

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 167**

51 Int. Cl.:

A01N 43/04 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2008 PCT/US2008/054168**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.08.2008 WO08101214**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2008 E 08730048 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2120568**

54 Título: **Relaciones farmacológicas fijas para el tratamiento de cánceres hematopoyéticos y trastornos proliferativos**

30 Prioridad:

16.02.2007 US 901772 P

17.08.2007 US 965196 P

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

17.01.2018

73 Titular/es:

**CELATOR PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
200 Princeton South Corporate Center, Suite 180
Ewing, NJ 08628, US**

72 Inventor/es:

**LOUIE, ARTHUR;
SWENSON, CHRISTINE;
MAYER, LAWRENCE y
JANOFF, ANDREW**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 650 167 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

Relaciones farmacológicas fijas para el tratamiento de cánceres hematopoyéticos y trastornos proliferativos

5 Solicitudes relacionadas

La solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de Estados Unidos con núm. de Serie 60/901,772 presentada el 16 de febrero de 2007, y la Solicitud de Estados Unidos con núm. de Serie 60/965,196 presentada el 17 de agosto de 2007.

10

Campo técnico

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una relación molar fija, no antagónica de citarabina y la antraciclina, daunorrubicina, encapsulada en liposomas para usarse en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda o la leucemia linfoblástica aguda.

15

Técnica anterior

Los estudios *in vitro* demuestran que la actividad antitumoral puede potenciarse cuando se usan fármacos citotóxicos en combinación. Esto ha llevado, a lo largo de los años, al uso de combinaciones de fármacos en la clínica de manera que las combinaciones de fármacos citotóxicos son ahora estándar en muchas formas de quimioterapia contra el cáncer. Los nuevos fármacos contra el cáncer típicamente se introducen en los pacientes primeramente como agentes únicos. Después de que se determina una dosis máxima tolerada para un agente, se agrega un segundo agente y la dosis de uno o ambos agentes se ajusta en función de la toxicidad. Por lo general, el agente más activo o eficaz se usa a dosis completa y la dosis del otro agente se reduce y se titula en dosis ascendentes hasta que la toxicidad limitante de la dosis define la dosis máxima tolerada para la combinación. Como resultado, el desarrollo de la mayoría de los regímenes de combinación se determina empíricamente sobre la base de la tolerabilidad. Sin embargo, *in vitro*, donde puede controlarse la relación molar de los fármacos usados en combinación, se ha demostrado que las combinaciones de fármacos que proporcionan sinergia en una relación pueden ser simplemente aditivas, o incluso antagónicas, en otras relaciones (Mayer, LD, y otros, *Mol. Cancer Ther.* (2006) 5:1854-1863). Cuando los fármacos libres individuales se administran en "cócteles" de quimioterapia, cada agente se maneja de manera diferente por el cuerpo, lo que produce una distribución y eliminación variable de cada fármaco, esto puede dar lugar a relaciones farmacológicas subóptimas o ineficaces durante la mayor parte del tiempo. La observación de que la actividad sinérgica *in vitro* de los fármacos antineoplásicos depende de relaciones farmacológicas específicas sugiere que la actividad *in vivo* y clínica de una combinación puede potenciarse manteniendo la relación sinérgica. De esta manera, el desarrollo de regímenes quimioterapéuticos combinados particulares puede basarse en la relación más eficaz en lugar de basarse empíricamente en la toxicidad.

20

25

30

35

40

45

Las quimioterapias de combinación que comprenden análogos de citidina y agentes antraciclina se han estudiado a profundidad para el tratamiento contra diversos cánceres o trastornos proliferativos hematológicos. Los cócteles de fármacos de análogos de citidina, citarabina y una antraciclina como la daunorrubicina demuestran cierta eficacia en pacientes con neoplasias malignas hematológicas. Ver, por ejemplo, Tallum, y otros, *Blood* (2005) 106:2243. Desde 1973, la citarabina combinada con una antraciclina es la terapia estándar de primera línea para la leucemia mielógena aguda (AML), contra la cual se comparan otros regímenes. En la actualidad, el estándar de cuidado para la AML es una combinación de citarabina y daunorrubicina que se administra en el régimen clásico "7 y 3" administrando la citarabina durante 7 días consecutivos y la daunorrubicina durante los primeros 3 días de esos 7 días consecutivos.

50

La citarabina (arabinósido de citosina, Ara-C o 1-β-D-arabinofuranosilcitosina) es un agente antineoplásico específico de fase del ciclo celular, que afecta predominantemente a las células durante la fase S de la división celular. Intracelularmente, la citarabina se convierte en citarabina-5'-trifosfato (ara-CTP), que es el metabolito activo. El mecanismo de acción no se conoce completamente, pero se piensa que ara-CTP actúa principalmente a través de la inhibición de la ADN polimerasa. La incorporación en el ADN y el ARN también puede contribuir a la citotoxicidad de la citarabina. La citarabina es citotóxica para una amplia variedad de células de mamíferos en proliferación en cultivo.

55

El clorhidrato de daunorrubicina es la sal de clorhidrato de un antibiótico citotóxico de antraciclina producido por una cepa de *Streptomyces coeruleorubidus*. La daunorrubicina tiene actividad antimetabólica y citotóxica a través de una serie de mecanismos de acción propuestos. La daunorrubicina forma complejos con el ADN al intercalarse entre pares de bases. Inhibe la actividad de la topoisomerasa II mediante la estabilización del complejo ADN-topoisomerasa II, evitando la parte de religación de la reacción de ligación-religación que cataliza la topoisomerasa II. Se producen rupturas en la hebra simple de ADN y en la doble hebra. La daunorrubicina también puede inhibir la actividad de la polimerasa, afectar la regulación de la expresión génica y producir daño al ADN por radicales libres. La daunorrubicina posee un efecto antitumoral contra un amplio espectro de tumores animales, ya sean injertados o espontáneos.

60

65

Mientras las combinaciones de estos dos fármacos que se administran como cócteles de fármacos proporcionan algún beneficio, existen varios inconvenientes que limitan su uso terapéutico. Por ejemplo, la administración de cócteles de

fármacos libres típicamente resulta en la eliminación rápida de uno o todos los fármacos antes de llegar al sitio de la enfermedad. Si los fármacos individuales en el cóctel son óptimamente efectivos solo dentro de una relación estrecha entre sí, una eliminación rápida de un fármaco pero no del otro puede reducir la eficacia global de la combinación a la vez que aumenta la toxicidad. Esto a veces puede conducir a un aumento de la toxicidad a medida que aumentan las dosificaciones de fármacos individuales para lograr un mayor efecto terapéutico. Los intentos de mejorar la actividad y reducir la toxicidad también pueden incluir tiempos de infusión más largos. Por ejemplo, la administración actual de citarabina que se produce ya sea en dosis altas (1 gramo/m²/día) en bolo lento durante 1 hora/día o en dosis más bajas, más típicas (100-200 mg/m²/día) mediante infusión continua durante los 7 días consecutivos. Tal administración por infusión larga resulta en una mayor complejidad, tiempo de hospitalización y gasto, así como también un mayor riesgo de complicaciones debidas a la infusión.

La adición de otros agentes como 6-tioguanina o etopósido y cambios en la dosis o el programa de dosificación se han estudiado para mejorar los resultados, pero a pesar de que se han logrado ganancias incrementales, el uso de una antraciclina y citarabina durante 30 años continúa como la base para el tratamiento de inducción estándar en AML. Por lo tanto, con el objetivo de mejorar sustancialmente la supervivencia global en la enfermedad junto con una menor toxicidad, existe la necesidad de terapias de inducción más eficaces y tolerables y/o terapias de consolidación.

Los regímenes de administración de fármacos para estos agentes, tales como los que se identifican aquí, que permiten la administración sostenida de relaciones farmacológicas no antagónicas son muy convenientes ya que permitirán reducir los tiempos de administración sin aumentar la toxicidad o disminuir la eficacia del tratamiento. Dichas mejoras en los regímenes también pueden permitir que se administren al paciente dosis más eficaces que las que serían posibles con otros regímenes que de otra manera están limitados por la toxicidad.

Johnstone S., y otros, *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* (2005) 46 describe una actividad antitumoral sinérgica observada para una formulación liposomal de relación fija 5:1 de citarabina:daunorrubicina (CPX-351) frente a modelos preclínicos P388 y L1210 de leucemia.

WO 2005/102359 describe la preparación de una formulación liposomal de una relación molar 1:5 de daunorrubicina:citarabina encapsulada en liposomas que comprenden diestearoil fosfatidil colina (DSPC), diestearoil fosfatidil glicerol (DSPG) y colesterol en una relación molar de DSPC:DSPG:colesterol de 7:2:1. Los ratones inyectados por vía intravenosa con una dosis de 5:12.5 mg/kg de daunorrubicina:citarabina los días 1, 4 y 7 después de las inoculaciones de células tumorales P388 y L1210 mostraron una actividad antitumoral mejorada en comparación con la daunorrubicina liposomal, la citarabina liposomal y el cóctel libre de fármaco que se administraron en su dosis máxima tolerada.

Resultados similares a los anteriores en modelos murinos de leucemia P388 también se describen en Mayer, L. D., y otros, *Mol. Cancer Ther.* (2006) 5:184-1863.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende citarabina y daunorrubicina en una relación molar fija, no antagónica de citarabina con respecto a daunorrubicina de aproximadamente 5:1 para su uso en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML) o leucemia linfoblástica aguda (ALL) en un paciente humano, en donde dicha relación molar no antagónica fija de citarabina con respecto a daunorrubicina está encapsulada en liposomas que comprenden diestearoil fosfatidil colina (DSPC), diastearoil fosfatidil glicerol (DSPG) y colesterol en una relación molar DSPC:DSPG:colesterol de 7:2:1; en donde una dosis de dicha composición se administra por vía intravenosa durante 3 horas o menos; en donde la dosis de dicha composición es 32-134 unidades por m², en donde 1 unidad es 1 mg de citarabina y 0.44 mg de daunorrubicina; y en donde dicha composición debe administrarse en un programa de dosificación los días 1, 3 y 5.

La relación de citarabina:daunorrubicina se mantiene en una relación no antagónica en el plasma durante al menos aproximadamente 4 horas. En otra modalidad, la relación molar fija, no antagónica se mantiene durante al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 16 horas, o al menos aproximadamente 24 horas. La encapsulación en vehículos de administración tales como los liposomas que se mencionan anteriormente permite que dos o más agentes se administren al sitio de la enfermedad de una manera coordinada, asegurando de esta manera que los agentes estarán presentes en el sitio de la enfermedad en una relación no antagónica. Este resultado se logrará ya sea que los agentes estén coencapsulados en vehículos de administración o estén encapsulados por separado en vehículos de administración administrados de manera que se mantengan relaciones no antagónicas en el sitio de la enfermedad. La farmacocinética (PK) de la composición se controla por los propios vehículos de administración de manera que se consigue una administración coordinada (siempre y cuando la PK de los sistemas de liberación sea comparable).

En una modalidad específica, la composición farmacéutica se administrará en aproximadamente 90 minutos. En otra modalidad, la composición farmacéutica se administrará de forma ambulatoria.

La toxicidad de los tratamientos de quimioterapia combinada citarabina/antraciclina en un sujeto puede reducirse administrando a dicho sujeto/paciente una composición farmacéutica que comprende vehículos de administración que tienen asociada de manera estable con los mismos una relación molar fija, no antagónica de citarabina y antraciclina, en la que la toxicidad resultante de la administración de dicha composición es menor que la toxicidad resultante de la administración de la misma cantidad de citarabina y antraciclina cuando no está presente en vehículos de administración. En algunos casos, la reducción en la toxicidad se mide como una reducción en toxicidades no hematopoyéticas tales como, por ejemplo, mucositis o alopecia. Una reducción en tales toxicidades puede a su vez conducir a una reducción en la hospitalización, cuidados de apoyo, morbilidad y/o una reducción en la mortalidad por inducción particularmente en pacientes mayores de 60 años y, más específicamente, en pacientes mayores de 75 años.

El cáncer que se va a tratar con la composición farmacéutica que se describe anteriormente es uno de los siguientes cánceres hematológicos avanzados: leucemia linfocítica aguda (ALL) o leucemia mieloide aguda (AML). A veces, el cáncer es un cáncer recurrente. El sujeto pudo someterse previamente a al menos un régimen antitumoral. El paciente pudo fallar o haberse vuelto refractario a uno o más regímenes antitumorales. En ocasiones, el régimen antitumoral previo es un régimen de múltiples agentes. En una modalidad, el régimen antitumoral previo consiste en citarabina con o sin una antraciclina.

En modalidades adicionales de la terapia posterior a la remisión, la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la invención debe administrarse después de menos de 18 meses de un mismo tratamiento previo con dicha composición o un tratamiento diferente. En una modalidad específica, la terapia posterior a la remisión se administra después de menos de 6 meses del mismo tratamiento o un tratamiento diferente.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra las concentraciones de fármaco en plasma y la relación molar fija sostenida de citarabina:daunorrubicina en el plasma después de la administración de citarabina y daunorrubicina encapsuladas en liposomas. A. Concentración media de citarabina y daunorrubicina en el plasma de pacientes después de la infusión del día 5 (en un ciclo de administración de CPX-351 de días 1, 3 y 5) de 24 unidades/m² de CPX-351 hasta 7 días (concentraciones determinadas mediante LC-MS/MS; Cada línea representa un solo paciente; N=3). [No está dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas]. B. Relación molar de citarabina y daunorrubicina en el plasma de pacientes después de la infusión del día 5 de 24 unidades/m² de CPX-351 hasta 24 horas (concentraciones determinadas por LC-MS/MS; Cada línea representa un solo paciente; N=3). [No está dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas]. C. Relación molar de citarabina y daunorrubicina en el plasma de pacientes después de la infusión del día 5 de 57 unidades/m² de CPX-351 hasta 48 horas (concentraciones determinadas por LC/MS/MS; Cada línea representa un solo paciente; N = 3).

Modos de realizar la invención

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos científicos en la presente descripción tienen el mismo significado que el que se conoce por el experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Si una definición establecida en esta sección es contraria o inconsistente de cualquier otra manera con una definición establecida en las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones a las que se hace referencia en la presente descripción, la definición establecida en esta sección prevalece sobre la definición que se establece más adelante en los otros documentos.

Como se usa en la presente, "un" o "una" significan "al menos uno" o "uno o más".

Para la citarabina y la antraciclina, daunorrubicina, la relación molar no antagónica *in vitro* fue de entre 25:1 y aproximadamente 1:1, donde se encontró que una relación molar de 5:1 era la óptima. El desarrollo de la inyección de liposoma CPX-351 (citarabina:daunorrubicina) se basó en 1) definir una relación no antagónica de los dos agentes activos, citarabina y daunorrubicina, mediante el uso de ensayos de detección basados en células y 2) diseñar un portador liposómico de fármacos para mantener esta relación después de la administración intravenosa. Esta relación no se basó en los regímenes derivados empíricamente usados en la actualidad para la citarabina y las antraciclina.

En la presente descripción se describen métodos para proporcionar relaciones molares fijas, no antagónicas de citarabina y una antraciclina para potenciar la actividad antitumoral a la vez que se proporcionan las ventajas de la administración rápida. En resumen, las relaciones no antagónicas de estos agentes quimioterapéuticos se determinaron *in vitro* mediante el uso de técnicas de detección basadas en células. Si estas mismas relaciones se administran por separado como cócteles de fármacos libres (por ejemplo, formulaciones farmacéuticas convencionales a base de agua sin administración de liposomas), la relación no se mantiene porque los fármacos se distribuyen y eliminan independientemente los unos de los otros, lo que resulta en una relación continuamente cambiante. Mediante el uso de fármacos encapsulados en liposomas, los métodos que se describen en la presente descripción permiten el mantenimiento de la relación no antagónica después de la administración durante periodos de tiempo prolongados. La formulación liposomal libera cada fármaco en la relación correcta controlando la farmacocinética individual de cada fármaco y de esta manera manteniendo la relación no antagónica.

Típicamente, la administración sostenida requiere administrar una mayor cantidad de un fármaco en un esfuerzo por mantener un nivel terapéuticamente eficaz del fármaco en el plasma y finalmente en el sitio del tumor o enfermedad. Dichas dosis altas se administran durante un largo período de tiempo, a menudo uno o más días, que requieren largas estadías en el hospital y/o dependencia en protocolos de infusión prolongados que aumentan el riesgo de complicaciones tales como infección o mal funcionamiento de la bomba. Otra desventaja es que la toxicidad resultante de las dosis más altas puede evitar que se logre un nivel plasmático óptimo.

CPX-351 es una formulación liposomal con una relación molar 5:1 fija de citarabina y daunorrubicina y ha demostrado una eficacia mejorada en cultivos celulares y en modelos in vivo. (Mayer, L. D. y otros, *Mol. Cancer Ther.* (2006) 5:1854-1863). Cualquier fuente adecuada de citarabina (también conocida como 4-amino-1-[(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]pirimidin-2-ona o 1 β -arabinofuranosilcitosina) y daunorrubicina (también conocida como (8S,10S)-8-acetil-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-amino-5-hidroxi-6-metil-oxan-2-yl]oxi-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-9,10-dihidro-7H-tetraceno-5,12-diona o daunomicina cerubidina) puede emplearse.

Los liposomas están diseñados para la administración sostenida a un tumor de los fármacos encapsulados en una relación no antagónica. En una modalidad, la citarabina y la daunorrubicina se asocian de manera estable con uno o más liposomas. El tamaño nominal de estos liposomas es de aproximadamente 100 nm y la esterilización se realiza por filtración a través de un filtro de 0.2 μ m. La membrana liposómica está compuesta de diesteoilfosfatidilcolina (DSPC), diesteoilfosfatidilglicerol (DSPG) y colesterol (CHOL) en una relación molar 7:2:1. En un caso, los liposomas se preparan mediante un método de liposoma derivado de agua en aceite y los liposomas extruidos se suspenden en sacarosa tamponada con fosfato a pH 7.4. En modalidades específicas, la relación de citarabina a lípido es de aproximadamente 1:1.5 a 1:2.6 y la relación daunorrubicina a lípido es de aproximadamente 1:7.7 a 1:12.5. Preferentemente la relación citarabina a lípido es aproximadamente 1:2 y la relación daunorrubicina a lípido es 1:10. Los liposomas se describen en Torchilin, y otros (eds.), *LIPOSOMES: A PRACTICAL APPROACH* (Oxford University Press 2da Ed. 2003); Gregoriadis, *LIPOSOME TECHNOLOGY* (Taylor & Francis 3ra Ed. 2006). Puede emplearse cualquier medio adecuado para encapsular la combinación de fármacos en los liposomas. En una modalidad específica, la citarabina y la daunorrubicina están encapsuladas en el liposoma de manera que la citarabina se encapsula pasivamente en liposomas preformados y la daunorrubicina se acumula activamente en el interior de los liposomas a altas eficiencias de atrapamiento mediante el uso de un procedimiento de carga basado en gluconato de cobre/trietanolamina. Véase, por ejemplo, Solicitud PCT Núm. WO 07/076117.

El cáncer abarca cualquier célula maligna con crecimiento anormal y no controlado. Tales células poseen varias propiedades características tales como proliferación no controlada, inmortalidad, potencial metastásico, crecimiento y velocidad de proliferación rápidos, y ciertas características morfológicas típicas. A menudo, las células cancerosas estarán en forma de un tumor, pero tales células también pueden existir solas dentro de un mamífero, o puede ser una célula cancerosa no tumorigénica, tal como una célula de leucemia. Una célula se identifica como cáncer de varias maneras, que incluyen, entre otras, la detección de un tumor o tumores (por ejemplo, por medios clínicos o radiológicos), que examinan las células dentro de un tumor o de otra muestra biológica (por ejemplo, de una biopsia de tejido), que miden marcadores sanguíneos indicativos de cáncer (por ejemplo, CA125, PAP, PSA, CEA y similares), y/o que detectan un genotipo indicativo de un cáncer (por ejemplo, TP53, ATM, y similares). El término "tumores hematopoyéticos" se refiere a tumores o cánceres de la sangre. Como se usa en la presente descripción, el término "tumores hematopoyéticos avanzados" se refiere a un tumor maligno que está en recurrencia o es refractario a uno o más regímenes antitumorales previos. Los tumores hematopoyéticos pueden ser una leucemia o un linfoma. En relación con la presente invención, tales tumores incluyen leucemia mielógena aguda (AML) y leucemia linfocítica aguda (ALL). Véase, por ejemplo, A summary of hematopoietic and lymphoid malignancies en Greer, y otros (eds.), *WINTROBE'S CLINICAL HEMATOLOGY* (Lippincott Williams & Wilkins 11va Ed. (2003)) en la Tabla 71.3 (Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de Neoplasmas Hematopoyéticos y Linfoides). Los tumores tratados mediante el uso de las composiciones farmacéuticas que subyacen a la presente invención incluyen aquellos en pacientes adultos y pediátricos. Las composiciones pueden emplearse en terapia de inducción y mantenimiento. Las composiciones que se describen también son útiles en trastornos hematológicos relacionados tales como mielofibrosis y amiloidosis debido a la enfermedad de la cadena ligera. Más particularmente, la AML puede incluir aquellas con anormalidades genéticas recurrentes (independientemente del % de blastocitos) como AML con t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO), AML con eosinófilos de médula ósea anormales e inv(16) (p13q22) o t(16;16)(p13;q22), (CBF β /MYH11), leucemia promielocítica aguda con o t(15;17) (q22; q12), (PML/RAR α) y variantes y AML con anormalidades 11q23 (MLL); AML con displasia de múltiples linajes (mínimo 20% de blastocitos) como luego de MDS o MDS/MPD, sin antecedente de MDS o MDS/MPD, pero con displasia en al menos el 50% de las células en 2 o más linajes mieloides; AML y MDS que son de tipo relacionadas con la terapia (mínimo 20% de blastocitos) como las relacionadas con agente alquilante/radiación y de tipo relacionadas con inhibidor de la topoisomerasa II (algunos pueden ser linfoides), así como también AML no clasificadas de cualquier otra manera.

Los métodos que se describen en la presente descripción proporcionan una administración sostenida de una relación molar fija, no antagónica de citarabina y daunorrubicina. Por ejemplo, la relación molar no antagónica para citarabina:daunorrubicina en el plasma se mantiene durante al menos aproximadamente 4 horas, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 16 horas, y a menudo al menos aproximadamente 24 horas después de una administración única de la combinación farmacológica. Además, la

concentración sostenida en el plasma de la combinación farmacológica encapsulada en liposomas es mayor que la concentración del fármaco en la combinación de fármaco en cóctel libre en el plasma.

5 Por "mantenido" o "mantener", se entiende que la relación fármaco:fármaco cambia en menos de 5 veces, preferentemente menos de 4 veces, menos de 3 veces, y con la máxima preferencia, en menos de 2 veces.

10 Los métodos que se describen también son terapéuticamente eficaces en el tratamiento de cáncer recurrente. Un "cáncer recurrente" se refiere a un cáncer que reaparece luego de una remisión previa completa o parcial en respuesta a un tratamiento previo. La recurrencia puede definirse de cualquier manera, incluida la reaparición o el recrecimiento de las células tumorales como se detecta mediante ensayos clínicos, radiológicos o bioquímicos, o mediante un nivel aumentado de un marcador de cáncer. Los tratamientos previos pueden incluir, entre otros, quimioterapia, terapias biológicas u hormonales, radioterapia y trasplante de médula ósea.

15 En algunas modalidades, los pacientes a tratar con los métodos que se describen en la presente descripción son aquellos que se han tratado previamente, progresan a continuación o son resistentes a otras terapias. Por ejemplo, los pacientes pueden tratarse con los métodos que se describen en la presente descripción después de recibir o hacerse resistentes a cualquier quimioterapia o terapia biológica. Por ejemplo, en algunos pacientes, pueden haber recibido previamente uno o más de los siguientes agentes: ciclofosfamida, prednisona, metilprednisolona, imatinib, ifosfamida, metotrexato, leucovorina, vincristina, citarabina, etopósido, dexametasona, doxorubicina, daunorrubicina, asparaginasa, 20 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, carboplatino, fludarabina, gemtuzumab, trióxido de arsénico, tretinoína, idarrubicina, mitoxantrona, alemtuzumab, clorambucilo, cladribina, rituximab, pentostatina, hidroxiurea, interferón alfa 2B, nelarabina y azacitidina.

25 En modalidades específicas, los pacientes a tratar con los métodos que se describen en la presente descripción son aquellos que se trataron con, avanzaron con, o son resistentes a otras terapias que se administraron menos de 18 meses antes, o más específicamente, menos de 12 meses antes, o incluso más específicamente, menos de 6 meses antes. Esto es cierto incluso si el paciente recayó dentro de este tiempo.

30 Los métodos que se describen en la presente descripción también pueden emplearse como una terapia de primera línea para los cánceres hematológicos avanzados descritos anteriormente que no se han tratado previamente. En modalidades específicas, la terapia de primera línea debe administrarse a pacientes de alto riesgo, más específicamente, pacientes de edad avanzada de alto riesgo.

35 Las respuestas a los métodos terapéuticos que se describen incluyen cualquier cambio clínicamente evidente y positivo en el estado patológico del trastorno o cáncer hematológico. Tales respuestas pueden incluir remisión completa o parcial, aumentos en la supervivencia general y aumentos en la supervivencia libre de progresión. Las respuestas de la enfermedad se evalúan por cualquier medio adecuado. Por ejemplo, para la AML y ALL, la remisión completa requiere la normalización de los neutrófilos en sangre periférica a $\geq 1000/dL$, plaquetas a más de 100,000/dL y médula ósea normocelular con menos del 5% de blastocitos sin bastones de Auer. Si los bastones de Auer están presentes en menos del 5% de los blastocitos, entonces la respuesta se considera parcial. Las respuestas se consideran parciales si hay una normalización en los recuentos de neutrófilos y plaquetas en la sangre periférica, pero persisten 6-25% de los blastocitos en la médula ósea. La duración de la respuesta global puede medirse desde el momento en que se cumplen por primera vez los criterios de remisión completa (CR) o remisión parcial (PR) (la que se registra primero) hasta la primera fecha en que se registra la enfermedad recurrente o progresiva. La duración de la respuesta puede medirse desde el momento en que se cumplen los criterios de medición para CR o PR hasta la primera fecha en que se registra objetivamente la enfermedad recurrente o progresiva.

45 La dosificación de las formulaciones liposomales dependerá de la opinión del médico que administra, según la edad, el peso y el estado del paciente. Aunque la opinión individual puede variar por parte del médico, sorprendentemente se descubrió que puede obtenerse una dosificación suficiente de la combinación de relación fija subyacente a la invención mediante el uso de tiempos sustancialmente más cortos en dosificaciones sustancialmente más bajas que las que se emplean actualmente en los protocolos estándares de atención que involucran citarabina y daunorrubicina. Como se indicó anteriormente, el régimen "7 y 3" tiene citarabina administrada 24 horas por día durante 7 días consecutivos y daunorrubicina, por vía intravenosa, durante los primeros 3 de esos 7 días consecutivos. Esto significa que el paciente debe estar conectado a una bomba de infusión continua para la administración de la citarabina en lugar de un goteo intravenoso. El uso de estas bombas aumenta el riesgo de una administración inadecuada de lo(s) fármaco(s) ya que se ha observado que las bombas, que están precargadas con el valor de los 7 días de citarabina, pueden funcionar mal y liberar el valor del fármaco de 7 días al mismo tiempo o, alternativamente, no liberar ningún fármaco. Los pacientes que usan una bomba también deben verificarse diariamente en el hospital para poder inspeccionar la bomba, lo que aumenta los costos del hospital así como también las molestias para el paciente. Se encontró que las composiciones que subyacen a la invención con una relación no antagónica fija de citarabina:daunorrubicina pueden administrarse en tiempos mucho más cortos, concretamente 3 horas o menos. El logro de tiempos de infusión de esta magnitud permite la administración de forma ambulatoria. También permite la administración por goteo IV en lugar de con una bomba de infusión. Estos parámetros reducen aún más el riesgo de que el paciente tenga una reacción de infusión.

65

Por lo tanto, la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención, que requiere tiempos de infusión por goteo intravenoso de 3 horas o menos, es ventajosa desde el punto de vista de la conveniencia y seguridad del paciente.

5 Las composiciones farmacéuticas que subyacen a la presente invención se preparan de acuerdo con técnicas estándares y pueden comprender agua, agua tamponada, solución salina al 0.9%, glicina al 0.3%, dextrosa al 5% y similares, incluyendo glicoproteínas para mejorar la estabilidad, como albúmina, lipoproteína, globulina, y similares. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales muy conocidas. Las soluciones acuosas resultantes pueden envasarse para su uso o filtrarse bajo condiciones asépticas y liofilizarse, la preparación liofilizada se combina con una solución acuosa estéril antes de la administración. Las composiciones pueden contener sustancias auxiliares aceptables farmacéuticamente según se requiera para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales como agentes amortiguadores y de ajuste del pH, agentes de ajuste de la toxicidad y similares, por ejemplo, acetato de sodio, lactato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, y similares. Adicionalmente, la suspensión del vehículo de administración puede incluir agentes protectores de lípidos que protegen los lípidos contra los radicales libres y los daños peroxidativos de los lípidos durante el almacenamiento. Los atenuadores lipofílicos de radicales libres, tales como alfa-tocoferol, palmitato de ascorbilo y quelantes específicos de hierro solubles en agua, tales como ferrioxamina, son adecuados.

20 La concentración de vehículos de administración en las formulaciones farmacéuticas puede variar ampliamente, tal como desde menos de aproximadamente 0.05%, habitualmente a o al menos aproximadamente 2-5% hasta tanto como 10 a 30% en peso y se seleccionará principalmente por los volúmenes de fluido, viscosidades y similares, de acuerdo con el modo de administración particular que se seleccione. Por ejemplo, la concentración puede aumentarse para disminuir la carga de fluido asociada con el tratamiento. Alternativamente, los vehículos de administración compuestos de lípidos irritantes pueden diluirse a bajas concentraciones para disminuir la inflamación en el sitio de administración. Para el diagnóstico, la cantidad de vehículos administrados dependerá de la marca particular usada, del estado de la enfermedad que se diagnostica y del criterio del médico.

30 Los resultados del tratamiento que subyace a la presente invención son típicamente más eficaces que los proporcionados por el protocolo de "estándar de atención". En el "protocolo estándar de atención", la citarabina se administra a un nivel de dosificación de 100-200 mg²/día mediante infusión continua durante 7 días, administrándose IV daunorrubicina a una dosis de 45-60 mg/m² durante los primeros 3 días de este régimen.

35 La seguridad del procedimiento puede ajustarse mediante la evaluación de los efectos secundarios, como la alopecia, la celulitis, el sitio de inyección o las reacciones de extravasación o la mucositis. La mucositis puede medirse por inflamación o ulceración oral o anal; por ulceración esofágica o esofagitis; náuseas, vómitos o diarrea; y por la anorexia. Los efectos secundarios se reducen al evitar una línea permanente durante largos períodos de tiempo.

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, la invención.

40 Ejemplo 1

Estudios *in vivo* con CPX-351 (no dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas)

45 La toxicología de la inyección de liposomas CPX-351 (citarabina:daunorrubicina) se ha estudiado en ratas y perros en dosis únicas y en dosis repetidas (cada dos días durante 3 dosis, repetidas después de 2 semanas).

50 Estudios de dosis única. En los estudios de dosis única (Tabla 1), el CPX-351 se administró por infusión intravenosa durante una hora y los animales se observaron durante 14 días. El "vehículo control" consistía en liposomas que contenían gluconato de cobre pero no fármacos. No hubo mortalidad relacionada con el fármaco en ratas que recibieron una dosis única de CPX-351. Los cambios relacionados con la dosis en diversos parámetros hematológicos y la hematopoyesis extramedular esplénica y hepática se observaron el día 15 en grupos de dosis media y alta tanto masculinos como femeninos en comparación con las ratas de control. Los niveles de efectos adversos no observados (NOAEL) para dosis única de CPX-351 en ratas fue 10 mg/kg de citarabina: 4.4 mg/kg de daunorrubicina. En perros a los que se les administró una dosis única de CPX-351, el mal estado condujo al sacrificio preterminal de animales tratados con dosis alta (6 mg/kg de citarabina: 2.64 mg/kg de daunorrubicina) y hembras tratadas con dosis media (3 mg/kg de citarabina: 1.32 mg/kg daunorrubicina) entre los días 8 y 10 después de la dosificación. Antes del sacrificio, estos perros mostraron una ingestión de alimentos severamente reducida y pérdida de peso, así como también una disminución severa de los recuentos de glóbulos blancos y plaquetas. Los hallazgos histopatológicos en perros sacrificados incluyeron hipocelularidad linfoide, atrofia del bazo y timo y necrosis/hemorragia en el tracto GI. No hubo signos clínicos relacionados con los fármacos en los animales que recibieron la dosis baja (1,5 mg/kg de citarabina: 0.66 mg/kg de daunorrubicina) o el vehículo control. No hubo cambios relacionados con el fármaco en la hematología, la química clínica, la coagulación, el análisis de orina o la evaluación macroscópica en animales que sobrevivieron hasta la terminación programada. En el varón tratado con la dosis media, hubo evidencia microscópica de hipocelularidad linfoide y atrofia del bazo. Las concentraciones de cobre en sangre total en el día 2 (~24 horas después del tratamiento) se elevaron de forma relacionada con la dosis en todos los animales que recibieron el CPX-351, pero volvieron a los niveles normales en los días 8-15.

Tabla 1 Resumen de estudios Toxicológicos de Dosis Única con CPX-351

Estudio#	Especies /raza (vía)	Régimen	Duración del Estudio	Evaluaciones	Grupo	Dosis de Citarabina (mg/kg)	Dosis de Daunorubicina (mg/kg) base libre	Muertes / Total		Comentarios
								M	F	
3004-3322	perro/sabueso (iv)	Infusión semanal de 60 minutos	5 semanas	Mortalidad, signos clínicos, peso corporal, consumo de alimento	Día 1	1	0.44	0/1		Estudio Piloto realizado en un solo perro. ↓ consumo de alimentos, ↓ actividad después de una dosis de 3 mg/kg. Sin signos clínicos después de una dosis de 4 mg/kg.
					Día 8	2	0.88			
					Día 15	3	1.32			
					Día 22	4	1.76			
1004-3331	rata/ SD (iv)	infusión única de 60 minutos	14 días	mortalidad, signos clínicos, peso corporal, hematología, química sérica (cobre), análisis de orina, patología macroscópica, micropatología selecta	1 salina	0	0	0/5	0/5	No hubo hallazgos relacionados con el artículo de prueba en los signos clínicos, el peso corporal, la coagulación, la química clínica o el análisis de orina. Ligero a moderado ↓ en WBC, glóbulos rojos y linfocitos en los grupos 4 y 5. ↑ hematopoyesis extramedular en bazo e hígado relacionado con el fármaco.
					2 CPX-351	5	2.2	0/5	0/5	
					3 CPX-351	10	4.4	0/5	0/5	
					4 CPX-351	15	6.6	0/5	0/5	
					5 CPX-351	20	8.8	0/5	0/5	
1004-3342	perro/sabueso (iv)	infusión única de 60 minutos	14 días	mortalidad, signos clínicos, peso corporal, hematología, química sérica (cobre), análisis de orina, patología macroscópica, micropatología selecta	1 salina	0	0	0/1	0/1	Los signos clínicos fueron ↓ del consumo de alimentos, náuseas, vómitos, diarrea, hipoactividad, deshidratación, encías pálidas, ↓ peso corporal en grupos 4-5. Los animales que terminaron temprano mostraron marcada hipocelularidad linfóide, atrofia del bazo, necrosis glandular, hemorragia en el tracto GI, ↓ WBC, ↓↓ de las plaquetas. No se encontraron hallazgos macroscópicos o microscópicos relacionados con el tratamiento en los grupos 2 y 3.
					2 vehículo	0	0	0/1	0/1	
					3 CPX-351	1.5	0.66	0/1	0/1	
					4 CPX-351	3.0	1.32	0/1	1/1**	
					5 CPX-351	6.0	2.64	1/1*	1/1**	

*Terminado debido a condición deteriorada en el Día 8

** Terminado debido a condición deteriorada en el Día 10

Estudios de dosis repetidas. En los estudios de dosis repetidas (dosis planeadas en los días 1, 3, 5 y 22, 24 y 26; [Tabla 2]), hubo mortalidad relacionada con las fármacos tanto en ratas como en perros. En ratas, la patología subyacente que conduce a la terminación temprana o muerte en los grupos 3 (10 mg/kg de citarabina: 4.4 mg/kg de daunorrubicina) y 4 (15 mg/kg de citarabina: 6.6 mg/kg de daunorrubicina) fue la hipocelularidad hematopoyética marcada o severa de la médula ósea y la hipocelularidad/atrofia linfoide del bazo y el timo. También hubo necrosis del epitelio glandular y criptal de la mucosa del intestino grueso y delgado en animales que murieron o fueron sacrificados de manera temprana. Cuando se comparó con los valores medios de control obtenidos el día 34 (7 días después de la última dosis), se observó una reducción moderada relacionada con el fármaco en los recuentos de leucocitos en ratas del grupo 2 (5 mg/kg de citarabina: 2.2 mg/kg de daunorrubicina). Los animales en el grupo de dosis alta (grupo 4) que se asignaron al grupo de recuperación se encontraron muertos o fueron sacrificados de manera temprana (entre los días 10 y 16), por lo tanto, la reversibilidad de los efectos citotóxicos de CPX-351 no pudo demostrarse en este estudio.

Después del primer ciclo de dosificación, todos los perros en el grupo con dosis altas de CPX-351 (grupo 5; 3 mg/kg de citarabina: 1.32 mg/kg de daunorrubicina) se encontraron muertos (2 machos) o fueron sacrificados debido a su mal estado entre los días 7 y 10. Dos perros en el grupo de dosis media (grupo 4, un macho y una hembra) fueron sacrificados en mal estado el día 12. La causa probable de muerte en los perros que se encontraron muertos y la aflicción subyacente principal de aquellos que se sometieron a sacrificio no programado, se consideró como hipocelularidad severa de la médula ósea y/o necrosis criptal/glándula entérica (duodeno, yeyuno, íleon, ciego, colon y recto) moderada a severa y atrofia linfoide del tejido linfoide asociado al intestino.

Las disminuciones en glóbulos blancos sanguíneos periféricos fueron evidentes en animales del grupo 3 (1 mg/kg citarabina: 0.44 mg/kg daunorrubicina) y grupo 6 (citarabina libre 2 mg/kg y daunorrubicina libre 0.88 mg/kg) en el día 33 (6 días después de su última dosis de CPX-351 o los fármacos libres). Estas reducciones de glóbulos blancos fueron el resultado de marcadas disminuciones en los recuentos absolutos y relativos de neutrófilos, monocitos y eosinófilos. Además, se observaron disminuciones de leves a moderadas en los recuentos de hemoglobina, hematocrito y plaquetas en los grupos 3 y 6. Los animales del grupo 4, que recibieron solo un ciclo de tratamiento farmacológico, mostraron valores medios de hematología similares a los del control el día 33 (con la excepción de RDW y HDW). Después del período de recuperación de 22 días (día 56), los valores hematológicos para los animales del Grupo 4 fueron comparables a los de los animales control, incluidos RDW y HDW, lo que sugiere que los efectos hematológicos de CPX-351 son reversibles.

Después del período de recuperación, no se observaron cambios histopatológicos relacionados con el fármaco en los perros del grupo sobreviviente 4 (con la excepción de 1 animal con necrosis linfoide esplénica moderada) lo que sugiere que los hallazgos asociados con la administración de CPX-351 son parcialmente o completamente reversibles. No se observaron cambios histopatológicos relacionados con el fármaco en los tejidos del grupo control (grupo 1), vehículo (grupo 2) de dosis baja CPX-351 (grupo 3) y animales comparativos tratados con fármaco libre (grupo 6).

Las concentraciones de cobre en sangre completa en animales que terminaron temprano (días 7-9, grupo 5) fueron ligeramente elevadas. Para el día 33, los niveles de cobre en los perros tratados que sobrevivieron tenían niveles normales nuevamente, lo que sugiere que el cobre se elimina de la sangre de los perros que reciben CPX-351.

Tabla 2 Resumen de Estudios Toxicológicos de Dosis Repetidas con CPX-351

Estudio #	Especies /raza (vía)	Régimen	Duración del Estudio	Evaluaciones	Grupo	Dosis de Citarabina (mg/kg)	Dosis de Daunorubicina (mg/kg) base libre	Muertes / Total		comentarios
								M	F	
1005-0361	rata/ SD (iv)	infusión de 60 minutos días 1,3,5 y 22,24,26	29-57 días	mortalidad, signos clínicos, peso corporal, consumo de alimentos, oftalmoscopia, hematología, química sérica (cobre), análisis de orina, patología macroscópica, grupos de micropatología 1,4; Toxicocinética	1 salina	0	0	1/15	0/15	Las muertes no programadas en el grupo 2 no se consideraron relacionadas con los fármacos. Los animales que sobreviven en los grupos 2 y 3 mostraron reducciones marcadas en los parámetros de WBC y RBC.
					2 CPX-351	5	2.2	1/10	3/10	
					3 CPX-351	10	4.4	8/10	7/10	
					4 CPX-351	15	6.6	15/15	15/15	
1005-0372	perro/sabueso (iv)	infusión de 60 minutos días 1,3,5 y 22,24,26	29-57 días	mortalidad, observaciones clínicas, peso corporal, consumo de alimentos, oftalmoscopia, electrocardiograma, hematología, química sérica (cobre), análisis de orina, patología macroscópica, micropatología completa; Toxicocinética	1 salina	0	0	0/5	0/5	Los perros que finalizaron prematuramente mostraron signos gastrointestinales, hemorragia interna e hipocelularidad grave de la médula ósea. Los perros que sobrevivieron en el grupo 4 recibieron un ciclo de tratamiento solamente y no mostraron efectos adversos relacionados con el fármaco el día 34. Disminución de leucocitos en los grupos 3 y 6 el día 33.
					2 vehículo	0	0	0/3	0/3	
					3 CPX-351	1	0.44	0/3	0/3	
					4 CPX-351	2	0.88	1/3*	1/3*	
					5 CPX-351	3	1.32	5/5*	5/5*	
					6 Libre**	2	0.88	0/3	0/3	

* Animales encontrados muertos o terminados moribundos en los Días 7-12.

** Los animales que recibieron los fármacos "libres" recibieron citarabina comercial por infusión intravenosa durante una hora seguida de una inyección IV lenta de daunorubicina comercial.

Ejemplo 2

Ensayo clínico de Fase I

5 Información física, química y farmacéutica. CPX-351 es una formulación liposomal de una combinación fija de los fármacos antineoplásicos citarabina y daunorrubicina. Los dos fármacos están presentes dentro del liposoma en una relación molar de 5:1 que muestra actividad no antagonista en estudios preclínicos. La membrana del liposoma está compuesta de diestearioilfosfatidilcolina, diestearioilfosfatidilglicerol y colesterol en una relación molar de 7:2:1. Estos liposomas tienen un diámetro nominal de aproximadamente 100 nm y se suspenden en tampón sacarosa-fosfato a pH 7.4. La esterilización se logra por filtración a través de un filtro de 0.22 µm.

10 CPX-351 se proporciona como una suspensión opaca, estéril, libre de pirógenos, púrpura de 5 ml en viales de vidrio de 10 ml de un solo uso y también puede proporcionarse como suspensiones de 20 o 25 ml en viales de vidrio de 50 ml. CPX-351 se almacena congelado (-20°C) y se descongela a temperatura ambiente durante 60 minutos antes de la dilución y administración. CPX-351 también puede liofilizarse para almacenamiento y resuspenderse antes de la administración. La dispersión se diluye en solución salina normal o dextrosa para inyección antes de la administración intravenosa al paciente.

15 Cada vial de 10 ml de un solo uso de inyección de liposoma CPX-351 (citarabina:daunorrubicina) proporcionó 25 mg de citarabina y 11 mg de daunorrubicina. Cada mililitro de la formulación descongelada se enumera en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3 Componentes de la inyección liposomal CPX-351

Componente	PM	Cantidad por mL	Cantidad por unidad
Citarabina, USP	243	5.0 mg	1.0 mg
Daunorrubicina USP (reportado como la base libre)	528	2.2 mg	0.44 mg
Distearoilfosfatidilcolina	790	22.7 mg	4.5 mg
Distearoilfosfatidilglicerol	801	6.6 mg	1.3 mg
Colesterol, NF	387	1.6 mg	0.3 mg
Gluconato de cobre, USP	454	4.6 mg	0.9 mg
Trietanolamina, NF	149	0.36 mg	0.07 mg
Sacarosa, NF	342	125.5 mg	25.1 mg
Fosfato de sodio, monobásico, USP	120	0.5 mg	0.1 mg
Fosfato de sodio dibásico, USP	142	4.3 mg	0.9 mg
Agua para inyección USP, q.s.		1.0 ml	0.2 ml

25 Estudios Clínicos: Dosis Inicial. Para los agentes antineoplásicos citotóxicos, la dosis inicial habitual para el primer ensayo en humanos se calcula sobre la base del área superficial del cuerpo (mg/m^2) y generalmente se administra como 1/10 de LD10 en roedores (si esta dosis no es severamente tóxica en no roedores) o 1/3 de la "Dosis Tóxica Baja" (la dosis más baja que produce alteraciones patológicas inducidas por fármacos en parámetros hematológicos, químicos, clínicos o morfológicos) en las especies más sensibles si el doble de esta dosis no es letal y no causa toxicidad grave e irreversible. La DL10 (basada en la dosis de citarabina) en roedores fue de aproximadamente 10 mg/kg ($60 \text{ mg}/\text{m}^2$), por lo tanto 1/10 es igual a 6 mg/m^2 . La TDL en perros fue de 1 mg/kg ($20 \text{ mg}/\text{m}^2$) pero el doble de esta dosis ($40 \text{ mg}/\text{m}^2$) fue letal. Por lo tanto, 1/3 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ es igual a 6.7 mg/m^2 , pero use la mitad de esto por seguridad (1/6 de la dosis no letal más alta), por lo tanto, la dosis inicial basada en este cálculo es de 3 mg/m^2 . Esto es citarabina 3 mg/m^2 y daunorrubicina 1.32 mg/m^2 en la formulación CPX-351.

30 Programa. Los regímenes estándares de inducción de remisión para la AML generalmente consisten en un antibiótico antraciclina durante tres días y citarabina durante 5 a 7 días. Se usa un régimen de días 1, 3 y 5, que está cerca de los regímenes estándares. CPX-351 se administró los días 1, 3 y 5 de cada curso de inducción. Se permitió un segundo curso de inducción si había evidencia de efecto antileucémico y leucemia persistente en una médula ósea de 14 días.

35 Tiempos de infusión. Las reacciones agudas asociadas a la infusión (por ejemplo, rubor, dificultad para respirar, dolor de cabeza, escalofríos, dolor de espalda, opresión en el pecho y/o hipotensión) se han observado en ensayos clínicos amplios de pacientes que reciben agentes quimioterapéuticos liposomales. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se resuelven entre varias horas y un día una vez que finaliza la infusión. En algunos pacientes, la reacción

se resuelve al disminuir la velocidad de infusión. La siguiente tabla (Tabla 4) compara la cantidad de lípidos en varios productos de liposomas y en CPX-351. Se eligió un tiempo de infusión de 90 minutos basado en esta información.

Tabla 4 Cantidad de lípido en productos liposomales

Agente	Dosis habitual de fármacos (mg/kg)	Dosis de lípidos (mg/kg)	Tiempo de infusión (horas)	Velocidad de infusión de lípidos (mg/kg/hora)
DaunoXome (40 mg/m ²)	1.03	19.23	1	19.23
Doxil (50 mg/m ²)	1.28	10.26	1	10.26
Myocet (60mg/m ²)	1.54	5.71	1	5.71
CPX-351 (136units/m ²)	1.54	21.67	1.5	14.43

Suposiciones:

Doxil, se recomienda comenzar con una velocidad de infusión de 1 mg/minuto y luego, si se tolera, la velocidad se incrementa para realizar la infusión por más de una hora.

Los cálculos se basan en un paciente con BSA de 70 kg, 1.8 m².

La dosis de CPX-351 asumida anteriormente sería una dosis por m² (136.4 mg de Citarabina: 60 mg de Daunorrubicina).

Niveles de dosis y escalamiento. Existe una experiencia de más de 30 años con los agentes activos de CPX-351, citarabina y daunorrubicina, y las toxicidades son bien reconocidas. También existe una experiencia significativa con la encapsulación liposómica de fármacos citotóxicos (por ejemplo, Doxil®, DaunoXome®, Myocet®) y, en general, las dosis del agente activo, cuando se encapsula, no son significativamente diferentes en toxicidad a las del fármaco libre. Debido a esta experiencia y ya que no es conveniente la exposición de pacientes con enfermedad de progresión rápida a dosis subóptimas de agentes terapéuticos en ensayos de fase 1, antes del inicio del ensayo, propusimos un programa de escalamiento acelerado con una duplicación de la dosis (fase temprana) e incrementos del 50% de la dosis (fase tardía) hasta que se observó toxicidad o un efecto farmacodinámico, y los escalamientos de la dosis subsecuentes se realizaron en incrementos del 33% (ver Tabla 5A).

Tabla 5A: Escalamiento de dosis de CPX-351 propuesto

Nivel	CPX-351 unidades/m ²	Daunorrubicina mg/m ²	Citarabina mg/m ²	Fase
1	3	1.32	3	Temprana Escalamiento con duplicación de la dosis
2	6	2.64	6	
3	12	5.28	12	
4	24	10.6	24	
5	48	21.1	48	
6	72	31.7	72	Tardía Escalamiento con incrementos del 50%
7	108	47.5	108	
8	162	71.3	162	
9	243	107.0	243	

El escalamiento de la dosis en pacientes que reciben la inyección liposomal CPX-351 se realizará en dos fases. La fase temprana comenzaría en 3 unidades/m² (1 unidad = 1 mg de citarabina y 0.44 mg de daunorrubicina) con cohortes de un único paciente y escalamiento con dosis duplicadas hasta la dosis Nivel 5 (48 u/m²), o hasta que se presentó evidencia de actividad antileucémica o un efecto farmacodinámico (PD) definido como:

- Reducción de la celularidad de la médula ósea (>50% de reducción, con reducción de blastocitos) y/o
- Evento no hematológico emergente del tratamiento que se relaciona posiblemente, probablemente o definitivamente con CPX-351 (≥grado 2 <DLT).

Cuando se encuentra un efecto PD; un segundo paciente ingresa en la cohorte. Si ese paciente también experimenta un efecto PD, entonces los escalamientos de dosis continúan en incrementos del 33% con tres pacientes por cohorte. Si el

segundo paciente no tiene un efecto PD, entonces el escalamiento continúa con un paciente por cohorte y duplicaciones de dosis en la fase temprana e incrementos del 50% en la fase tardía. La fase tardía del escalamiento comienza en el nivel de dosis 6 (72u/m²) con 50% de escalamiento de dosis y un único paciente por cohorte hasta que se observa un efecto de PD como se describió anteriormente. Si durante el escalamiento de fase temprana o tardía se observa una DLT en el primer sujeto, se ingresan hasta 5 pacientes adicionales (que no excedan los 6 pacientes) y la intensificación de la dosis se detendrá si un segundo paciente experimenta una DLT (ver más abajo). Si ningún otro paciente experimenta una DLT, el escalamiento de la dosis continúa en incrementos del 33%. Si ≥ 2 pacientes tratados en un nivel de dosis determinado experimentan DLT, entonces se considera que se ha excedido la MTD y se inscriben otros tres pacientes en el siguiente nivel de dosis más bajo. El escalamiento de la dosis a un nivel de dosis subsecuente no tendrá lugar hasta que el último paciente en el nivel anterior se haya evaluado durante al menos 14 días después de la última dosis de cada curso de inducción; y si no hay evidencia de posible DLT hematológica.

Hasta la fecha, los escalamientos de dosis se mantienen en 33% y no han aumentado a incrementos de 50% como se describe en la Tabla 5B a continuación.

Tabla 5B: Escalamiento de Dosis actual deCPX-351

Nivel	CPX-351 unidades/m2	Daunorrubicina mg/m2	Citarabina mg/m2	Fase
1	3	1.32	3	Temprana Escalamiento con duplicación de la dosis
2	6	2.64	6	
3	12	5.28	12	
4	24*	10.6	24	
5	32	14.1	32	
6	43	18.9	43	Tardía Escalamiento con incrementos del 33%
7	57	25.1	57	
8	76	33.4	76	
9	101	44.4	101	
10	134	59.0	134	

* Se observó efecto PD en dos pacientes en el nivel de dosis de 24 unidades/m2, las cohortes subsecuentes ingresaron a 3 pacientes por cohorte y los escalamientos de dosis se redujeron al 33%.

Repetición de la inducción Los pacientes pueden recibir un segundo ciclo de inducción a la misma dosis que la primera inducción si la biopsia/aspiración de médula ósea en o alrededor del día 14 del estudio indica la persistencia de la leucemia. No se permite el escalamiento de dosis intrapaciente. Si la biopsia/aspiración de médula ósea indica una celularidad <20% y <5% de blastocitos, debe repetirse una biopsia/aspiración de médula ósea 5-7 días después si la leucemia persistente es incierta y todavía se considera posible la aplasia. Los pacientes con aplasia (<20% de celularidad y <5% de blastocitos) se observan para la recuperación hematopoyética y para la toxicidad hasta aproximadamente el día 42 del estudio o hasta el inicio de la terapia de consolidación. Los pacientes con leucemia residual pueden recibir una segunda inducción siempre que haya evidencia de un efecto antileucémico sustancial después de la primera inducción. Si se administra una segunda inducción, se sigue al paciente hasta aproximadamente 42 días después del inicio del segundo ciclo de inducción.

Criterios de evaluación de la enfermedad. Para la AML y ALL, la remisión completa requiere la normalización de los neutrófilos en sangre periférica a ≥ 1000/dL, las plaquetas a más de 100,000/dL y la médula ósea normocelular con menos del 5% de blastocitos sin bastones de Auer. Si los bastones de Auer están presentes en menos del 5% de los blastocitos, entonces la respuesta se considera parcial. Las respuestas se consideran parciales si hay una normalización en los recuentos de neutrófilos y plaquetas en la sangre periférica, pero persisten 6-25% de los blastocitos en la médula ósea.

Duración de la respuesta. La duración de la respuesta se mide desde el momento en que se cumplen los criterios de medición para CR o PR hasta la primera fecha en que se registra objetivamente la enfermedad recurrente o progresiva.

Resultados. Este estudio es un ensayo de escalamiento de dosis de fase 1, abierto, no aleatorio, de cohorte. La duración de la inscripción al estudio hasta la fecha tomó aproximadamente 18 meses. 33 sujetos (22 hombres:11 mujeres), edad mediana 62 y (24-81), todos con terapia previa, inscritos en 10 cohortes. La demografía y la disposición de los primeros 10 cohortes se resumen en la Tabla 6 a continuación:

ES 2 650 167 T3

Tabla 6 Datos demográficos y disposición del ensayo clínico de fase I para CPX-351

		Número de Cohorte									
dosis (U/m ²)		1-3	4	5	6	7	8	9	10	Total	
5		3-12	24	32	43	57	76	101	134		
		n=4	n=4	n=4	n=4	n=3	n=3	n=5	n=6	33	
	Género	Masculino	3	3	4	0	2	3	3	4	22
10		Femenino	1	1		4	1		2	2	11
	Edad (años)	Mediana	52.5	60.5	64	70	61	60	57	65	62
		Mín-Máx	25-78	50-76	55-73	44-77	24-66	46-72	49-77	34-81	24-81
15		≥60-75	1	1	3	2	2	2	1	4	16
		>75	1	1		1			1	1	5
	Raza	Caucásica	3	3	3	4	1	2	4	6	26
20		Negra	1					1			2
		Asiática			1		2		1		4
		Otro		1							1
25	ECOG	0	3			1	1	1	5	4	11
		1		4	2	2	2	2		2	12
		2	1		2	1					4
30	Tipo de Leucemia en el Diagnóstico										
		AML	1	4	4	2	3	3	5	6	28
		AML Secundaria				1					1
35		MDS → AML	1								1
		ALL	2			1					3
40	Respuesta a la última terapia										
		Ninguna	4	2	3	2	3	1	4	4	23
		CR		2	1	2		2	1	2	10
		UNK									
45	En estudio									2	2
	Razón de la salida del estudio										
		Eventos adversos		1		1			2	1	5
50		Leucemia persistente	4	4	4	2	2	4	2	3	25
		Trasplante de médula ósea							1		1
55	Estado actual										
	Vivo										
		Leucemia persistente			2		1	1	2	3	9
		Remisión completa				1				1	2
		Desconocido								1	1
60	Fallecido										
		2' a la leucemia	3	4	2	3	2	1	3		18
		Relacionado con fármaco en estudio								1	1
65		Desconocido	1					1			2

Como es típico en los ensayos clínicos de fase I, los pacientes en esta población de fase I eran pacientes muy pretratados que no tenían opciones de tratamiento alternativas. Los resultados para estos pacientes con leucemia en las dosis en que comenzamos a lograr respuestas terapéuticas se resumen a continuación en la Tabla 7. En la Tabla 7, se usan las siguientes abreviaturas: "CR" representa "remisión completa"; "PR" representa "remisión parcial"; "CRp" representa "remisión completa con recuperación incompleta de plaquetas" (es decir, una falla para lograr la recuperación de plaquetas mayor o igual a 100.000/ μ L para el Día 42 del Estudio); "BMT" representa "trasplante de médula ósea"; "PD" representa el efecto farmacodinámico (PD) que se define como:

- Reducción de la celularidad de la médula ósea (>50% de reducción, con reducción de blastocitos) y/o
- Evento no hematológico emergente del tratamiento posiblemente, probablemente o definitivamente relacionado con CPX-351 (\geq grade 2 <DLT).

Como se demostró por los resultados, se observaron respuestas terapéuticas con tan solo 32 unidades/ m^2 de CPX-351 administradas y se continuó observando sorprendentemente en casi todos los niveles de dosis hasta e incluyendo 134 unidades/ m^2 .

Tabla 7 Resultados del ensayo clínico de fase I para CPX-351

Paciente	Dosis	Terapias previas		Inducciones CPX-351	Mejor respuesta
		Fármaco	Resultado		
02-003	32	Citarabina/daunorrubicina	Sin respuesta	2	PR
63 años de edad M		Citarabina/daunorrubicina	CR 4-meses		
AML-M5		HiDAC			
		5-azacitidina			
		Cladribina	Sin respuesta		
03-006	32	Citarabina/daunorrubicina	CR 2 meses	2	CRp
55 años de edad M		Citarabina/daunorrubicina	CR 9 meses.		
AML		HiDAC	CR 10 meses		
02-004	32	Decitabina	Sin respuesta	1	Sin respuesta
AML-M4		SNS-595	Sin respuesta		
		Triciribina	Sin respuesta		
03-007	43	Zarnestra/etopósido	CR- UNK meses	1	Sin respuesta
77 años de edad F		Citarabina/daunorrubicina	Sin respuesta		
AML		KW2449	Sin respuesta		
03-008	43	Zarnestra	Sin respuesta	1	CR
74 años de edad F		Arsénico/Ara-C	CR 7-meses		
AML		Lintuzumab	Sin respuesta		
01-002	43	Ciclofosfamida/daunorrubicina/	CR-8 meses	1	CR
44 años de edad F		Dexametasona/vincristina/L-aspar.			
ALL		Gleevec/metotrexato			
		HSCT			

ES 2 650 167 T3

5	02-005	43	Citarabina/daunorrubicina/etopósido	CR- 4 meses	1	Sin respuesta
	66 años de edad F		Cladribina/citarabina			
	2° AML					
10	01-003	57	Citarabina/daunorrubicina	Sin respuesta	1	Sin respuesta
	61 años de edad M		Citarabina/daunorrubicina (re-inducida)	CR- 7 meses		
	AML		HiDAC			
15			Idarubicina/Citarabina/EL625	Sin respuesta		
20	03-009	57	Citarabina/daunorrubicina	Sin respuesta	2	Sin respuesta
	24 años de edad F		HiDAC	Sin respuesta		
	AML		MEC	Sin respuesta		
25			Clofarabina/citarabina	Sin respuesta		
30	03-010	57	Arsénico/Ara-C	Sin respuesta	2	Sin respuesta
	66 años de edad M		Citarabina/daunorrubicina 7 + 3, 5 + 2	CR- 4 meses		
	AML		Zarnestra	Sin respuesta		
35	03-011	76	Citarabina/daunorrubicina	CR- 4 meses	1	CR
	60 años de edad M		Citarabina/daunorrubicina			
	AML		Citarabina/daunorrubicina			
40	02-006	76	Citarabina/daunorrubicina	CR- 3 meses	1	Sin respuesta
	46 años de edad M		HiDAC			
	AML		Citarabina/etopósido			
45	03-012	76	Citarabina/daunorrubicina	Sin respuesta	1	Sin respuesta
	72 años de edad M					
	AML					
50	02-007	101	Daunorrubicina/citarabina	CR- 7 meses	1	Aplasia-murió
	68 años de edad M		HiDAC			
	AML		Etiqueta+Idarubicina	Sin respuesta		
			Mylotarg	Sin respuesta		
			Mitoxantrona/citarabina	Sin respuesta		
55			Triciribina	Sin respuesta		
60	03-013	101	Zarnestra/etopósido	CR-14 meses	1	Aplasia-murió
	77 años de edad F					
	AML					

ES 2 650 167 T3

5	02-008	101	Daunorrubicina/citarabina	Sin respuesta	1	Programado para BMT
	49 años de edad M		Clofarabina/citarabina	Sin respuesta		
	AML					
10	03-014	101	Citarabina/idarrubicina	Sin respuesta	2	Sin respuesta
	55 años de edad F		MEC	Sin respuesta		
	AML		Mylotarg	Sin respuesta		
			Etiqueta + idarubicina	Sin respuesta		
15			Vidaza/HiDAC	Sin respuesta		
20	02-009	101	Daunorrubicina/citarabina	Sin respuesta	2	PR
	57 años de edad M		HiDAC	Sin respuesta		
	AML					
25	03-015	134	Idarubicina/citarabina	CR-4 años. 8 meses	1	CR
	67 años de edad F		HDAC			
	AML					
30	02-010	134	Daunorrubicina/citarabina	Sin respuesta	1	PD
	34 años de edad M		Cladribina/Citarabina	Sin respuesta		
	AML					
35	01-004	134	Arsénico/Ara-C	Sin respuesta	1	Aplasia-murió
	81 años de edad F		Arsénico/Ara-C	CR-8 meses		
	AML		Ara-C			
40	01-005	134	Daunorrubicina/Citarabina/Etoposid H SCT	CR-11 meses	1	PD
	59 años de edad M		Idarrubicina/Fludarabina	Sin respuesta		
	AML		Mylotarg/Dacogen	Sin respuesta		
50	03-016	134	Arsénico/Ara-C	Sin respuesta	2	PD
	68 años de edad M		Daunorrubicina/Ara-C 7+3, 5+2	Sin respuesta		
	AML		Ara-C	Sin respuesta		
55	02-011	134	Revlimid	Sin respuesta	1	Desconocido
	32 años de edad M		Daunorrubicina/Ara-C 7+3, 5+2	Sin respuesta		
	AML					

60 Ejemplo 3

Ensayo clínico de Fase I - Estudios de Casos para CPX-351

A continuación hay 5 estudios de casos de pacientes tratados en el ensayo clínico de fase I CPX-351 en curso.

65

5 Estudio de caso 1: el paciente con AML responde a CPX-351 a pesar de que no respondió al tratamiento previo convencional con citarabina/daunorrubicina 7/3): Paciente 02-011, un varón de 62 años diagnosticado de AML en 2007 recibió inicialmente tratamiento con Revlimid de septiembre a noviembre de 2007 y no mostró respuesta. En diciembre de 2007, se le administró el tratamiento convencional estándar 7+3 citarabina/daunorrubicina, pero nuevamente no respondió. El análisis de su médula ósea 14 días después de comenzar el tratamiento convencional con 7+3 citarabina/daunorrubicina mostró 5% de celularidad y 24% de blastocitos. El paciente se inscribió inmediatamente en el ensayo clínico de CPX-351 Fase I y recibió 134 unidades/m² de CPX-351 en un días 1, 3 y 5 comenzando el programa el 2 de enero de 2008. El análisis de su médula ósea 15 días después mostró aplasia (<10% de celularidad, <5% de blastocitos).

10 Estudio de caso 2: paciente con AML tratado intensamente mostró una respuesta completa después del tratamiento con CPX-351: Paciente 03-015, una mujer de 67 años recibió tratamiento con Idarubicina/citarabina en mayo de 2002, así como también altas dosis de ara-C (o citarabina) también llamado HDAC, tratamiento de consolidación desde junio a agosto de 2002. El paciente logró una respuesta completa (RC) que duró 4 años y 8 meses. El paciente recayó y el 29 de octubre de 2007 se inscribió en el ensayo clínico de Fase I para CPX-351 y recibió 134 unidades/m² de CPX-351 en un programa de días 1, 3 y 5. El análisis de su médula ósea 15 días después mostró <10% de celularidad. La paciente logró una RC 42 días después de comenzar a tomar CPX-351. Los únicos efectos adversos registrados fueron encías sangrantes y erupción de grado 3 alrededor de los días 10-15 después de comenzar con CPX-351.

20 Estudio de caso 3: paciente con AML que no puede recibir la terapia convencional 7+3 citarabina/daunorrubicina debido a su edad, mala salud y falta de tolerancia a tratamientos altamente citotóxicos mostró una respuesta completa con efectos adversos mínimos después de la terapia de inducción con CPX-351: La paciente 03-008, una mujer de 74 años, recibió terapia previa leve debido a su edad y la incapacidad esperada para tolerar terapias convencionales altamente citotóxicas. Fue tratada de abril de 2004 a abril de 2006 con Zarnestra y no mostró respuesta. Desde mayo de 2006 hasta febrero de 2007, recibió terapia de inducción con arsénico/citarabina y mostró una CR que duró 7 meses. El paciente recayó y desde marzo de 2007 hasta abril de 2007 se le administró Lintuzumab pero no mostró respuesta. El paciente se inscribió en el ensayo clínico de Fase I para CPX-351 y, a partir del 30 de abril de 2007, recibió tres dosis de CPX-351 de 43 unidades/m². 35 días después de iniciar el tratamiento con CPX-351, el paciente logró una RC (3% de blastocitos); el paciente también recibió CPX-351 como terapia de consolidación (administrada los días 1 y 3, omitiendo el día 5) comenzando el día 52 después del tratamiento de inducción inicial. La AML no se detectó a los 204 días después del tratamiento inicial con CPX-351.

35 Estudio de caso 4: paciente con AML programado para un trasplante de médula ósea después del tratamiento con CPX-351 cuando no respondió al tratamiento convencional con citarabina/daunorrubicina 7+3 o al tratamiento con clofarabina/citarabina: El paciente 02-008, un hombre de 49 años de edad, recibió tratamiento convencional con 7+3 citarabina/daunorrubicina y no respondió. El paciente recibió tratamiento con clofarabina/citarabina y tampoco respondió. El paciente se inscribió en el ensayo clínico de fase I para CPX-351 y el 24 de septiembre de 2007 comenzó a tomar CPX-351 a 101 unidades/m². 15 días después de su tratamiento inicial con CPX-351, el análisis de médula ósea mostró un 5% de celularidad y un 16% de blastocitos, y el día 29 estaba programado para un trasplante de médula ósea. Los únicos efectos adversos reportados fueron fatiga y erupción de grado 1 el día 8 después del tratamiento inicial con CPX-351. Este paciente en particular demuestra el uso potencial de CPX-351 como agente acondicionador de médula ósea.

45 Estudio de caso 5: paciente con ALL tratado intensamente con anterioridad con terapias previas mostró una respuesta completa con el tratamiento con CPX-351: Paciente 01-002 una mujer de 44 años recibió ciclofosfamida/daunorrubicina seguida de dexametasona/vincristina/L-asparagina como parte de una terapia de acondicionamiento con trasplante de células madre hematopoyéticas entre marzo y abril de 2006 y logró una CR que duró 8 meses. Posteriormente, el paciente se inscribió en el ensayo clínico de Fase I para CPX-351 y el 7 de mayo de 2007 comenzó con CPX-351 a 43 unidades/m². 12 días después de la infusión inicial, el análisis de médula ósea mostró celularidad <10% y blastocitos 0% y se registró una RC el día 43 después del tratamiento inicial con CPX-351. Este paciente en particular demuestra el uso potencial de CPX-351 en la leucemia linfoblástica aguda.

Ejemplo 4

55 Ensayo Clínico de Fase I para CPX-351- Farmacocinética (no se incluye dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas)

Objetivos del análisis farmacocinético (PK) del estudio

- 60
- Para determinar la dosis única y la farmacocinética de dosis múltiples de citarabina y daunorrubicina, y los metabolitos seleccionados (Ara-U y daunorrubicinol) después de la administración de CPX-351 en pacientes con leucemia.
 - Recopilar información preliminar sobre la exposición general, la proporcionalidad de la dosis y la acumulación de CPX-351 en pacientes con cáncer.
- 65
- Establecer, si es posible, una correlación entre la intensidad de la exposición a los componentes CPX-351 y el efecto (seguridad y eficacia).

Esquema de muestreo PK. Se colectaron muestras de plasma para el análisis PK en los días 1, 3 y 5 del primer ciclo. Se tomaron muestras de sangre (aproximadamente 7 mL) de una vena periférica en el brazo contralateral al brazo utilizado para la infusión y se colocaron en tubos que contenían ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulante. Las muestras se colectaron en los siguientes momentos (relativos al inicio de la infusión) durante la primera inducción:

- Antes de la dosificación en el día 1, durante la infusión a los 45 minutos (o en el punto medio de la infusión) y 90 minutos (o al final de la infusión), luego a las 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas con relación al comienzo de la infusión.
- Antes de la dosificación en el día 3, durante la infusión a los 45 y 90 minutos.
- Antes de la dosificación en el día 5, durante la infusión a los 45 minutos (o en el punto medio de la infusión) y 90 minutos (o al final de la infusión), luego a 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 y 168 horas con relación al inicio de la infusión.

Análisis Farmacocinético. Se analizaron muestras de plasma para citarabina, daunorrubicina y los metabolitos ara-U y daunorrubicinol por LC-MS/MS mediante el uso de métodos validados y específicos de espectrometría de masas y cromatografía líquida de alta resolución. Se generaron perfiles de concentración plasmática-tiempo para citarabina y daunorrubicina para cada paciente. Los parámetros farmacocinéticos se estimaron a partir del perfil de concentración plasmática-tiempo de todos los pacientes evaluables. Mediante el uso de métodos no compartimentales y WinNonlin® Professional (versión 4.0 o superior), los parámetros farmacocinéticos que pueden calcularse incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

C _{max}	Concentración máxima observada
T _{max}	Tiempo de ocurrencia de la C _{max}
λ _z	Constante de velocidad de eliminación obtenida a partir de una regresión lineal del logaritmo natural (ln) de los datos de concentración transformada en función del tiempo en la fase terminal (después de la dosificación del día 5 solamente)
t _{1/2}	Vida media terminal, calculada como ln(2)/λ _z
AUC(0-final)	Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración plasmática cuantificable posterior a la dosis, obtenida por el método trapezoidal lineal
AUC(0-inf)	Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero extrapolado al tiempo infinito
CL	Eliminación sistémica calculada como Dosis/AUC(0-inf) (para citarabina y daunorrubicina solo en el Día 5 de estudio)

Los métodos compartimentales de análisis farmacocinético también pueden emplearse para evaluar la cinética de disposición de metabolitos y/o para realizar modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos.

Las estadísticas descriptivas (media, SD, CV%, mediana, mínimo y máximo) pueden usarse para resumir la concentración plasmática y los parámetros farmacocinéticos, así como también otros análisis según corresponda para cada cohorte de tratamiento. El análisis farmacocinético hasta la fecha se resume en la Figura 1. La Figura 1A muestra la concentración plasmática media de citarabina y daunorrubicina hasta 7 días después de la infusión del día 5 entre pacientes que recibieron 24 unidades/m² de CPX-351 (N=3). La Figura 1B muestra la relación molar en plasma de citarabina con respecto a daunorrubicina hasta 24 horas después de la infusión del día 5 entre pacientes que recibieron 24 unidades/m² de CPX-351 (N=3). Como se muestra en la figura, en todos los sujetos analizados, la relación molar de 5:1 de citarabina con respecto a daunorrubicina se mantuvo cerca de 5:1 durante al menos 24 horas. La Figura 1C muestra la relación molar en plasma de citarabina con respecto a daunorrubicina hasta 48 horas después de la infusión del día 5 entre pacientes que recibieron 57 unidades/mm² de CPX-351 (N=3). El gráfico en la Figura 1C demuestra claramente que la relación molar de citarabina con respecto a daunorrubicina se mantuvo a aproximadamente 5:1 en la sangre de los pacientes durante al menos aproximadamente 48 horas.

Reivindicaciones

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende citarabina y daunorrubicina a una relación molar fija, no antagónica de citarabina con respecto a daunorrubicina de aproximadamente 5:1 para su uso en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML) o la leucemia linfoblástica aguda (ALL) en un paciente humano, en donde dicha relación molar no antagónica fija de citarabina con respecto a daunorrubicina está encapsulada en liposomas que comprenden diestearoil fosfatidil colina (DSPC), diestearoil fosfatidil glicerol (DSPG) y colesterol en una relación molar DSPC:DSPG:colesterol de 7:2:1; en donde una dosis de dicha composición se administra por vía intravenosa durante 3 horas o menos; en donde la dosis de dicha composición es 32-134 unidades por m², en donde 1 unidad es 1 mg de citarabina y 0.44 mg de daunorrubicina; y en donde dicha composición se administra en un programa de dosificación los días 1, 3 y 5.
- 15 2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha dosis de dicha composición se administra durante 90 minutos o menos.
3. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde dicha administración se administra por goteo intravenoso (IV).
- 20 4. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la leucemia a tratar es leucemia mieloide aguda (AML).
5. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicho paciente experimentó previamente al menos un régimen contra el cáncer, y/o experimentó previamente una remisión.
- 25 6. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho paciente experimentó una recaída dentro de los 18 meses posteriores a dicho régimen previo contra el cáncer.
- 30 7. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicho paciente experimentó una recaída dentro de los 6 meses posteriores a dicho régimen previo contra el cáncer.
8. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde se mide un efecto terapéutico como una función del aumento en la velocidad de remisión completa y/o en función de la prolongación de la duración de la remisión completa y/o la prolongación del tiempo hasta la progresión y/o la prolongación de la supervivencia.
- 35 9. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde un resultado de seguridad mejorado se mide como una reducción en las toxicidades no hematopoyéticas.
- 40 10. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde las toxicidades no hematopoyéticas son mucositis y/o alopecia.

Concentración plasmática media después de la infusión del día 5 entre pacientes que reciben 24 unidades/m² de CPX351

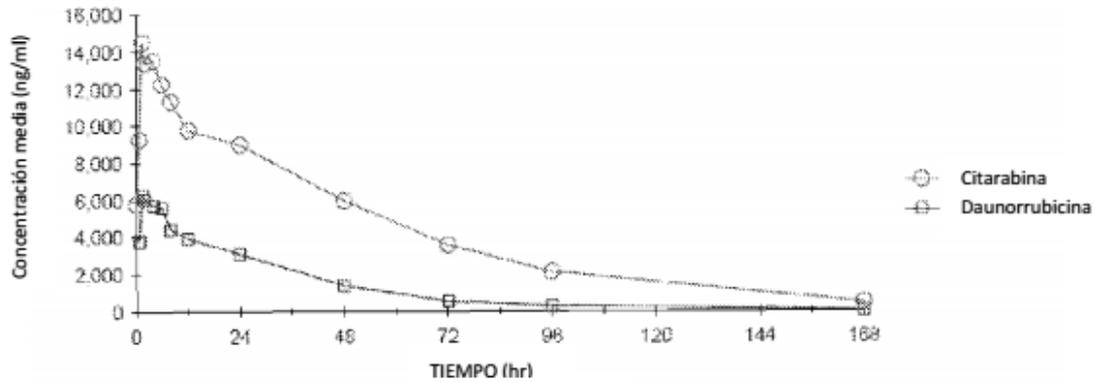


Figura 1A

Relación molar plasmática de citarabina a daunorrubicina después de la infusión del día 5 entre pacientes que reciben 24 unidades/m² de CPX351

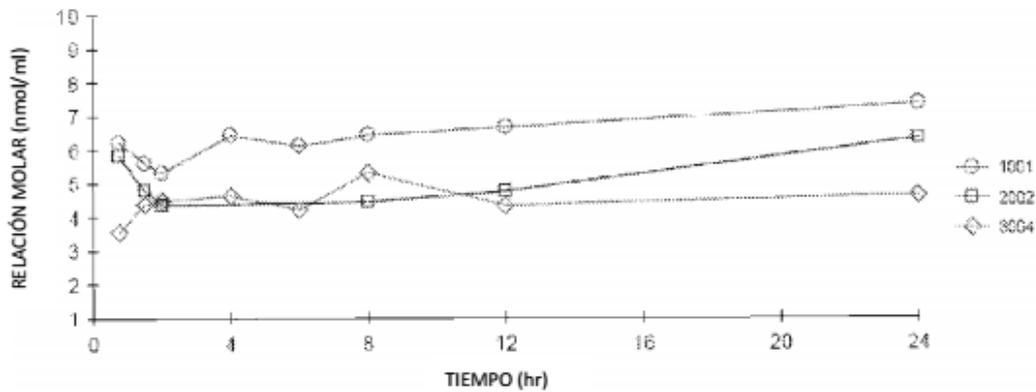


Figura 1B

Dosis de citarabina=57, día=5

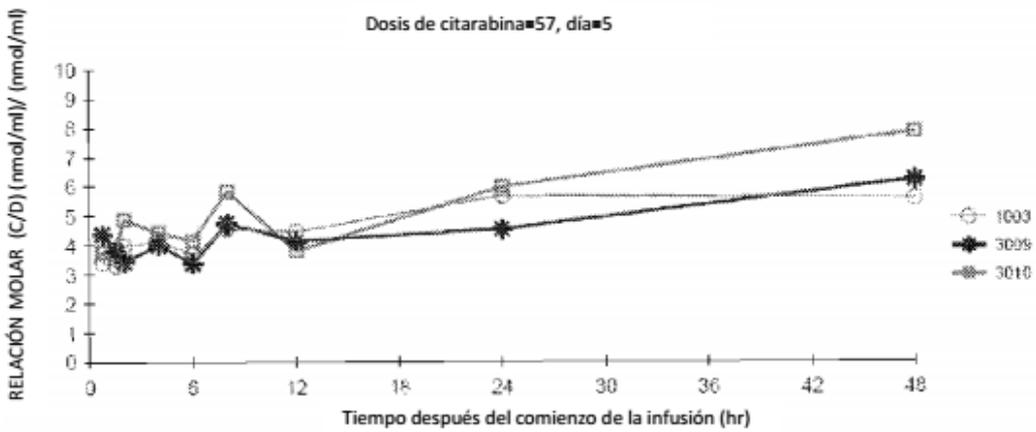


Figura 1C