salina u otro líquido de calidad farmacéutica, que comprende preferiblemente portadores fisiológicamente aceptables tales como un tampón.

Leyendas de las figuras

Figura 1

55 Experimento clínico de EndoTAG[®]-1 en cáncer de mama triple negativo a receptores.

Diagrama esquemático de un esquema de dosificación que compara la administración de Taxol^R con la administración de EndoTAG[®]-1 solo o en combinación con Taxol^R en mujeres que sufren cáncer de mama triple negativo a receptores y recibieron tratamiento complementario con antraciclina al menos hasta 6 meses antes. Grupo 1: Taxol[®] (70 mg/m²) en combinación con EndoTAG[®]-1 (22 mg/m² de paclitaxel liposómico) se administra los días 1, 8, 15 de cada ciclo. Grupo 2: EndoTAG[®]-1 (44 mg/m² de paclitaxel liposómico) se administra los días 1, 4, 8, 11, 15, 18 de cada ciclo. Grupo 3: Taxol[®] (90 mg/m²) se administra los días 1, 8, 15 de cada ciclo (grupo de control).

Ejemplos

Ejemplo 1. Protocolo de tratamiento terapéutico general de seres humanos

Este ejemplo se refiere a protocolos para tratar el cáncer de mama triple negativo a receptores en pacientes humanos.

5 La preparación liposómica catiónica se puede administrar como una monoterapia o en combinación con un agente activo adicional. El agente activo de la preparación liposómica y el agente activo adicional pueden ser iguales o diferentes. Los agentes se seleccionan según diversos factores. Estos factores se refieren al estado patológico exacto del paciente, el pretratamiento que ha recibido el paciente, la insensibilidad o los efectos secundarios de cualquier agente activo.

Los diversos elementos para efectuar un experimento clínico, incluyendo el tratamiento y el seguimiento del paciente, serán conocidos para los expertos en la especialidad a la luz de la presente divulgación.

15 Los pacientes elegidos para un experimento clínico tienen una enfermedad objetivamente medible según se determina por examen físico, técnicas de laboratorio o procedimientos radiográficos. Tales pacientes preferiblemente tampoco tienen antecedentes de enfermedad cardíaca o renal clínicamente importante y cualquier quimioterapia se debe detener al menos 2 semanas antes de la incorporación al estudio.

20 Las formulaciones divulgadas se pueden administrar a lo largo de un tiempo de infusión de corto a medio. La infusión administrada en cualquier nivel de dosis debe depender de la toxicidad alcanzada después de cada infusión. Así, si se alcanzaba una toxicidad de Grado II después de cualquier infusión individual, o en un período particular para una infusión con velocidad estacionaria, las dosis adicionales se deben retener o la infusión de velocidad estacionaria se debe detener a menos que la toxicidad mejore. Se deben administrar dosis crecientes a grupos de 25 pacientes hasta que aproximadamente 60% de los pacientes muestre una toxicidad de Grado III o IV inaceptable en cualquier categoría. Las dosis que sean 2/3 de este valor se definirían como la dosis segura.

30 Por supuesto, se deben realizar un examen físico, medidas del tumor y experimentos de laboratorio antes del tratamiento y a intervalos de aproximadamente 3-4 semanas posteriormente. Las pruebas de laboratorio deben incluir recuentos de glóbulos rojos completos, creatinina sérica, creatinina cinasa, electrolitos, urea, nitrógeno, SGOT, bilirrubina, albúmina y proteína sérica total.

35 Las respuestas clínicas se pueden definir mediante una medida aceptable o cambios en los valores de laboratorio, p. ej. marcadores tumorales. Por ejemplo, una respuesta completa se puede definir mediante la desaparición de toda la enfermedad medible durante al menos un mes, mientras que una respuesta parcial se puede definir mediante una reducción del 50% o más.

40 Necesariamente, se producirá alguna variación en la dosificación dependiendo de la condición del sujeto que se trate. En cualquier caso, el responsable de la administración determinará la dosis apropiada para el sujeto individual. Por otra parte, para la administración a seres humanos, las preparaciones deben cumplir los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza requeridos por the FDA Office of Biologics standards.

45 Antes de la aplicación, la formulación se puede reconstituir en una solución acuosa en el caso de que la formulación esté liofilizada. Según se esboza anteriormente, el volumen de aplicación requerido se calcula a partir del peso corporal del paciente y el esquema de dosificación. La vía de administración comprende preferiblemente la administración peritoneal o parenteral. La administración típica será a través de vía intravenosa.

50 Para el uso con la presente invención, la "dosis terapéuticamente eficaz" de una composición o un agente activo administrados a un sujeto variará dependiendo de una amplia gama de factores. La cantidad dependerá del tamaño, la edad, el, sexo, el peso y la condición del paciente, así como la potencia de la sustancia que se administre. Habiendo indicado que existe una variabilidad considerable en cuanto a la dosificación, se cree que los expertos en la técnica pueden, usando la presente divulgación, determinar fácilmente la dosificación apropiada administrado en primer lugar cantidades extremadamente pequeñas y aumentando incrementalmente la dosis hasta que se obtienen los resultados deseados.

55 Ejemplo 2. Experimento en fase II que evalúa la eficacia de EndoTAG[®]-1 en pacientes con cáncer de mama triple negativo a receptores

2.1. Fundamento del estudio

Las mujeres que tienen cáncer de mama que es "triple negativo" para receptores de estrógeno (ER), progesterona (PR) y HER2/neu (HER2) tienen actualmente escasez de opciones de tratamiento. El "triple negativo" se asocia a un

pronóstico pobre en pacientes con cáncer de mama temprano. El término "triple negativo" se usa actualmente como un sustituto clínico para el cáncer de mama "basaloide": 80% de los cánceres de mama triples negativos son "basaloideos". Los cánceres de mama "basaloideos" son un subtipo distintivo de cánceres de mama definidos por perfilado de la expresión génica (Brenton y cols., 2005) (Sotiriou y cols., 2003) (Sorlie y cols., 2001).

5 2.2. Diseño del estudio

Un total de 135 pacientes con cáncer de mama triple negativo y que cumplen todos los criterios de elegibilidad del estudio se aleatorizan a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Grupo 1: Taxol[®] (70 mg/m²) en combinación con EndoTAG[®]-1 (22 mg/m² de paclitaxel liposómico) los días 1, 8, 15 de cada ciclo seguido por un intervalo libre de tratamiento de 13 días
- 10 • Grupo 2: Monoterapia con EndoTAG[®]-1 (44 mg/m² de paclitaxel liposómico) los días 1, 4, 8, 11, 15, 18 de cada ciclo, seguido por un intervalo libre de tratamiento de 10 días
- Grupo 3: Monoterapia con Taxol[®] (90 mg/m²) los días 1, 8, 15 de cada ciclo de tratamiento seguido por un intervalo libre de tratamiento de 13 días (grupo de control).

15 La aleatorización se realiza para alcanzar una relación de 2:2:1 entre los grupos de tratamiento y se estratifica para el tratamiento complementario con antraciclina sola o con antraciclina + Taxol[®].

Cada ciclo de tratamiento comprende 3 semanas de tratamiento seguidas por 1 semana de descanso, es decir, un total de 4 semanas.

20 En primer lugar, los pacientes serán tratados durante un mínimo de 4 ciclos. Después de la valoración de la respuesta tumoral y la inocuidad, los pacientes que responden (es decir, CR, PR y SD) tienen la opción de continuar el tratamiento, hasta que se produce PD o toxicidad inaceptable.

25 Todos los pacientes se tratan hasta el avance de la enfermedad o la toxicidad y son seguidos con respecto a la supervivencia.

2.3. Objetivos

30 **Objetivo principal:** Valorar la eficacia de EndoTAG[®]-1 + Taxol[®] (terapia combinada) y EndoTAG[®]-1 (monoterapia) as como una terapia de rescate para pacientes con cáncer de mama triple negativo a receptores insensible a antraciclina +/- Taxol[®].

Objetivo secundario: Valorar la inocuidad y la tolerabilidad de EndoTAG[®]-1 + Taxol[®] (terapia combinada) y EndoTAG[®]-1 (monoterapia) en esta población de pacientes.

2.4. Criterios de valoración

Criterio de valoración de eficacia principal:

- 35 • tasa de supervivencia libre de avance (PFS) a los 4 meses calculada por la tasa de pacientes aleatorizados que no muestran avance de la enfermedad y están vivos 16 semanas después de la primera infusión del fármaco de estudio.

Criterios de valoración de eficacia secundarios:

- Tiempo de PFS mediano
- 40 **Respuesta tumoral (CR / PR / SD / PD) a las semanas 8, 16 y 24**
 - valorada mediante las siguientes variables:
 - Números de pacientes que responden al tratamiento, es decir, respuesta objetiva (OR = respuesta completa (CR) + respuesta parcial (PR))

ES 2 609 388 T3

- Número de pacientes con enfermedad estable (SD)
 - Duración mediante de la respuesta objetiva y la enfermedad estable
 - tasa de supervivencia a los cuatro meses calculada por la tasa de pacientes aleatorizados vivos 16 semanas después de la primera infusión del fármaco de estudio
- 5
- Tiempo de supervivencia global (OS) mediano
 - Valoración del dolor (VAS)
 - Cambio promedio por semana desde el valor de referencia hasta el final del tratamiento con la medicación de estudio
- 10
- Porcentaje de pacientes con una mejora de al menos 10 mm desde el valor de referencia durante el tratamiento con la medicación de estudio
 - Porcentaje de pacientes con deterioro de al menos 10 mm desde el valor de referencia durante el tratamiento con la medicación de estudio
- Valoración del beneficio clínico a través de la Escala de Calidad de Vida (QoL) (Cuestionario EORTC-QoL-C30)
- 15
- Cambio promedio por semana desde el valor de referencia hasta el final del tratamiento con la medicación de estudio
 - Porcentaje de pacientes con una mejora de al menos 10 mm desde el valor de referencia durante el tratamiento con la medicación de estudio
- 20
- Porcentaje de pacientes con deterioro de al menos 10 mm desde el valor de referencia durante el tratamiento con la medicación de estudio

Criterios de valoración de inocuidad:

- Episodios adversos: Incidencia de y porcentaje de pacientes con AE que surgen del tratamiento
 - Valores de laboratorio: Número de valores de laboratorio anormales clínicamente significativos
 - Variación de la dosis: Porcentaje de pacientes que tienen grandes reducciones de la dosis, aplazamientos o interrupción de la medicación de estudio
- 25

2.5. Números de sujetos/pacientes

30 135 mujeres que sufren cáncer de mama triple negativo a receptores localmente reproducido y/o metastásico, previamente tratadas con quimioterapia con antraciclina +/- Taxol[®], se aleatorizan en una relación de 2:2:1 (54 pacientes con terapia combinada de EndoTAG[®]-1 + Taxol[®], 54 pacientes con monoterapia de EndoTAG[®]-1 y 27 pacientes con monoterapia de Taxol[®]).

2.6. Criterios de inclusión

1. Cáncer de mama triple negativo a receptores histológicamente probado con biopsia tumoral
 2. Estado hormonal negativo a estrógeno (ER), progesterona (PR) y HER2
- 35

3. Edad \geq 18 años
4. Lesiones tumorales según los criterios de RCIST.
5. Sin pacientes lactantes o embarazadas
6. Estado de comportamiento ECOG 0-2
- 5 7. Mínimo de 6 meses después de quimioterapia con antraciclina sistémica anterior en entorno de terapia complementaria solo o en combinación con quimioterapia.
8. Función cardíaca normal (valoración de LVEF mediante exploración MUGA o ecocardiografía por encima del límite inferior de normal para la institución)
- 10 9. Función orgánica adecuada (según se define por neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$, hemoglobina ≥ 10 g/dl, bilirrubina total $\leq 1,5$ UNL, ASAT (SGOT) y ALAT (SGPT) $\leq 2,5$ UNL, fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ UNL, creatinina ≤ 150 μ mol/l (1,5 mg/dl)
- 15 10. Sin otra enfermedad o afección médica grave según sigue: a) insuficiencia cardíaca congestiva o angina de pecho inestable, antecedentes previos de infarto de miocardio en 1 año desde la inclusión en el estudio, hipertensión incontrolada o arritmias incontroladas de alto riesgo; b) antecedentes de un trastorno neurológico y/o un trastorno psiquiátrico activo o significativo que impidiera la comprensión y la entrega de la autorización por escrito y también interfiriera en la evaluación clínica y radiológica del sistema nervioso central durante el experimento; c) infección incontrolada activa; d) úlcera péptica activa, diabetes mellitus inestable.
- 20 11. Sin anamnesis pasada o actual de otro neoplasma excepto para: a) cáncer de piel de células basales, b) carcinoma del cuello uterino in situ, tratados curativamente.
12. Sin tratamiento simultáneo con otros fármacos experimentales. Participación en otro experimento clínico con cualquier fármaco en fase de investigación no comercializado en los 30 días anteriores a la inclusión en el estudio.
12. Autorización por escrito.

25 2.7. Administración del fármaco

EndoTAG[®]-1 y Taxol[®] se administrarán intravenosamente.

EndoTAG[®]-1 se administrará inicialmente con 0,5 ml/min. Después de 15 min., la velocidad de administración se incrementará hasta 1,0 ml/min. y, después de 15 min., la velocidad de administración se fijarán en 1,5 ml/min.

30 2.8. Criterio de valoración de eficacia principal

La tasa de PFS a la semana 16 en la rama de tratamiento combinado de EndoTAG[®]-1 + Taxol[®] es el criterio de valoración principal.

35 La hipótesis de $H_0: p \leq 30\%$ frente a $H_1: p \geq 50\%$ se prueba en la rama del tratamiento combinado usando un diseño de una sola fase a un nivel de significación de $\alpha=0,05$.

Si la tasa de respuesta tumoral verdadera es 50% en la terapia con Taxol[®] + EndoTAG[®]-1, la prueba tendrá una potencia de $1-\beta = 0,90$.

40 La misma hipótesis se probará para la monoterapia con EndoTAG[®]-1.

Ejemplo 3. Aplicación de EndoTAG-1 en combinación con Taxotere®

3.1. Fundamento del tratamiento

5 Mujeres que sufren cáncer de mama "triple negativo a receptores", localmente reproducido y/o metastásico, previamente tratadas con quimioterapia con antraciclina +/- Taxotere® se tratan con una terapia combinada semanal de EndoTAG-1 en combinación con Taxotere®. Taxotere® comprende el fármaco docetaxel como ingrediente farmacéutico activo.

3.2. Criterios de elegibilidad mínimos

- Cáncer de mama histológicamente probado con biopsia tumoral
- 10 - Estado hormonal negativo a estrógeno (ER), progesterona (PR) y, según se muestra mediante IHC, ensayo enzimático o FISH
- Sin pacientes lactantes o embarazadas
- Estado de comportamiento ECOG 0-1
- Mínimo de 6 meses después de quimioterapia con antraciclina sistémica anterior en entorno de terapia complementaria
- 15 - Función cardíaca normal (valoración de LVEF mediante exploración MUGA o ecocardiografía por encima del límite inferior de normal para la institución)
- Función orgánica adecuada (según se define por neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$, hemoglobina ≥ 10 g/dl, bilirrubina total $\leq 1,5$ UNL, ASAT (SGOT) y ALAT (SGPT) $\leq 2,5$ UNL, fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ UNL, creatinina ≤ 150 $\mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl))

20 3.3. Esquema de tratamiento

- EndoTAG®-1 se administra en una dosis de 22 mg/m^2 de paclitaxel liposómico los días 1, 8, 15, 22, 29, 36 de cada ciclo seguido por un intervalo libre de tratamiento de 14 días.
- Taxotere® se administra en una dosis de 30 mg/m^2 de docetaxel los días 1, 8, 15, 22, 29, 36 de cada ciclo seguido por un intervalo libre de tratamiento de 14 días.
- 25 - ambos fármacos se administran intravenosamente
- los pacientes se tratan hasta el avance de la enfermedad o la toxicidad.

REFERENCIAS

- Bernard-Marty, C., Cardoso, F., and Piccart, M. J. (2004). Facts and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer. *Oncologist* 9,617-632.
- 5 Brenton, J. D., Carey, L. A., Armed, A. A., and Caldas, C. (2005). Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 23, 7350-7360.
- Chan, S., Davidson, N., Juozaityte, E., Erdkamp, F., Pluzanska, A., Azarnia, N., and Lee, L. W. (2004). phase III trial of liposomal doxorubicina and cyclofosfamida compared with epirubicin and cyclofosfamida as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 15, 1527-1534.
- 10 Chebil, G., Bendahl, P. O., Idvall, I., and Ferno, M. (2003). Comparison of immunohistochemical and biochemical assay of steroid receptors in primary breast cancer--clinical associations and reasons for discrepancies. *Acta Oncol* 42, 719-725.
- Eniu, A., Palmieri, F. M., and Perez, E. A. (2005). Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. *Oncologist* 10, 665-685.
- 15 Feigner, J. H., Kumar, R., Sridhar, C. N., Wheeler, C. J., Tsai, Y. J., Border, R., Ramsey, P., Martin, M., and Feigner, P. L. (1994). Enhanced gene delivery and mechanism studies with a novel series of cationic lipid formulations. *J Biol Chem* 269, 2550-2561.
- Gradishar, W. J. (2004). Tamoxifen--what next? *Oncologist* 9, 378-384.
- Kallioniemi, O. P., Kallioniemi, A., Kurisu, W., Thor, A., Chen, L. C., Smith, H. S., Waldman, F. M., Pinkel, D., and Gray, J. W. (1992). ERBB2 amplification in breast cancer analyzed by fluorescence in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89, 5321-5325.
- 20 Keller, A. M., Mennel, R. G., Georgoulas, V. A., Nabholz, J. M., Erazo, A., Lluch, A., Vogel, C. L., Kaufmann, M., von Minckwitz, G., Henderson, I. C., y cols. (2004). Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 22, 3893-3901.
- 25 O'Shaughnessy, J. (2005). Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 10 Suppl 3, 20-29.
- Powell, T. M., and Davidson, N. E. (2004). What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *Oncologist* 9, 507-517.
- 30 Schaller, G., Evers, K., Papadopoulos, S., Ebert, A., and Buhler, H. (2001). Current use of HER2 tests. *Ann Oncol* 92 Suppl 1, S97-100.
- Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A., and McGuire, W. L. (1987). Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235, 177-182.
- Solodin, I., Brown, C. S., Bruno, M. S., Chow, C. Y., Jang, E. H., Debs, R. J., and Heath, T. D. (1995). A novel series of amphiphilic imidazolinio compounds for in vitro and in vivo gene delivery. *Biochemistry* 34, 13537-13544.
- 35 Sorlie, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., Hastie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., y cols. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 10869-10874.
- Sotiriou, C., Neo, S. Y., McShane, L. M., Korn, E. L., Long, P. M., Jazaeri, A., Martiat, P., Fox, S. B., Harris, A. L., and Liu, E. T. (2003). Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 10393-10398.
- 40 Yamashita, H., Yando, Y., Nishio, M., Zhang, Z., Hamaguchi, M., Mita, K., Kobayashi, S., Fujii, Y., and Iwase, H. (2006). Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 13, 74-83.

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de una preparación liposómica catiónica que comprende al menos un lípido catiónico, un agente antimetabólico y opcionalmente al menos un lípido neutro y/o aniónico para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo a receptores en un ser humano o un animal, en donde el cáncer de mama triple negativo a receptores es cáncer de mama con un estado de receptores negativo para receptor de estrógeno, receptor de progesterona y receptor HER-2, y en donde dicho agente antimetabólico es un taxano.
- 10 2. El uso según la reivindicación 1, en el que dicha preparación liposómica catiónica comprende al menos un lípido catiónico de 30% en moles a 99,9% en moles, el agente antimetabólico en una cantidad de al menos 0,1% en moles y opcionalmente al menos un lípido neutro y/o aniónico de 0% en moles a 70% en moles.
- 15 3. El uso según las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicho agente antimetabólico es paclitaxel o un derivado del mismo.
- 15 4. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha preparación liposómica catiónica comprende DOTAP, DOPC y paclitaxel.
- 20 5. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la administración de una dosis terapéuticamente eficaz al menos una vez por semana.
- 20 6. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la administración de una dosis terapéuticamente eficaz una vez o dos veces por semana.
- 25 7. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la administración de una sola dosis entre 1 mg/m² y 50 mg/m² por administración.
- 25 8. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la administración de una dosis entre 20 mg/m² y 50 mg/m² por administración, preferiblemente 22 o 44 mg/m².
- 30 9. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la administración de una dosis de 44 mg/m² dos veces por semana.
- 35 10. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la composición es para terapia combinada simultánea, separada o secuencial con una dosis eficaz de al menos un agente activo adicional y/o calor y/o radiación.
- 35 11. El uso según la reivindicación 10, en el que el agente activo adicional se formula como una preparación no liposómica.
- 40 12. El uso según cualquier reivindicación 10 u 11, en el que dicho agente activo adicional es una sustancia citotóxica o citostática tal como una sustancia activa antitumoral o contra células endoteliales, un agente quimioterapéutico, una sustancia inmunológica, un compuesto que reduce o elimina reacciones de hipersensibilidad o un quimiosensibilizador.
- 45 13. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que dicho agente activo adicional se selecciona de agentes antineoplásicos, especialmente agentes antimetabólicos como taxanos tales como paclitaxel o derivados del mismo, agentes alquilantes, especialmente compuestos que contienen platino como cisplatino o carboplatino, agentes inhibidores de ADN topoisomerasa como camptotecina, antraciclinas como doxorubicina, antimetabolitos de ARN/ADN, especialmente 5-fluorouracilo, gemcitabina o capecitabina.
- 50 14. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, para la administración de la composición a una dosis semanal entre 20 mg/m² y 50 mg/m² y para la administración de un taxano no liposómico a una dosis semanal entre 20 mg/m² y 100 mg/m².
- 55 15. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, para la administración de la composición y el agente activo adicional una vez por semana.
- 60 16. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, para la administración de la composición una vez por semana a una dosis de 22 mg/m² y para la administración de paclitaxel no liposómico o un derivado una vez por semana a una dosis de 70 mg/m².
17. Una composición para el uso en el tratamiento de cáncer de mama triple negativo a receptores en un ser humano o un animal que comprende una combinación de

(a) una preparación liposómica catiónica que comprende al menos un lípido catiónico, un agente antimitótico y opcionalmente al menos un lípido neutro y/o aniónico y

5 (b) una preparación no liposómica que comprende un agente antimitótico, para la administración simultánea, separada y/o secuencial a un ser humano o un animal,

en donde dicho agente antimitótico es un taxano.

10 18. La composición según la reivindicación 17, en la que

dicha preparación liposómica catiónica comprende al menos un lípido catiónico de 30% en moles a 99,9% en moles, el agente antimitótico en una cantidad de al menos 0,1% en moles y opcionalmente al menos un lípido neutro y/o aniónico de 0% en moles a 70% en moles, y en donde

15 dicha preparación no liposómica comprende un agente antimitótico, para la administración simultánea, separada y/o secuencial a un ser humano o un animal.

20 19. La combinación según la reivindicación 17 o 18, en la que dicho agente antimitótico es paclitaxel o un derivado del mismo.

20. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en la que dicha preparación liposómica catiónica comprende DOTAP, DOPC y paclitaxel.

Figura 1

