



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 109**

51 Int. Cl.:
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04719972 .4**
96 Fecha de presentación : **12.03.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1605937**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.12.2005**

54 Título: **Tratamiento de enfermedades proliferativas con derivados de epotilona y radiación.**

30 Prioridad: **14.03.2003 GB 0305928**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.05.2011

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH
NOVARTIS PHARMA GmbH

72 Inventor/es: **Pruschy, Martin**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 358 109 T3

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

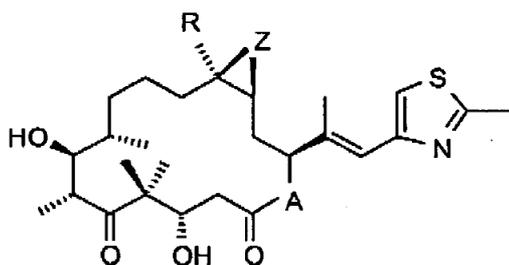
DESCRIPCIÓN

Tratamiento de enfermedades proliferativas con derivados de epotilona y radiación

Esta invención se refiere a compuestos orgánicos, en particular a composiciones farmacéuticas para el uso en combinación con radiación ionizante para el retardo del avance o el tratamiento de una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad tumoral sólida.

Se ha encontrado ahora que ciertos derivados de epotilona son eficaces cuando se usan en combinación con radiación ionizante para el retardo del avance o el tratamiento de una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad tumoral sólida:

De acuerdo con esto, la invención proporciona un derivado de epotilona de fórmula I



(I)

en la que el compuesto A representa O, R es metilo y Z es O, que está en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable para el uso en combinación con radiación ionizante, en el retardo del avance o el tratamiento de una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad tumoral sólida

Un compuesto de la fórmula I en la que A representa O, R es hidrógeno y Z es O se conoce como epotilona A; un compuesto de fórmula I en la que A representa O, R es metilo y Z es O se conoce como epotilona B; un compuesto de fórmula I en la que A representa O, R es hidrógeno y Z es un enlace se conoce como epotilona C; un compuesto de fórmula I en la que A representa O, R es metilo y Z es un enlace se conoce como epotilona D.

Además, la invención proporciona el uso de epotilona (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) para la preparación de un medicamento para el uso en combinación con radiación ionizante en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de epotilona B (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) en combinación con radiación ionizante para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, especialmente un tumor sólido.

En un aspecto adicional más, la invención proporciona una epotilona B (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) como ingrediente activo para el uso en combinación con radiación ionizante para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, especialmente un tumor sólido.

Anteriormente y en cualquier parte en la presente descripción, los siguientes términos tienen los significados dados posteriormente:

El término "retardo del avance", según se usa en la presente memoria, significa la administración de la combinación a pacientes que están en una fase temprana de la enfermedad proliferativa que ha de tratarse.

El término "enfermedad tumoral sólida", según se usa en la presente memoria, comprende, pero no está restringido a, glioma, cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon y generalmente del tracto intestinal, cáncer cervical, cáncer pulmonar, en particular cáncer pulmonar microcítico y cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de próstata o sarcoma de Kaposi. En una realización preferida de la invención, la enfermedad tumoral que ha de tratarse es glioma, cáncer de próstata o cáncer de tiroides. La presente combinación inhibe el crecimiento de tumores sólidos, pero también de tumores líquidos. Por otra parte, dependiendo del tipo de tumor y de la combinación particular

usada, puede obtenerse una disminución del volumen del tumor. Las combinaciones divulgadas en la presente memoria también son adecuadas para prevenir la extensión metastásica de tumores y el crecimiento o el desarrollo de micrometástasis.

5 Combinación se refiere a la administración de una cantidad de derivado de epotilona de fórmula I en combinación con la administración de una cantidad de radiación ionizante de modo que haya un efecto sinérgico que no podría obtenerse si un derivado de epotilona de fórmula I se administrara sin la administración separada, simultánea o secuencial de radiación ionizante, en donde la administración de radiación ionizante puede ser continua, secuencial o esporádica, o un efecto que no podría obtenerse si se administra radiación ionizante sin la administración separada, simultánea o secuencial de un derivado de epotilona de fórmula I, en donde la administración puede ser
10 continua, secuencial o esporádica. Preferiblemente, combinación se refiere a la administración de una cantidad de derivado de epotilona de fórmula I en combinación con la administración de una cantidad de radiación ionizante tal que haya un efecto antiproliferativo y/o un efecto de muerte de células clonogénicas sinérgico que no podría obtenerse si

15 a) El derivado de epotilona de fórmula I se administrara sin la administración simultánea o subsiguiente de radiación ionizante, en donde la administración puede ser continua, secuencial o esporádica;

b) Existe administración de radiación ionizante sin la administración previa, simultánea o secuencial de un derivado de epotilona de fórmula I, donde la administración puede ser continua, secuencial o esporádica.

20 El término "radiación ionizante" mencionado anteriormente y posteriormente en la presente memoria significa radiación ionizante que se produce bien como rayos (tales como rayos X y rayos gamma) o partículas (tales como partículas alfa y beta) electromagnéticas. Se proporciona radiación ionizante en, pero no se limita a, terapia de radiación y se conoce en la técnica (Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en Principles and Practice of Oncology, 248-275 (Devita et ál., ed., 4ª Ed., V1, 1993).

25 Derivados de epotilona de fórmula I en la que A representa O, R es metilo y Z es O y métodos para la preparación de tal derivado de epotilona, en particular, se divulgan genéricamente y específicamente en las patentes y solicitudes de patente WO 93/10121, US 6.194.181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Asimismo, están comprendidos los correspondientes estereoisómeros así como las correspondientes modificaciones cristalinas, p. ej. solvatos y polimorfos, que se divulgan en ellas.

30 La transformación de epotilona B en la lactama correspondiente se divulga en el Esquema 21 (página 31, 32) y el Ejemplo 3 de WO 99/02514 (páginas 48 - 50). La transformación de un compuesto de fórmula I que es diferente de epotilona B en la lactama correspondiente puede efectuarse análogamente. Derivados de epotilona correspondientes de fórmula I en la que RN es alquilo inferior pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica tales como una reacción de alquilación reductiva partiendo del derivado de epotilona en el que RN es hidrógeno.

La epotilona B puede administrarse como parte de composiciones farmacéuticas que se divulgan en WO 99/39694.

35 Una combinación que comprende (a) un derivado de epotilona de fórmula I en la que el compuesto A representa O, R es metilo y Z es O, que puede estar presente en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y (b) radiación ionizante se denominará posteriormente en la presente memoria una COMBINACIÓN DE LA INVENCION.

40 La naturaleza de enfermedades proliferativas como enfermedades tumorales sólidas es multifactorial. Bajo ciertas circunstancias, pueden combinarse fármacos con diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, sólo considerar cualquier combinación de fármacos que tengan diferente modo de acción no conduce necesariamente a combinaciones con efectos ventajosos.

45 En la combinación de la invención, epotilona B y sales farmacéuticamente aceptables se usan preferiblemente en la forma de preparaciones farmacéuticas que contienen la cantidad terapéuticamente eficaz pertinente de ingrediente activo opcionalmente junto con o mezclada con vehículos farmacéuticamente aceptables, inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, que son adecuados para la administración.

50 En una realización preferida, cada paciente recibe dosis de radiación ionizante, mientras el derivado de epotilona se administra una vez a la semana i. v. durante tres semanas, seguido por una semana de interrupción. Cada intervalo de cuatro semanas se considerará un ciclo. El día 1 de cada ciclo se define como el día de administración del derivado de epotilona de fórmula I y radiación ionizante. La eficacia del tratamiento puede determinarse en estos

estudios, p. ej., después de 18 o 24 semanas mediante la evaluación radiológica de los tumores cada 6 semanas.

En una realización alternativa, la radiación ionizante se aporta como un pretratamiento, es decir antes de que se comience el tratamiento con la COMBINACIÓN DE LA INVENCION; la radiación ionizante sola se administra al paciente durante un período de tiempo definido, p. ej. administración diaria de la radiación ionizante sola durante dos o tres días o semanas.

5 En otra realización preferida, el derivado de epotilona de fórmula I se administra una vez a la semana i. v. durante tres semanas, seguido por una semana de interrupción. Cada intervalo de cuatro semanas se considerará un ciclo. La eficacia del tratamiento puede determinarse en estos estudios, p. ej., después de 18 o 24 semanas mediante la evaluación radiológica de los tumores cada 6 semanas.

10 Las composiciones farmacéuticas de epotilona B pueden ser, por ejemplo, composiciones para administración enteral, tal como oral, rectal, por inhalación de aerosol o nasal, composiciones para administración parenteral, tal como intravenosa o subcutánea, o composiciones para administración transdérmica (p. ej. pasiva o iontoforética), o composiciones para administración tópica.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de epotilona B están adaptadas para la administración oral.

15 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden prepararse de un modo conocido de por sí y son aquellas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un socio de combinación farmacológicamente activo solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para la aplicación enteral o parenteral.

20 La nueva composición farmacéutica contiene, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 100%, preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, de los ingredientes activos. Preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos revestidos con azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, y también ampollas. Si no se indica otra cosa, estas se preparan de un modo conocido de por sí, por ejemplo por medio de procedimientos de mezcladura, granulación, revestimiento con azúcar, disolución o liofilización convencionales. Se apreciará que el contenido unitario de un socio de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita constituir por sí mismo una cantidad eficaz ya que la cantidad eficaz deseada puede alcanzarse mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

30 Al preparar las composiciones para una forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares, en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas sobre las preparaciones líquidas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos.

40 En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada socio de combinación de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION puede administrarse simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, y los componentes pueden administrarse separadamente o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de retardo del avance o tratamiento de una enfermedad proliferativa de acuerdo con la invención puede comprender (i) la administración del primer socio de combinación y (ii) la administración del segundo socio de combinación, en donde la administración de un socio de combinación puede ser simultánea o secuencial en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces conjuntamente, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, p. ej. en dosificaciones diarias o semanales correspondientes a las cantidades descritas en la presente memoria. Los socios de combinación individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION pueden administrarse en diferentes momentos durante el transcurso de la terapia o al mismo tiempo. Por otra parte, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un derivado de epotilona de fórmula I que se convierte in vivo en el socio de combinación como tal. Por lo tanto, debe entenderse que esta invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alterno y el término "administrar" ha de interpretarse de acuerdo con esto.

50 La dosificación de radiación ionizante y un derivado de epotilona de fórmula I en relación mutua está preferiblemente en una proporción que es sinérgica.

5 Si el animal de sangre caliente es un ser humano, la dosificación de un compuesto de fórmula I está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,25 a 75, preferiblemente de 0,5 a 50, p. ej. 2,5, mg/m² una vez a la semana durante de dos a cuatro, p. ej. tres, semanas, seguido por de 6 a 8 días de interrupción en el caso de un paciente adulto. En una realización de la invención, la epotilona B se administra de acuerdo con el esquema de tratamiento descrito en US 6.302.838.

El modo de administración particular y la dosificación de un compuesto de fórmula I pueden ser seleccionados por el médico asistente teniendo en cuenta las particularidades del paciente, especialmente la edad, el sexo, el estilo de vida, el nivel de actividad, etc.

10 La dosificación de una epotilona de fórmula I puede depender de diversos factores, tales como la eficacia y la duración de acción del ingrediente activo, el modo de administración, la eficacia y la duración de acción de la radiación ionizante y/o el sexo, la edad, el peso y el estado individual del sujeto que va a tratarse.

15 La dosificación de la radiación ionizante puede depender de diversos factores, tales como la eficacia y la duración de acción de la radiación ionizante, el modo de administración, la localización de la administración, la eficacia y la duración de acción del derivado de epotilona de fórmula I y/o el sexo, la edad, el peso y el estado individual del sujeto que va a tratarse. La dosificación de la radiación ionizante se define generalmente en términos de dosis absorbida, tiempo y fracción de radiación absorbida, y debe ser definida cuidadosamente por el médico asistente.

20 Grupos formadores de sal en un compuesto de fórmula I son grupos o radicales que tienen propiedades básicas o ácidas. Los compuestos que tienen al menos un grupo básico o al menos un radical básico, por ejemplo un grupo amino libre, un radical pirazinilo o un radical piridilo, pueden formar sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o un ácido fosfórico, o con ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos adecuados, por ejemplo ácidos mono- o di-carboxílicos alifáticos, tales como ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico o ácido oxálico, o aminoácidos tales como arginina o lisina, ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácidos carboxílicos aromáticos-alifáticos, tales como ácido mandélico o ácido cinámico, ácidos carboxílicos heteroaromáticos, tales como ácido nicotínico o isonicotínico, ácidos sulfónicos alifáticos, tales como ácido metano-, etano- o 2-hidroxietano-sulfónico, o ácidos sulfónicos aromáticos, por ejemplo ácido benceno-, p-tolueno- o naftaleno-2-sulfónico. Cuando están presente varios grupos básicos, pueden formarse sales de adición de mono- o poli-ácidos.

30 Para los propósitos de aislamiento o purificación, así como en el caso de compuestos que se usan además como productos intermedios, también es posible usar sales farmacéuticamente inaceptables.

Sin embargo, solo se usan sales atóxicas farmacéuticamente aceptables con propósitos terapéuticos, y por lo tanto esas sales se prefieren.

La combinación de la invención comprende epotilona B y radiación ionizante.

35 Por otra parte, la presente invención trata del uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION para el retardo del avance o el tratamiento de una enfermedad proliferativa y para la preparación de un medicamento para el retardo del avance o el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

40 En una realización de la invención, un agente antidiarreico se administra junto con la COMBINACIÓN DE LA INVENCION a fin de prevenir, controlar o eliminar la diarrea que a veces se asocia con la administración de epotilonas, especialmente epotilona B. Así, la presente invención encuentra utilidad para prevenir o controlar la diarrea asociada con administrar un derivado de epotilona de fórmula I, que comprende administrar una cantidad eficaz de un agente antidiarreico al paciente que recibe tratamiento con la COMBINACIÓN DE LA INVENCION. Agentes antidiarreicos y protocolos para su administración son conocidos por los expertos en la técnica. Agentes antidiarreicos adecuados para el uso en los métodos y las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, opiáceos naturales, tales como tintura de opio, paregórico y codeína, opiáceos sintéticos, tales como difenoxilato, difenoxina y loperamida, subsalicilato de bismuto, octreótido (p. ej. disponible como SANDO-STATINTM), antagonista de motilina y remedios antidiarreicos tradicionales, tales como caolín, pectina, beberina y agentes muscarínicos.

50 El siguiente ejemplo está destinado a ilustrar la invención y no debe considerarse que tenga limitaciones sobre la misma.

Ejemplo 1

La proliferación de células tumorales se evaluó mediante el ensayo colorimétrico de alamarBlue similar a MTT que se basa en la detección de la actividad metabólica. Para determinar la supervivencia clonogénica el número de células singulares cultivadas en placa se ajustó para obtener aproximadamente 100 colonias por cápsula con un tratamiento dado. Después de 24 h de exposición a los diferentes fármacos las células se irradiaron y a continuación se dejaron crecer durante de 8 a 10 días antes de la fijación en metanol/ácido acético (75%/25%) y la tinción con violeta cristal. Solo se contaban las colonias con más de 50 células/colonia. La eficacia del cultivo en placas (PE) de las células no tratadas se determinó y se calculó como $PE (\%) = (\text{colonias puntuadas}/\text{número de células cultivadas en placa}) \times 100$. La fracción de supervivencia (SF) con un tratamiento dado se determinó mediante $SF = (\text{colonias puntuadas})/(\text{número de células cultivadas en placa} \times PE/100)$. Los ensayos clonogénicos se realizaron al menos dos veces y la ausencia de barras de error se debe a desviaciones estándar mínimas. La irradiación de los cultivos celulares se llevó a cabo a TA en cápsulas de cultivo tisular (100 x 100 mm) o en placas de 96 pocillos usando una unidad de rayos X Pantak Therapax de 3.300 kV a 0,7 Gy/min. La dosimetría se controló con un dosímetro Vigilant.

Se realizaron ensayos de proliferación iniciales para determinar el intervalo de dosis de epotilona B que había de aplicarse para el tratamiento combinado con radiación ionizante. Se observó una clara respuesta a la dosis antiproliferativa a lo largo de 72 horas contra las dos líneas celulares (p53-/- MEF transformada con E1A/ras; línea celular de adenocarcinoma de colon humano SW480) en un intervalo subnanomolar y nanomolar bajo de epotilona B. Las células SW480 humanas mostraban una sensibilidad mejorada a epotilona B con respecto a MEF transformados con oncogenes definidos genéticamente (Apéndice epotilona B-1). El tratamiento combinado con epotilona B y radiación ionizante (5 Gy) revelaba un efecto antiproliferativo al menos aditivo contra estas dos líneas celulares (Apéndice epotilona B-2, mostrado con una concentración representativa de epotilona B). Para esta modalidad de tratamiento combinado, las células se pretrataron durante 24 h con epotilona B antes de la irradiación.

Basándose en estos resultados, se realizaron ensayos de supervivencia clonogénicos con epotilona B en combinación con radiación ionizante. El ensayo clonogénico se basa en la excrecencia de clones compactos procedentes de células singulares que se siembran a baja densidad en una cápsula de Petri. La excrecencia clonal bajo las diferentes condiciones de tratamiento puede cuantificarse y compararse.

El Apéndice epotilona B-3 resume la supervivencia clonogénica llevada a cabo con SW480 y MEF transformados con E1A-ras al tratar con radiación ionizante y epotilona B solas o en combinación. De forma similar al ensayo de proliferación, las células SW480 eran más sensibles a epotilona B que los MEF y el tratamiento combinado mostraba de nuevo un efecto al menos aditivo en ambas líneas celulares (el intervalo de dosis para epotilona B es diferente para SW480 y MEF, según se ilustra en los gráficos respectivos). Basándose en estos resultados, la eficacia del tratamiento combinado debe probarse in vivo usando modelos de aloinjerto/xenoinjerto tumoral.

Basándose en el interesante perfil de la epotilona B para ser antiproliferativa también en (algunas) líneas celulares refractarias a paclitaxel, los presentes inventores compararon el efecto de epotilona B y paclitaxel en combinación con radiación ionizante contra estas dos líneas celulares. La línea celular de cáncer de colon SIU480 humana probaba ser refractaria a paclitaxel (dosis hasta 500 nM, Apéndice 4a).

Sin embargo, el paclitaxel y la epotilona B reducían la actividad proliferativa solos y en combinación con radiación ionizante en la línea celular de fibrosarcoma múrido en una extensión comparable (en un intervalo nanomolar bajo, Apéndice 4b).

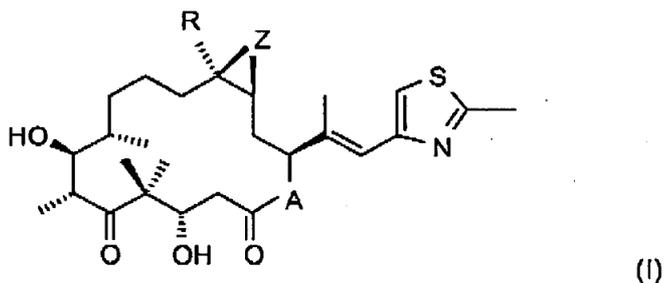
Los presentes inventores compararon el efecto del tratamiento combinado con epotilona B/IR y paclitaxel/IR también en el ensayo de supervivencia de células clonogénicas. Ambas líneas celulares mostraban un efecto al menos aditivo al tratamiento combinado con epotilona B/IR y paclitaxel/IR, respectivamente, pero sólo a concentraciones muy altas de paclitaxel en la línea celular resistente a paclitaxel SW480 (Apéndice epotilona B-5).

La resistencia a paclitaxel se debe a menudo a la sobreexpresión de glicoproteína P MDR en células tumorales, inhibible por el agente de inversión de MDR verapamilo. Por lo tanto, se realizaron experimentos de proliferación con las diferentes modalidades de tratamiento en células SW480 tratadas con verapamilo. Bajas dosis de verapamilo (5 µg/ml, añadidas 30 min antes del tratamiento con paclitaxel) resensibilizaban las células SW480 a bajas dosis de paclitaxel solo y a una modalidad de tratamiento combinado con radiación ionizante indicando que la sobreexpresión de glicoproteína P MDR es responsable del efecto refractario a paclitaxel en esta línea celular (Apéndice epotilona B-6). El verapamilo no tenía un efecto antiproliferativo por sí mismo a esta concentración y solo afectaba ligeramente a la respuesta a epotilona B (no mostrada). Los presentes inventores están probando actualmente el nivel de glicoproteína P MDR de un modo directo en células SW480 mediante inmunotransferencia.

5 En general, estos resultados muestran que tanto la epotilona B como el paclitaxel tienen un efecto de destrucción de células clonogénicas y antiproliferativo al menos aditivo en combinación con la radiación ionizante, la epotilona B retiene toda su actividad sola y en combinación con radiación ionizante en la línea celular de adenocarcinoma de colon humano resistente a paclitaxel SW480. Así, la epotilona podría ser una alternativa prometedora en tumores resistentes a paclitaxel (p. ej. tumores colorrectales) para un régimen de tratamiento combinado que usa IR e inhibidores de microtúbulos. Experimentalmente, las siguientes etapas implicarán la prueba in vivo de epotilona B/IR con modelos tumorales de aloinjerto/xenoinjerto en ratones.

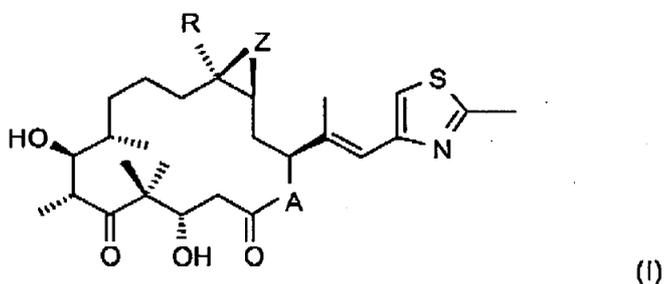
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de epotilona de fórmula I



5 en la que el compuesto A representa O, R es metilo y Z es O, que está en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para el uso en combinación con radiación ionizante, en el retardo del avance o en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

2. El uso de (a) un derivado de epotilona de fórmula I



10 en la que el compuesto A representa O, R es metilo y Z es O, que está en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para el uso en combinación con

(b) radiación ionizante, para el retardo del avance o el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

3. Un uso de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende administrar una cantidad que es conjuntamente terapéuticamente eficaz contra una enfermedad proliferativa de un compuesto de fórmula I y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para el uso en combinación con radiación ionizante.

4. Un uso de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, en el que la enfermedad proliferativa es un tumor sólido.