

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

TRATAMIENTO DEL MIELOMA MULTIPLE

2 Datos del Solicitante

Nombre:	VANDA PHARMACEUTICALS INC.	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com
----------------	-------------------------------	-----------------------------------	-----------------------

Dirección:	Suite 300-E, 2200 Pennsylvania Ave NW, Washington, DC 20037, Estados Unidos de América	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - PENNSYLVANIA - WASHINGTON
-------------------	---	--	--

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA	☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA	☐ NIT
☐ PASAPORTE	

Número: 1013988-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. VANDA PHARMACEUTICALS INC.	EE	1013988

4 Datos del Inventor

Nombre:	Mihael H. POLYMEROPOULOS	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com	
Dirección:	10627 Rivers Bend Lane Potomac, Maryland 20854, Estados Unidos de América	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - MARYLAND - POTOMAC	
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica Número: -				
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	POLYMEROPOULOS Mihael H.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
2.	LICAMELE Louis William	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
3.	LAVEDAN Christian	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MARYLAND	POTOMAC	10627 Rivers Bend Lane Potomac, Maryland 20854, Estados Unidos de América
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MARYLAND	POTOMAC	2270 Dunster Lane Potomac, Maryland 20854, Estados Unidos de América

3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MARYLAND	POTOMAC	22 Eldwick Court Potomac, Maryland 20854, Estados Unidos de América
----	---------------------------	----------	---------	---

7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		JOSE ANDRES RINCON USCATEGUI	Dirección Electrónica:	cavelier@cavelier.com
Dirección:		CARRERA. 4 No. 72-35	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT Número: 79780910-				

Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				

8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/052216	Fecha Solicitud:	22/08/2014
Número Publicacion:		WO 2015/027125 A1	Fecha Publicacion:	26/02/2016

9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/869,039	22/08/2013
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/870,747	27/08/2013

10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		42	Pago Reivindicaciones:	No

11	Reducción de tasas.			
----	----------------------------	--	--	--

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas

☐ Universidades públicas o privadas

☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones

☒ Descripción

☐ Dibujos y/o Figuras

☒ Resumen

☐ Certificado Depósito Material Biológico

☐ Uso de Conocimiento tradicional

☐ Listado de secuencias

☐ Artes finales 12 x 12 cm

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad

☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad

☐ Otros Anexos

TRATAMIENTO DEL MIELOMA MULTIPLE

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple (MM), en ocasiones referido como mieloma de las células plasmáticas, es un cáncer de las células plasmáticas multifocal del sistema óseo, afectando generalmente a individuos ancianos. La mayoría de los individuos son sintomáticos cuando son diagnosticados, con el diagnóstico generalmente realizado por uno o más de las electroforesis de proteína de suero, ensayo de cadena liviana kappa/lambda libre en suero, electroforesis de la proteínas de orina (99% de los pacientes con MM muestran niveles elevados de una de las clases de inmunoglobulinas (Ig) en la sangre y/o cadenas livianas en la orina), examen de la médula ósea, o análisis de rayos X. A pesar que el MM responde generalmente a la quimioterapia, la reincidencia es común, ya que el blanco de tales tratamientos no son las células madre cancerígenas.

Nara et al. han identificado recientemente un número de genes candidatos como blancos para las células de la subpoblación (SP) que inicia el tumor de MM, es decir, las células madre cancerígenas. These include a number of genes coding for proteins associated with cell cycle and mitosis, all of which were found to be upregulated in MM cells. Estos incluyen ciclina B1 (CCNB1), ciclo de división celular 2 (CDC2), baculoviral IAP que contienen 5 repeticiones (BIRC5), huso anormal homólogo, asociado a microcefalia (ASPM), topoisomerasa (DNA) II alfa 170kDa (TOP2A), aurora quinasa B (AURKB), miembro de la familia quinesina 11 (KIF11), y miembro de la familia quinesina 2c (KIF2C).

De manera similar, Shaughnessy et al. reportó un perfil de alto riesgo de 70 genes para mieloma múltiple. Dos de los genes sobrerregulados en este perfil de alto riesgo son la subunidad regulatoria 1B de la proteína quinasa CDC28 (CKS1B) y el homólogo WEE1 (*S. pombe*) (WEE1).

RESUMEN

Una modalidad de la invención proporciona un método de tratamiento para el mieloma múltiple (MM) en un individuo, el método comprendiendo: administrar al individuo una cantidad efectiva de tricostatina A (TSA).

En otra modalidad, la invención proporciona un método de tratamiento del mieloma múltiple (MM) en un individuo, el método comprendiendo: determinar, a

partir de una muestra biológica obtenida del cuerpo de un individuo, un nivel de expresión de al menos un gen seleccionado del grupo consistente de: CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B, y WEE1; y en el caso en que el nivel de expresión de al menos uno de los genes es indicativo de la sobre-expresión, administrar al individuo una cantidad efectiva de tricostatina A (TSA).

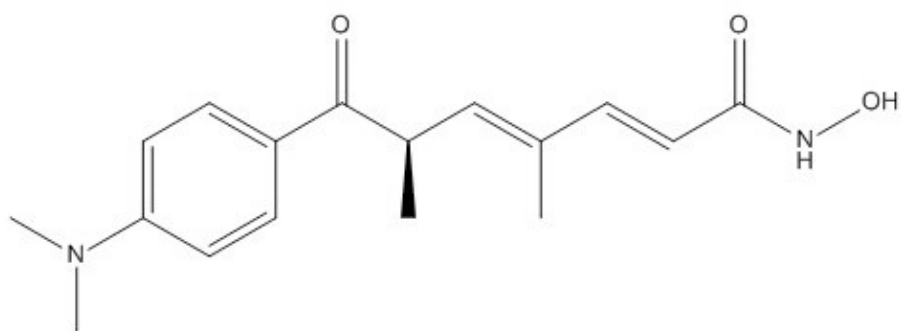
En aún otra modalidad, la invención proporciona un método de tratamiento para el mieloma múltiple (MM) en un individuo, el método comprendiendo: diagnosticar o haber diagnosticado al individuo con MM; y administrar al individuo una cantidad efectiva de tricostatina A (TSA).

En aún otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica comprendiendo: tricostatina A (TSA) como un inhibidor único o primario de: CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B, o WEE1; y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En aún otras modalidades de la invención, el tratamiento con TSA es combinado con uno o más de los otros tratamientos para el mieloma múltiple. Tales otros tratamientos pueden incluir, , por ejemplo, la inhibición por moléculas pequeñas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Tricostatina A (TSA o 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-hidroxi-4,6-dimetil-7-oxohepta-2,4-dienamida), es un antibiótico antimicótico. La estructura de la TSA es mostrada en la Fórmula I a continuación.



Fórmula I

Los solicitantes han descubierto sorprendentemente que la TSA, pese a ser previamente conocida como un inhibidor de la histona deacetilasa (HDAC) clase I y II, también es capaz de inhibir la expresión de CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B, y WEE1. Consecuentemente, TSA puede ser usada como un inhibidor primario o único de uno o más genes en el tratamiento de MM.

Una línea celular de epitelio pigmentario retinal fue tratada con tricostatina o vehículo por 24 horas y se generó la expresión genética para 22.238 sets de sondas cubriendo 12.490 genes usando un instrumento Affymetrix. El efecto de la tricostatina A en la expresión de CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B, y WEE1 es mostrado en la tabla 1 a continuación, e indica una disminución significativa de la expresión de cada gen.

Tabla 1

ID Instancia	Sonda	Rango	Δ numero de veces de la expresión	Gen
10005542	219918_s_at	22283	-69,97232079	ASPM
10005533	219918_s_at	22282	-54,61735261	ASPM
10005532	219918_s_at	22261	-23,24977266	ASPM
10005542	209464_at	22190	-11,52858083	AURKB
10005533	209464_at	22185	-11,04347695	AURKB
10005542	202095_s_at	22270	-24,2000252	BIRC5
10005533	202095_s_at	22256	-23,02258123	BIRC5
10005533	202094_at	22251	-20,74385736	BIRC5
10005532	202095_s_at	22252	-19,95557418	BIRC5
10005542	202094_at	22227	-14,71770993	BIRC5
10005532	202094_at	22219	-14,42912247	BIRC5
10005533	214710_s_at	22267	-26,45555632	CCNB1
10005532	214710_s_at	22267	-26,32053821	CCNB1
10005542	214710_s_at	22251	-20,15506664	CCNB1
10005532	203213_at	22270	-27,14720991	CDC2
10005533	203213_at	22260	-23,81235655	CDC2
10005542	203213_at	22253	-20,26528442	CDC2
10005533	210559_s_at	22199	-12,07146825	CDC2
10005532	210559_s_at	22192	-11,92448867	CDC2

10005533	203214_x_at	22194	-11,8262682	CDC2
10005542	204444_at	22213	-13,12379506	KIF11
10005532	204444_at	22187	-11,4579544	KIF11
10005533	204444_at	22184	-10,96422696	KIF11
10005533	209408_at	22250	-19,89427497	KIF2C
10005532	209408_at	22248	-19,35105571	KIF2C
10005542	209408_at	22224	-14,47328923	KIF2C
10005532	201292_at	22274	-31,9462153	TOP2A
10005533	201291_s_at	22270	-28,21627346	TOP2A
10005532	201897_s_at	22279	-39,94584911	CKS1B
10005533	201897_s_at	22279	-52,93016044	CKS1B
10005542	201897_s_at	22268	-23,90194858	CKS1B
10005532	212533_at	22237	-17,0758281	WEE1
10005533	212533_at	22248	-19,46663938	WEE1
10005542	212533_at	22265	-23,63054187	WEE1

Estos resultados sustentan el uso de TSA en el tratamiento del mieloma multiple MM. Por ejemplo, un individuo puede ser tratado por MM al administrar al individuo una cantidad efectiva de TSA, donde la cantidad efectiva es una cantidad suficiente para inhibir la expresión de uno o más de CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B, y WEE1 en el individuo. Tal cantidad también puede ser suficiente para inhibir la actividad de HDAC en el individuo. En algunas modalidades de la invención, la cantidad efectiva se encuentra entre alrededor de 0,01 mg/kg/día y alrededor de 100 mg/kg/día, por ejemplo, entre alrededor de 0,1 mg/kg/día y alrededor de 10 mg/kg/día o entre alrededor de 0,5 mg/kg/día y alrededor de 5 mg/kg/día.

En algunas modalidades, tratar al individuo puede además comprender la determinación, a partir de una muestra biológica obtenida del cuerpo del individuo, un nivel de expresión de uno o más de CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B, o WEE1. Tal determinación puede incluir cualquier método o técnica conocida o desarrollada posteriormente, incluyendo, por ejemplo, interacciones antígeno-anticuerpo cuantitativo, el uso de sondas nucleotídicas marcadas, etc.

En otras modalidades de la invención, tratar al individuo puede incluir diagnosticar o haber diagnosticado al individuo con MM antes de administrar TSA

al individuo. Tal diagnóstico puede incluir una o más técnicas o métodos para la realización de tal diagnóstico, incluyendo, por ejemplo, electroforesis de la proteína de suero, ensayo de cadena liviana kappa/lamba libre en suero, electroforesis de las proteínas en orina, examen de la médula osea, o análisis de rayos X.

La TSA puede ser administrada al individuo a ser tratado en la forma de una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas a ser usada de acuerdo a varias modalidades de la invención comprende una cantidad efectiva terapéuticamente de TSA o un metabolito activo de TSA, o una sal farmacéuticamente aceptable u otra forma (por ejemplo, un solvato) de los mismos, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. La frase "composición farmacéutica" se refiere a una composición adecuada para la administración en el uso médico. Se debe apreciar que la determinación de las formas de dosis adecuadas, cantidades de las dosis, y rutas de administración para un paciente particular se encuentran dentro del nivel del experto en el las artes farmacéuticas y médicas.

La administración puede ser oral, pero otras rutas de administración también pueden ser utilizadas, por ejemplo, parenteral, nasal, bucal, transdérmica, sublingual, intramuscular, intravenosa, rectal, vaginal, etc. Las formas de dosis sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosis sólidas, el compuesto es mezclado con al menos un excipiente inerte farmacéuticamente aceptable tal como (a) rellenos o diluyentes, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido sílico, (b) ligantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes desintegrantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido alginico, ciertos complejos de silicatos, y carbonato de sodio, (e) retardantes de solución, como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, como por ejemplo, cetil alcohol, y monoesterarato de glicerol, (h) adsorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita, y (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, glicoles de polietileno sólido, lauril sulfato de sodio, o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas, y píldoras, las formas de dosis también pueden comprender agentes tamponantes. Las formas de dosis sólidas, tales

como tabletas. Las formas de dosis sólidas, tales como tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos también pueden ser preparadas con recubrimientos y revestimientos, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en el arte. La forma de dosis sólida también puede contener agentes opacificantes, y también pueden tales composiciones que estas liberen el compuesto o compuestos activos en una cierta parte del tracto intestinal en una forma retardada. Ejemplos de composiciones embebibles que pueden ser usadas son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en formas micro-encapsuladas, si es apropiado, con uno o más de los excipientes previamente mencionados. Tales formas sólidas generalmente pueden contener desde alrededor de 1% a 95% (p/p) del compuesto activo. En ciertas modalidades, el compuesto activo oscila desde 5% a 70% (p/p).

Las composiciones sólidas para administración oral pueden ser formuladas en una forma de dosis unitaria, cada dosis conteniendo desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 5000 mg de ingrediente activo. El término "forma de dosis unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como formas de dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculado para producir el efecto deseado durante el curso de un periodo de tratamiento, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. TSA puede ser formulado, por ejemplo, en una forma de dosis unitaria que es una cápsula teniendo 0,1–5000 mg de activo en adición a los excipientes.

Las formas de dosis líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires farmacéuticamente aceptables. Adicionalmente al compuesto o composición, las formas de dosis líquidas pueden contener diluyentes inertes usadas comúnmente en el arte, tal como agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificantes, como por ejemplo, etil alcohol, isopropil alcohol, carbonato de etilo, acetato de etilo, bencil alcohol, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butileneglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de algodón, aceite de maní, aceite de germén de trigo, aceite de oliva, aceite de castor y aceite de sesamo, glicerol, tetrahidrofurfurilo, alcohol, polietilenglicoles y ésteres de sorbitán de ácidos grasos o mezclas de estas sustancias. Además de tales diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes, tal como agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, endulzantes, saborizantes, y agentes aromatizantes.

En algunas modalidades de la invención, TSA es proporcionada en una forma líquida y administrado a un individuo de forma intravenosa. De acuerdo a algunas modalidades de la invención, TSA es proporcionada en una formulación de liberación sostenida o controlada.

Mientras esta invención ha sido descrita en conjunto con las modalidades específicas descritas anteriormente, es evidente que muchas alternativas, modificaciones y variaciones serán aparentes a aquellos expertos en el arte o de lo contrario pretenden ser consideradas. Consecuentemente, las modalidades de la invención pretenden ser ilustrativas, no limitantes. Varios cambios pueden ser realizados sin alejarse del espíritu y alcance de la invención como se define en las siguientes reivindicaciones. Todas las patentes, solicitudes de patentes, artículos científicos y otros documentos publicados citados aquí se encuentran incorporados en su totalidad por el contenido de sus divulgaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratamiento del mieloma múltiple (MM) en un individuo, el método comprendiendo:

administrar al individuo una cantidad efectiva de tricostatina A (TSA).

2. El método de acuerdo a la reivindicación 1, donde la cantidad efectiva es una cantidad suficiente para disminuir la expresión de al menos un gen en el individuo, siendo el al menos un gen seleccionado del grupo consistentes de: CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B, y WEE1.

3. El método de acuerdo a la reivindicación 2, donde la cantidad efectiva es una cantidad suficiente para disminuir la expresión de ya sea uno de los dos o ambos de CCNB1 y AURKB en el individuo.

4. El método de acuerdo a la reivindicación 2, donde la cantidad efectiva es una cantidad suficiente para disminuir la expresión de ya sea uno de los dos o ambos de CKS1B y WEE1.

5. El método de acuerdo a la reivindicación 2, donde la cantidad efectiva es una cantidad suficiente para disminuir la expresión de cada uno de CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B, y WEE1.

6. El método de acuerdo a la reivindicación 1, donde la cantidad efectiva se encuentra entre alrededor de 0,01 mg/kg/día y alrededor de 100 mg/kg/día.

7. El método de acuerdo a la reivindicación 1, donde la cantidad efectiva se encuentra entre alrededor de 0,1 mg/kg/día y alrededor de 10 mg/kg/día.

8. El método de acuerdo a la reivindicación 7, donde la cantidad efectiva se encuentra entre alrededor de 0,5 mg/kg/día y alrededor de 5 mg/kg/día.

9. El método de acuerdo a la reivindicación 1, donde la administración incluye la administración oral.

10. El método de acuerdo a la reivindicación 1, donde la administración incluye la administración intravenosa.

11. Un método de tratamiento de mieloma múltiple (MM) en un individuo, el método comprendiendo:

determinar, a partir de una muestra biológica obtenida del cuerpo del individuo, un nivel de expresión de uno o más genes en el individuo, el uno o más genes seleccionados del grupo consistente de: CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B, y WEE1; y

en caso en que el nivel de expresión de uno o más genes sea indicativo de la sobre-expresión, administrar al individuo una cantidad efectiva de tricostatina A (TSA).

12. El método de acuerdo a la reivindicación 11, donde la cantidad efectiva es una cantidad suficiente para disminuir la expresión de al menos un gen en el individuo, el al menos un gen siendo seleccionado de un grupo consistente de: CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B, y WEE1.

13. El método de acuerdo a la reivindicación 12, donde la cantidad efectiva es una cantidad suficiente para disminuir la expresión de ya sea uno de los dos o ambos de CCNB1 y AURKB en el individuo.

14. El método de acuerdo a la reivindicación 12, donde la cantidad efectiva es una cantidad suficiente para disminuir la expresión de ya sea uno de los dos o ambos de CKS1B y WEE1.

15. El método de acuerdo a la reivindicación 12, donde la cantidad efectiva es una cantidad suficiente para disminuir la expresión de cada uno de CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B, y WEE1.

16. El método de acuerdo a la reivindicación 11, donde la cantidad efectiva se encuentra entre alrededor de 0,01 mg/kg/día y alrededor de 100 mg/kg/día.

17. El método de acuerdo a la reivindicación 16, donde la cantidad efectiva se encuentra entre alrededor de 0,1 mg/kg/día y alrededor de 10 mg/kg/día.

18. El método de acuerdo a la reivindicación 17, donde la cantidad efectiva se encuentra entre alrededor de 0,5 mg/kg/día y alrededor de 5 mg/kg/día.

19. El método de acuerdo a la reivindicación 11, donde la administración incluye la administración oral.

20. El método de acuerdo a la reivindicación 11, donde la administración incluye la administración intravenosa.

21. Un método de tratamiento de mieloma múltiple (MM) en un individuo, el método comprendiendo:

diagnosticar o haber diagnosticado al individuo con MM; y

administrar al individuo una cantidad efectiva de tricostatina A (TSA).

22. El método de acuerdo a la reivindicación 21, donde diagnosticar o haber diagnosticado al individuo incluye conducir o haber conducido al menos una evaluación diagnóstica en el individuo, siendo la al menos una evaluación diagnóstica seleccionada del grupo consistente de: electroforesis de proteína de suero, ensayo de cadena liviana kappa/lambda libre en suero, electroforesis de proteína en la orina, examen de la médula ósea, y análisis de rayos X.

23. El método de acuerdo a la reivindicación 21, donde la cantidad efectiva es una cantidad suficiente para disminuir la expresión de al menos un gen en el individuo, el al menos un gen siendo seleccionado de un grupo consistente de: CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B, y WEE1.

24. El método de acuerdo a la reivindicación 23, donde la cantidad efectiva es una cantidad suficiente para disminuir la expresión de ya sea uno de los dos o ambos de CCNB1 y AURKB en el individuo.

25. El método de acuerdo a la reivindicación 23, donde la cantidad efectiva es una cantidad suficiente para disminuir la expresión de ya sea uno de los dos o ambos de CKS1B y WEE1.

26. El método de acuerdo a la reivindicación 23, donde la cantidad efectiva es una cantidad suficiente para disminuir la expresión de cada uno de CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B, y WEE1.

27. El método de acuerdo a la reivindicación 21, donde la cantidad efectiva se encuentra entre alrededor de 0,01 mg/kg/día y alrededor de 100 mg/kg/día.

28. El método de acuerdo a la reivindicación 27, donde la cantidad efectiva se encuentra entre alrededor de 0,1 mg/kg/día y alrededor de 10 mg/kg/día.

29. El método de acuerdo a la reivindicación 28, donde la cantidad efectiva se encuentra entre alrededor de 0,5 mg/kg/día y alrededor de 5 mg/kg/día.

30. El método de acuerdo a la reivindicación 21, donde la administración incluye la administración oral.

31. El método de acuerdo a la reivindicación 21, donde la administración incluye la administración intravenosa.

32. Una composición farmacéutica comprendiendo:

tricostatina A (TSA) como un inhibidor único o primario de al menos uno de los siguientes: CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B, o WEE1; y

un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

33. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 32, donde la cantidad efectiva es una cantidad suficiente para disminuir la expresión de ya sea uno de los dos o ambos de CCNB1 y AURKB en el individuo.

34. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 32, donde la cantidad efectiva es una cantidad suficiente para disminuir la expresión de ya sea uno de los dos o ambos de CKS1B y WEE1.

35. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 32, donde TSA es el inhibidor único o primario de CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B, y WEE1.

36. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 32 formulado para la administración oral.

37. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 32 formulado para la administración intravenosa.

38. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 32, comprendiendo TSA en una cantidad de entre alrededor de 0,1 mg y alrededor de 5000 mg.

39. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 32, donde la cantidad de TSA es equivalente a una dosis de entre alrededor de 0,01 mg/kg/día y alrededor de 100 mg/kg/día.

40. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 39, donde la cantidad de TSA es equivalente a una dosis de entre alrededor de 0,1 mg/kg/día y alrededor de 10 mg/kg/día.

41. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 40, donde la cantidad de TSA es equivalente a una dosis de entre alrededor de 0,5 mg/kg/día y alrededor de 5 mg/kg/día.

42. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 32, donde la cantidad de TSA es efectiva a la inhibición de la actividad de histona deacetilasa (HDAC).

RESUMEN

La invención se relaciona en general con el tratamiento de mieloma múltiple. Una modalidad de la invención proporciona un método de tratamiento de múltiple mieloma (MM) en un individuo, el método comprendiendo: administrar al individuo una cantidad efectiva de tricostatina A (TSA).