

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 383**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/5685** (2006.01) **A61K 31/555** (2006.01)

**A61K 31/436** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 35/04** (2006.01)

**A61K 31/475** (2006.01)

**A61K 31/337** (2006.01)

**A61K 31/7068** (2006.01)

**A61K 31/704** (2006.01)

**A61K 31/502** (2006.01)

**A61K 33/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2002 E 10174983 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2269603**

54 Título: **Tratamiento de tumores de mama con un derivado de rapamicina en combinación con exemestano**

30 Prioridad:

**19.02.2001 GB 0104072**

**17.10.2001 GB 0124957**

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

**18.08.2015**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**

**Lichtstrasse 35**

**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**LANE, HEIDI;**

**O'REILLY, TERENCE y**

**WOOD, JEANETTE MARJORIE**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 543 383 T3**

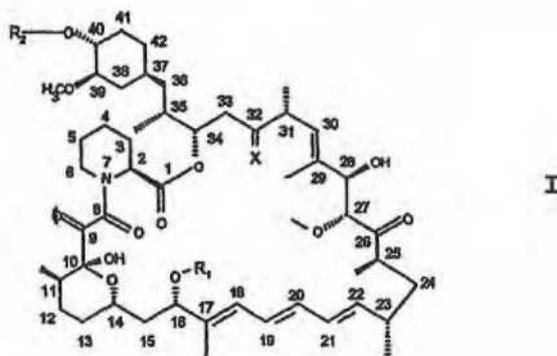
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 tumores de mama con un derivado de rapamicina en combinación con exemestano

5 La presente invención se refiere a un nuevo uso, en particular a un nuevo uso para una 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina.

La rapamicina es un antibiótico macrólido conocido producido por *Streptomyces hygroscopicus*. Los derivados de la rapamicina incluyen, por ejemplo, los compuestos de la fórmula I:



10

en la que:

15  $R_1$  es CH o alquínilo  $C_{3-6}$ ,  
 $R_2$  es H o  $-CH_2-CH_2-OH$ , y  
 X es = O, (H,H), o (H,OH),  
 con la condición de que  $R_2$  es diferente de H cuando X es = O y  $R_1$  es  $CH_3$ .

20 Los compuestos de la fórmula I se divulgan, por ejemplo, en los documentos WO 95/09010, WO 95/16691, o WO 96/41807. Se pueden preparar como se ha divulgado o por analogía con los procedimientos descritos en estas referencias.

25 El documento WO 97/47317 divulgó una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la clase de la somatostatina y un macrólido rapamicina para su uso en la prevención o tratamiento de la hiperproliferación celular.

Naoko Tsuchiya et. al. (Int J Clin Oncol, 2000, 5: 183-187) divulgó los efectos del inhibidor de la aromataasa fadrozol y el agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) acetato de leuprorelina sobre la actividad de la aromataasa y la proliferación celular en una línea celular de cáncer de mama humano (SK-BR-3).

30 El documento WO 97/06793 divulgó compuestos no esteroideos útiles como inhibidores de la esteroide sulfatasa en enfermedades dependientes de estrógenos.

35 La 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina (denominada en lo sucesivo Compuesto A) se divulga en el Ejemplo 8 del documento WO 94/09010.

Se ha descubierto que los compuestos de la fórmula I, según la actividad observada, por ejemplo la unión a macrofilina-12 (también conocida como proteína de unión a FK-506, o FKBP-12), por ejemplo como se describe en los documentos WO 94/09010, WO 95/16691, o WO 96/41807, son útiles, por ejemplo, como inmunosupresores, por ejemplo en el tratamiento de rechazo agudo de aloinjerto. Actualmente se ha descubierto que los Compuestos de la Fórmula I tienen potentes propiedades antiproliferativas que los hacen útiles para la quimioterapia de cáncer, en particular de tumores sólidos, en especial de tumores sólidos avanzados. Todavía existe la necesidad de extender el armamento de tratamiento de cáncer de tumores sólidos, en especial en los casos en los que el tratamiento con compuestos contra el cáncer no esté asociado con una regresión o estabilización de la enfermedad.

45 De acuerdo con los descubrimientos particulares de la presente invención, se proporciona: 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina en combinación con exemestano para su uso en el tratamiento de tumores positivos a receptores hormonales, en los que el tumor positivo a receptores hormonales es un tumor mamario.

50 En las reivindicaciones dependientes se exponen otras realizaciones.

También se divulga:

1.1. Un método para el tratamiento de tumores sólidos en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar

a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

1.2 Un método para inhibir el crecimiento de tumores sólidos en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

5 1.3 Un método para inducir regresión tumoral, por ejemplo reducción de la masa tumoral, en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

1.4 Un método para el tratamiento de la invasividad de tumores sólidos o los síntomas asociados con este crecimiento tumoral en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

10 1.5 Un método para prevenir la propagación metastásica de tumores, o para prevenir o inhibir el crecimiento de micrometástasis en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

15 Por "tumores sólidos" se quiere decir los tumores y/o metástasis (dondequiera que se localicen) que no sean cáncer linfático, por ejemplo tumores del cerebro y otros tumores del sistema nervioso central (por ejemplo, tumores de las meninges, del cerebro, de la médula espinal, de los nervios craneales y otras partes del sistema nervioso central, por ejemplo glioblastomas o blastomas de médula); cáncer de cabeza y/o cuello; tumores de pecho; tumores del sistema circulatorio (por ejemplo, corazón, mediastino y pleura, y otros órganos intratorácicos, tumores vasculares, y tejido vascular asociado con tumor); tumores del sistema excretor (por ejemplo, riñón, pelvis renal, uréter, vejiga, y otros

20 órganos urinarios no especificados); tumores del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago, estómago, intestino delgado, colon, colorrectal, unión rectosigmoide, recto, ano, y canal anal), tumores que involucran al hígado y a los conductos biliares intrahepáticos, vesícula, otras partes no especificadas del tracto biliar, páncreas, otros órganos digestivos); cabeza y cuello; cavidad oral (labio, lengua, encías, suelo de la boca, paladar, y otras partes de la boca, glándula parótida, y otras partes de las glándulas salivales, amígdalas, orofaringe, nasofaringe, seno piriforme,

25 hipofaringe, y otros sitios del labio, de la cavidad oral, y de la faringe); tumores del sistema reproductor (por ejemplo, vulva, vagina, cuello del útero, cuerpo del útero, útero, ovario, y otros sitios asociados con los órganos genitales femeninos, placenta, pene, próstata, testículos, y otros sitios asociados con los órganos genitales masculinos); tumores del tracto respiratorio (por ejemplo, cavidad nasal y oído medio, senos accesorios, laringe, tráquea, bronquios y pulmones, por ejemplo cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de pulmón de células no pequeñas); tumores del sistema esquelético (por ejemplo, hueso y cartílago articular de las extremidades, cartílago articular de huesos, y otros sitios); tumores de la piel (por ejemplo, melanoma maligno de la piel, cáncer de la piel no melanoma, carcinoma de células basales de la piel, carcinoma de células escamosas de la piel, mesotelioma, sarcoma de Kaposi); y tumores que afectan a otros tejidos, incluidos los nervios periféricos y el sistema nervioso autónomo, el tejido conjuntivo y blando, el retroperitoneo y el peritoneo, los ojos y anexos, el tiroides, la glándula suprarrenal y otras glándulas

35 endocrinas y estructuras relacionadas, neoplasia maligna secundaria e inespecífica de los ganglios linfáticos, neoplasia maligna secundaria de los sistemas respiratorio y digestivo, y neoplasia maligna secundaria de otros sitios.

40 Cuando en lo que antecede en el presente documento y en lo sucesivo se menciona un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma, o un cáncer, también se implica, como alternativa o además de la metástasis en el órgano o tejido original, y/o en cualquier otra localización, cualquiera que sea la localización del tumor y/o de la metástasis.

Los ejemplos de enfermedades asociadas con un angiogénesis con la regulación alterada incluyen, sin limitaciones, por ejemplo, enfermedades neoplásicas, por ejemplo tumores sólidos. La angiogénesis se considera un requisito previo para los tumores que crecen más allá de un diámetro determinado, por ejemplo 1-2 mm.

45 En una serie de realizaciones específicas o alternativas adicionales, la presente divulgación también divulga:

1. Una combinación farmacéutica que comprende: a) un primer agente que es el Compuesto A y b) un co-agente que es el agente quimioterapéutico exemestano.

50 2. El Compuesto A para usar en el tratamiento del tumor mamario positivo para receptores hormonales puede comprender la coadministración de, por ejemplo, de forma concomitante o secuencial, una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A, y una segunda sustancia farmacológica, siendo dicha segunda sustancia farmacológica un agente quimioterapéutico exemestano.

55 Con la expresión "agente quimioterapéutico" se quiere decir un inhibidor de la aromatasas,

La expresión "inhibidor de la aromatasas", como se divulga en el presente documento, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, es decir, la conversión de los sustratos de androstenediona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente. La expresión incluye, sin limitaciones, esteroides, en especial atamestano, exemestano, y formestano y, en particular, no esteroides, en especial aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol, y letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma en la que está comercializado, por ejemplo como la marca comercial AROMASIN™. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma en la que está comercializado, por ejemplo como la marca comercial LENTARON™. El fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma en la que está comercializado, por ejemplo como la marca comercial AFEMA™. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma en la que está comercializado, por ejemplo como la marca comercial rARIMIDEX™. El letrozol se puede administrar, por

ejemplo, en la forma en la que está comercializado, por ejemplo como la marca comercial FEMARA™ o FEMAR™. La aminoglucetimidina se puede administrar, por ejemplo, en la forma en la que está comercializada, por ejemplo como la marca comercial ORIMETEN™. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un inhibidor de la aromatasas, es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptores de hormonas, por ejemplo tumores de mama.

Cuando se citan solicitudes de patente o de publicaciones científicas, el asunto objeto relacionado con los compuestos comprende asimismo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los racematos, diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros correspondientes, así como las modificaciones cristalinas correspondientes de los compuestos divulgados en lo que antecede, cuando estén presentes, por ejemplo solvatos, hidratos y polimorfos, que se divulgan en las mismas. Los compuestos utilizados como ingredientes activos en las combinaciones de la invención se pueden preparar y administrar como se describe en los documentos citados, respectivamente. También dentro del alcance de esta invención está la combinación de más de dos ingredientes activos separados como se ha establecido en lo que antecede, es decir, una combinación farmacéutica dentro del alcance de esta invención podría incluir tres ingredientes activos o más. Además, tanto el primer agente como el coagente no son un ingrediente idéntico.

La utilidad del Compuesto A en el tratamiento de tumores sólidos como se ha especificado anteriormente en el presente documento se puede demostrar en métodos de ensayo con animales, así como en la clínica, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento.

#### A. *In vitro*

##### A.1. Actividad antiproliferativa en combinación con otros agentes

Una línea celular, por ejemplo la línea A549 resistente al compuesto A ( $CI_{50}$  en un intervalo bajo de nM) frente a las líneas KB-31 y HCT116 comparativas resistentes al compuesto A ( $CI_{50}$  en el intervalo de  $\mu$ M) se añade a placas de 96 pocillos (1.500 células/pocillo en 100  $\mu$ l del medio) y se incuban durante 24 horas. Posteriormente, se hace una serie de dilución doble de cada compuesto (compuesto de la fórmula I o un agente quimioterapéutico conocido) en tubos separados (empezando en 8 x la  $CI_{50}$  de cada compuesto), ya sea solos o en combinaciones pareadas y las diluciones se añaden a los pocillos. Después, las células se vuelven a incubar durante 3 días. Se realiza tinción con azul de metileno el día 4 y se determina la cantidad de colorante que se ha unido (proporcional al número de células que sobreviven que se unen al colorante). A continuación se determinan las  $CI_{50}$  utilizando el programa Calculusyn, que proporciona una medida de la interacción, es decir, el denominado índice de combinación no exclusiva (IC), en el que:  $IC \sim 1$  = la interacción es casi aditiva; 0,85-0,9 = sinergismo ligero; < 0,85 = sinergia. En este ensayo, el Compuesto A muestra una interesante actividad antiproliferativa en combinación con otro agente quimioterapéutico. Por ejemplo, se obtienen los siguientes valores de IC con una combinación del compuesto A y cisplatino, paclitaxel, gemcitabina, y doxorubicina, que muestra efectos sinérgicos.

Línea celular	IC			
	Cisplatino	Paclitaxel	Gemcitabina	Doxorubicina
KB-31	0,74	0,9	0,79	0,7
A549	0,47	0,74	0,76	0,64
HCT116	0,47	0,3	0,9	0,52

Además, en este ensayo, el compuesto A potencia la pérdida de viabilidad de las células A549 y la muerte celular cuando se utiliza en combinación con gemcitabina.

##### A.2 Actividad antiangiogénica

El ensayo *in vitro* de la actividad antiproliferativa del Compuesto A contra células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) demuestra valores de  $CI_{50}$  de  $120 \pm 22$  pM y  $841 \pm 396$ , y  $> 10.000$  pM para la proliferación estimulada con VEGF y bFGF y FBS, respectivamente. Adicionalmente, no se observan efectos significativos del compuesto A sobre la proliferación de fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF) estimulada con bFGF sobre el mismo intervalo de concentración. Estos resultados indican que el compuesto A inhibe la proliferación de HUVEC, siendo particularmente potente contra la proliferación inducida por VEGF, siendo el VEGF un factor proangiogénico clave.

#### B. *In vivo*

En los siguientes ensayos se expresa la actividad antitumoral como % T/C (incremento medio de los volúmenes tumorales de los animales tratados dividido por el incremento medio de los volúmenes tumorales de los animales de control multiplicado por 100) y el porcentaje de regresiones (volumen del tumor menos el volumen inicial del tumor dividido por el volumen inicial del tumor y multiplicado por 100).

##### B.1 Actividad en xenoinjertos tumorales de pulmón humano A549

Fragmentos de tumores A549 (de aproximadamente 25 miligramos; derivados de la línea celular CCL 185, ATCC, Rockville, MD, EE.UU.) se trasplantan subcutáneamente en el flanco izquierdo de ratones BALB/c atímicos. El tratamiento se inicia el día 7 o el día 12 después del trasplante del tumor. El compuesto que se va a analizar se administra por vía oral una vez al día desde el día 7/12 hasta el día 38/55, respectivamente. En este ensayo, cuando se administran a una dosis diaria de 0,1 mg/kg a 2,5 mg/kg, el compuesto A exhibe una inhibición del crecimiento tumoral dependiente de la dosis; por ejemplo, en un experimento representativo, el compuesto A, cuando se administra a una dosis de 2,5 mg/kg, da como resultado regresiones persistentes (41 %); una dosis de 0,5 mg/kg da como resultado regresiones transitorias (38 % el día 17), con una T/C final del 16 % y una dosis de 0,1 mg/kg ralentiza el crecimiento tumoral, dando como resultado una T/C final del 43 % {la T/C para los animales de control es del 100 %}.

#### B.2 Actividad en xenoinjertos de tumor epidermoide humano KB-31

Los fragmentos de tumores KB-31 (de aproximadamente 25 miligramos; derivados de las líneas celulares obtenidas en Roswell Park Memorial Institute Buffalo, NY, EUA) se trasplantan subcutáneamente en el flanco izquierdo de ratones BALB/c atímicos. El tratamiento se inicia el día 7 o el día 10 después del trasplante del tumor. El compuesto que se va a analizar se administra por vía oral una vez al día del día 7/10 al día 25/35, respectivamente. La actividad antitumoral se expresa en % T/, como se ha indicado anteriormente. En este ensayo, cuando se administra a una dosis diaria de 0,5 mg/kg a 2,5 mg/kg, el compuesto A inhibe el crecimiento tumoral; por ejemplo, en un experimento representativo, el compuesto A, cuando se administra a una dosis de 2,5 mg/kg/día, da como resultado un valor de T/C final del 25 % (el T/C para los animales de control es del 100 %).

#### B.3 Actividad en tumores pancreáticos de rata CA20948

Se establecen tumores en ratas Lewis machos mediante inyección subcutánea en el flanco izquierdo de una suspensión de células tumorales CA20948 derivadas de ratas donantes. El tratamiento se inicia a los cuatro días de la inoculación. El compuesto que se va a analizar se administra por vía oral una vez al día (6 días a la semana) del día 4 hasta el día 9-15 después de la inoculación. La actividad antitumoral se expresa como % T/, como se ha indicado anteriormente. En este ensayo, cuando se administra a una dosis diaria de 0,5 mg/kg a 2,5 mg/kg, el compuesto A inhibe el crecimiento tumoral; por ejemplo, en un experimento representativo, el compuesto A, cuando se administra por vía oral a una dosis diaria de 2,5 mg/kg, da como resultado un valor de T/C final del 23 %. En el mismo experimento, la administración intermitente del compuesto A, de 5 mg/kg dos veces a la semana, da como resultado un valor de T/C final del 32 %. El compuesto A reduce de una manera significativa y consistente en estos ensayos el índice de crecimiento del tumor pancreático CA20948 en comparación con los controles con vehículo (el T/C para los animales de control se define como el 100 %).

El Compuesto A se ha analizado en modelos de tumor adicionales de conformidad con el procedimiento como se ha divulgado anteriormente. Por ejemplo, una dosificación diaria de 2,5 mg/kg o de 5 mg/kg del compuesto A, produce T/C finales del 18 % y del 9 % cuando se administra al modelo de tumor de pulmón humano NCI H-596 y al modelo de tumor de melanoma humano MEXF 989, respectivamente; 5 mg/kg producen T/C finales del 20 % (tumor primario) y del 36 % (metástasis de los ganglios linfáticos cervicales), cuando se administra al modelo de tumor de melanoma de ratón ortotópico B16/BL6, y del 24 % cuando se administran al modelo de tumor pancreático humano A42J; 2,5 mg/kg producen un T/C final del 28 % cuando se administra al modelo de tumor epidermoide humano KB-8511 resistente a múltiples fármacos (RMF). También se obtienen buenas respuestas antitumorales cuando el Compuesto A se administra de una manera intermitente, por ejemplo dos días seguidos por semana o dos veces a la semana, a ratones trasplantados con tumores pancreáticos humanos AR42J.

#### B.4 Combinación con doxorubicina

Los ratones trasplantados con tumores epidermoides humanos KB-31 se tratan durante 21 días con doxorubicina a una dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa una vez a la semana, un compuesto de la fórmula X, por ejemplo el compuesto A, a una dosis de 2,5 mg/kg por vía oral una vez al día, o una combinación de ambos. Posteriormente, se continúa el tratamiento con el compuesto A solo en el grupo de combinación, con el objeto de determinar si el compuesto A puede suprimir el crecimiento excesivo de tumores que respondan a agentes convencionales. La actividad antitumoral se expresa como % T/c, o como el % de regresiones, como se ha indicado anteriormente. Por ejemplo, la combinación del compuesto A y doxorubicina produce un efecto antitumoral mayor (74 % de regresiones) en comparación cualquier agente solo (compuesto A, T/C de 32 %; doxorubicina, 44 % de regresiones). No se produce ninguna exacerbación de las pérdidas de peso corporal causadas por la doxorubicina cuando se añade el tratamiento con el compuesto A. La continuación con el tratamiento con el compuesto A en el grupo de combinación después de cesar la administración de doxorubicina inhibe sobrecrecimiento del tumor, de tal manera que los volúmenes tumorales en el grupo tratado con monoterapia con doxorubicina son significativamente más grandes que los del grupo de combinación. Más aún, la combinación parece producir un mayor índice de curación (8/8 tumores) a los 14 días del final del tratamiento que la doxorubicina sola (3/8 tumores).

#### B.5 Combinación con cisplatino

Los ratones trasplantados con tumores de pulmón humano NCI H-596 se tratan durante 21 días con cisplatino a una

dosis de 2,5 mg/kg por vía intravenosa una vez a la semana, un compuesto de la fórmula I, por ejemplo el compuesto A, a una dosis de 2,5 mg/kg por vía oral una vez al día, o una combinación de ambos. La actividad antitumoral se expresa como el % de T/C o como el porcentaje de regresiones, como se ha indicado anteriormente. Una combinación del compuesto A y cisplatino produce un efecto antitumoral mayor (5 % de regresiones) en comparación con cualquier agente solo (Compuesto A, T/C de 26 %; cisplatino, T/C del 26 %). La combinación no condujo a una peor tolerabilidad.

#### B.6 Actividad antiangiogénica

Se inyectan células B16/BL6 ( $5 \times 10^4$ ) por vía intradérmica en la oreja de ratones C57BL/6. Siete días después se inicia el tratamiento con el compuesto A o con vehículo. Tras dos semanas de tratamiento diario se obtienen los tumores primarios y los ganglios linfáticos cervicales con el fin de medir la densidad de los vasos. El endotelio de los vasos perfundidos en los tumores se visualiza utilizando un colorante de tinción nuclear (Hoechst 33342, 20 mg/kg) que se inyecta por vía intravenosa poco antes de sacrificar a los ratones. Los tumores y las metástasis se congelan instantáneamente y se examinan secciones con un microscopio óptico equipado con una fuente epifluorescente. Se utilizan endotelomas células endoteliales marcadas con H33342 de fluorescencia para medir el número y el tamaño de los vasos sobre toda la sección del tumor. Los vasos se asignan a grupos de un intervalo de tamaños de 10  $\mu\text{m}$ . La distribución de tamaños de los vasos se evalúa utilizando un análisis de frecuencia de histogramas. A una dosis de 5 mg/kg por vía oral, el compuesto A reduce la densidad de los vasos tanto en el tumor primario (por ejemplo, T/C del 50 % para el compuesto A), como en las metástasis (por ejemplo, T/C del 40 % para el Compuesto A), en comparación con los controles. El compuesto A también cambia la distribución de tamaños de los vasos en las metástasis.

#### B.7 Combinación con un agente antiangiogénico

Se inyectan células B16/BL6 ( $5 \times 10^4$ ) por vía intradérmica en la oreja de ratones C54BL/6. Siete días después, se inicia el tratamiento con el Compuesto A, un inhibidor de la tirosina cinasa del receptor del VEGF, por ejemplo 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal de la misma, por ejemplo el succinato, o una combinación de ambos y se vigilan los efectos sobre el crecimiento y el peso del tumor primario y de las metástasis en los ganglios linfáticos cervicales, respectivamente. La administración diaria del agente antiangiogénico (100 mg/kg por vía oral) o del Compuesto A (1 mg/kg por vía oral) solo reduce el tamaño del tumor primario (T/C final: 65 % y 74 %, respectivamente), mientras que la combinación de estos dos agentes es sinérgica (T/C del 12 %). El tratamiento con el compuesto A y el agente antiangiogénico solos reduce los pesos de los ganglios linfáticos cervicales (en relación con las metástasis regionales) (T/C: 75 % y 34 %, respectivamente), y la combinación reduce adicionalmente los pesos de los ganglios linfáticos (T/C del 13 %). Los tratamientos estimulan significativamente las ganancias de peso corporal, en comparación con los controles. Para los tumores primarios, el análisis de la posible interacción muestra sinergia con el Compuesto A y el agente antiangiogénico como agente antiangiogénico/controles = 0,66; Compuesto A/controles = 0,77; compuesto A y agente antiangiogénico/controles = 0,135. Como el Compuesto A y agente antiangiogénico/controles < Compuesto A/controles x agente antiangiogénico/controles (0,51), esto se define como sinergismo. Para las metástasis, el análisis también muestra sinergia con el Compuesto A y el agente antiangiogénico como agente antiangiogénico/controles = 0,337; compuesto A/controles = 0,75; Compuesto A y agente antiangiogénico/controles = 0,122. Como el Compuesto A y agente antiangiogénico/controles < Compuesto A/controles x agente antiangiogénico/controles (0,252), esto también se define como sinergia (Clark, Breast Cancer Research Treatment 1997; 46:255).

#### C. Ensayo Clínico

##### C.1 Investigación del beneficio clínico de un compuesto A como monoterapia en tumores sólidos.

Objetivo del estudio: identificar la dosis óptima de este compuesto, administrado por vía oral una vez a la semana, en un estudio de aumento de dosis y la eficacia de la dosificación óptima en tumores sólidos.

El estudio se divide en dos partes:

##### Parte 1:

Objetivo primario: identificar la dosis óptima del Compuesto A administrado por vía oral una vez a la semana, asumiendo que esta deba ser la dosis mínima asociada con la inhibición prolongada de mTOR, y niveles en sangre de este compuesto como mínimo equivalentes a los que alcanzan un efecto antitumoral a niveles preclínicos *in vivo*.

Objetivo secundario: evaluar la seguridad de este compuesto cuando se administra en monoterapia a pacientes de cáncer y evaluar los cambios en la actividad metabólica del tumor.

Diseño: grupos sucesivos de cuatro pacientes con tumores sólidos malignos avanzados, refractarios o resistentes a las terapias convencionales, recibirán el Compuesto A cada 7 días a diferentes dosis (el grupo 1 recibirá 5 mg; el grupo 2 recibirá 10 mg, el grupo 3 recibirá 20 mg) durante 4 semanas. En la semana 4, se establece el perfil farmacocinético y el perfil de inhibición de mTOR, como se reflejado por la inhibición de la p70s6 cinasa en los linfocitos periféricos. Se lleva a cabo una toma de imágenes de tomografía de emisión de positrones (FDG-PET) con 18-fluorodesoxiglucosa (FDG) comparativa (antes de la primera dosis,

después de la tercera dosis), para explorar el cambio en el metabolismo del tumor.

Criterios de selección principales de los pacientes: adultos con tumores sólidos en etapa avanzada (III-V), resistentes o refractarios a las terapias convencionales. Al menos debe poder medirse una lesión tumoral (>20 milímetros en una dimensión).

5 Principales variables para la evaluación: seguridad (acontecimientos adversos), bioquímica y hematología en suero estándar, niveles en sangre del compuesto que se va a analizar, actividad de la p70-s6 cinasa en linfocitos, cambios en la captación de glucosa por el tumor mediante FDG-PET.

10 Parte 2:

Objetivo primario: explorar la eficacia del Compuesto A en pacientes con tumores sólidos avanzados administrado una vez a la semana a la dosificación óptima, como se identifica en la parte 1, como se muestra por la respuesta del tumor.

Objetivo secundario: evaluar la seguridad de este compuesto a esta dosificación.

15 Diseño: 20 pacientes con tumores sólidos en etapa avanzada en progresión resistentes o refractarios a las terapias convencionales recibirán este compuesto a la dosificación recomendada como un resultado de la Parte 1. El estado clínico general del paciente se investiga semanalmente mediante una exploración física y de laboratorio. Los cambios en la carga de tumor se evalúan cada dos meses mediante exploración radiológica. Inicialmente, los pacientes reciben tratamiento durante dos meses. Posteriormente, permanecen con el tratamiento siempre que su enfermedad no progrese y que toleren el fármaco de forma satisfactoria.

20 Principales variables para la evaluación: seguridad (acontecimientos adversos), bioquímica y hematología en suero estándar, dimensiones del tumor mediante tomografía computarizada (TC) o mediante resonancia magnética (RM).

25 C.2 Tratamiento combinado

Los estudios clínicos adecuados son, por ejemplo, estudios abiertos no aleatorizados de aumento de dosis en pacientes con tumores sólidos avanzados. Estos estudios prueban, en particular, la sinergia de los ingredientes activos de la combinación de la invención. Los efectos benéficos sobre las enfermedades proliferativas se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios o mediante en el diseño del estudio, que conoce como tales un experto en la técnica. Estos estudios, en particular, son adecuados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos y una combinación de la invención. De preferencia, la dosis del agente (a) se incrementa hasta que se alcance la Dosis Máxima Tolerada y el co-agente (b) se administra a una dosis fija. De una manera alternativa, el agente (a) se administra a una dosis fija y se incrementa la dosis del coagente (b). Cada paciente recibe dosis del agente (a) ya sea diariamente o de una forma intermitente. La eficacia del tratamiento se puede determinar en estos estudios, por ejemplo, después de 12, 18, o 24 semanas, mediante evaluación radiológica de los tumores cada seis semanas.

40 De una manera alternativa, se puede utilizar un estudio doble ciego controlado con placebo con el objeto de probar los beneficios de la combinación de la invención mencionados presenten el presente documento.

La combinación de la invención también se puede aplicar en combinación con intervención quirúrgica, hipertermia de todo el cuerpo prolongada ligera y/o radioterapia.

45 La administración de una combinación farmacéutica de la invención da como resultado no solo un efecto beneficioso, por ejemplo, un efecto terapéutico sinérgico, por ejemplo, con respecto a ralentizar, detener o invertir la formación de neoplasias o una duración más larga de la respuesta del tumor, sino que también tiene efectos beneficiosos sorprendentes adicionales, por ejemplo menos efectos secundarios, una mejor calidad de vida o disminución de la mortalidad y la morbilidad, en comparación con una monoterapia que solo aplica uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la combinación de la invención, en particular en el tratamiento de un tumor que sea refractario o a otros quimioterapéuticos conocidos como agentes contra el cáncer. En particular, se observa una mayor captación del coagente (b) en el tejido tumoral y en las células tumorales, cuando se aplica en combinación con el primer agente (a).

50 Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis más bajas de los ingredientes activos de la combinación de la invención, por ejemplo, que no solo las dosis tienen que ser a menudo más bajas sino también aplicarse con menor frecuencia o se pueden usar con objeto de reducir la incidencia de efectos secundarios, al tiempo que se controla el crecimiento de la formación de la neoplasia. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes que se van a tratar.

55 Una realización específica de la invención divulga el uso de una combinación de la invención para la prevención, ralentización de la progresión o tratamiento de, o para la preparación de, un medicamento para la prevención, ralentización de la progresión o tratamiento de cáncer de mama. En dicha realización, la combinación comprende, como coagente b), un inhibidor de la aromatasa.

60 como coagente b), un inhibidor de la aromatasa.

Con las expresiones "coadministración" o "administración combinada" o similares, como se utilizan en el presente documento se pretende abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente y se pretende incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no necesariamente se administran por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

Es un objetivo de esta invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda una cantidad, que sea conjuntamente terapéuticamente eficaz contra una enfermedad proliferativa maligna, que comprenda una combinación de la invención. En esta composición, el primer agente a) y el coagente (b) se pueden administrar juntos, uno o después del otro, o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

Las composiciones farmacéuticas para la administración separada del primer agente a) y el coagente b) y para la administración en una combinación fija, es decir, una sola composición galénica que comprende al menos dos componentes de combinación a) y b), de acuerdo con la invención, se pueden preparar de una manera conocida por sí misma, y son aquellas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo seres humanos, comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un componente de combinación farmacológicamente activo solo, por ejemplo como se ha indicado anteriormente, o en combinación con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para la aplicación enteral o parenteral.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99,9 %, preferentemente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 60 % de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas que están en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, o ampollas. Salvo que se indique lo contrario, estas se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de un componente de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita en sí mismo constituir una cantidad eficaz, debido a que se puede alcanzar la cantidad eficaz necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En particular, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los componentes de combinación de la combinación de la invención de una manera simultánea o secuencial y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de ralentización de la progresión o tratamiento de una enfermedad proliferativa maligna de acuerdo con la invención, puede comprender: (i) la administración del primer agente a) en una forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) la administración de un coagente b) en una forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de una manera simultánea o secuencial en cualquier orden, en cantidades conjuntamente eficaces terapéuticamente, preferentemente en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo en dosificaciones diarias o intermitentes correspondientes a las cantidades descritas en el presente documento. Los componentes de combinación individuales de la combinación de la invención se pueden administrar por separado en diferentes tiempos durante el curso de la terapia, o de una manera concurrente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término "administrar" también abarca el uso de un profármaco de un componente de combinación que se convierta *in vivo* en el componente de combinación como tal. Por consiguiente, se debe entender que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternado y que el término "administrar" debe interpretarse de conformidad con lo mismo.

La dosificación efectiva de cada uno de los componentes de combinación empleados en la combinación de la invención puede variar dependiendo del compuesto o composición farmacéutica particular empleada, del modo de administración, de la afección que se esté tratando, de la gravedad de la afección que se esté tratando. Por consiguiente, el régimen de dosificación de la combinación de la invención se selecciona de acuerdo con diversos factores, incluyendo la vía de administración, y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico, o veterinario de experiencia ordinaria puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de los ingredientes activos individuales requerida para prevenir, contrarrestar o detener la progresión de la afección. La precisión óptima para alcanzar la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que produzca eficacia sin toxicidad requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos en los sitios objetivo.

Las dosificaciones diarias para el primer agente a) por supuesto, variarán dependiendo de diversos factores, por ejemplo del compuesto seleccionado, de la afección particular que se vaya a tratar y del efecto deseado. Sin embargo, en general se logran resultados satisfactorios con la administración del Compuesto A a índices de dosificación diaria del orden de aproximadamente 0,1 a 25 miligramos como una sola dosis o en dosis divididas. El Compuesto A se puede administrar mediante por cualquier vía convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, cápsulas, soluciones para beber, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral comprenden de aproximadamente 0,05 a 10 miligramos de ingrediente activo, el Compuesto A, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables para el mismo.

5 El exemestano se puede administrar por vía oral a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg/día, preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 mg/día o por vía parenteral de aproximadamente 50 a 500 mg/día, preferentemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 250 mg/día. Si el fármaco se va a administrar en una composición farmacéutica separada, se puede administrar en la forma divulgada en el documento GB 2,177,700.

10 El compuesto A es bien tolerado a las dosis requeridas para usar de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, la NTEL para el Compuesto A en un estudio de toxicidad de cuatro semanas es de 0,5 mg/kg/día en ratas y de 1,5 mg/kg/día en monos.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina en combinación con exemestano para su uso en el tratamiento de tumores positivos a receptores hormonales, en donde el tumor positivo a receptores hormonales es un tumor mamario.
2. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina en combinación con exemestano para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina se va a administrar a una dosis diaria de 0,1 a 25 mg como una sola dosis o en dosis divididas.
- 10 3. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina en combinación con exemestano para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el exemestano se va a administrar por vía oral a un ser humano a una dosis de 5 a 200 mg/día o por vía parenteral de 50 a 500 mg/día.
- 15 4. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina en combinación con exemestano para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el exemestano se va a administrar por vía oral a un ser humano a una dosis de 10 a 25 mg/día o por vía parenteral de 100 a 250 mg/día.