

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 809**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/7068** (2006.01)  
**A61K 31/70** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05712714 .4**  
96 Fecha de presentación: **04.02.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1711188**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.10.2006**

54 Título: **Terapias anticancerosas**

30 Prioridad:  
**06.02.2004 US 542494 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**31.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**31.10.2012**

73 Titular/es:  
**THRESHOLD PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**1300 Seaport Boulevard, 5th Floor**  
**Redwood City, CA 94063, US**

72 Inventor/es:  
**TIDMARSH, GEORGE**

74 Agente/Representante:  
**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

ES 2 389 809 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

Terapias anticancerosas.

### Campo técnico

5 La presente invención se refiere en general al tratamiento del cáncer. En particular, la invención se refiere al tratamiento del cáncer que comprende la administración de glufosfamida en solitario o en combinación con otro agente anticanceroso.

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. La materia que no está comprendida por el ámbito de las reivindicaciones no forma parte de la presente invención.

### Antecedentes de la invención

10 "Cáncer" se refiere en general a uno entre un grupo de más de 100 enfermedades causadas por el crecimiento anómalo e incontrolado de células que puede extenderse a tejidos contiguos u otras partes del organismo. Las células cancerosas pueden formar un tumor sólido, en el que las células cancerosas se agrupan entre sí, o existir como células dispersas, como sucede en la leucemia. Las células normales se dividen (se reproducen) hasta que se alcanza la maduración y sólo cuando son necesarias para la sustitución de células muertas o dañadas. A menudo, 15 las células cancerosas reciben el nombre de "malignas", dado que se dividen indefinidamente, posiblemente invadiendo sin control las células próximas y extendiéndose a otras partes del organismo. La tendencia de las células cancerosas de extenderse desde un órgano a otro o desde una parte del organismo a otra las diferencia de las células de tumores benignos, que crecen en exceso pero no se extienden a otros órganos o partes del organismo. Las células cancerosas malignas terminan por metastatizar y se extienden a otras partes del organismo 20 a través del torrente sanguíneo o del sistema linfático, en los que pueden multiplicarse y formar nuevos tumores. Esta forma de avance tumoral hace que el cáncer sea una enfermedad mortal. Aunque se han producido enormes progresos en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, muchas personas mueren de cáncer cada año, y su muerte se deben normalmente a metástasis y cánceres que son resistentes a las terapias convencionales. Los métodos actuales para el tratamiento de malignidades avanzadas y/o metastásicas antes tratadas con quimioterapia (es decir, 25 cánceres refractarios a la quimioterapia) son inadecuados. La terapia curativa no es posible en pacientes con malignidades avanzadas que han recidivado después de la quimioterapia.

En la técnica existe la necesidad de métodos mejorados para el tratamiento de malignidades avanzadas y/o metastásicas tratadas previamente con quimioterapia. La presente descripción aborda estas necesidades y proporciona métodos de tratamiento del cáncer.

### 30 Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona glufosfamida y gemcitabina para su uso en combinación en el tratamiento de cáncer pancreático.

En un aspecto, se proporciona glufosfamida para su administración durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más de 8 ciclos de dosificación, comprendiendo cada ciclo una infusión de glufosfamida en el intervalo de:

35 a) aproximadamente 1,5 a aproximadamente 8,0 g/m<sup>2</sup>; aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6,0 g/m<sup>2</sup>; aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 g/m<sup>2</sup>; aproximadamente 4,5 a aproximadamente 8,0 g/m<sup>2</sup>; aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,0 g/m<sup>2</sup>; o aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,0 g/m<sup>2</sup> o durante un periodo de infusión de 1 a 6 horas una vez cada tres semanas;

40 b) aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,0 g/m<sup>2</sup> o aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,0 g/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 1 a 6 horas durante tres días consecutivos (días 1, 2 y 3) cada tres semanas;

c) aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,0 g/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 1 a 6 horas una vez por semana; o

45 d) aproximadamente 1,5 a aproximadamente 8,0 g/m<sup>2</sup>; aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6,0 g/m<sup>2</sup>; o aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 g/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 1 a 6 horas una vez cada cuatro semanas.

En un aspecto, se proporciona glufosfamida para administración durante 1, 2, 3, 4 o más de 4 ciclos de dosificación, en la que cada ciclo es un ciclo de siete semanas. En un aspecto, la glufosfamida es para su administración durante 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más de 6 ciclos de dosificación, en la que cada ciclo es un ciclo de tres semanas. En un aspecto, la glufosfamida es para su administración durante 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más de 6 ciclos de dosificación, en la que cada ciclo 50 es un ciclo de cuatro semanas.

En un aspecto, la gemcitabina es para su administración durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más de 8 ciclos de dosificación, y cada ciclo comprende una infusión de gemcitabina de:

- a) aproximadamente 1.000 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de aproximadamente 30 min;
- b) aproximadamente 2.200 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de aproximadamente 30 min; o
- c) aproximadamente 1.500 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de aproximadamente 150 min.

5 En un aspecto, la gemcitabina es para su administración en las semanas 1, 2, 3, 5, 6 y 7 de un ciclo de dosificación durante 1, 2, 3, 4 o más de 4 ciclos de dosificación, en la que cada ciclo es un ciclo de siete semanas. En un aspecto la gemcitabina es para su administración en las semanas 1, 2 y 3 de un ciclo de dosificación durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, o más de 6 ciclos de dosificación, en la que cada ciclo es un ciclo de cuatro semanas. La gemcitabina se administra un día antes, un día después o en el mismo día que la administración de glufosfamida. En un aspecto, la gemcitabina es para su administración en el mismo día que la administración de glufosfamida, de aproximadamente 10 30 minutos a aproximadamente 4 horas después de la administración de glufosfamida.

En otro aspecto, la invención proporciona glufosfamida para su uso en el tratamiento de un cáncer pancreático refractario a la gemcitabina.

### Descripción detallada de la invención

15 En un aspecto de la invención, se administran en combinación glufosfamida y gemcitabina a un sujeto necesitado de tratamiento para cáncer pancreático. En combinación con glufosfamida y gemcitabina puede administrarse un tercer agente con actividad antitumoral, como bevacizumab; inhibidores de la topoisomerasa I como, por ejemplo, irinotecán y exatecán; antifolatos como, por ejemplo, metotrexato, raltitrexed, lometrexol y pemetrexed; o agente antineoplásico con base de platino como, por ejemplo, carboplatino y cisplatino.

20 En otro aspecto de la invención, se administra glufosfamida a un sujeto necesitado de tratamiento para cáncer pancreático refractario a la gemcitabina. Para el tratamiento mencionado anteriormente de cáncer pancreático refractario a la gemcitabina se administra glufosfamida como un agente único (es decir, no en combinación con otro agente antineoplásico u otro agente anticanceroso).

25 Glufosfamida, gemcitabina, bevacizumab, irinotecán, exatecán, pemetrexed y cisplatino, según se usan en la presente invención, pueden administrarse en cualquier dosis que sea terapéuticamente eficaz, como dosis comparables a las utilizadas rutinariamente en la clínica. Los regímenes de dosis específicos para agentes antineoplásicos conocidos y aprobados (por ejemplo, la dosis eficaz recomendada) son conocidos para los médicos y se proporcionan, por ejemplo, en las descripciones de productos encontradas en "Physicians' Desk Reference", 2003, 57<sup>a</sup> ed., Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J.; "The Pharmacological Basis of Therapeutics" de Goodman y Gilman, 2001, 10<sup>a</sup> edición, McGraw-Hill, Nueva York; y/o están disponibles en la Federal Drug 30 Administration y/o se exponen en la bibliografía médica.

### Regímenes de administración

35 Se observará que la quimioterapia para el cáncer obliga a veces a múltiples "tandas" o "ciclos de dosificación" de administración de un fármaco, en los que cada ciclo comprende la administración del fármaco una o más veces según un calendario especificado. En general (pero no necesariamente), un ciclo se mide en semanas y puede tener, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas de duración. En algunas formas de realización, un ciclo tiene más de 8 semanas. Por ejemplo, los fármacos quimioterápicos pueden administrarse durante entre 1 y 8 ciclos de dosificación, o durante un periodo más prolongado. En algunas formas de realización, el ciclo de dosificación es un ciclo de tres semanas, un ciclo de cuatro semanas o un ciclo de siete semanas. En un ciclo de dosificación, se administra un fármaco según un calendario especificado, por ejemplo, una vez al día; una vez por semana; varias veces por semana en días consecutivos o en días no consecutivos; una vez por ciclo; varias veces por ciclo como, 40 por ejemplo, cada tres semanas durante tres días consecutivos; etc. Cuando se administra más de un fármaco (por ejemplo, dos fármacos) a un sujeto, cada uno puede administrarse según un calendario propio según se ilustra anteriormente (por ejemplo, semanalmente; una vez cada tres semanas; etc.). Será evidente que la administración de los fármacos, incluso los administrados con periodicidad diferente, puede coordinarse de manera que los dos fármacos se administren en el mismo día al menos durante parte del tiempo o, alternativamente, los fármacos se administren en días consecutivos al menos durante parte del tiempo.

45 En regímenes de tratamiento en los que se administran en combinación glufosfamida y gemcitabina (u otro fármaco), pueden administrarse en cualquier orden. En ciertas formas de realización, la glufosfamida se administra un día antes, un día después o en el mismo día que, la administración de gemcitabina. En ciertas formas de realización, la gemcitabina se administra en el mismo día que la glufosfamida; y la administración de gemcitabina se inicia antes, al mismo tiempo o después que la administración de glufosfamida. En ciertas formas de realización, la gemcitabina se administra (es decir, la administración comenzará) entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 4 horas después de la administración de glufosfamida. Se entenderá que pueden usarse otros calendarios según la determinación del médico.

55 En varias formas de realización, la glufosfamida se administra a un paciente que necesita tratamiento contra el cáncer durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más de 8 ciclos de dosificación, comprendiendo cada ciclo una infusión de

glufosfamida en el intervalo de:

- 5 a) aproximadamente 1,5 a aproximadamente 8,0 g/m<sup>2</sup>; aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6,0 g/m<sup>2</sup>; aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 g/m<sup>2</sup>; aproximadamente 4,5 a aproximadamente 8,0 g/m<sup>2</sup>; aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,0 g/m<sup>2</sup>; o aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,0 g/m<sup>2</sup> o durante un periodo de infusión de 1-6 horas una vez cada tres semanas;
- b) aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,0 g/m<sup>2</sup> o aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,0 g/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 1 - 6 horas durante tres días consecutivos (días 1, 2 y 3) cada tres semanas;
- c) aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,0 g/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 1-6 horas una vez por semana; o
- 10 d) aproximadamente 1,5 a aproximadamente 8,0 g/m<sup>2</sup>; aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6,0 g/m<sup>2</sup>; o aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 g/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 1 - 6 horas una vez cada cuatro semanas.

15 En una forma de realización, la glufosfamida se administra durante 1, 2, 3, 4 o más de 4 ciclos de dosificación, en los que cada ciclo es un ciclo de siete semanas. En una forma de realización, la glufosfamida se administra durante 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más de 6 ciclos de dosificación, en los que cada ciclo es un ciclo de tres semanas. En una forma de realización, la glufosfamida se administra durante 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más de 6 ciclos de dosificación, en los que cada ciclo es un ciclo de cuatro semanas. Según se usa en este contexto, un "periodo de infusión de 1 - 6 horas" incluye un periodo de infusión de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5 y aproximadamente 6 horas.

20 En varias formas de realización, la gemcitabina se administra durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más de 8 ciclos de dosificación, comprendiendo cada ciclo una infusión de gemcitabina de:

- a) aproximadamente 1.000 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de aproximadamente 30 min;
- b) aproximadamente 2.200 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de aproximadamente 30 min; o
- c) aproximadamente 1.500 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de aproximadamente 150 min.

25 En una forma de realización, la gemcitabina se administra en las semanas 1, 2, 3, 5, 6 y 7 de un ciclo de dosificación durante 1, 2, 3, 4 o más de 4 ciclos de dosificación, en los que cada ciclo es un ciclo de siete semanas. En una forma de realización, la gemcitabina se administra en las semanas 1, 2 y 3 de un ciclo de dosificación durante 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más de 6 ciclos de dosificación, en los que cada ciclo es un ciclo de cuatro semanas. La gemcitabina se administra un día antes, un día después o en el mismo día que la administración de glufosfamida. En una forma de

30 realización, la gemcitabina se administra en el mismo día que la administración de glufosfamida, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas después de la administración de glufosfamida.

Según se entiende en la técnica, el tratamiento con fármacos terapéuticos contra el cáncer puede suspenderse temporalmente si se observa toxicidad, o por la comodidad del paciente, y reanudarse más adelante.

#### Administración en combinación

35 A un sujeto se le administran dos o tres fármacos "en combinación" cuando los fármacos se administran como parte del mismo curso terapéutico. El curso terapéutico se refiere a la administración de combinaciones de fármacos que según la convicción del profesional médico actúan conjuntamente de forma aditiva, complementaria, sinérgica o de otro tipo para producir un resultado más favorable que el previsto para la administración de un único fármaco. Un curso terapéutico puede ser de uno o varios días, pero con la máxima frecuencia se extiende a varias semanas.

40 Así, un ejemplo de administración en combinación es la administración de glufosfamida una vez cada tres semanas durante 1 a 8 ciclos de tres semanas empezando el día 1, y la administración de gemcitabina una vez por semana durante las semanas 1, 2, 3, 5, 6 y 7 de un ciclo de siete semanas durante uno o más ciclos de siete semanas. En una forma de realización, la administración de gemcitabina comienza el día 1, el día -1 (un día antes del día 1) o el día 2 u otro día, con respecto a la administración de glufosfamida. Otro ejemplo de administración en combinación

45 es la administración de glufosfamida una vez cada cuatro semanas empezando en la semana 1 (el día 1) de un ciclo de cuatro semanas durante 1 a 8 ciclos de cuatro semanas, y la administración de gemcitabina en las semanas 1, 2 y 3 (en los días 1, 8 y 15) de un ciclo de cuatro semanas durante 1 a 8 ciclos de cuatro semanas. En una forma de realización, la gemcitabina se administra en el mismo día que la glufosfamida entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 4 horas después de la administración de glufosfamida.

50 Cuando dos fármacos se administran en combinación, pueden usarse diversos calendarios. En un caso, por ejemplo y sin limitación, se administra primero el Fármaco 1 antes de la administración del Fármaco 2, y el tratamiento con el Fármaco 1 se mantiene durante todo el curso de la administración del Fármaco 2; alternativamente, el Fármaco 1 se administra después del inicio o la terminación de la terapia con el Fármaco 2; alternativamente, el Fármaco 1 se administra primero de forma simultánea al inicio de la otra terapia anticancerosa. Según se usa en este contexto, "al

mismo tiempo" significa que los dos fármacos se administran el mismo día, o en días consecutivos.

- Aunque en principio algunos fármacos puede ser objeto de coformulación, en general se administran en composiciones separadas. Análogamente, aunque algunos fármacos pueden administrarse simultáneamente, con más frecuencia (especialmente para fármacos administrados por infusión) los fármacos se administran en momentos diferentes en el mismo día, en días consecutivos, o según otro calendario. Por ejemplo, en una forma de realización, la glufosfamida se administra durante un periodo de infusión de 4 horas una vez cada cuatro semanas empezando en el día 1 de un ciclo de cuatro semanas y la gemcitabina se administra durante un periodo de infusión de 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de cuatro semanas durante 1 a 8 ciclos de cuatro semanas. En el día 1, la gemcitabina se administra 30 minutos después de la administración de glufosfamida.
- 5
- 10 En algunas formas de realización de la invención, la glufosfamida se administra como un "agente único", es decir, no se administra "en combinación" con otro fármaco antitumoral. La glufosfamida se administra para tratar malignidades avanzadas y/o metastásicas tratadas anteriormente con quimioterapia. Según se define en las reivindicaciones, la descripción proporciona glufosfamida para tratar un adenocarcinoma pancreático metastásico o irreseccable avanzado localmente no tratado previamente con quimioterapia. En una forma de realización, la invención
- 15 proporciona glufosfamida para tratar un adenocarcinoma pancreático metastásico refractario a la gemcitabina.

### Cánceres

Las composiciones de la presente invención pueden ser para su uso en el tratamiento de cáncer pancreático.

- De acuerdo con la invención, el sujeto al que se administra el tratamiento tiene cáncer pancreático. Entre los cánceres pancreáticos, los cánceres pancreáticos refractarios a la quimioterapia, como los cánceres pancreáticos refractarios al tratamiento con gemcitabina (véase, por ejemplo, Araneo y col., 2003, *Cancer Invest.* 21: 489 - 96; Kozuch y col., 2001, *The Oncologist* 6: 488 - 95; Noble y Goa, 1997, *Drugs* 54: 447-72N; Stephens y col., 1998, *Oncol. Nurs. Forum* 25: 87 - 93; Burris y Storniolo, 1997, *Eur. J. Cancer* 33: Supl 1: S18 - 22; Rothenberg y col., 1996, *Ann. Oncol.* 7: 347 - 53) pueden tratarse usando los métodos desvelados en la presente memoria descriptiva, por ejemplo mediante administración de glufosfamida. Según se cree, el carbohidrato 19-9 sérico puede ser un marcador útil para evaluar la respuesta a la terapia con gemcitabina en cáncer pancreático (Ziske y col., 2003, *Br. J. Cancer* 89: 1413 - 17). En un aspecto, la respuesta a la terapia con glufosfamida para el cáncer, en la que la glufosfamida se administra como un agente único o en combinación con gemcitabina, se caracteriza por la medición de los niveles séricos de carbohidratos 19-9 de los sujetos durante el tratamiento.
- 20
- 25

### Sujeto

- 30 Según se usa en la presente memoria descriptiva, "un sujeto" es un mamífero que necesita tratamiento contra el cáncer. En general, el sujeto es un paciente humano con cáncer. En algunas formas de realización de la invención, el sujeto puede ser un mamífero no humano como, por ejemplo, un primate no humano, un animal usado en un sistema de modelo (por ejemplo, animales como ratones y ratas usados en selección, caracterización y evaluación de medicamentos) y otros mamíferos.

### Tratamiento

- Según se usa en la presente memoria descriptiva, y como es bien conocido en la técnica, "tratamiento" es un abordaje para obtener resultados médicos, incluyendo resultados clínicos, beneficiosos o deseados. Para los objetivos de la presente invención, entre los resultados clínicos beneficiosos o deseados se incluyen, pero no se limitan a, alivio o mejoría de uno o más síntomas, reducción de la extensión de la enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de la enfermedad, prevención de la extensión de la enfermedad, retraso o ralentización del avance de la enfermedad, mejoría y paliación del estado de la enfermedad y remisión (ya sea parcial o total), detectable o indetectable. "Tratamiento" puede significar también la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento o si se recibe un tratamiento diferente.
- 40

### Agentes quimioterápicos

- 45 En la siguiente sección se describen los fármacos usados en varias formas de realización de la invención. Como estos fármacos son bien conocidos, se proporcionan tan sólo exposiciones breves. Las publicaciones citadas en esta sección pretenden ilustrar aspectos del fármaco para el beneficio del profesional; sin embargo, la cita a una publicación concreta en esta sección o en otras partes de la presente descripción no pretende limitar la presente invención en ningún aspecto, lo que incluye dosis, combinaciones e indicaciones.
- 50 La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

### Glufosfamida

El fármaco antitumoral glufosfamida (mostaza de  $\beta$ -D-glucosil-ifosfamida; glc-IPM) es un agente de alquilación usado para el tratamiento del cáncer (véase la patente de EE.UU. nº 5.622.936 y Niculescu-Duvaz, 2002, *Curr Opin Investig Drugs* 3: 1527 - 32). La fracción de alquilación (mostaza de isofosforamida, IPM) está unida de manera

glucosídica a  $\beta$ -D-glucosa, y la recaptación celular de glufosfamida puede estar mediada por una proteína transportadora de transmembrana dependiente del sodio de glucosa (Briasoulis y col., 2000, *J Clin Oncol* 18: 3535 - 44). En estudios clínicos en fase II, se ha administrado glufosfamida a pacientes con cáncer pancreático que recibían tratamiento de primera línea y a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que recibían quimioterapia de segunda línea, así como a pacientes con glioblastoma, cáncer de mama y cáncer de colon (véase Niculescu-Duvaz, 2002, más arriba). La glufosfamida se administra rutinariamente por vía intravenosa; se contempla que en la práctica de la presente invención pueden usarse también otras vías de administración, como administración intratecal, inyección intratumoral, administración oral y otras. La glufosfamida puede administrarse en dosis comparables a las usadas clínicamente de forma rutinaria (véase Niculescu-Duvaz, 2002, más arriba). En formas de realización preferidas, la glufosfamida se administra según se describe en otra parte de la presente memoria descriptiva.

#### Gemcitabina

La gemcitabina (2'-desoxi-2',2'-difluoro-citidina, también conocida como 1-(4-amino-2-oxo-1H-pirimidin-1-il)-2-desoxi-2,2-difluororribosa) es un análogo de nucleósido que perturba el proceso de replicación celular. Véanse las patentes de EE.UU. nº 4.808.614 y nº 5.464.826. La gemcitabina HCl (Gemzar™; Lilly) se ha usado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y cáncer pancreático. La gemcitabina HCl está formulada rutinariamente como una solución estéril y se administra por infusión intravenosa. Otras formas salinas, por ejemplo, monofosfato, sulfato, malonato, citrato y succinato, son fáciles de preparar, y pueden usarse si se desea. Se contempla que puedan usarse otras vías de administración, entre ellas inyección intratumoral, administración intratecal y otras. En formas de realización preferidas, la gemcitabina se administra según se describe en otro lugar en la presente memoria descriptiva.

#### Bevacizumab

El bevacizumab (Avastin™; Genentech) es un anticuerpo monoclonal de anti-factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) que ha sido desarrollado como un agente anti-angiogenia para el tratamiento de cánceres como cáncer colorrectal, cáncer de pulmón no microcítico, cánceres de mama y otros tumores sólidos. Véase Salgaller, 2003, *Curr Opin Mol Ther*, 5: 657 - 67 y las solicitudes PCT WO 96/30046 y WO 98/45331. El bevacizumab puede administrarse en dosis comparables a las usadas clínicamente de forma rutinaria (véanse, por ejemplo, Yang, 2003, *N. Eng. J. Med.*, 349: 419 - 21 y Cobleigh y col., 2003, *Semin Oncol*. 30(5 Supl 16): 117 - 24.

#### Irinotecán

El irinotecán (CPT-11, Camptosar®. Pharmacia & Upjohn) es un derivado semisintético del alcaloide vegetal camptotecina que inhibe la topoisomerasa I. Ha sido desarrollado como un fármaco anticanceroso para el tratamiento de cáncer colorrectal. El irinotecán puede administrarse en dosis comparables a las usadas clínicamente de forma rutinaria. Por ejemplo, los pacientes pueden recibir Camptosar® en una infusión de 90 minutos una vez cada 3 semanas. La dosis de inicio para la mayoría de los pacientes puede ser de 350 mg/m<sup>2</sup>, si bien la dosis puede reducirse a 300 mg/m<sup>2</sup> para pacientes de 70 años de edad o más. Camptosar® puede administrarse también según un calendario de dosis semanal que empieza en 125 mg/m<sup>2</sup>. La dosis puede suministrarse durante aproximadamente 2 a 4 semanas, con curso repetido cada 7 semanas. Véase <http://www.meds.com/colon/camptosar/treatment.html>. Véase también Rothenberg y col., 1996, *J Clin Oncol*. 14: 1128 - 35.

#### Exatecán

El exatecán mesilato (DX-8951 f; Daiichi Pharmaceutical Co.) es un análogo soluble en agua del alcaloide vegetal camptotecina que inhibe la topoisomerasa I. El exatecán mesilato ha sido desarrollado como un agente terapéutico para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario, tubárico o peritoneal, y cáncer de mama. Se han descrito varias dosificaciones y administraciones de exatecán mesilato para el tratamiento de cánceres. Véase, por ejemplo, Verschraegen y col., 2004, *Cancer Chemother Pharmacol*. 53: 1 - 7; Esteva y col., 2003, *Cancer* 98: 900 - 7; Braybrooke y col., 2003, *Lung Cancer*, 41: 215 - 9; Royce y col., 2004, *Invest New Drugs*. 22: 53 - 61.

#### Pemetrexed

El pemetrexed (Alimta™), es un antifolato que inhibe timidilato-sintasa, dihidrofolato-reductasa, glicinamida-ribonucleótido-formiltransferasa y aminoimidazol-carboxamida-ribonucleótido-formiltransferasa. El pemetrexed es activo contra líneas celulares de cáncer pancreático *in vitro* y ha mostrado actividad en pacientes con cáncer pancreático avanzado. Véase Kindler, 2002, *Semin Oncol*. 29: 49 - 53 y Adjei, 2003, *Expert Rev Anticancer Ther*. 3: 145 - 56.

#### Cisplatino

El cisplatino (cis-diamindicloroplatino (II)) es un platino inorgánico divalente soluble en agua que contiene complejo con amplia actividad como agente antineoplásico (véase Go y Adjei, 1999, *J Clin Oncol*. 17: 409 - 22).

Tras haberse descrito en detalle la presente invención en las secciones precedentes, los ejemplos mostrados a continuación se proporcionan para ilustrar algunos aspectos de la invención.

### Ejemplo 1

#### Terapia de combinación de glufosfamida y gemcitabina

- 5 Se administró una combinación de glufosfamida y gemcitabina diariamente durante 7 días a ratones hembra NMRI nu/nu que eran portadores de tumores derivados de células de cáncer pancreático humano HS766-T o As-PC-1. Se administraron a los ratones dosis de control de vehículo (solución de cloruro de sodio al 0,9 %, i.v.), gemcitabina (i.p.), glufosfamida (i.v.) o combinaciones de gemcitabina / glufosfamida una vez diariamente durante 7 días consecutivos. Se usó una dosis de 1,25 mg/kg como dosis patrón para gemcitabina durante todo el estudio.
- 10 En el modelo tumoral HS766-T, la administración de 10 mg/kg de glufosfamida provocó un retraso espectacular en el inicio del crecimiento del tumor en comparación con los grupos de gemcitabina en solitario o de control de vehículo. El tratamiento con gemcitabina en solitario tuvo sólo un efecto inhibitor marginal en el avance del tumor. La administración combinada de 10 mg/kg de glufosfamida y 1,25 mg/kg de gemcitabina dio como resultado una reducción estadísticamente significativa ( $P = 0,009$ ) del tamaño del tumor en los animales de prueba al final del periodo de estudio (día 42) en comparación con el tratamiento con glufosfamida en solitario.
- 15 En el modelo tumoral As-PC-1, los regímenes de dosis de glufosfamida y gemcitabina, ya fuera en solitario o en combinación, no tuvieron un efecto inhibitor aparente en el crecimiento del tumor. Estos resultados demuestran que el modelo tumoral HS766-T es sensible a la administración combinada de glufosfamida y gemcitabina.

### Ejemplo 2

#### 20 Terapia de combinación de glufosfamida y gemcitabina

- Se administró una combinación de glufosfamida y gemcitabina a ratones sin pelo que eran portadores de tumores derivados de células de cáncer pancreático humano de tipo MiPaca2. Se administraron a los ratones dosis de control de vehículo, gemcitabina, glufosfamida, o combinaciones de gemcitabina / glufosfamida según se expone en la Tabla 1 a continuación (10 ratones / grupo). Se administró glufosfamida i.v., diariamente durante 14 días (grupos 1-4 y 7-12). Se administró gemcitabina a 300 mg/kg, i.p., una vez por semana durante tres semanas (grupos 6 y 10-12). Se administró gemcitabina a 150 mg/kg, i.p., dos veces por semana durante tres semanas (grupos 5 y 7-9).
- 25

Tabla 1

Grupo	Glufosfamida (mg/kg)	Gemcitabina (mg/kg)
1*	0	0
2	10	0
3	30	0
4	100	0
5	0	150
6	0	300
7	10	150
8	30	150
9	100	150
10	10	300
11	30	300
12	100	300

\* = vehículo.

Los grupos 3 y 4 produjeron una reducción modesta en el tamaño del tumor. Se observó una reducción de aproximadamente el 50 % en el tamaño del tumor en el grupo 6. El grupo 10 fue comparable al grupo 6. Los grupos 11 y 12 mostraron una mayor reducción en el tamaño del tumor en comparación con el grupo 6 (el grupo 12 demostró ser aparentemente tóxico). La gemcitabina a 150 mg/kg (grupos 5, 7 - 9) produjo la muerte rápida de los animales. Estos resultados demuestran que la administración de una combinación de glufosfamida y gemcitabina produjo reducción del tumor en los animales.

**Ejemplo 3**

**10 Terapia de combinación de glufosfamida y gemcitabina en tumores sólidos y adenocarcinoma pancreático avanzados**

Se proporciona el siguiente ejemplo predictivo para ilustrar el tratamiento del cáncer con terapia de combinación de glufosfamida y gemcitabina. Se realiza un estudio clínico para evaluar la seguridad y mostrar la eficacia de la glufosfamida en combinación con gemcitabina. Se evalúan también los parámetros farmacocinéticos de glufosfamida (incluyendo mostaza de isofosforamida, IPM) y gemcitabina (incluyendo dFdU) cuando se administran en combinación.

Se realiza un estudio multicéntrico en el que se divide a los sujetos en dos grupos: (i) sujetos que tienen tumores sólidos metastásicos y/o localmente avanzados que han sido tratados previamente o para los que no existe un tratamiento estándar eficaz disponible (grupo I); y (ii) sujetos que tienen adenocarcinoma pancreático avanzado / metastásico no tratado previamente con quimioterapia (grupo II). Los sujetos se asignan a cohortes.

20 La duración total del estudio para cada sujeto es de hasta 29 semanas, incluyendo hasta 3 semanas antes de la aplicación de dosis (periodo de selección). El periodo de tratamiento es de 8 semanas en el que se administra glufosfamida en el día 1 de cada ciclo de 4 semanas y se administra gemcitabina en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 4 semanas. La glufosfamida (1.500, 2.500, 3.500 y 4.500 mg/m<sup>2</sup>, una cohorte en cada nivel de dosis) se administra por vía intravenosa durante 4 horas una vez cada cuatro semanas el día 1 de cada ciclo. Una cuarta parte de la dosis se administra en los primeros 30 minutos. Las tres cuartas partes restantes de la dosis se administran en las tres horas y media siguientes. La gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup>) se administra semanalmente por vía intravenosa durante 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 4 semanas. En el día 1 de cada ciclo, la infusión de gemcitabina se inicia 30 minutos después de terminar la infusión de glufosfamida. En sujetos con enfermedad estable o con una respuesta completa o parcial después de 2 ciclos, el tratamiento se extiende opcionalmente durante un periodo de hasta 4 ciclos adicionales de 4 semanas. En la Tabla 2 mostrada a continuación se muestra este calendario de administración de dosis:

Tabla 2

Semana (día)	1 (1)	2 (8)	3 (15)	4 (28)
Glufosfamida	x	-	-	-
Gemcitabina	x	x	x	-

35 Para valorar la seguridad se usan los signos vitales, electrocardiogramas, los resultados de los análisis de laboratorio clínicos y los episodios adversos. Las valoraciones del tumor, que incluyen tomografía computarizada (TC), se realizan en el nivel basal y cada 8 semanas mientras los sujetos permanecen en el estudio. Los parámetros farmacocinéticos se determinan a partir de las concentraciones en plasma de glufosfamida y gemcitabina obtenidas en intervalos de tiempo específicos después de la administración de las dosis. Se recogen muestras de sangre en serie de cada sujeto para determinación de las concentraciones en plasma de glufosfamida / IPM (0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 4,25, 4,5, 5, 6, 8, 12, 16 y 24 horas después del inicio de la infusión de glufosfamida el día 1 de los ciclos 1 y 2) y gemcitabina / dFdU (15, 30, 40, 50 minutos y 1, 1,5, 3,5, 7,5, 11,5 y 19,5 horas después del inicio de la infusión de gemcitabina en los días 1 y 8 de los ciclos 1 y 2). Se analizan las muestras de sangre para conocer los niveles de glufosfamida y gemcitabina. Todas las pruebas estadísticas usadas para el análisis de los datos de eficacia y seguridad son bilaterales y se realizan en el nivel de significación de 0,05 y se calcula el intervalo de confianza del 90 %.

50 Para cada sujeto se calculan los siguientes parámetros farmacocinéticos para glufosfamida / IPM y gemcitabina / dFdU: tiempo hasta la concentración máxima (T<sub>max</sub>); concentración pico máxima observada (C<sub>max</sub>); magnitud de la pendiente de la regresión lineal de la concentración logarítmica con respecto al perfil de tiempo durante la fase terminal (K<sub>el</sub>); vida media, calculada como ln (2)/K<sub>el</sub> (T<sub>1/2</sub>); área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC<sub>last</sub>) desde la Hora 0 hasta el último tiempo de concentración cuantificable (LQCT), en la que LQCT es el tiempo en el que se



extrajo la última muestra con una concentración cuantificable; área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) de 0 al infinito, calculada usando la regla trapezoidal lineal como  $AUC_{last} + C_{LQCT} / K_{el}$ ; Aclaramiento (Cl) calculado como Dosis dividida por AUC (glufosfamida y gemcitabina sólo); volumen de distribución aparente en estado estacionario ( $V_{ss}$ ), calculado como la Dosis multiplicada por  $AUMC/AUC^2$ , en la que AUMC es el área bajo el primer instante de la curva de concentración en plasma-tiempo (glufosfamida y gemcitabina sólo); el volumen aparente de distribución en la fase posterior a la distribución ( $V_{\beta}$ ) calculado como la proporción entre Cl y la constante de tasa de eliminación terminal,  $K_{el}$  (glufosfamida y gemcitabina sólo). La AUC y la  $C_{max}$  con ajuste a la dosis se calculan para cada sujeto dividiendo AUC y  $C_{max}$  por la dosis. Los resultados de eficacia se evalúan según se determine por la tasa de respuesta, la duración de respuesta, la supervivencia sin avance, la supervivencia global para sujetos con cáncer pancreático (supervivencia a 6 y 12 meses y cambio en carbohidrato 19-9 sérico). La terapia de combinación de glufosfamida con gemcitabina mejora durante el tratamiento con gemcitabina como agente único.

**Ejemplo 4**

**Terapia con glufosfamida para adenocarcinoma pancreático metastásico refractario a la gemcitabina**

El siguiente ejemplo predictivo se proporciona para ilustrar el tratamiento de adenoma pancreático metastásico refractario a la gemcitabina con terapia de glufosfamida. Se realiza un estudio multicéntrico aleatorizado abierto para evaluar la seguridad y la eficacia de la glufosfamida en sujetos con adenoma pancreático metastásico refractario a la gemcitabina tal como se mide según la supervivencia global en comparación con la mejor atención de apoyo.

Los sujetos se dividen en dos grupos de 150 sujetos por grupo de tratamiento: (i) grupo de tratamiento con glufosfamida (grupo I), y (ii) mejor atención de apoyo (BSC, grupo II). A los sujetos del grupo I se les administra glufosfamida durante hasta 51 semanas. La glufosfamida se administra por vía intravenosa durante 6 horas una vez cada 3 semanas a 4.500 mg/m<sup>2</sup> hasta 17 dosis. Una cuarta parte de la dosis se infunde durante 30 minutos y el resto en el transcurso de las siguientes cinco horas y media. Los sujetos pueden recibir radioterapia paliativa pero no en el plazo de ±48 horas desde una dosis de glufosfamida. Con el fin de valorar la eficacia del tratamiento de glufosfamida, a los sujetos del grupo II no se les administra ninguna medicación que tenga efectos antitumorales como, por ejemplo, quimioterapia u otras terapias citotóxicas / citostáticas sistémicas. Sin embargo, se administran cuando resulte apropiado otras medidas de apoyo y medicaciones simultáneas que no tengan efectos antitumorales, como analgésicos, antibióticos, transfusiones, factores de estimulación de colonia hematopoyéticos (como terapia pero no como profilaxis), eritropoyetina, acetato de megestrol para estimulación del apetito. Los sujetos del grupo I reciben también la mejor atención de apoyo. Este calendario de administración de dosis se muestra en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3

Semana	1	2	3
Grupo I	x	-	-
Grupo II	-	-	-

La valoración del tumor se realiza en el nivel basal y cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas y a continuación cada 9 semanas hasta que se documente el avance de la enfermedad. Se recogen muestras farmacocinéticas de los sujetos del grupo I durante los ciclos 1 y 2. Se recogen muestras de sangre para medir las concentraciones en plasma de glufosfamida / IPM en los siguientes momentos el día 1 de los ciclos 1 y 2 en los sujetos del grupo I en los siguientes puntos temporales: antes de la dosis e inmediatamente antes de terminar la infusión de glufosfamida. Se miden parámetros farmacocinéticos adicionales para un subconjunto de 24 sujetos en el grupo I (AUC,  $C_{max}$ , y  $T_{1/2}$  para glufosfamida / IPM). Se recogen muestras de sangre de este subconjunto en los momentos siguientes en el día 1 de los ciclos 1 y 2: antes de la dosis, 0,5 (inmediatamente antes de cambiar la tasa de infusión), 1, 3, 6 (inmediatamente antes de terminar la infusión de glufosfamida), 6,25, 6,5, 7, 8, 10, 16, 24 horas después del inicio de la infusión de glufosfamida.

Los parámetros farmacocinéticos (según se describe en el Ejemplo 3 anterior) para glufosfamida / IPM (día 1 de ciclos 1 y 2) se calculan para cada sujeto en el subconjunto de 24 sujetos. Se evalúan los resultados de eficacia basándose en la tasa de respuesta (respuesta completa y respuesta parcial), la duración de la respuesta, la supervivencia sin avance tumoral, la supervivencia a los 6 y 12 meses, los cambios en la valoración del dolor VAS y la respuesta de carbohidrato 19-9 sérico en comparación con la mejor atención de apoyo. Los sujetos con adenoma pancreático metastásico refractario a la gemcitabina tratados con glufosfamida tienen una supervivencia global mejorada en comparación con la mejor atención de apoyo.

50

**REIVINDICACIONES**

1. Glufosfamida y gemcitabina para su uso en combinación en el tratamiento de cáncer pancreático.
2. Glufosfamida y gemcitabina para su uso según la reivindicación 1, en el que el cáncer está localmente avanzado y/o es metastásico.
- 5 3. Glufosfamida y gemcitabina para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que el tratamiento comprende la administración de glufosfamida durante uno o más ciclos de dosificación, comprendiendo cada ciclo una infusión de glufosfamida en el intervalo de:
  - a) 1,5 a 8,0 g/m<sup>2</sup>; 1,5 a 6,0 g/m<sup>2</sup>; 1,5 a 4,5 g/m<sup>2</sup>; 4,5 a 8,0 g/m<sup>2</sup>; 4,5 a 6,0 g/m<sup>2</sup>; o 4,5 a 5,0 g/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 1 a 6 horas una vez cada tres semanas;
  - 10 b) 1,5 a 3,0 g/m<sup>2</sup> o 1,5 a 2,0 g/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 1 a 6 horas durante tres días consecutivos (días 1, 2 y 3) cada tres semanas;
  - c) 1,5 a 2,0 g/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 1 a 6 horas una vez por semana; o
  - d) 1,5 a 8,0 g/m<sup>2</sup>; 1,5 a 6,0 g/m<sup>2</sup>; o 1,5 a 4,5 g/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 1 a 6 horas una vez cada cuatro semanas.
- 15 4. Glufosfamida y gemcitabina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el tratamiento comprende la administración de gemcitabina una vez por semana de un ciclo de dosificación de siete semanas, en el que dicha administración es durante uno o más ciclos de siete semanas, y en el que cada ciclo comprende una infusión de gemcitabina de:
  - a) 1.000 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de 30 min;
  - 20 b) 2.200 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de 30 min; o
  - c) 1.500 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de 150 min.
- 5 5. Glufosfamida y gemcitabina para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el tratamiento comprende la administración de gemcitabina en las semanas 1, 2 y 3 de un ciclo de cuatro semanas durante uno o más ciclos de cuatro semanas, y en el que cada ciclo comprende una infusión de gemcitabina de:
  - 25 a) 1.000 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de 30 min;
  - b) 2.200 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de 30 min; o
  - c) 1.500 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de 150 min.
- 30 6. Glufosfamida y gemcitabina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el cáncer es un tumor sólido localmente avanzado y/o metastásico avanzado, y el tratamiento comprende la administración de glufosfamida y gemcitabina en combinación a un sujeto necesitado de dicho tratamiento en que la glufosfamida se administra durante uno o más ciclos de dosificación, comprendiendo cada ciclo:
  - a) una infusión de glufosfamida en el intervalo de 1,5 a 8,0 g/m<sup>2</sup>; 1,5 a 6,0 g/m<sup>2</sup>; o 1,5 a 4,5 g/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 1 a 6 horas una vez cada cuatro semanas; y
  - b) una infusión de gemcitabina de 1.000 mg/m<sup>2</sup> durante un periodo de 30 min.
- 35 7. Glufosfamida y gemcitabina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que cada ciclo comprende una infusión de glufosfamida en el intervalo de 1,5 a 4,5 g/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 1 a 6 horas una vez cada cuatro semanas.
8. Glufosfamida y gemcitabina para su uso según la reivindicación 7, en el que el tratamiento comprende la administración de gemcitabina en el mismo día que la administración de glufosfamida.
- 40 9. Glufosfamida y gemcitabina para su uso según la reivindicación 8, en el que el tratamiento comprende la administración de gemcitabina entre 30 minutos y 4 horas después de la administración de glufosfamida.
- 45 10. Glufosfamida y gemcitabina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que el tratamiento comprende la administración de glufosfamida una vez cada cuatro semanas como una infusión en el intervalo de 1,5 a 4,5 g/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 4 horas y la administración de gemcitabina es 30 minutos después de la administración de glufosfamida.
11. Glufosfamida para su uso en el tratamiento de un cáncer pancreático refractario a la gemcitabina.

12. Glufosfamida para su uso según la reivindicación 11, en el que el tratamiento comprende la administración de glufosfamida durante uno o más ciclos de dosificación, comprendiendo cada ciclo una infusión de glufosfamida en el intervalo de:

- 5 a) 1,5 a 8,0 g/m<sup>2</sup>; 1,5 a 6,0 g/m<sup>2</sup>; 1,5 a 4,5 g/m<sup>2</sup>; 4,5 a 8,0 g/m<sup>2</sup>; 4,5 a 6,0 g/m<sup>2</sup>; o 4,5 a 5,0 g/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 1 a 6 horas una vez cada tres semanas;
- b) 1,5 a 3,0 g/m<sup>2</sup> o 1,5 a 2,0 g/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 1 a 6 horas durante tres días consecutivos (días 1, 2 y 3) cada tres semanas;
- c) 1,5 a 2,0 g/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 1 a 6 horas una vez por semana; o
- 10 d) 1,5 a 8,0 g/m<sup>2</sup>; 1,5 a 6,0 g/m<sup>2</sup>; o 1,5 a 4,5 g/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 1 a 6 horas una vez cada cuatro semanas.

13. Glufosfamida para su uso según la reivindicación 11, en el que el tratamiento comprende la administración de glufosfamida a un sujeto necesitado de dicho tratamiento en el que la administración de glufosfamida es durante uno o más ciclos de dosificación, comprendiendo cada ciclo una infusión de glufosfamida en el intervalo de 1,5 a 6,0 g/m<sup>2</sup> durante un periodo de infusión de 1 a 6 horas una vez cada tres semanas.

- 15 14. Glufosfamida para su uso según la reivindicación 13, en el que el tratamiento comprende la administración de glufosfamida durante uno o más ciclos de dosificación, comprendiendo cada ciclo una infusión de 4,5 g/m<sup>2</sup> de glufosfamida durante un periodo de infusión de 1 a 6 horas una vez cada tres semanas.