

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 739**

51 Int. Cl.:

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2008 E 12153823 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2462934**

54 Título: **Actividad antitumoral del temsirolimus frente al carcinoma papilar de células renales**

30 Prioridad:

10.04.2007 US 922759 P

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

18.10.2016

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755, US**

72 Inventor/es:

**DUKART, GARY;
GIBBONS, JAMES, JOSEPH, JR.;
BERKENBLIT, ANNA y
FEINGOLD, JAY, MARSHALL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 586 739 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

Actividad antitumoral del temsirolimus frente al carcinoma papilar de células renales

Antecedentes de la invención

5 El CCI-779 es el 42-éster de la rapamicina con el ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, un éster de la rapamicina que ha demostrado efectos inhibidores significativos del crecimiento tumoral tanto en modelos *in vitro* como en modelos *in vivo*. Este compuesto se conoce actualmente de modo genérico con el nombre de temsirolimus. Se ha descrito el uso del CCI-779 solo [véase, por ejemplo, la patente US 7.189.735] o combinado con otros principios activos [véase, por ejemplo, la solicitud de patente publicada en Estados Unidos n.º 2004-0258662 A1].

10 El carcinoma de células renales (CCR) es la neoplasia maligna renal primaria más común en adultos, representando más del 85 % de todos los tumores malignos de riñón y el 2 % de todos los tumores malignos en adultos. La mayoría de los tumores malignos renales se originan en el epitelio tubular y se dividen en diversos subtipos diferentes en base a características morfológicas definidas en la Clasificación Histológica Internacional de tumores renales de la OMS.

15 El subtipo más común, el carcinoma de células renales claras (CCRC) representa aproximadamente el 70-75 % de todos los CCR. El carcinoma papilar de células renales (CCRP) es el segundo subtipo más común con ~15 % de los casos, seguido por el cromóforo (~5 %), el oncocitoma (~3 %), y el de los conductos colectores (~2 %).

20 El CCRP se caracteriza histológicamente por la presencia de núcleos fibrovasculares con células tumorales dispuestas en una configuración papilar. La mayoría de los tumores CCRP muestran un comportamiento indolente y tienen un riesgo limitado de progresión y mortalidad, pero un subconjunto diferente muestra un comportamiento altamente agresivo [X. J. Yang y col., *Cancer Res.* 65, 5628 (2005)]. El tratamiento de los CCRP continúa siendo problemático. Hasta la fecha, no hay disponible una terapia eficaz para pacientes con CCRP avanzado y los pacientes con CCRP son excluidos habitualmente de los ensayos clínicos que se diseñan normalmente para el carcinoma de células renales claras más común.

25 Los inhibidores de multiquinasa, sorafenib (Nexavar®) y sunitinib (Sutent®), han conseguido la aprobación de la FDA para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado y carcinoma renal metastásico. Ambos inhibidores son inhibidores del multirreceptor de quinasa de molécula pequeña de VEGF, PDGFR y otros, y han demostrado una supervivencia sin progresión mejorada, con perfiles de toxicidad reducidos comparados con los de algunas de las terapias con citoquinas convencionales. Sin embargo, en estos ensayos clínicos solo se admitían pacientes con patologías de células claras y se excluían los pacientes que tenían patologías de células no claras.

30 Lo que se necesita son procedimientos eficaces para el tratamiento del carcinoma de células renales no claras.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere al CCI-779 para su uso en el tratamiento del carcinoma papilar de células renales en un mamífero.

35 También se divulga un procedimiento para el tratamiento del carcinoma de células renales no claras, por ejemplo el carcinoma papilar de células renales, usando un inhibidor del mTOR, por ejemplo el CCI-779 (temsirolimus).

La presente invención proporciona también el uso del CCI-779 (temsirolimus), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del carcinoma papilar de células renales en un mamífero.

En un aspecto, la invención proporciona el CCI-779 como único agente antineoplásico. En una realización, el sujeto no se ha tratado previamente con ningún agente antineoplásico sistémico.

40 En un aspecto adicional, la invención proporciona el CCI-779 para su uso en el tratamiento del carcinoma papilar de células renales de tipo I hereditario. En otro aspecto adicional, la invención proporciona el CCI-779 para su uso en el tratamiento del carcinoma papilar de células renales de tipo II hereditario. En otro aspecto más, la invención proporciona el CCI-779 para su uso en el tratamiento del carcinoma papilar de células renales esporádico.

45 Otros aspectos y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

Descripción detallada de la invención

50 La presente invención proporciona un derivado de rapamicina, el CCI-779, para su uso en el tratamiento, o en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, del carcinoma papilar de células renales en un sujeto, por ejemplo para el tratamiento del CCRP de tipo I hereditario, del CCRP de tipo II hereditario, que incluyen el CCRP esporádico, y que incluyen el CCRP que no se ha tratado previamente, el refractario o el avanzado.

Tal y como se usa de acuerdo con la presente invención, el término "tratar" significa tratar a un mamífero que tiene neoplasias papilares de células renales proporcionando a dicho mamífero una cantidad eficaz de CCI-779 con el fin de reducir o erradicar las neoplasias y/o prolongar la supervivencia del mamífero y/o la paliación del mamífero.

5 Tal y como se usa en el presente documento, el carcinoma papilar de células renales se puede clasificar adicionalmente en los subtipos 1 y 2, y puede estar presente como mezclas de estos subtipos. El tipo 1 se caracteriza por consistir en papilas y estructuras tubulares cubiertas por células pequeñas con citoplasma pálido, núcleos pequeños ovales con nucleolos poco aparentes, papilas glomeruloides frecuentes, edema papilar, macrófagos espumosos en los núcleos papilares, y cuerpos de psamoma. El tipo 2 se caracteriza por consistir en papilas cubiertas por células grandes con abundante citoplasma eosinófilo y pseudoestratificación. El CCRP también
10 puede darse tanto en la forma esporádica (no hereditaria) como en la forma hereditaria.

Tal y como se usa de acuerdo con la presente invención, el término "proporcionar," con respecto a proporcionar el CCI-779, significa o bien administrar directamente el CCI-779, o bien administrar un profármaco, derivado, o análogo que formará una cantidad eficaz de CCI-779 dentro del cuerpo.

15 Tal y como se usa de acuerdo con la presente invención, la expresión "no tratado previamente" se refiere a neoplasias en pacientes que no han sido tratados con quimioterapia sistémica convencional u otros tratamientos aprobados o experimentales apropiados para esa neoplasia dada.

Tal y como se usa de acuerdo con la presente invención, el término "refractario" se refiere a neoplasias en pacientes que habían progresado normalmente tras un tratamiento con quimioterapia convencional que era apropiado para esa neoplasia dada.

20 Tal y como se usa en el presente documento, el término "CCI-779" significa el 42-éster de la rapamicina con el ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (temsirolimus), y engloba profármacos, derivados, sales farmacéuticamente aceptables, o análogos de los mismos. Los términos "CCI-779" y "temsirolimus" se usan de modo intercambiable a lo largo de esta memoria descriptiva.

25 La preparación del temsirolimus se describe en la patente US 5.362.718. Una síntesis regioespecífica del temsirolimus se describe en la patente US 6.277.983. Asimismo, otro procedimiento regioespecífico para la síntesis del temsirolimus se describe en la solicitud de patente en Estados Unidos n.º 10/903.062, presentada el 30 de julio de 2004 [publicada como la publicación de patente en Estados Unidos n.º 2005-0033046-A1 el 10 de febrero de 2005], y su equivalente, la publicación de patente internacional n.º WO 2005/016935 (publicada el 7 de abril de 2005).

30 En una realización, se proporciona el temsirolimus en el tratamiento del carcinoma papilar de células renales de tipo I hereditario. En otra realización, se proporciona el temsirolimus en el tratamiento del carcinoma papilar de células renales de tipo II hereditario. En otra realización adicional, se proporciona el temsirolimus en el tratamiento del carcinoma papilar de células renales esporádico. En otra realización adicional, el carcinoma papilar de células renales no se ha tratado previamente. En otra realización, el carcinoma papilar de células renales es avanzado.

35 En otro aspecto, el carcinoma papilar de células renales está asociado a características de alto riesgo, es decir, factores pronósticos para una supervivencia acortada del paciente. En realizaciones adicionales, las características de alto riesgo incluyen: niveles elevados de lactato deshidrogenasa en suero; niveles reducidos de hemoglobina; niveles elevados de calcio en suero; tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la aleatorización inferior a un año; una puntuación del rendimiento de Karnofsky de 70 o inferior; y sitios de metástasis en órganos múltiples.

40 En una realización, el temsirolimus se administra como el único principio activo, por ejemplo, excluyendo agentes quimioterapéuticos tales como agentes alquilantes; agentes hormonales (es decir, estramustina, tamoxifeno, toremifeno, anastrozol, o letrozol); antibióticos (es decir, plicamicina, bleomicina, mitoxantrona, idarubicina, dactinomicina, mitomicina, o daunorubicina); agentes antimitóticos (es decir, vinblastina, vincristina, tenipósido, o vinorelbina); inhibidores de la topoisomerasa (es decir, topotecán, irinotecán, etopósido, o doxorubicina); y otros
45 agentes (es decir, hidroxurea, trastuzumab, alretamina, rituximab, paclitaxel, docetaxel, L-asparaginasa, o gemtuzumab ozogamicina); agentes moduladores bioquímicos, imatib, inhibidores de RFCE tales como EKB u otros inhibidores de multiquinasa, por ejemplo, los que tienen como diana la serina/treonina y tirosina quinasas receptoras tanto en las células tumorales como en la vasculatura tumoral, o inmunomoduladores (es decir, interferones, IL-2, o BCG). Ejemplos de interferones incluyen el interferón α (alfa interferón), el interferón β , el interferón γ , y mezclas de
50 los mismos.

En otra realización, el CCI-779 es el único agente neoplásico. En otra realización adicional, el CCI-779 se proporciona con un principio activo adicional, con la condición de que el principio activo adicional no sea un interferón, por ejemplo el alfa interferón.

55 Como es común con los tratamientos oncológicos, los regímenes de dosificación son controlados cuidadosamente por el médico encargado, en base a numerosos factores que incluyen la gravedad de la enfermedad, la respuesta a la enfermedad, cualquier toxicidad relacionada con el tratamiento, la edad y la salud del paciente. Se prevé que las dosificaciones de infusión i.v. iniciales de temsirolimus sean de aproximadamente 1 a 250 mg, de aproximadamente

5 a aproximadamente 175 mg, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mg, cuando se administra en un régimen de dosificación semanal. En una realización, la dosificación es de 1 a 250 mg por semana. En una realización adicional, la dosificación es de 25 mg por semana. Otros regímenes de dosificación y variaciones son previsible, y serán determinados mediante guía médica. Se prefiere que el temsirolimus sea administrado mediante infusión i.v. o por vía oral, preferentemente en forma de comprimidos o cápsulas. En una realización, la administración es semanalmente durante un periodo de uno a 24 meses. Sin embargo, otros periodos de tratamiento son apropiados y están dentro del estado de la técnica.

Los regímenes de dosificación se espera que varíen de acuerdo con la vía de administración. Se prevé que la dosificación oral del temsirolimus útil en la invención sea de 10 mg/semana a 250 mg/semana, de aproximadamente 20 mg/semana a aproximadamente 150 mg/semana, de aproximadamente 25 mg/semana a aproximadamente 100 mg/semana, o de aproximadamente 30 mg/semana a aproximadamente 75 mg/semana. Para la rapamicina, la dosificación oral prevista será de entre 0,1 mg/día a 25 mg/día. Las dosificaciones exactas serán determinadas por el médico encargado de la administración en base a la experiencia con el sujeto individual que se ha de tratar.

Las formulaciones orales que contienen temsirolimus, útiles en la presente invención, pueden comprender cualquier forma oral usada convencionalmente, incluyendo comprimidos, cápsulas, formas bucales, trociscos, pastillas para chupar y líquidos orales, suspensiones o soluciones. Las cápsulas pueden contener mezclas del compuesto o compuestos activos con cargas inertes y/o diluyentes tales como los almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo almidón de maíz, de patata o de tapioca), azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosas en polvo, tales como las celulosas cristalinas y microcristalinas, harinas, gelatinas, gomas, etc. Las formulaciones de comprimidos útiles se pueden obtener mediante procedimientos convencionales de compresión, granulación húmeda o granulación seca y utilizan diluyentes farmacéuticamente aceptables, agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes, agentes modificadores de la superficie (que incluyen tensioactivos), agentes de suspensión o estabilizantes, que incluyen, pero sin limitarse a los mismos, el estearato magnésico, el ácido esteárico, el talco, el laurilsulfato sódico, la celulosa microcristalina, la carboximetilcelulosa cálcica, la polivinilpirrolidona, la gelatina, el ácido algínico, la goma arábiga, la goma de xantano, el citrato sódico, silicatos complejos, el carbonato cálcico, la glicina, la dextrina, la sacarosa, el sorbitol, el fosfato dicálcico, el sulfato cálcico, la lactosa, el caolín, el manitol, el cloruro sódico, el talco, almidones secos y el azúcar en polvo. Los agentes modificadores de la superficie preferidos incluyen agentes modificadores de la superficie no iónicos y aniónicos. Ejemplos representativos de agentes modificadores de la superficie incluyen, aunque no se limitan a los mismos, el poloxámero 188, el cloruro de benzalconio, el estearato cálcico, el alcohol cetosteárico, el cetomacrogol, la cera emulsionante, ésteres de sorbitán, el dióxido de silicio coloidal, fosfatos, el docecil sulfato sódico, el silicato de magnesio y aluminio, y la trietanolamina. Las formulaciones orales en el presente documento pueden utilizar formulaciones convencionales de liberación prolongada o retardada para modificar la absorción del compuesto o compuestos activos. La formulación oral puede consistir también en la administración del principio activo en agua o un zumo de fruta, que contiene solubilizantes o emulsionantes apropiados según sea necesario. Las formulaciones orales preferidas para el 42-éster de la rapamicina con el ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se describen en la publicación de patente en Estados Unidos n.º 2004/0077677 A1, publicada el 22 de abril de 2004.

En algunos casos puede ser deseable administrar una composición de temsirolimus directamente en las vías respiratorias en forma de un aerosol.

Una composición de temsirolimus se puede administrar también por vía parenteral o intraperitoneal. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos en forma de base libre o de sal farmacológicamente aceptable se pueden preparar en agua mezclándolos adecuadamente con un tensioactivo tal como la hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones se pueden preparar también en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que sea posible una fácil inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe ser conservada frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. Los formulaciones inyectables preferidas para el 42-éster de la rapamicina con el ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se describen en la publicación de patente en Estados Unidos n.º 2004/0167152 A1, publicada el 26 de agosto de 2004.

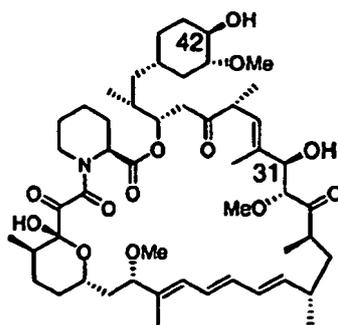
Para los fines de la presente divulgación, se entiende que las administraciones transdérmicas incluyen todas las administraciones a lo largo de toda la superficie del cuerpo y los revestimientos interiores de los conductos corporales que incluyen los tejidos epiteliales y de la mucosa. Tales administraciones se pueden efectuar usando los presentes compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones, y supositorios (rectales y vaginales).

La administración transdérmica se puede conseguir mediante el uso de un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un vehículo que es inerte con respecto al compuesto activo, no es tóxico para la piel, y permite la liberación del agente para su absorción sistémica al torrente sanguíneo a través de la piel. El vehículo puede estar en cualquier serie de formas tales como cremas y pomadas, pastas, geles, y dispositivos oclusivos. Las cremas y pomadas pueden ser emulsiones semisólidas o líquidas viscosas bien del tipo aceite en agua o bien del tipo agua en aceite. Las pastas compuestas por polvos absorbentes dispersados en vaselina o vaselina hidrófila que contienen el principio activo también pueden ser adecuadas. Se puede usar una variedad de dispositivos oclusivos para liberar el principio activo al torrente sanguíneo tales como una membrana semipermeable que cubre un depósito que contiene el principio activo con o sin un vehículo, o una matriz que contiene el principio activo. En la bibliografía se conocen otros dispositivos oclusivos.

Las formulaciones de supositorios se pueden preparar a partir de materiales tradicionales, que incluyen manteca de cacao, con o sin la adición de ceras para modificar el punto de fusión del supositorio, y glicerina. Se pueden usar también bases de supositorio solubles en agua, tales como polietilenglicoles de varios pesos moleculares.

Otro inhibidor del mTOR puede ser sustituido por el temsirolimus en un procedimiento o composición usado en el procedimiento descrito en el presente documento. Tal y como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidor del mTOR" significa un compuesto o ligando, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que inhibe la replicación de las células bloqueando la progresión del ciclo celular de G1 a S. La expresión incluye el compuesto tricíclico neutro de rapamicina (sirolimus) y otros compuestos de rapamicina, que incluyen, por ejemplo, derivados de rapamicina, análogos de rapamicina, otros compuestos macrólidos que inhiben la actividad del mTOR, y todos los compuestos incluidos en la definición bajo la expresión "una rapamicina". Estos incluyen compuestos con una similitud estructural con respecto a "una rapamicina", por ejemplo, compuestos con una estructura macrocíclica similar que se han modificado para potenciar los beneficios terapéuticos. Se puede usar también el FK-506.

Tal y como se usa en el presente documento, la expresión "una rapamicina" define una clase de compuestos inmunosupresores que contienen el núcleo de rapamicina básico tal y como se muestra a continuación.



Las rapamicinas incluyen compuestos que están modificados química o biológicamente como derivados del núcleo de rapamicina, mientras que siguen manteniendo las propiedades inmunosupresoras. De acuerdo con esto, la expresión "una rapamicina" incluye la rapamicina, y ésteres, éteres, carbamatos, oximas, hidrazonas, e hidroxilaminas de la rapamicina, así como rapamicinas en las que los grupos funcionales en el núcleo de rapamicina han sido modificados, por ejemplo mediante reducción u oxidación. También están incluidas en la expresión "una rapamicina" las sales farmacéuticamente aceptables de las rapamicinas.

La expresión "una rapamicina" incluye también los 42- y/o los 31-ésteres y éteres de la rapamicina tal y como se describe en las siguientes patentes: ésteres de alquilo (patente de Estados Unidos n.º 4.316.885); ésteres de aminoalquilo (patente de Estados Unidos n.º 4.650.803); ésteres fluorados (patente de Estados Unidos n.º 5.100.883); ésteres de amida (patente de Estados Unidos n.º 5.118.677); ésteres de carbamato (patente de Estados Unidos n.º 5.118.678); ésteres de sililo (patente de Estados Unidos n.º 5.120.842); aminodiésteres (patente de Estados Unidos n.º 5.162.333); ésteres de sulfonato y sulfato (patente de Estados Unidos n.º 5.177.203); ésteres (patente de Estados Unidos n.º 5.221.670); alcoxiésteres (patente de Estados Unidos n.º 5.233.036); O-aril, O-alquil, O-alquénil, y O-alquínil éteres (patente de Estados Unidos n.º 5.258.389); ésteres de carbonato (patente de Estados Unidos n.º 5.260.300); arilcarbonyl y alcóxicarbonyl carbamatos (patente de Estados Unidos n.º 5.262.423); carbamatos (patente de Estados Unidos n.º 5.302.584); hidroxíésteres (patente de Estados Unidos n.º 5.362.718); ésteres impedidos (patente de Estados Unidos n.º 5.385.908); ésteres heterocíclicos (patente de Estados Unidos n.º 5.385.909); ésteres gem disustituídos (patente de Estados Unidos n.º 5.385.910); ésteres amino alcanóicos (patente de Estados Unidos n.º 5.389.639); ésteres de fosforilcarbamato (patente de Estados Unidos n.º 5.391.730); ésteres de carbamato (patente de Estados Unidos n.º 5.411.967); ésteres de carbamato (patente de Estados Unidos n.º 5.434.260); ésteres de amidinocarbamato (patente de Estados Unidos n.º 5.463.048); ésteres de carbamato (patente de Estados Unidos n.º 5.480.988); ésteres de carbamato (patente de Estados Unidos n.º 5.480.989); ésteres de carbamato (patente de Estados Unidos n.º 5.489.680); ésteres de N-óxido impedidos (patente de Estados Unidos n.º 5.491.231); ésteres de biotina (patente de Estados Unidos n.º 5.504.091); O-alquil éteres (patente de Estados Unidos n.º 5.504.091);

Unidos n.º 5.665.772); y PEG ésteres de rapamicina (patente de Estados Unidos n.º 5.780.462). La preparación de estos ésteres y éteres se divulga en las patentes enumeradas anteriormente.

- 5 También se incluyen en la definición de la expresión “una rapamicina” los 27-ésteres y éteres de la rapamicina, que se divulgan en la patente de Estados Unidos n.º 5.256.790. También se describen las C-27 cetona rapamicinas que están reducidas al alcohol correspondiente, que, a su vez, se convierte en el correspondiente éster o éter. La preparación de estos ésteres y éteres se divulga en las patentes listadas anteriormente. También están incluidas las oximas, hidrazonas, e hidroxilaminas de la rapamicina que se divulgan en las patentes de Estados Unidos n.º 5.373.014, 5.378.836, 5.023.264, y 5.563.145. La preparación de estas oximas, hidrazonas, e hidroxilaminas se divulga en las patentes listadas anteriormente. La preparación de la 42-oxo-rapamicina se divulga en la 5.023.263.
- 10 Ejemplos de una rapamicina incluyen, por ejemplo, la rapamicina, la 32-deoxo-rapamicina, la 16-pent-2-iniloxi-32-deoxo-rapamicina, la 16-pent-2-ililoxi-32(S)-dihidro-rapamicina, la 16-pent-2-ililoxi-32(S)-dihidro-40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, la 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, el 42-éster de la rapamicina con el ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI779), la 40-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]-rapamicina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, tal y como se divulga en la patente de Estados Unidos n.º 5.362.718, el ABT578, o la 40-(tetrazolil)-rapamicina, la 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina, por ejemplo, tal y como se divulga en la publicación de patente internacional n.º WO 99/15530, o análogos de la rapamicina tal y como se divulga en las publicaciones de patente internacional n.º WO 98/02441 y WO 01/14387, por ejemplo, el AP23573. En otro aspecto, el compuesto es el Certican® (everolimus, la 2-O-(2-hidroxi)etil rapamicina, Novartis, patente de Estados Unidos n.º 5.665.772).
- 20 El siguiente procedimiento de ensayo farmacológico convencional se puede usar para determinar si un compuesto es un inhibidor del mTOR, tal y como se define en el presente documento. El tratamiento de células estimuladas por el factor de crecimiento con un inhibidor del mTOR tal como la rapamicina bloquea completamente la fosforilación de la serina 389, tal y como se evidenció mediante transferencia de Western y como tal constituye un buen ensayo para la inhibición del mTOR. Así pues, los lisados de células completas a partir de células estimuladas por un factor de crecimiento (por ejemplo el IGF1) en el cultivo en presencia de un inhibidor del mTOR deberían no poder mostrar una banda sobre un gel de acrilamida capaz de ser marcado con un anticuerpo específico para serina 389 de p70s6K.

- 30 En una realización, se proporciona una cantidad eficaz de CCI-779 para su uso en el tratamiento del carcinoma papilar de células renales en un mamífero en necesidad del mismo en ausencia del interferón alfa (α -interferón o α -IFN). Se proporciona también el CCI-779 para su uso en el tratamiento del carcinoma papilar de células renales en un mamífero en necesidad del mismo, en el que el CCI-779 es el único principio activo en el régimen. En otra realización adicional, se proporciona el CCI-779 para su uso en el tratamiento del carcinoma papilar de células renales en un mamífero en necesidad del mismo, en el que el CCI-779 está en un régimen de combinación, en el que dicho régimen excluye el alfa interferón.
- 35 En un aspecto adicional, se describe un producto o paquete farmacéutico que contiene un curso de un tratamiento antineoplásico para un mamífero individual que comprende uno o más envases que tienen una, de una a cuatro, o más unidades de temsirolimus en forma de dosificación unitaria. En otro aspecto, los paquetes farmacéuticos contienen un curso de un tratamiento antineoplásico para un mamífero individual que comprende un envase que tiene una unidad de un temsirolimus en forma de dosificación unitaria.
- 40 Las composiciones están en paquetes o kits en una forma lista para su administración. En otros aspectos, las composiciones están en forma concentrada en paquetes, opcionalmente con el diluyente requerido para preparar una solución final para su administración. En otros aspectos adicionales, el producto contiene un compuesto útil en la invención en forma sólida y, opcionalmente, un envase separado con un vehículo o disolvente adecuado para el compuesto útil en la invención.
- 45 En otros aspectos adicionales, los anteriores paquetes/kits incluyen otros componentes, por ejemplo, instrucciones para la dilución, el mezclado y/o la administración del producto, otros envases, jeringas, agujas, etc. Otros componentes de tal paquete/kit serán claramente evidentes para el experto en la materia.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la presente invención.

Ejemplo - El CCI-779 como único principio activo sistémico frente al carcinoma de células renales no claras

- 50 En este estudio de fase III, se asignaron aleatoriamente 626 pacientes de 26 países con carcinoma de células renales avanzado metastásico con respecto al α IFN o al CCI-779 (temsirolimus) como terapia de primera línea. Este grupo es un grupo de pacientes con muy mal pronóstico con muchos factores de riesgo de muerte prematura. Los pacientes recibieron 3 millones de unidades (MU) de solo α IFN subcutáneamente 3 veces/semana, aumentándolo a 18 MU o 25 mg de infusión intravenosa de CCI-779 semanalmente.
- 55 La idoneidad para este estudio requería un CCR avanzado (estadio IV o enfermedad recurrente) histológicamente confirmado, sin terapia sistémica previa para la enfermedad. Se excluyeron del estudio los sujetos con metástasis en el sistema nervioso central, con terapia anticancerosa previa para el CCR y con agentes/terapias de investigación

previos dentro de las 4 semanas de asignación aleatoria.

El objetivo principal de este estudio fue la eficacia con un criterio de valoración principal de la supervivencia global. Los objetivos secundarios de este estudio fueron la seguridad, los resultados en salud, y criterios adicionales de valoración de la eficacia. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia de este estudio fueron una evaluación de la supervivencia sin progresión, la tasa de respuesta (respuestas parciales y completas), la tasa de beneficio clínico, la duración de la respuesta total, el tiempo hasta el fallo del tratamiento, y las medidas de los resultados en salud. Además, las respuestas de los sujetos a lo largo de las tres ramas del tratamiento se evaluaron en base a la exploración de la expresión tumoral de las proteínas implicadas en la vía AKT-mTOR. Se efectuaron otros análisis planificados y a posteriori para evaluar la influencia de la histología del tumor (células claras frente a células no claras), edad (65 años frente a ≥ 65 años), y grupos de riesgo de pronóstico (intermedio frente a malo).

Lo siguiente resume los resultados (Tabla 1) que se obtuvieron:

Tabla 1 Supervivencia global y Supervivencia sin progresión en el estudio de fase III

Histología del tumor	Células claras		Otras	
	α IFN	TEMSR	α IFN	TEMSR
Pacientes, n (%)	170 (82)	169 (82)	36 (18)	37 (18)
Mediana de la SG, meses (IC 95 %)	8,2 (6,6, 10,4)	10,7 (8,5, 13,0)	4,3 (3,2, 7,3)	11,6 (8,9, 14,5)
SG TR, TEMSR:IFN (IC 95 %)		0,82 (0,64, 1,06)		0,49 (0,29, 0,85)
Mediana de la SSP, meses (IC 95 %)	3,7 (2,5, 4,6)	5,5 (3,8, 7,1)	1,8 (1,6, 2,1)	7,0 (3,9, 8,9)
SSP TR, TEMSR:IFN (IC 95 %)		0,76 (0,60, 0,97)		0,38 (0,23, 0,62)

La proporción de pacientes con diferentes histologías se equilibró a lo largo de todas las ramas del estudio (81 % células claras; 13 % indeterminadas; 6 % células no claras). De aquellos con datos adicionales del subtipo, el 75 % fueron CCR papilar. Para pacientes con tumores de células claras, la mediana de la supervivencia global (SG) y la supervivencia sin progresión (SSP) fueron mayores para el CCI-779 (TEMSR) frente al α IFN con una tasa de riesgo (TR) de 0,82 y 0,76, respectivamente. Para pacientes con otras histologías tumorales, la mediana de la SG y la SSP fueron también mayores para el TEMSR frente al α IFN con una TR de 0,49 y 0,38, respectivamente. Entre los pacientes de <65 años, la mediana de la SG y la SSP fueron mayores para el TEMSR que para el α IFN con una TR de 0,62 y 0,61, respectivamente. No hubo diferencia en la SG o la SSP para los pacientes de ≥ 65 años tratados con TEMSR o α IFN, pero el TEMSR tenía un mejor perfil de efectos secundarios que el α IFN.

El TEMSR prolongó la SSP en un 31 % en pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC avanzado) del tipo de células claras no tratado previamente, con una TR de 0,76 indicando que el riesgo de muerte o la progresión de la enfermedad se reducían en un 24 %. El TEMSR también mejoró la SG en un 22 % en pacientes con RCC avanzado de células claras no tratado previamente con respecto al α IFN. Una tasa de riesgo de 0,82 indica una reducción del 18 % del riesgo de muerte para los pacientes que recibieron el TEMSR comparado con los que recibieron el α IFN.

El TEMSR administrado solo prolongó la SSP en un 163 % en pacientes con RCC avanzado de células no claras no tratado previamente con una TR de 0,38, indicando que el riesgo de muerte o la progresión de la enfermedad se reducían en un 62 %. El TEMSR administrado solo también mejoró la SG en un 104 % en pacientes con RCC avanzado de células no claras no tratado previamente con respecto al α IFN. Una tasa de riesgo de 0,49 indica una reducción del 51 % del riesgo de muerte para los pacientes que recibieron el TEMSR comparado con los que recibieron el α IFN.

En la población de los pacientes de <65 años, el TEMSR prolongó la SSP en un 61 % en pacientes con RCC avanzado no tratado previamente. Una tasa de riesgo de 0,62 indica que el riesgo de muerte o la progresión de la enfermedad se reducían en un 38 %. En la población de los pacientes de <65 años, el TEMSR mejoró la SG en un 64 % en pacientes con RCC avanzado no tratado previamente con respecto al α IFN. Una tasa de riesgo de 0,61 indica una reducción del 39 % del riesgo de muerte para los pacientes que recibieron el TEMSR comparado con los que recibieron el α IFN.

REIVINDICACIONES

1. El 42-éster de rapamicina con el ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779) para su uso en el tratamiento del carcinoma papilar de células renales en un mamífero.
- 5 2. El CCI-779 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el carcinoma papilar de células renales es seleccionado de entre el carcinoma papilar de células renales de tipo I hereditario, el carcinoma papilar de células renales de tipo II hereditario y el carcinoma papilar de células renales esporádico.
3. El CCI-779 para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el carcinoma papilar de células renales es el carcinoma papilar de células renales no tratado previamente.
- 10 4. El CCI-779 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el carcinoma papilar de células renales está asociado a características de alto riesgo.
5. El CCI-779 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el CCI-779 es administrado por vía intravenosa.
6. El CCI-779 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el CCI-779 es administrado semanalmente durante un periodo de 1 a 24 meses.
- 15 7. El CCI-779 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el CCI-779 es administrado por vía intravenosa a una dosis de 1 a 250 mg por semana.
8. El CCI-779 para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el CCI-779 se administra por vía intravenosa a una dosis de 25 mg por semana.
- 20 9. El CCI-779 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el CCI-779 es el único agente neoplásico en el régimen.
10. El CCI-779 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el CCI-779 es el único principio activo en el régimen.
11. El CCI-779 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además un principio activo adicional, con la condición de que el principio activo adicional no sea un interferón.
- 25 12. El CCI-779 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en ausencia del interferón alfa.
13. Uso del 42-éster de rapamicina con el ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del carcinoma papilar de células renales en un mamífero.