(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 624 644**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/69 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2010** **PCT/EP2010/005994**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2011** **WO11038924**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2010** **E 10807320 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017** **EP 2519231**

(54) Título: **Inhibidores de proteasoma para el tratamiento de cáncer**

(30) Prioridad:

01.10.2009 US 247714 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2017

(73) Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

(72) Inventor/es:

DE COSTER, ROLAND;
VAN DE VELDE, HELGI y
BAYSSAS, MARTINE

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 624 644 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).

INHIBIDORES DE PROTEASOMA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

Campo de la invención

Se proporciona el bortezomib de inhibidor de proteasoma para el tratamiento de cáncer en los pacientes que lo necesitan.

Descripción de la técnica relacionada

En células eucarióticas, la vía de ubiquitina-proteasoma es la vía central para la degradación de proteínas intracelulares. Las proteínas se dirigen inicialmente para la proteolisis mediante el acoplamiento de una cadena de poliubiquitina, degradándose rápidamente a péptidos pequeños por el proteasoma y la ubiquitina se libera a continuación y se recicla. Esta vía proteolítica coordinada es dependiente en la actividad sinergística del sistema de conjugación de ubiquitina y el proteasoma 26S. El proteasoma 26S es un complejo de multi-subunidad de aproximadamente 1.500 a 2.000 KDa presente en el nucleo y citoplasma de eucariontes. El núcleo catalítico de este complejo, al que se refiere como proteasoma 20S, es una estructura cilíndrica que consiste en cuatro anillos heptaméricos que contiene subunidades α y β. El proteasoma es una proteasa de treonina, la treonina N-terminal de la unidad β que proporciona el nucleófilo que ataca el grupo de carbonilo del enlace de péptido en proteínas diana. Al menos tres actividades proteolíticas distintas se asocian con el proteasoma: quimotríptico, tríptico y peptidilglutamilo. La capacidad para reconocer y vincular sustratos poliubiquinados se confiere por subunidades 19S (PA700), que se enlazan a cada extremo del proteasoma 20S. Estas subunidades accesorias despliegan sustratos y las ingresan en el complejo catalítico 20S, mientras que se elimina las moléculas ubiquitinas adjuntas. Tanto el conjunto del proteasoma 26S como la degradación de los sustratos de proteína son dependientes de ATP (Almond, Leukemia, 16: 433, 2002).

La exposición de una variedad de líneas celulares derivadas de tumor a inhibidores de proteasoma activa apoptosis, resultando probablemente en efectos en varias vías, incluyendo proteínas regulatorias de de ciclo celular, p53, y factor nuclear kappa B (NF-κB). Muchos de los estudios iniciales que documentan apoptosis mediada por inhibidor de proteasoma utilizando células de origen hematopoyético, incluyendo monoblastos, células T y células de leucemia limfocíticas, células de limfoma y células de leucemia promielocíticas. La primera demostración de una actividad de antitumor *in vivo* de un inhibidor de proteasoma utilizó un modelo de xenoinjerto de linfoma humano. Además, se informó de que los inhibidores de proteasoma para inducir apoptosis preferencial de linfoma derivados de pacientes y células de leucemia e inhibir preferencialmente proliferación de múltiples células de mieloma con ahorro relativo de células de control no transformadas. Así, los inhibidores de proteasoma son particularmente útiles como agentes terapéuticos en pacientes con neoplasias malignas hematológicas refractarias.

Un tal inhibidor del proteasoma es bortezomib, también conocido como PS-341 (Velcade® desarrollado por Millennium Pharmaceuticals, Inc, Cambridge, MA). Bortezomib es un derivado de ácido borónico dipéptido y un inhibidor del proteasoma reversible, potente, altamente selectivo con una K_i de aproximadamente 0,6 nmol/L (Adams *et al.*, Semin Oncol. 28: 613 619, 2001). Bortezomib se ha estudiado extensamente por su efecto sobre diversas funciones celulares que requieren la vía ubiquitina-proteasoma tanto en sistemas *in vitro* como *in vivo*. WO2006/113470 describe la administración de inhibidor de telomerasa GRN163L en combinación con bortezomib pero no se ocupa solo de la administración de bortezomib.

Bortezomib está aprobado actualmente en varias partes del mundo para el tratamiento de cánceres hematológicos. Por ejemplo, bortezomib está aprobado en los EE.UU. para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple como una primera línea de tratamiento o con linfoma de células del manto que han recibido al menos un tratamiento previo. El presente régimen para el tratamiento de pacientes dosifica bortezomib por vía intravenosa cada dos semanas o semanalmente. Bajo la dosis actualmente aprobada, por lo menos 72 horas deben transcurrir entre las administraciones de bortezomib. Recientemente, los estudios preclínicos y clínicos han indicado que dosificación de bortezomib subcutáneo es una alternativa válida para la administración intravenosa.

Los estudios biológicos han mostrado que las vías de señalización aberrantes clave impactadas por la inhibición del proteasoma en cánceres hematológicos también están presentes en los tumores sólidos, lo que sugiere que la inhibición del proteasoma también puede ser útil para el tratamiento de tumores sólidos. Sin embargo, una de las toxicidades principales asociadas con la terapia bortezomib es la neuropatía periférica. La reducción de la dosis o frecuencia de administración bortezomib está indicada en los casos en que los síntomas de la neuropatía periférica están presentes. Este efecto secundario es un obstáculo importante en la administración de dosificación más frecuente, más alta o alternativa de bortezomib, que puede ser necesaria para lograr un beneficio terapéutico para otros tipos de cánceres, incluyendo tumores sólidos.

Por lo tanto, es un objetivo de la presente solicitud proporcionar regímenes de dosificación alternativos para los inhibidores del proteasoma, incluyendo bortezomib, que resultan en una mejora de la terapia para los pacientes con cáncer.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona el bortezomib inhibidor del proteasoma para su uso en un método para tratar cáncer en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de dosis múltiples de dichos bortezomib, en donde dichas dosis múltiples se administran al menos cuatro días a la semana durante al menos dos semanas. También se describe en el presente documento un uso en un método para tratar un trastorno de proteasoma mediado o relacionado en un paciente, que comprende la administración al paciente de un inhibidor del proteasoma con más frecuencia que cada 72 horas, o al menos tres días a la semana, al menos cuatro días a la semana, al menos cinco días a la semana, al menos seis días a la semana o siete dias por semana. También se describe aquí un uso de un inhibidor del proteasoma para el tratamiento de un proteasoma mediado o trastorno relacionado en un paciente en el que el inhibidor del proteasoma se administra al paciente más frecuentemente que cada 72 horas, o al menos tres días a la semana, al menos cuatro días a la semana, al menos cinco días a la semana, al menos, seis días a la semana o siete días a la semana. El inhibidor del proteasoma se puede administrar por cualquier periodo de tiempo, incluyendo tres días, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, seis semanas, siete semanas, ocho semanas, hasta varios meses y años. El inhibidor del proteasoma también puede administrarse en ciclos de tratamiento que comprenden un periodo de tratamiento durante el cual se administra el inhibidor del proteasoma y un período de descanso durante el cual no se administra inhibidor de proteasoma.

El trastorno mediada o relacionado con proteasoma puede ser cáncer. El inhibidor del proteasoma puede ser bortezomib.

El uso puede comprender además un tratamiento adicional. El tratamiento adicional puede ser un tratamiento adicional contra el cáncer.

Otros objetos y características de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada considerada en conjunción con los dibujos adjuntos. Se ha de entender, sin embargo, que los dibujos están diseñados únicamente con fines de ilustración y no como una definición de los límites de la invención, para los cuales se debe hacer referencia a las reivindicaciones adjuntas. Debe ser entendido que los dibujos no están dibujados necesariamente a escala y que, a menos que se indique lo contrario, están destinados meramente a ilustrar conceptualmente las estructuras y procedimientos descritos en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

En los dibujos:

Figs. 1A y 1B: Las concentraciones plasmáticas de bortezomib en monos cynomolgus después de administración subcutánea única (día 1) y repetida (día 74, 0,075 y 0,1 mg/kg o día 78, 0,166 mg/kg) de bortezomib a aproximadamente 0,075, 0,1 y 0,166 mg/kg en un régimen de dosificación de cada dos semanas (0.075 y 0,1 mg/kg) o semanal (0,166 mg/kg) (T0X7345).

Fig 2A y 2B: Las concentraciones plasmáticas de bortezomib después de administración subcutánea única (día 1) y repetida (día 54) de bortezomib a aproximadamente 0,0166, 0,0333 y 0,05 mg/kg en un régimen de dosificación diario (5/7 días) durante 8 semanas consecutivas en monos cynomolgus (T0X8394).

Figura 3: La inhibición del proteasoma por el bortezomib después de administración subcutánea única (día 1, ciclo 1) y repetida (día 74, aproximadamente 0,075 y 0,1 mg/kg, (ciclo 4) o el día 78, aproximadamente 0,166 mg/kg) de bortezomib en aproximadamente 0,075, 0,1 y 0.166 mg/kg en un régimen de dos veces por semana (aproximadamente 0,075 y 0,1 mg/kg) o semanal (alrededor de 0,166 mg/kg) de dosificación en monos cynomolgus (T0X7345).

Figura 4: La inhibición del proteasoma en la sangre entera por bortezomib en el día 3 y 54 de la administración subcutánea de bortezomib a aproximadamente 0,0166, 0,0333 y 0,05 mg/kg en un régimen de dosificación diario (5/7 días) durante 8 semanas consecutivas en monos cynomolgus. El primer gráfico muestra la actividad específica antes de la dosificación semanal, es decir, después de un período de recuperación de 2 días (TOX8394).

Descripción detallada de las realizaciones actualmente preferidas

Se describe aquí un uso en un método para tratar un trastorno mediado o relacionado con proteasoma en un paciente en necesidad del mismo que comprende la administración de múltiples dosis al paciente de una cantidad eficaz de un inhibidor del proteasoma, en el que dichas múltiples dosis se administran con más frecuencia que cada setenta y dos horas o al menos tres días a la semana.

Se encuentra en este documento que la administración de bortezomib al menos tres días por semana mantiene efectividad farmacodinámica similar y perfiles de seguridad como la administración cada dos semanas. Incluso cuando la dosis administrada al menos tres días por semana resulta en una dosis semanal acumulativa

superior y la inhibición del proteasoma acumulativo más alto que una dosis administrada cada dos semanas, el perfil de seguridad, incluyendo la neuropatía periférica y la tolerancia local es comparable entre los dos regímenes. Este resultado es sorprendente e inesperado porque se creía previamente que una dosificación menos frecuente era necesaria para alcanzar un perfil de seguridad aceptable. La presente divulgación expande el uso de inhibidores del proteasoma para la terapia.

En ciertas realizaciones, el trastorno mediada o relacionado con proteasoma es la enfermedad injerto contra huésped (EICH). En otras realizaciones, el trastorno mediado o relacionado con proteasoma es una condición relacionada con el crecimiento celular aberrante. Condiciones relacionadas con el crecimiento celular aberrante incluyen metaplasias, displasias, hiperplasias y neoplasias. Neoplasias incluyen el cáncer.

Ejemplos de cáncer que se pueden tratar según la presente invención incluyen tanto tumores sólidos, tales como carcinomas, adenocarcinomas, sarcomas; como tumores no sólidos, incluyendo cánceres de origen hematológico. Los cánceres de origen hematológico incluyen leucemias, tales como la leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica, y leucemia mieloide; linfomas tales como linfoma de células del manto, linfoma de células T cutáneo, linfoma de Hodgkin y linfoma de Hodgkin; y mielomas, tales como mieloma múltiple. Los tumores sólidos incluyen tumores de la piel (como el melanoma), pulmón, bronquios, próstata, mama, páncreas, glándula suprarrenal, intestino delgado, intestino grueso, colon, recto, tiroides, estómago, hígado, conducto biliar, riñón, pelvis renal, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, ovario, esófago, cerebro, cabeza y cuello, cavidad bucal, faringe y la laringe. Cánceres específicos incluyen mixoide y carcinoma de células redondas, tumores localmente avanzados, carcinoma de tejido blando humano, metástasis cancerosas, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células escamosas de esófago, cáncer de la corteza suprarrenal, tumores que producen ACTH, cánceres de células no pequeñas, cáncer de mama, cánceres gastrointestinales, cánceres urológicos, tumores malignos del tracto genital femenino, tumores malignos del tracto genital masculino, cáncer de riñón, cáncer de cerebro, cáncer de hueso, cáncer de la piel, cáncer de tiroides, retinoblastoma, neuroblastoma, derrame peritoneal, derrame pleural maligno, mesotelioma, tumores de Wilms, cáncer de vesícula biliar, neoplasias trofoblásticas, hemangiopericitoma, y sarcoma de Kaposi.

El tratamiento puede ser de primera línea, de segunda línea, de tercera línea, de cuarta línea o más líneas. El cáncer puede ser recurrente o refractario a uno o más tratamientos contra el cáncer. De este modo, el paciente puede ser de nuevo tratamiento, o puede haber recibido una o más terapias contra el cáncer anteriores que no curan por completo la enfermedad.

El término "paciente" significa un animal, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento y está en riesgo de (o susceptible a) desarrollar una enfermedad o trastorno o que tiene una enfermedad o trastorno relacionado con la actividad del proteasoma no regulado. Los animales incluyen mamíferos, tales como seres humanos, simios, monos, vacas, caballos, conejos, ratas o ratones. En ciertas realizaciones, el paciente es un paciente humano.

Por "tratamiento" de un trastorno o enfermedad, se quiere decir que la administración resultará en la prevención, la inhibición en la velocidad de avance, mejora o cura completa de uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno. El término también indica la cantidad que podría mejorar la eficacia de la función fisiológica. Para el tratamiento del cáncer, el tratamiento incluye la reducción en el número de células cancerosas; reducción en el tamaño del tumor; reducción en el número de tumores; inhibición de (*es decir*, ralentizar en cierto grado y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibición de (*es decir*, ralentizar en cierto grado y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibición de crecimiento tumoral; y/o la reducción de uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el ingrediente activo o agente puede prevenir el crecimiento y/o matar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia de cáncer, la eficacia puede, por ejemplo, medirse mediante la evaluación del tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP) y/o la determinación de la tasa de respuesta (RR).

El término "administrar", con respecto a los métodos de la presente invención, se refiere a un medio para el tratamiento de una enfermedad como se describe en este documento con un compuesto descrito específicamente o un compuesto o profármaco del mismo, que se incluye dentro del alcance de la invención aunque no descrito específicamente para algunos de los compuestos instantáneos.

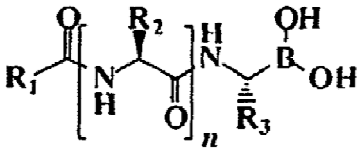
Los inhibidores del proteasoma útiles en la divulgación incluyen aldehídos peptídicos y sulfonas de vinilo de péptidos, que se unen a e inhiben directamente los sitios activos dentro del núcleo 20S del proteasoma. Aldehídos peptídicos y sulfonas de péptido de vinilo se unen a la partícula de núcleo 20S de una manera irreversible, por lo tanto, la actividad proteolítica no puede ser restaurada en el momento de su eliminación.

Boronatos peptídicos o compuestos de ácido bórico peptídico también son inhibidores del proteasoma, pero funcionan de manera diferente a partir de los análogos de péptido aldehído. Confieren inhibición estable del proteasoma y se disocian lentamente del proteasoma. Además, los compuestos de ácido bórico peptídico son más potentes que sus análogos de péptido aldehído, y actúan más específicamente en la débil interacción entre el boro y azufre. Por lo tanto, boronatos de péptidos no inhiben proteasas de tiol (Richardson *et al.*, Cancer Control. 10: 361,

2003).

Compuestos de ácido borónico de péptidos son péptidos que contienen un ácido α-aminoborónico en el extremo ácido o extremo C-terminal de la secuencia (Zembower *et al.*, Int J. Pept Protein Res. 47: 405 413, 1996). Debido a la capacidad para formar un complejo de borato tetraédrico estable entre el grupo ácido borónico y el resto de serina o histidina del sitio activo, ácidos borónicos peptídicos son inhibidores de serina-proteasa potentes. Esta actividad es a menudo mayor e hecha altamente específica hacia una proteasa particular mediante la variación de la secuencia de los ácidos borónicos peptídicos y la introducción de residuos de aminoácidos no naturales y otros sustituyentes. Compuestos de ácido borónico de péptidos y su síntesis se han descrito anteriormente, incluyendo a números de patente US 4.499.082; 4.537.773; 5.780.454; 6.083.903; 6.297.217; 6.617.317; 6.713.446; y 6.958.319;

Compuestos de ácido borónico de péptidos tienen generalmente la forma siguiente:



en donde R^1, R^2 y R^3 son restos independientemente seleccionados que pueden ser iguales o diferentes entre sí, y n es de 1-8, preferiblemente 1-4.

Preferiblemente, R^1, R^2, y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, cicloalquilo, o heterociclo, o cualquiera de R^1, R^2, y R^3 pueden formar un anillo heterocíclico con un átomo de nitrógeno adyacente en la cadena principal del péptido. Alquilo, incluyendo el componente de alquilo de alcoxi, aralquilo y aralcoxi, es preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, y puede ser lineal o ramificado. Arilo, que incluye el componente arilo de ariloxi, aralquilo y aralcoxi, es preferiblemente mononuclear o binuclear (*es decir*, dos anillos fusionados), más preferiblemente mononuclear, tal como bencilo, benciloxi, o fenilo. Arilo también incluye heteroarilo, es decir un anillo aromático que tiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre en el anillo, tales como furilo, pirrol, piridina, pirazina, o indol. Cicloalquilo es preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. Heterociclo se refiere a un anillo no aromático que tiene uno o más de nitrógeno, oxígeno o átomos de azufre en el anillo, preferiblemente un anillo de 5 a 7 miembros haber que ha incluido 3 a 6 átomos de carbono. Tales heterociclos incluyen, por ejemplo, pirrolidina, piperidina, piperazina, y morfolina. Cualquiera de cicloalquilo o heterociclo se puede combinar con alquilo, por ejemplo ciclohexilmetilo.

Cualquiera de los grupos anteriores (excluyendo el hidrógeno) puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, preferiblemente fluoro o cloro, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, tal como metoxi o etoxi, ceto, aldehído, ácido carboxílico, éster, amida, carbonato o carbamato, ácido sulfónico o éster, ciano, amino primario, secundario, o terciario, nitro, amidino, y tio o alquiltio. Preferiblemente, el grupo incluye como máximo dos de tales sustituyentes. Los ejemplos específicos de R^1, R^2, y R^3 incluyen n-butilo, isobutilo, y neopentilo (alquilo), fenilo o pirazilo (arilo), 4-((t-butoxicarbonilo) amino)butilo-3-propilo (nitroamidino), y (1-ciclopentilo-9-ciano)nonilo (alquilo sustituido), naftilmetilo y bencilo (aralquilo), benciloxi (aralcoxi), y pirrolidina (R^2 forma un anillo heterocíclico con un átomo de nitrógeno adyacente). Para R^1, Los grupos preferidos son arilo sustituido y no sustituido y heteroarilo. Para R^2 y R^3, los grupos preferidos son cadenas de aminoácidos naturales laterales de ácido (por ejemplo, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, heteroaralquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, guanidinoalquilo) o variantes de los mismos.

En general, el compuesto de ácido borónico de péptidos puede ser un monopéptido, di-péptido, tri-péptido, o un compuesto peptídico de orden superior. Otros compuestos de ácido borónico peptídico se describen en Números de Patente US 6.083.903; 6.297.217; y 6.617.317. Los compuestos que tienen un ácido aspártico o residuo de ácido glutámico con un ácido borónico como cadena lateral también se incluyen.

En la invención, el inhibidor de proteasoma es bortezomib. Bortezomib, también llamado [(1R)-3-metilo-1-[[(2S)-1-oxo-3-fenilo-2-[pirazinilcarbonilo)-amino] propilo]amino] butilo] ácido borónico o N-pirazina carbonilo-L-fenilalanina-L-leucina, es un ácido borónico de dipeptidilo modificado derivado de leucina y fenilalanina.

Otros inhibidores de proteasoma útiles en la presente divulgación incluyen NPI-0052, carfilzomib, ritonavir, disulfiram, salinosporamida A, epigalocatequina-3-galato, genisteína y curcumina.

El inhibidor de proteasomea se administra más frecuentemente que cada 72 horas, o al menos tres veces a la semana. El inhibidor de proteasoma se puede administrar cada 6-60 horas, incluyendo cada 48 horas, cada 24 horas, o cada 12 horas. El inhibidor del proteasoma se puede administrar tres, cuatro, cinco, seis o siete días a la semana, y se puede administrar una vez al día o varias veces al día. La administración puede ser a intervalos regulares, o los intervalos entre la administración puede variar. La administración puede ser en días consecutivos, o días no consecutivos. Puede haber períodos de descanso sin administración de inhibidor de proteasoma. Por

ejemplo, para la administración tres veces por semana, la administración puede ser en el día 1, día 2, día 3 con el reposo en días 4-7; o en el día 1, día 3, día 4 con el reposo en día 5-7; o en el día 1, día 3 y el día 5, con el reposo en el día 6-7, etc. En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se administra en los días 1-5, sin inhibidor del proteasoma se administra en los días 6-7.

El tratamiento puede continuar durante tanto tiempo como sea necesario, y puede ser tan corto como una semana. En ciertas realizaciones, el tratamiento continúo durante al menos dos semanas, al menos tres semanas, al menos cuatro semanas, al menos cinco semanas, al menos seis semanas, al menos siete semanas, al menos ocho semanas o más. El régimen de administración y la dosificación pueden ser la misma semana a semana o pueden variar semana a semana.

El inhibidor de proteasoma se puede administrar en ciclos de tratamiento, con un descanso entre ciclos. Por ejemplo, el inhibidor del proteasoma se puede administrar cinco días por semana en los días 1-5 y 8-12, con un descanso de una semana o dos semanas antes de repetir el ciclo.

El inhibidor de proteasoma es típicamente a una dosis de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día; de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones óptimas variarán dependiendo de factores asociados con el paciente particular a tratar (por ejemplo, edad, peso, dieta y tiempo de administración), la gravedad de la afección a tratar, el compuesto empleado, el modo de administración y la fuerza de la preparación. Cada dosis puede ser la misma, o la dosis puede variar de una administración a otra, día a día, o semana a semana.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasorne se administra a dosis de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, o 1,1 mg/m^2. A título de ejemplo, un tratamiento comprende la administración de bortezomib una vez al día a una dosis de aproximadamente 0,0166, 0,0333 o 0,05 mg por kg de peso corporal (por ejemplo, aproximadamente 0,2, 0,4 o 0,6 mg/m^2). El régimen de dosificación una vez al día genera efecto farmacodinámico similar sin aumento de los efectos toxicológicos en comparación con un régimen de dosificación cada dos semanas de la administración de bortezomib a aproximadamente 0,075 o 0,1 mg por kg de peso corporal (por ejemplo, aproximadamente 0,9 o aproximadamente 1,2 mg/m^2) o un régimen de dosificación semanal de la administración del bortezomib a aproximadamente 0,166 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 2,0 mg/m^2).

En ciertas realizaciones, el uso incluye la administración de uno o más tratamientos. El tratamiento adicional se puede administrar para aliviar un efecto secundario del inhibidor de proteasorne, para aliviar un síntoma o aspecto del proteasoma o enfermedad mediada relacionada, para aumentar la eficacia del inhibidor del proteasoma, o para tratar una enfermedad no relacionada o trastorno.

Los tratamientos adicionales útiles en la presente invención incluyen tratamientos anticancerosos, inmunosupresores, agentes antivirales, agentes antiinflamatorios, agentes anti-fúngicos, antibióticos, agentes de hiperproliferación antivasculares, agentes antidepresivos, agentes hipolipidémicos o agentes hipolipemiantes o agentes moduladores de lípidos, agentes antidiabéticos, agentes de antiobesidad, agentes antihipertensivos, inhibidores de la agregación de plaquetas, y/o agentes de antiosteoporosis.

Tratamientos anticancerígenos adicionales útiles en la presente invención incluyen cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia génica, la terapia con anticuerpos, y la inmunoterapia. Tal tratamiento combinatorio se puede lograr mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los tratamientos divididos o combinados. A modo de ejemplo, la terapia de combinación puede comprender la coadministración de un compuesto de ácido borónico peptídico o composición del mismo y un agente quimioterapéutico, la administración secuencial de un compuesto de ácido borónico peptídico o composición del mismo y un agente quimioterapéutico, la administración de una composición que contiene un compuesto de ácido bórico peptídico y un agente quimioterapéutico, o la administración simultánea de una composición separada que contiene un compuesto de ácido borónico peptídico y una composición separada que contiene un agente quimioterapéutico.

Los agentes quimioterapéuticos útiles en la presente invención incluyen agentes antiangiogénicos, agentes antitumorales, agentes citotóxicos, inhibidores de la proliferación celular, y similares, o mezclas de los mismos. Tal quimioterapia puede cubrir tres categorías principales de agente terapéutico:

1. Agentes quimioterapéuticos de ciclo celular específico incluyen, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido); diterpenoides (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel); alcaloides vinca (por ejemplo, vincristina, vindesina, vinblastina y vinorelbina); antimetabolitos (por ejemplo, cladrabina, citarabina, alopurinol, fludurabina, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, 5-fluorouracina y fluorodesoxiuridina) y camptotecinas (por ejemplo, 9-amino camptotecina, topotecán e irinotecán).
2. Agentes citotóxicos quimioterapéuticos que incluyen, pero no se limitan a agentes alquilantes (por ejemplo, hexametilmelamina, busulfán, melfalán, clorambucilo, ciclofosfamida, mecloretamina, carmustina, lomustina, dacarbazina, carboplatino, displatino y oxaliplatino); antibióticos antitumorales (por ejemplo, bleomicina, idarrubicina, mitomicina-c, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, dactinomicina y mitramicina);

3. Otros agentes contra el cáncer, que incluyen, pero no se limitan a inhibidores de testosterona de 5α-hidroreductasa (por ejemplo, finasterida); antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifent, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno); progestrógenos (por ejemplo acetato de megestrol); inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrazol, vorazol, y exemestano; antiandrógenos (por ejemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, y acetato de citorterona); agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo acetato de goserelina y luprolida); inhibidores de metaloproteinasas (por ejemplo, marimastato); inhibidores de función del receptor activador de plasminógeno de uroquinasa; inhibidores de ciclooxigenasa de tipo 2 (por ejemplo, celecoxib), agentes inhibidores de la angiogénesis tales como inhibidores de VEGFR y TIE-2; inhibidores de la función del factor de crecimiento tales como inhibidores del factor de crecimiento de hepatocitos; erb-B2, erb-B4 receptor del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, Iressa y Tarceva), receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular y TIE-2; y otros inhibidores de quinasa de tirosina distintos de los descritos en la presente invención.

Agentes quimioterapéuticos más comúnmente usados incluyen taxanos (incluyendo paclitaxel y docetaxel), camptotecina, doxorubicina, bohemina, metotrexato, terapias a base de platino incluyendo cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, inhibidores de la topoisomerasa (incluyendo etopósido y topotecán) y podofilotoxina.

En ciertas realizaciones, una o más terapias adicionales contra el cáncer son melfalán y/o prednisona; dexametasona, ciclofosfamida y/o lenalidomida; romidepsina; gemcitabina; irinotecán; docetaxel; o doxorrubicina.

El inhibidor de proteasoma o tratamientos adicionales se pueden administrar por cualquier vía de administración adecuada. Vías de administración adecuadas incluyen oral y parenteral, incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intradérmica, y transdérmica. Los compuestos pueden administrarse mediante infusión continua o como un solo bolo. En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se administra por vía subcutánea.

El inhibidor de proteasoma o tratamientos adicionales pueden administrarse como parte de una formulación farmacéutica. Las formulaciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos farmacéuticos convencionales y no convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica y se pueden adaptar para la administración por cualquier vía apropiada.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración subcutánea pueden incluir soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones para administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período prolongado de tiempo.

La invención no está limitada por las realizaciones descritas anteriormente que se presentan a título de ejemplo, pero se pueden modificar de varias maneras dentro del alcance de protección definido por las reivindicaciones de patente adjuntas.

Ejemplo 1. ESTUDIOS PRECLÍNICOS, MÉTODOS Y MATERIALES

Diseño del estudio

Para el tratamiento de dosificación cada dos semanas (TOX 7345), se les administraron a un grupo de 3 monos cynomolgus machos y 3 hembras una dosis de 4 ciclos. Cada ciclo consistió en la dosificación con portador o con bortezomib a aproximadamente 0,075 o aproximadamente 0,1 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 0,9 o aproximadamente 1,2 mg/m^2) en los días 1, 4, 8 y 11 seguido de 1 semana de descanso. Se administró a un segundo grupo de 3 monos cynomolgus machos y 3 hembras una dosis semanal de bortezomib a aproximadamente 0,166 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 2,0 mg/m^2) durante 12 semanas consecutivas. Para el tratamiento de dosificación diaria (TOX 8394), se dosificaron un grupo de 3 monos cynomolgus machos y 3 hembras con portador o bortezomib a aproximadamente 0,0166, 0,0333 o 0,05 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 0,2, 0,4 o 0,6 mg/m^2) durante 5 días consecutivos seguidos de 2 días de descanso durante 8 semanas consecutivas.

La sustancia de ensayo y el portador estaban recién preparados en el día de uso. Bortezomib se proporcionó en viales previamente pesados que contienen cada uno aproximadamente 3,5 mg de bortezomib y aproximadamente 35 mg de manitol. La sustancia fue reconstituida mediante la adición de alrededor de 0,9% p/v de cloruro de sodio para inyección USP y mediante el mezclado suave para proporcionar una solución de bortezomib de aproximadamente 3,5 (TOX7345) o 1 (T0X83 94) mg/ml. El portador para los animales de control se preparó disolviendo una cantidad apropiada de manitol en un volumen apropiado de alrededor de 0,9% p/v de cloruro de sodio para inyección USP para proporcionar una solución de dosificación que contiene manitol a una concentración igual a la contenida en la solución de dosificación de bortezomib de 3,5 mg/ml (TOX7345) o 1,0 mg/ml (TOX8394).

Se evaluó cada grupo de perfil toxicológico, la farmacocinética y farmacodinámica como se describe a continuación.

EJEMPLO 2. ESTUDIOS DE CRIBADO PRECLÍNICOS

Para cada grupo de estudio, se realizó el siguiente cribado toxicológico: mortalidad, peso corporal, consumo de alimentos, observaciones clínicas, oftalmología, electrocardiografía, hematología, bioquímica sérica, análisis de orina, evaluaciones de sitio de inyección (eritema y edema), exámenes neurológicos, histología, y neuropatía periférica. Los resultados de la evaluación de cribado o de seguridad toxicología se resumen en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Resultados de cribado toxicológico para los regímenes de dosificación bisemanal los una vez al día.

Parámetro	**TOX 7345 (dosificación dos veces por semana)**	**TOX 8394 (dosificación una vez al día)**
Mortalidad	I F (día 72), 1 M (día 79), a 0,166 mg/kg (semanal) considerado tratamiento relacionado No hubo mortalidad en otros niveles de dosis	No hubo mortalidad en cualquier nivel de dosis
Peso corporal	Pérdida de peso corporal sólo en 2/3 M (0,166 mg/kg) No hay pérdida de peso corporal en otros niveles de dosis	Pérdida de peso corporal en 0,05 mg/kg (n = 2/3 M) Sin pérdida de peso corporal en cualquier otro nivel de dosis
Observaciones clínicas	Heces anormales (blandos, líquidos, y/o mucoides) y emesis (0,166 (semanal) y 0,1 mg/kg) Disminución del apetito y disminución de actividad (0,166 (semanal) y 0,1 mg/kg)	Heces anormales (blandos, líquidos, 0,0333 o 0,05 mg/kg)
Hematología	↑ WBC (0,166 mg/kg) en mono muerto hembra Sin cambios hematológicos relacionados al bortezomib en otros niveles de dosis	Números de plaquetas se disminuyeron y el volumen de plaquetas medio se aumentaron (en todos los grupos tratados de bortezomib de una manera dependiente de la dosis)
Bioquímica de suero	↓ La proteína total y globulina (0,166 (semanal) y 0,1 y 0,075 mg/kg) (puede ser un apetito secundario a reducido)	No hay cambios en la química del suero

(continuación)

Histología	MÉDULA ÓSEA: hipocelularidad 0,166 (semanal), 0,1, 0,075 mg/kg (dependiente de frecuencia y dosis) GANGLIOS LINFÁTICOS: atrofia de linfoides (0,166 (semanal), 0,1 mg/kg) BAZO: pulpa, atrofia linfoide (0,166 (semanal); 0,1 mg/kg) RIÑÓN: Degeneración de túbulos corticales renales/hipertrofia (0,166 (semanal), 0,1, 0,075 mg/kg) PÁNCREAS: no hay resultados PRÓSTATA: no hay resultados	MÉDULA ÓSEA: no hay resultados GANGLIOS LINFÁTICOS: no hay resultados BAZO: no hay resultados RIÑÓN: Degeneración tubular: 0,0333 y 0,05 mg/kg PÁNCREAS: disminución de zimógeno, gránulos 0,0333 y 0,05 mg/kg PRÓSTATA: restos necróticos, 0,0333 y 0,05 mg/kg
Sitio de la inyección	No hay signos significativos de cambios microscópicos relacionados con la irritación o tratamiento	Aumento dependiente de dosis en incidencia, frecuencia y gravedad de eritema y edema. De naturaleza transitoria Aumento relacionado de dosis en el número de áreas y secciones histológicas afectadas por infiltración de neutrófilos de células mononucleares (mínima a templada)
Neuropatía periférica	0,075 mg/kg sin lesiones nerviosas periféricas 0.1/0.166 (semanal) mg/kg degeneración mínima de neurofibras axonales focales Médula espinal (ganglios de raíz dorsal)	0,0166 mg/kg: lesiones no neuronales 0,0333- 0,05 mg/kg: Médula espinal: degeneración mínima de funiculi dorsales (cervicales y lumbares) Periférico (nervios ciáticos, tibiales y peroneales): degeneración mínima
Electrocardiografía	No se han encontrado anormalidades en cualquier nivel de dosis	No se han encontrado anormalidades en cualquier dosis nivel
Oftalmología	No hubo cambios relacionados con el tratamiento	No hubo cambios relacionados con el tratamiento
Análisis de orina	Sin resultados relacionados con el tratamiento	Sin resultados relacionados con el tratamiento

Tal como se muestra en la Tabla 1, administración subcutánea de bortezomib que se repite, una vez al día, cinco veces por semana fue bien tolerada por los monos cynomolgus durante ocho semanas. Todos los monos sobrevivieron al sacrificio previsto. No hubo cambios relacionados con bortezomib en ECG, oftalmología, temperatura rectal o resultados de presión arterial. Además, no se observaron anomalías macroscópicas en los monos tratados con bortezomib en la necropsia. Cambios en parámetros de química del suero no resultaron del tratamiento.

Puntuaciones de draize de la zona de inyección mostraron un aumento dependiente de dosis con el tratamiento de bortezomib en la incidencia, la frecuencia y la gravedad del eritema y el edema que se correlaciona con el resultado histopatológico de fibroplasia en los sitios de inyección en monos macho y hembra administrados a aproximadamente 0,05 mg/kg/dosis. Hubo un aumento relacionado con dosis en el número de zonas y secciones histológicas afectadas por infiltración de célula mononuclear/neutrófilo (mínima a leve) en sitios de inyección.

Se observó inapetencia leve en un macho y una hembra administrada en aproximadamente 0,0333 mg/kg/dosis y una hembra administrada a aproximadamente 0,05 mg/kg/dosis. Sin embargo, nueve monos macho y hembra en estos grupos perdieron aproximadamente 3-12% del peso corporal. Todos menos dos monos macho administrados a aproximadamente 0,05 mg/kg/dosis de peso cuerpo recuperado durante el período de dosificación. Heces blandas también se observaron en varios días para un mono macho en cada grupo de administrado a aproximadamente 0,0166 mg/kg/dosis y 0,0333 mg/kg/dosis, y un mono hembra administrada a aproximadamente 0,05 mg/kg/dosis.

El número de plaquetas se disminuyó, el volumen medio de plaquetas se aumentó y concentraciones de fibrinógeno se aumentaron en todos los grupos tratados con bortezomib de una manera dependiente de la dosis. Los aumentos en los parámetros de análisis de orina de creatinina, fósforo inorgánico, cetonas, proteínas y sodio correlacionado con los resultados de patología. peso de los riñones en todos los monos administrados a aproximadamente 0,05 mg/kg/dosis fueron mayores que los pesos de riñon de monos de control. Además, se observó degeneración/regeneración tubular en los riñones de monos macho administrados a aproximadamente 0,0333 mg/kg/dosis y en monos macho y hembra administrados a aproximadamente 0,05 mg/kg/dosis.

Otros resultados histopatológicos se redujeron, gránulos de zimógeno en el páncreas en monos macho y hembra administrados a aproximadamente 0,0333 o 0,05 mg/kg/dosis y residuos necróticos en acinos de la próstata de monos macho administrados a aproximadamente 0,0333 y 0,05 mg/kg/dosis. La DMT era de alrededor de 0,1 mg/kg en el régimen de dosificación cada dos semanas (TOX7345) y alrededor de 0,05 mg/kg en el régimen de dosificación diaria (TOX8394).

En resumen, la administración subcutánea de bortezomib a >= 0,0166 mg/kg/dosis dio lugar a cambios en varios parámetros de análisis de orina, la disminución de las plaquetas, y el aumento de volumen y la concentración sérica de fibrinógeno plaquetario medio. La administración subcutánea de bortezomib a >= 0,0333 mg/kg/dosis resultó en una disminución del consumo de alimentos, y las lesiones en el riñon, páncreas y próstata, y la pérdida inicial de peso corporal que en la mayoría de los casos fue seguida por el aumento de peso corporal durante el curso del tratamiento. En la alta dosis de aproximadamente 0,05 mg/kg/dosis, lesiones histopatológicas en el sitio de inyección y pesos de riñón fueron mayores que los controles. Además, dos varones con pérdida de peso inicial no recuperaron peso durante el curso del tratamiento. Por lo tanto, bajo las condiciones del estudio y en base a los datos disponibles, el 'nivel de efecto adverso no observado (NOAEL) para administración subcutánea repetida, cinco veces a la semana de bortezomib a monos cynomolgus durante 8 semanas no puede identificarse.

EJEMPLO 3. TOXICOCINÉTICA Y FARMACOCINÉTICA PRECLÍNICA

Para cada estudio, los valores del tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}), la concentración plasmática máxima (C_{max}) se determinaron por inspección visual de los datos. La curva de tiempo de area bajo la concentración de plasma (AUC) se calculó mediante la regla trapezoidal lineal. Las muestras de plasma se analizaron mediante un método LC/MS/MS validado con un menor límite de cuantificación de aproximadamente 0,5 ng/ml.

Las concentraciones plasmáticas de bortezomib en los regímenes de dosificación bisemanales y de una vez al día se muestran en la Figs. 1A, 1B, 2A, 2B, respectivamente. No hubo diferencias en la exposición entre los monos machos y hembras. Por lo tanto, los parámetros de medias se calcularon utilizando resultados obtenidos a partir de ambos animales machos y hembras.

En cada experimento, bortezomib se absorbió rápidamente después de la dosificación. El valor de T_{max} se produjo en promedio en 0,25 h después de la dosificación a más tardar. Los valores de C_{max} y AUC se aumentaron con niveles de dosis en aumento de bortezomib ya sea proporcionalmente o ligeramente más de dosis proporcional para los regímenes de dosificación quincenales, así como para diarios.

Además, en cada estudio, la exposición (AUC) se aumentó tras la administración repetida. El aumento fue más significativo de la primera a las administraciones de dosis de repetición temprana que entre las

administraciones de dosis posteriores. Los datos indican que, desde el segundo ciclo régimen bisemanal de tratamiento (TOX7345) y de la tercera semana en la dosificación una vez al día (TOX8394), no ocurrió más aumento de la exposición. Cuando normalizado a un nivel de dosis similar, la exposición (C_{max} y AUC) era comparable entre los dos estudios.

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de bortezomib en plasma calculadas después de administración subcutánea única (día 1) y repetida (días 32, 74 a 0,075 y 0,1 mg/kg o días 50 y 78 en 0,166 mg/kg) de bortezomib en 0,075, 0,1 y 0,166 mg/kg en un régimen de dosificación cada dos semanas (0,075 y 0,1 mg/kg) o semanal (0,166 mg/kg) (TOX7345) en monos cynomolgus.

Día	Dosis (mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-72H} (h.ng/mL)
1	0,075	0,117 (0)	61,1-(10,3)	36,7 (8,4)
32	0,075	0,25 (0,20)	58,8 (29,7)	110 (5)
74	0,075	0,139 (0,06)	70,1-(11,6)	122 (11)
1	0,1	0,117 (0)	86,2 (20,5)	77,5 (42,2)
32	0,1	0,119 (0,01)	141 (19)	227 (107)
74	0.,1	0,161-(0,07)	113 (19)	211 (82)
1	0,166	0,117 (0,07)	144 (48)	160 (17)
50	0,166	0,117 (0)	168 (22)	205 (27)
78	0,166	0,23 (0,06)	158 (110)	229 (157)

Los valores medios se dan.
Las desviaciones estándar se dan entre paréntesis.
T_{max} = Tiempo de aparición de C_{max}.
C_{max} = concentración máxima en plasma.
AUC_{0-t} = Área bajo la curva de tiempo de concentración plasmática entre 0 y t.

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos de bortezomib en plasma calculados después de administración subcutánea única (día 1) y repetida (días 3 y 54) de bortezomib en 0,0166, 0,0333 y 0,05 mg/kg en un régimen de dosificación diario (5/7 días) para 8 semanas consecutivas (TOX8394) en monos cynomolgus.

Día	Dosis (Mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	AUC_{0-24h} (h.ng/mL)
1	0,0166	0,148 (0,08)	10,7 (l,9)	4,78 (L,21)
3	0,0166	0,138 (0,05)	11,0 (3,2)	8,73 (5,04)
54	0,0166	0,161-(0,07)	14,1-(2,7)	20,5 (10,3)
1	0,0333	0,116 (0,003)	23,7 (5,2)	14,4 (6,4)
3	0,0333	0,165 (0,07)	27,5 (3,5)	39,0 (6,0)
54	0,0333	0,184 (0,07)	45,5 (6,3)	85,0 (7,7)
1	0,05	0,200 (0,155)	34,2 (8,0)	30,7 (8,9)
3	0,05	0,203 (0,07)	48,1-(10,3)	64,5 (21,2)
54	0,05	0,185 (0,07)	68,3 (12,2)	101-(15)

Se exponen los valores medios.
Las desviaciones estándar se dan entre paréntesis.
T_{max} = Tiempo de aparición de C_{max}.
C_{max}, = concentración máxima en plasma.
AUC_{0-t} = Área bajo la curva de tiempo de concentración plasmática entre 0 y t.

Los resultados mostraron que el compuesto se absorbe rápidamente después de la dosificación al ser el promedio T_{max} de entre aproximadamente 0,138 y 0,203 h después de la dosificación. La exposición, representada por C_{max} así como AUC, se incrementó con niveles de dosis crecientes de bortezomib. La inhibición de proteasoma máxima se observó a aproximadamente 0,5 h después de la dosificación. La inhibición del proteasoma también se aumentó con dosis crecientes de bortezomib.

Toxicidad similar sistémica en GI, médula ósea, sistema linfático, riñón se observó tanto en la administración quincenal (TOX7345) como diaria (TOX8394). Además, neuropatía similar se observó en ambos estudios. La tolerancia local era muy buena tanto en ambos estudios de toxicidad. La exposición diaria (AUC) era menor en la dosificación una vez al día a aproximadamente 0,6 mg/m^2 que la dosificación cada dos semanas a aproximadamente 1,2 mg/m^2. Sin embargo, la exposición semanal acumulativa era mayor en el régimen de dosificación una vez al día que el régimen de dosificación cada dos semanas.

La inhibición máxima de proteasoma (Emax) era similar a aproximadamente 0,6 mg/m^2 y 1,2 mg/m^2 variando entre aproximadamente 65 y 73%. El AUE era menor para aproximadamente 0,6 mg/m^2 ($AUE_{0\text{-}24h}$: 900 %.h) en la dosificación una vez al día que para aproximadamente 1,2 mg/m^2 ($AUE_{0\text{-}72h}$: 1500 %.h) en la dosificación bisemanal. El AUE semanal acumulado era superior para la programación diaria: 4.500 frente a 3.000 %.h. En el programa de dosificación diaria, un período de descanso 2 días parecía ser adecuado para la recuperación farmacodinámica, sin acumulación de la inhibición de proteasoma.

A pesar de esta exposición farmacodinámica más alta en el programa de dosificación diaria, la toxicidad sistémica era similar para el programa de dosificación una vez al día a aproximadamente 0,6 mg/m^2 que para los de la dosificación cada dos semanas a aproximadamente 1,2 mg/m^2.

EJEMPLO 4. FARMACODINÁMICA PRECLÍNICA DE INHIBICIÓN DEL PROTEASOMA

Para cada estudio, se determinó la actividad de proteasoma 20S en la sangre entera, como se describió en Lightcap, Clin. Chem., 46:673 (2000). La actividad quimotríptica se ensayó midiendo la velocidad a la que el proteasoma hidroliza un enlace amida en un sustrato polipéptido etiquetado por pequeña fluorescencia. La actividad específica (Spa) se normalizó a la cantidad de proteína presente en el lisado.

Para cada ciclo de tratamiento, el Spa de cada punto de tiempo se calculó como un porcentaje del valor de línea de base respectivo de cada animal individual. El tiempo a efecto inhibidor máximo (Tmax), el efecto inhibidor máximo (Emax) se determinó por inspección visual de los datos. El área bajo la curva de efecto (AUE) se estimó por la regla trapezoidal lineal.

En ambos estudios de evaluación de seguridad, las muestras de plasma se analizaron mediante un método LC/MS/MS validado con un límite de cuantificación inferior de aproximadamente 0,5 ng/ml.

Los parámetros farmacodinámicos de bortezomib en la dosificación cada dos semanas y los regímenes de dosificación una vez al día se resumen en las Tablas 4 y 5, respectivamente. Además, el porcentaje de la inhibición del proteasoma en la sangre entera por bortezomib en la dosificación cada dos semanas y los regímenes de dosificación una vez al día se muestran en las Figuras 3 y 4, respectivamente.

Los resultados indican que no hubo diferencias de género en la inhibición del proteasoma mediado por bortezomib de la actividad del proteasoma 20S. Los resultados también indican que la inhibición máxima se produjo en promedio aproximadamente a 0,5 h después de la administración subcutánea en ambos estudios.

En cada experimento, la inhibición de inhibición específica de proteasoma 20S estaba relacionada con la dosis. Para el régimen de dosificación cada dos semanas se observó la inhibición más fuerte para el nivel de 0,1 mg/kg dosis (Emax = 74%). Para el programa de dosificación diaria, se observó la mayor inhibición a nivel de dosis de 0,05 mg/kg (Emax = 73%). Para el grupo de dosis semanal (0,166 mg/kg) se observó una inhibición máxima del 78%.

En general, el curso de los perfiles de inhibición como una función del tiempo después de la dosificación fue comparable entre los grupos dosificados por bortezomib en cada experimento y también entre los experimentos. Sin embargo, había una tendencia para un retorno más lento de la inhibición del proteasoma de nuevo a la línea de base para los niveles de dosis más altos, en particular, el nivel de dosis 0,166 mg/kg. Para el régimen de dosificación cada dos semanas (TOX7345), la inhibición del proteasoma regresó a los valores de línea base entre 24 y 48 h después de la dosificación para todos los grupos.

En el estudio de dosificación diaria (TOX8394), la actividad de proteasoma 20S determinada en varios días antes de la dosificación mostraron que no había ninguna indicación para la inhibición del proteasoma 20S restante al final de vacaciones de medicamentos de 2 días.

La inhibición máxima del proteasoma (Emax) en la sangre era similar en 0,05 mg/kg (0,6 mg/m^2) de dosificación diaria y dosificación cada dos semanas de 0,1 mg/kg (1,2 mg/m^2) (entre la inhibición 65 y 73%). Aunque el área bajo la curva de efecto (AUE) era menor para 0,05 mg/kg que para 0,1 mg/kg entre cada intervalo de dosificación respectivo, la AUIE acumulativa (calculada sobre 1 semana) era aproximadamente 50% más alta para el programa de tratamiento diario que para la administración cada dos semanas.

Tabla 4: Parámetros farmacodinámicos de bortezomib en sangre entera calculados después de administración subcutánea única (día 1) y repetida (días 32, 74 a 0,075 y 0,1 mg/kg o días 50 y 78 en 0,166 mg/kg) de bortezomib en 0,075, 0,1 y 0,166 mg/kg en un régimen de dosificación cada dos semanas (0,075 y 0,1 mg/kg) o semanal (0,166 mg/kg) (TOX7345) en monos cynomolgus.

Día	Dosis (mg/kg)	T_{max} (h)	E_{max} (%)	AUE $_{0\text{-}24h}$ (% tiempo de inhibición)
1	0,075	0,5	63	585 (87)
32	0,075	0,5	68	1086 (158)
74	0,075	0,5	67	1111-(116)
1	0,1	0,5	74	926 (99)
32	0,1	0,5	71	1454 (201)
74	0,1	0,5	72	1584 (210)
1	0,166	1	78	931-(124)
50	0,166	0,5	78	2152 (222)
78	0,166	1	77	1468 (219)

Se exponen los valores medios.
Desviaciones estándar se dan entre paréntesis.
T_{max} = Tiempo de ocurrencia de E_{max}.
E_{max} = Efecto máximo (= % de inhibición del proteasoma).
$AUE_{0\text{-}t}$ = Área bajo la curva de efecto entre 0 y t.

Tabla 5: los parámetros farmacodinámicos de bortezomib en sangre entera en el día 3 y el día 54 de una administración subcutánea de bortezomib en 0,0166, 0,0333 y 0,05 mg/kg en un régimen de dosificación diario (5/7 días) durante 8 semanas consecutivas (TOX8394) en monos cynomolgus.

Día	Dosis (mg/kg)	T_{max} (h)	E_{max} (%)	AUE $_{0\text{-}24h}$ (% tiempo de inhibición)
3	0,0166	0,5	48	603 (77)
54	0,0166	0,5	38	481-(103)
3	0,0333	0,5	58	685 (32)
54	0,0333	0,5	62	895 (125)
3	0,05	0,5	65	802 (67)
54	0,05	0,5	73	1039 (114)

Se exponen los valores medios.
Desviaciones estándar se dan entre paréntesis.
T_{max} = Tiempo de ocurrencia de E_{max}.
E_{max} = Efecto máximo (= % de inhibición del proteasoma).
$AUE_{0\text{-}t}$ = Área bajo la curva de efecto entre 0 y t.

A pesar de la mayor dosis acumulativa y la inhibición del proteasoma acumulativa, el perfil de seguridad fue comparable entre y dosificación cada dos semanas y el régimen de dosificación una vez al día. Los estudios también demostraron que la neuropatía periférica y la tolerancia local fueron similares en ambos regímenes de dosificación en los animales ensayados.

EJEMPLO 5. ESTUDIOS CLÍNICOS

Bortezomib se administra por vía subcutánea una vez al día en un horario de aplicación durante 5 días y no aplicación durante 2 días a pacientes con tumores sólidos avanzados o metastásicos, ya sea solos o en combinación con radioterapia. La dosificación diaria comienza el Día 1 de Curso 1, y cada curso es de 28 días consecutivos. La dosis administrada es de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, o 1,1 mg/m^2.

La respuesta tumoral se determina para todos los sujetos con lesiones medibles utilizando los criterios de la OMS modificados para la respuesta tumoral. Las evaluaciones se realizan cada 2 meses o con mayor frecuencia si se indica.

Por lo tanto, aunque se han mostrado, descrito y señalado características novedosas fundamentales de la invención aplicadas a una forma de realización preferida de la misma, se entenderá que diversas omisiones y sustituciones y cambios en la forma y detalles de los dispositivos ilustrados, y en su funcionamiento, pueden realizarse por los expertos en la técnica. Se pretende, por lo tanto, estar limitado solamente como se indica por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Bortezomib para su uso en un método para tratar cáncer en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de múltiples dosis de dicho bortezomib, en el que dichas dosis múltiples se administran al menos cuatro días a la semana durante al menos dos semanas.

2. Bortezomib para uso en un método de la reivindicación 1, donde dicho bortezomib se administra al menos cinco días a la semana, o en el que dicho bortezomib se administra al menos seis días a la semana, o donde dicho bortezomib se administra al menos una vez al día.

3. Bortezomib para uso en un método de la reivindicación 1, en donde dichas dosis múltiples se administran al menos una vez cada 48 horas.

4. Bortezomib para uso en un método de la reivindicación 3, en el que dichas dosis múltiples se administran al menos una vez cada 24 horas.

5. Bortezomib para uso en un método de una cualquiera de las reivindicaciones 14, donde dichas dosis múltiples se administran durante al menos cuatro semanas.

6. Bortezomib para uso en un método de una cualquiera de las reivindicaciones 15, donde dicho bortezomib se administra por vía intravenosa, subcutánea, parenteral, intramuscular, intradérmica o transdérmica.

7. Bortezomib para uso en un método de una cualquiera de las reivindicaciones 16, donde dicho cáncer es un tumor sólido.

8. Bortezomib para uso en un método de la reivindicación 7, donde el tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en tumores de la piel, pulmón, bronquios, próstata, mama, páncreas, glándula suprarrenal, intestino delgado, intestino grueso, colon, recto, tiroides, estómago, hígado, conducto biliar, riñon, pelvis renal, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, ovario, esófago, cerebro, cabeza y cuello, cavidad bucal, faringe y laringe.

9. Bortezomib para uso en un método de una cualquiera de las reivindicaciones 18, que comprende además la administración a dicho paciente de un segundo tratamiento contra el cáncer.

10. Bortezomib para uso en un método de la reivindicación 9, donde dicho segundo tratamiento contra el cáncer se selecciona del grupo que consiste en la terapia con anticuerpos, terapia hormonal, radiación, cirugía de quimioterapia, terapia génica, inmunoterapia u otros tratamientos para la prevención, tratamiento o mejora de cancer.

11. Bortezomib para uso en un método de la reivindicación 10, donde dicha quimioterapia se selecciona del grupo constituido por un agente antiangiogénico, un agente antitumoral, un agente citotóxico, y un inhibidor de la proliferación celular.

12. Bortezomib para uso en un método de una cualquiera de las reivindicaciones 111, donde dicho cáncer es refractario o recurrente.

Figura 1A

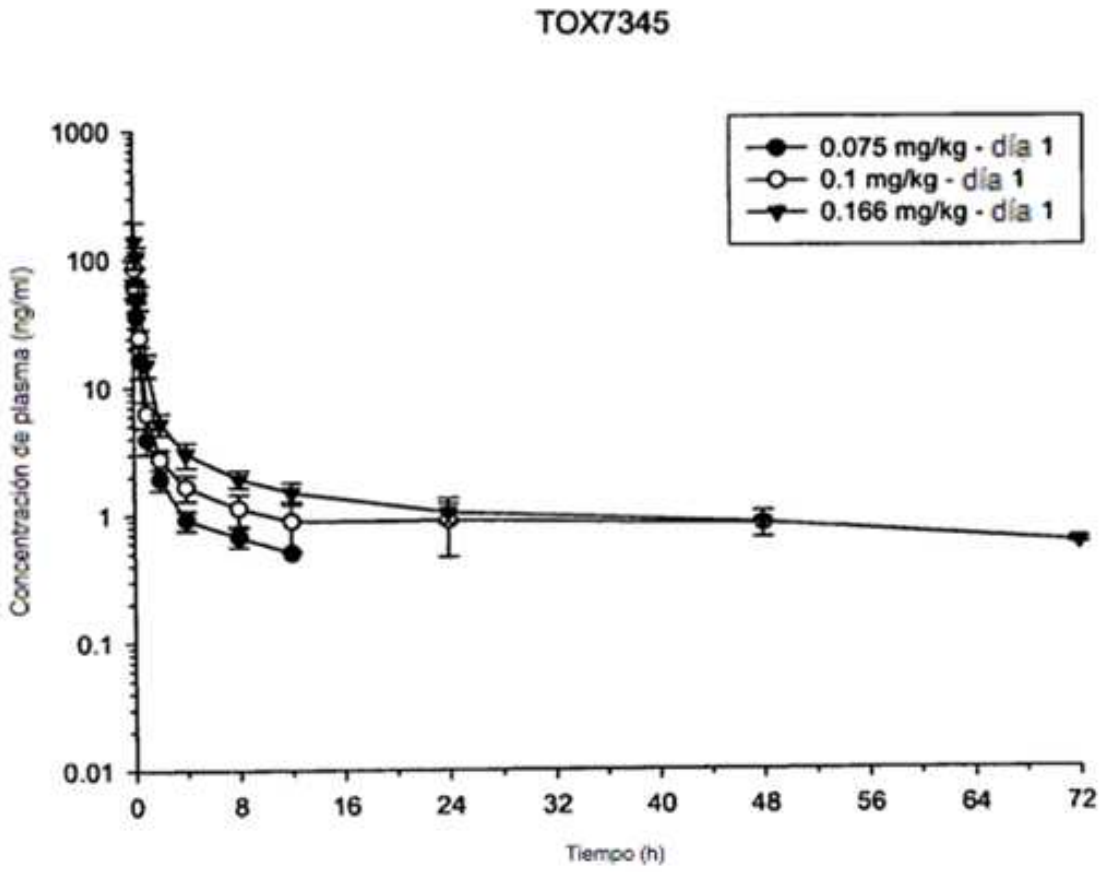

TOX7345
0.075 mg/kg - día 1
0.1 mg/kg - día 1
0.166 mg/kg - día 1
Concentración de plasma (ng/ml)
1000
100
10
1
0.1
0.01
0
8
16
24
32
40
48
56
64
72
Tiempo (h)

Figura 1B

Texto

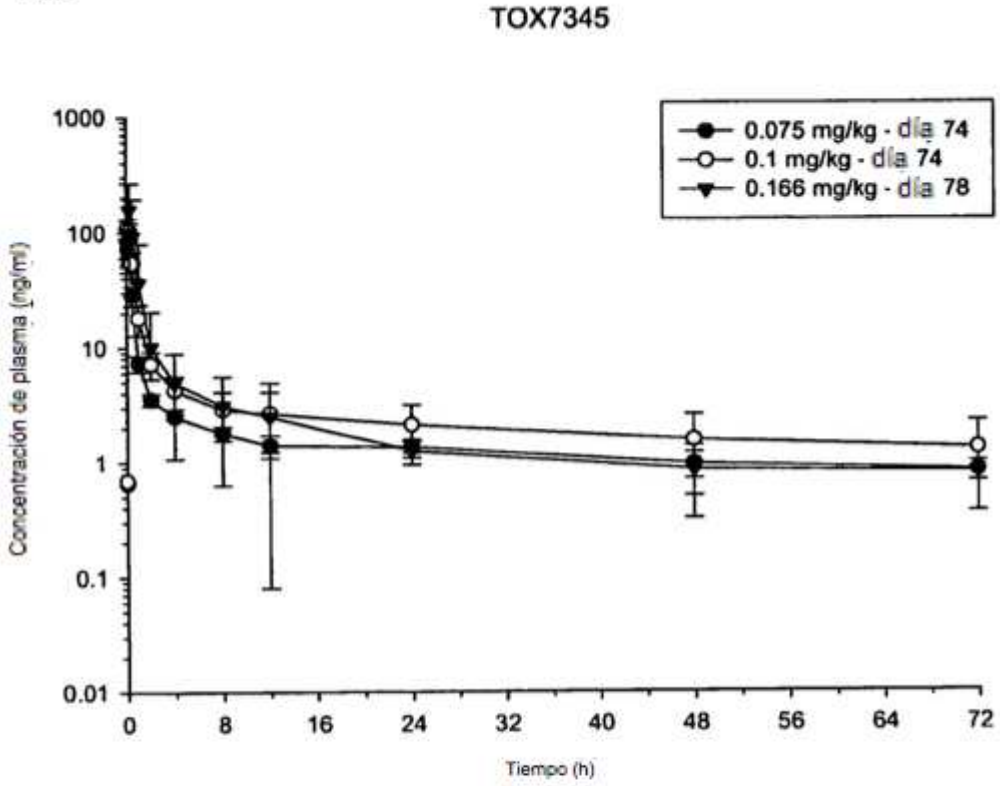


Figura 2A

TOX8394

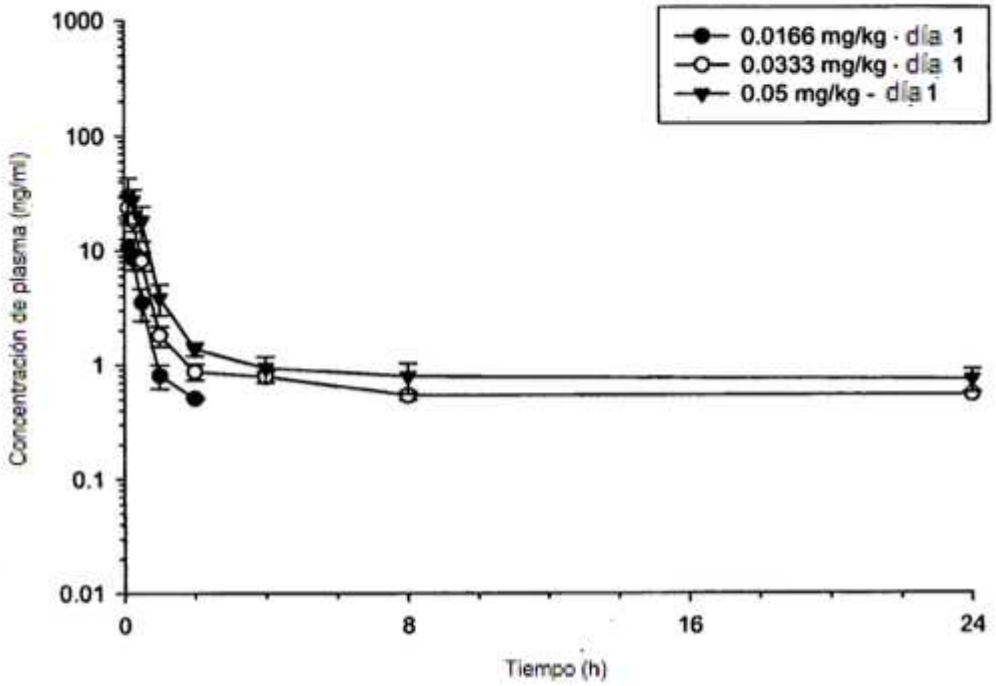


Figura 2B

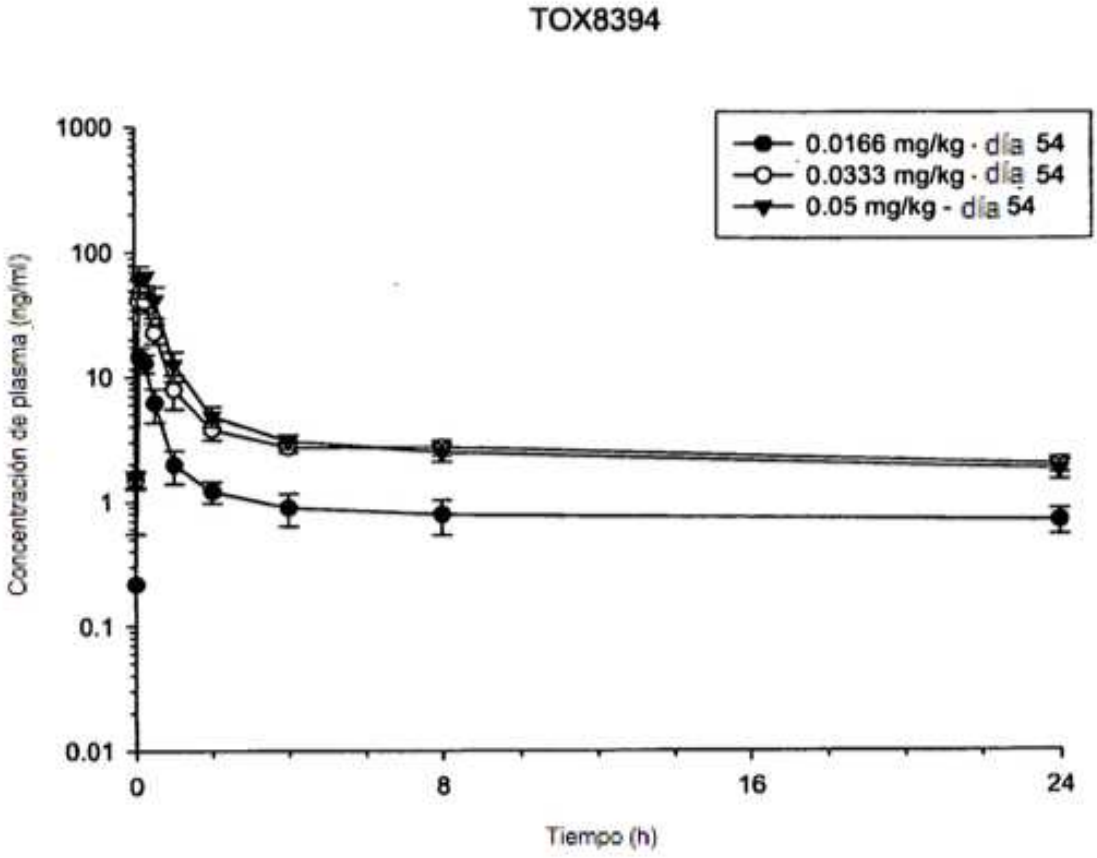
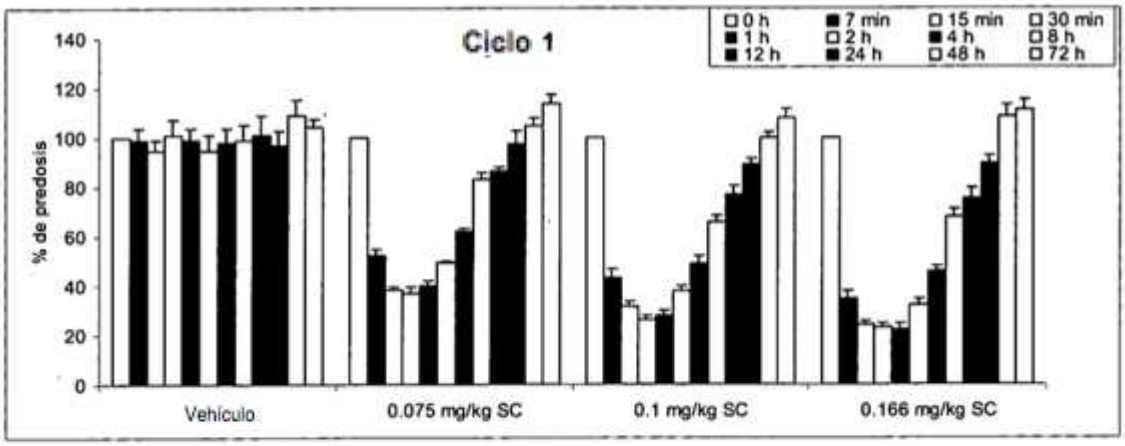

TOX8394
0.0166 mg/kg - día 54
0.0333 mg/kg - día 54
0.05 mg/kg - día 54
Concentración de plasma (ng/ml)
1000
100
10
1
0.1
0.01
0
8
16
24
Tiempo (h)

Figura 3


Ciclo 1
0 h
7 min
15 min
30 min
1 h
2 h
4 h
8 h
12 h
24 h
48 h
72 h
% de predosis
140
120
100
80
60
40
20
0
Vehículo
0.075 mg/kg SC
0.1 mg/kg SC
0.166 mg/kg SC

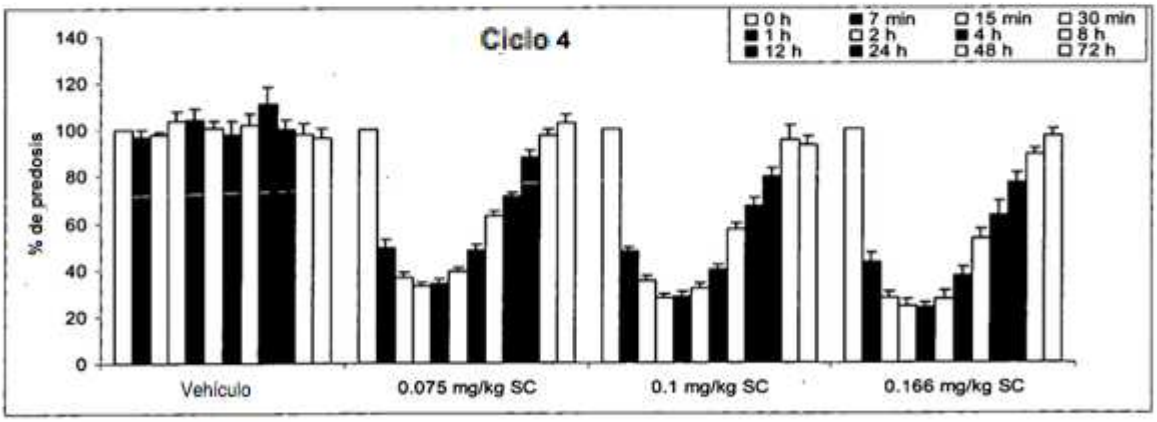

Ciclo 4
0 h
7 min
15 min
30 min
1 h
2 h
4 h
8 h
12 h
24 h
48 h
72 h
% de predosis
140
120
100
80
60
40
20
0
Vehículo
0.075 mg/kg SC
0.1 mg/kg SC
0.166 mg/kg SC

Figura 4

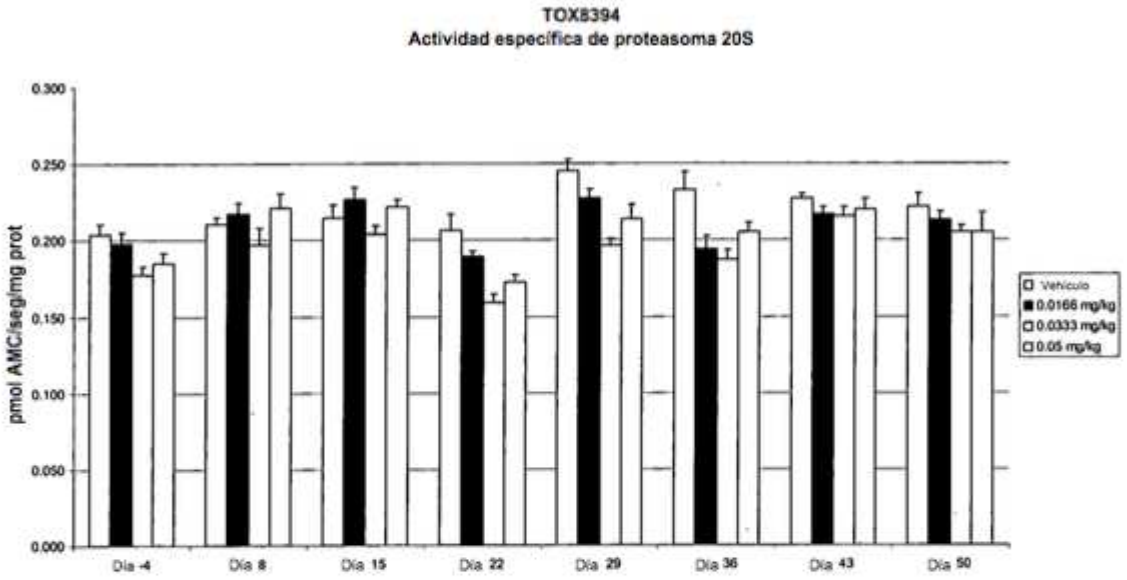
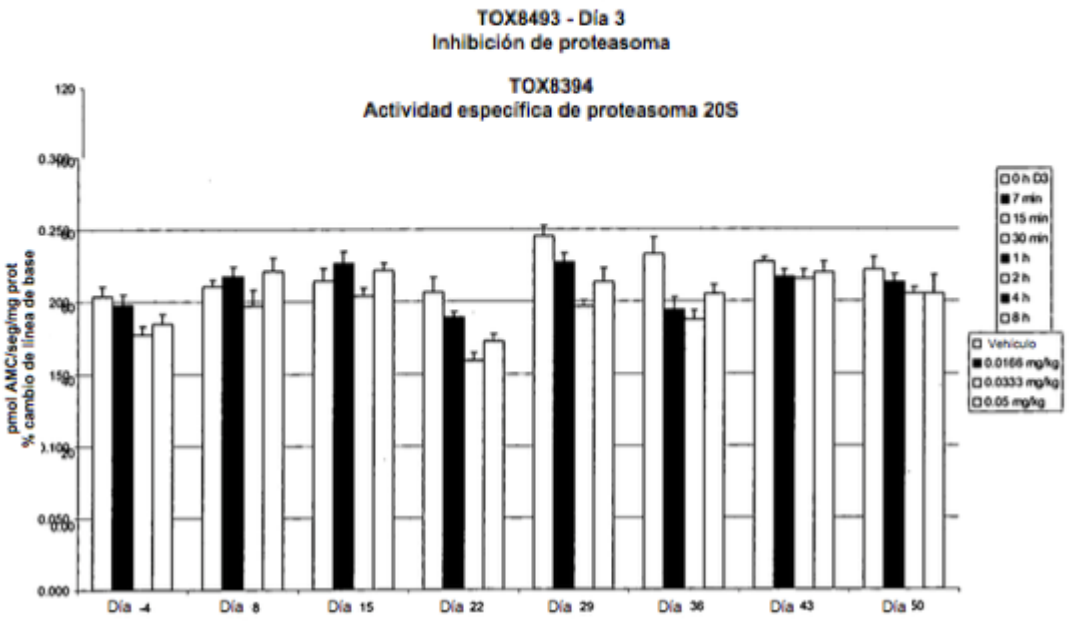
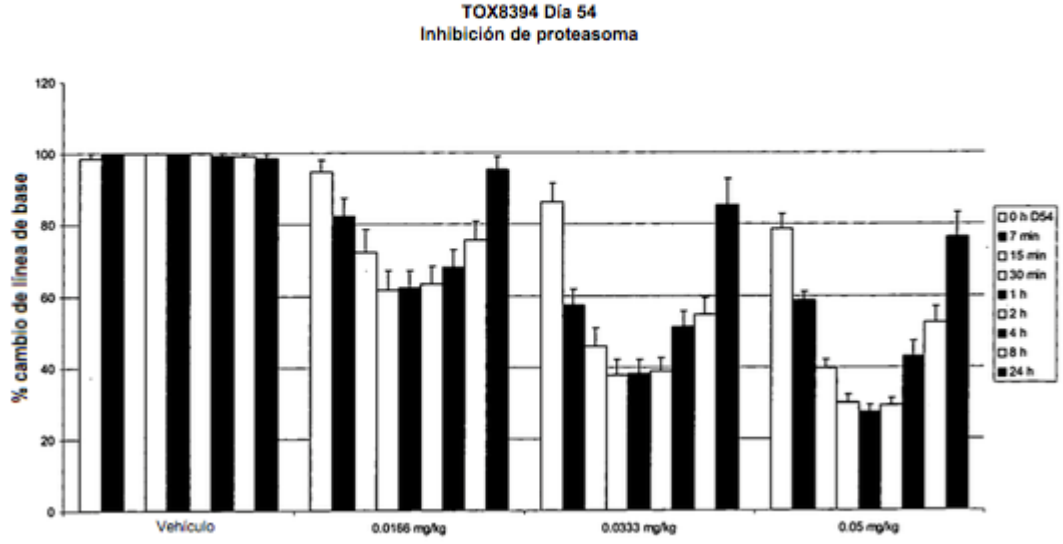

TOX8394
Actividad específica de proteasoma 20S
pmol AMC/seg/mg prot
0.300
0.250
0.200
0.150
0.100
0.050
0.000
Día -4
Día 8
Día 15
Día 22
Día 29
Día 36
Día 43
Día 50
Vehículo
0.0166 mg/kg
0.0333 mg/kg
0.05 mg/kg

Figura 4


TOX8493 - Día 3
Inhibición de proteasoma
TOX8394
Actividad específica de proteasoma 20S
pmol AMC/seg/mg prot
% cambio de línea de base
0.000
Día -4
Día 8
Día 15
Día 22
Día 29
Día 36
Día 43
Día 50
0 h D3
7 min
15 min
30 min
1 h
2 h
4 h
8 h
Vehículo
0.0166 mg/kg
0.0333 mg/kg
0.05 mg/kg


TOX8394 Día 54
Inhibición de proteasoma
% cambio de línea de base
120
100
80
60
40
20
0
Vehículo
0.0166 mg/kg
0.0333 mg/kg
0.05 mg/kg
0 h D54
7 min
15 min
30 min
1 h
2 h
4 h
8 h
24 h