



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 600 304

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01) A61K 31/436 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01) A61K 31/475 (2006.01) A61K 31/502 A61K 31/555 A61K 31/5685 A61K 31/704 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 18.02.2002 E 10174985 (1)
 (97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 27.07.2016 EP 2269604
 - 54 Título: Tratamiento de tumores sólidos de riñón con un derivado de rapamicina
 - (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: 08.02.2017 (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:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

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

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de tumores sólidos de riñón con un derivado de rapamicina

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

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

en donde:

5

20

R₁ es CH₃ o alquinilo C₃₋₆,

R₂ es H o -CH₂-CH₂-OH, y

10 $X = O, (H,H) \circ (H,OH),$

siempre que R_2 sea diferente de H cuando X es = O y R_1 es CH_3 .

Los compuestos de fórmula I se dan a conocer, por ejemplo, en los documentos WO 95/09010, WO 95/16691 o WO 96/41807. Se pueden preparar como se da a conocer o por analogía a los procedimientos descritos en estas referencias.

15 El compuesto más preferido 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina (referida posteriormente como el Compuesto A), se dio a conocer como el Ejemplo 8 en el documento WO 94/09010.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I, basándose en la actividad observada, por ejemplo el enlace a la macrofilina-12 (también conocida como proteína de enlace de 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 un inmunosupresor, por ejemplo en el tratamiento de rechazo agudo de aloinjerto. Ahora se ha encontrado que los Compuestos de 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 donde el tratamiento con compuestos contra el cáncer no esté asociado con una regresión o estabilización de la enfermedad.

25 De acuerdo con los descubrimientos particulares de la presente invención, se proporciona:

40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para su uso en el tratamiento de tumores sólidos diferentes de cáncer linfático, en donde el tumor sólido es un tumor de riñón y 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina se administra como el único principio activo. Se exponen realizaciones adicionales en las reivindicaciones dependientes.

También se dan a conocer:

- 30 1.1. Un método para el tratamiento de tumores sólidos en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.
 - 1.2. Un método para inhibir el crecimiento de tumores sólidos en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

- 1.3. Un método para inducir regresión tumoral, por ejemplo reducción de la masa tumoral, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de 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 necesita, que comprende administrar a este sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.
 - 1.5. Un método para prevenir la extensión metastásica de tumores, o para prevenir o inhibir el crecimiento de micrometástasis en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a este sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.
- 10 Por "Tumores sólidos" se entienden los tumores y/o metástasis (dondequiera que se localicen) distintos de cáncer linfático, por ejemplo tumores de cerebro y otros tumores del sistema nervioso central (por ejemplo, tumores de las meninges, de cerebro, de médula espinal, de 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 15 vascular asociado a tumores); tumores del sistema excretor (por ejemplo, riñón, pelvis renal, uréter, vejiga y otros 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 biliar y otras partes no especificadas del tracto biliar, páncreas y otros órganos digestivos); cabeza y cuello; cavidad oral (labio, lengua, encías, base de la boca, paladar y otras partes de 20 la boca, glándula parótida y otras partes de las glándulas salivales, amígdalas, orofaringe, nasofaringe, seno piriforme, hipofaringe y otros sitios en el labio, cavidad oral y faringe); tumores del sistema reproductor (por ejemplo, vulva, vagina, cuello uterino, 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 pulmonar de células pequeñas o cáncer pulmonar de células no 25 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 piel distinto de melanoma, carcinoma de células basales de la piel, carcinoma de células escamosas de la piel, mesotelioma, sarcoma de Kaposi); y tumores que involucran a otros tejidos, incluyendo los nervios periféricos y el 30 sistema nervioso autónomo, el tejido conectivo y blando, el retroperitoneo y el peritoneo, ojos y anexos, tiroides, glándula suprarrenal y otras glándulas endocrinas y estructuras relacionadas, neoplasma maligno secundario y no especificado de los nódulos linfáticos, neoplasma maligno secundario de los sistemas respiratorio y digestivo, y neoplasma maligno secundario de otros sitios.
- Anterior y posteriormente en la presente, cuando se menciona un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma, o un cáncer, también se implica alternativamente o en adición la metástasis en el órgano o tejido original, y/o en cualquier otra ubicación, independientemente de cuál sea la ubicación del tumor y/o de la metástasis.

Los ejemplos de las enfermedades asociadas con la angiogénesis desregulada, incluyen, sin limitación, por ejemplo, enfermedades neoplásicas, por ejemplo tumores sólidos. La angiogénesis se considera como un requisito previo para que crezcan estos tumores más allá de un diámetro determinado, por ejemplo de aproximadamente 1-2 mm.

40 Además se describen en la presente:

50

5

- 2.1. Un compuesto de fórmula I para utilizarse en cualquier método como se define en 1.1 a 1.5 anteriormente.
- 3.1. Un compuesto de fórmula I para utilizarse en la preparación de una composición farmacéutica para usarse en cualquier método como se define en 1.1 a 1.5 anteriormente.
- 4.1. Una composición farmacéutica para utilizarse en cualquier método como se define en 1.1 a 1.5 anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula I, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables para el mismo.

Por "Cáncer linfático" se entiende, por ejemplo, tumores de la sangre y del sistema linfático (por ejemplo, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfomas relacionados con SIDA, enfermedades inmunoproliferativas malignas, mieloma múltiple y neoplasmas de células plasmáticas malignos, leucemia linfoide, leucemia mieloide, leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia monocítica, otras leucemias de tipo celular especificado, leucemia de tipo celular no especificado, otros neoplasmas malignos y no especificados de tejidos linfoides, hematopoyéticos, y relacionados, por ejemplo linfoma de células grandes difusas, linfoma de células T o linfoma de células T cutáneo).

En cada caso, cuando se dan citas de solicitudes de patente o de publicaciones científicas, el asunto objeto relacionado con los compuestos comprende del mismo modo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los racematos correspondientes, diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros, así como las modificaciones de cristal correspondientes de los compuestos anteriormente dados a conocer, cuando estén presentes, por ejemplo solvatos, hidratos, y polimorfos, que se den a conocer en las mismas. Los compuestos utilizados como principios activos en las combinaciones de la divulgación se pueden preparar y administrar como se describe en los documentos citados, respectivamente.

La utilidad de los compuestos de fórmula I en el tratamiento de tumores sólidos como se especifica anteriormente en la presente, se puede demostrar en métodos de prueba con animales, así como en la clínica, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos a continuación en la presente.

A. In vitro

10

15

20

25

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

Una línea celular, por ejemplo la línea A549 resistente al compuesto A (Cl_{50} en un bajo rango de nM) frente a las líneas KB-31 y HCT116 comparativas resistentes al compuesto A (Cl_{50} en el rango de μ M), se agrega a placas de 96 pocillos (1.500 células/pocillo en 100 μ l de medio), y se incuban durante 24 horas. Subsecuentemente, se hace una serie de dilución doble de cada compuesto (compuesto de fórmula I o un agente quimioterápico conocido) en tubos separados (empezando en 8 x la Cl_{50} de cada compuesto), ya sea solos o en combinaciones emparejadas, y las diluciones se agregan a los pocillos. Luego las células se reincuban durante 3 días. El teñido con azul de metileno se realiza en el día 4, y se determina la cantidad de tinte enlazado (proporcional al número de células supervivientes que enlazan el tinte). Subsecuentemente se determinan las Cl_{50} utilizando el programa Calcusyn, que proporciona una medida de la interacción, es decir, el denominado índice de combinación no exclusiva (IC), en donde IC \sim 1 = la interacción es casi aditiva; 0,85-0,9 = sinergia ligero; <0,85 = sinergia. En este ensayo, el compuesto A muestra una interesante actividad antiproliferativa en combinación con otro agente quimioterápico. Por ejemplo, se obtienen los siguientes valores de IC con una combinación del compuesto A y cisplatino, paclitaxel, gemcitabina, y doxorrubicina, mostrando efectos sinérgicos.

		IC		
Línea celular	Cisplatino	Paclitaxel	Gemcitabina	Doxorrubicina
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

30 El ensayo *in vitr*o de la actividad antiproliferativa del Compuesto A frente a células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC), demuestran valores de Cl₅₀ de 120 ± 22 pM y 841 ± 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) estimulados con bFGF a lo largo del mismo rango de concentración. Estos resultados indican que el compuesto A inhibe la proliferación de las HUVEC, siendo particularmente potente contra la proliferación inducida por VEGF, siendo el VEGF un factor proangiogénico clave.

B. In vivo

40

45

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

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

Los fragmentos de tumores A549 (aproximadamente de 25 mg; derivados de la línea celular CCL 185, ATCC, Rockville, MD, EEUU) se trasplantan subcutáneamente en el flanco izquierdo de ratones desnudos BALB/c. El tratamiento se inicia en el día 7 o en el día 12 tras el trasplante del tumor. El compuesto que se va a probar 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 administra a una dosis diaria que oscila entre 0,1 mg/kg y 2,5 mg/kg, los compuestos de fórmula I exhiben 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% en el día 17), con una T/C final del 16% y una dosis de 0,1 mg/kg hace más lento 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 mg; derivados de las líneas celulares obtenidas en Roswell Park Memorial Institute Buffalo, NY, EEUU) se trasplantan subcutáneamente en el flanco izquierdo de ratones desnudos BALB/c. El tratamiento se inicia en el día 7 o en el día 10 tras el trasplante del tumor. El compuesto que se va a probar se administra por vía oral una vez al día desde el día 7/10 hasta el día 25/35, respectivamente. La actividad antitumoral se expresa como T/C%, como se indica anteriormente. En este ensayo, cuando se administran a una dosis diaria que oscila entre 0,5 mg/kg y 2,5 mg/kg, los compuestos de fórmula l inhiben 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% (la T/C para los animales de control es del 100%).

B.3. Actividad en tumores pancreáticos de rata CA20948

10

15

20

25

30

35

55

Los tumores se establecen en ratas Lewis machos mediante inyección subcutánea de la suspensión de células tumorales CA20948 derivadas de ratas donantes, en el flanco izquierdo. El tratamiento se inicia en el día 4 después de la inoculación. El compuesto que se va a probar se administrar por vía oral una vez al día (6 días a la semana) desde el día 4 hasta el día 9-15 después de la inoculación. La actividad antitumoral se expresa como T/C%, como se indica anteriormente. En este ensayo, cuando se administran en una dosis diaria de 0,5 mg/kg a 2,5 mg/kg, los compuestos de fórmula I inhiben 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 de 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 manera significativa y consistente en estos ensayos el índice de crecimiento tumoral pancreático CA20948, en comparación con los controles con vehículo (la T/C para los animales de control se define como el 100%).

El compuesto A, se ha probado en modelos de tumor adicionales, de conformidad con el procedimiento dado a conocer anteriormente. Por ejemplo, una dosificación diaria de 2,5 mg/kg o de 5 mg/kg de compuesto A, produce unas 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 unas T/C finales del 20% (tumor primario) y del 36% (metástasis de los nódulos linfáticos cervicales), cuando se administran 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 una T/C final del 28% cuando se administran al modelo de tumor epidermoide humano KB-8511 resistente a múltiples fármacos (MDR). También se obtienen buenas respuestas antitumorales cuando el compuesto A, se administran de manera intermitente, por ejemplo dos días subsecuentes por semana, o dos veces a la semana, a ratones trasplantados con tumores pancreáticos humanos AR42J.

B.4. Combinación con doxorrubicina

40 Los ratones trasplantados con tumores epidermoides humanos KB-31, se tratan durante 21 días con doxorrubicina a una dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa una vez a la semana, 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 los agentes convencionales. La actividad antitumoral se expresa como T/C%, o % de 45 regresiones, como se indica anteriormente. Por ejemplo, la combinación del compuesto A y doxorrubicina, produce un mayor efecto antitumoral (regresiones del 74%), en comparación con cualquier agente solo (compuesto A, T/C del 32%; doxorrubicina, regresiones del 44%). No se presenta ninguna exacerbación de las pérdidas de peso corporal causadas por la doxorrubicina cuando se agrega el tratamiento con el compuesto A. La continuación con el tratamiento con el compuesto A en el grupo de combinación, después de cesar la doxorrubicina, inhibe el 50 crecimiento excesivo del tumor, de tal manera que los volúmenes tumorales del grupo con monoterapia con doxorrubicina 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 después del final del tratamiento, que la doxorrubicina 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, 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 T/C%, o % de regresiones, como se indica anteriormente. Una combinación del compuesto A y cisplatino produce un mayor efecto antitumoral (regresiones del 5%), comparándose con cualquier agente solo (Compuesto A, T/C del 26%; cisplatino, T/C del 26%). La combinación no condujo a una peor tolerabilidad.

B.6. Actividad antiangiogénica

5

10

15

25

30

35

Se inyectan células B16/BL6 (5 x 10⁴) intradérmicamente en la oreja de ratones C57BL/6. Siete días después, se inicia el tratamiento con compuesto A, o vehículo. Se recolectan los nódulos linfáticos cervicales y tumores primarios después de dos semanas de tratamiento diario, para la medición de la densidad de los vasos. Se visualiza el endotelio de los vasos perfundidos en los tumores, 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 bajo un microscopio óptico equipado con una fuente epifluorescente. Se utilizan las células de endotelio marcadas con fluorescencia H33342, para medir el número y tamaño de los vasos a lo largo de toda la sección del tumor. Los vasos se asignan a grupos de un rango de tamaños de 10 μm. Se evalúa la distribución de tamaños de los vasos utilizando un análisis de frecuencia de histograma. 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), en comparación con los controles. El Compuesto A, también cambia la distribución de tamaños de los vasos en las metástasis.

20 B.7. Combinación con un agente antiangiogénico

Se invectan células B16/BL6 (5 x 10⁴) intradérmicamente en la oreja de ratones C54BL/6. Siete días después, se inicia el tratamiento con Compuesto A, un inhibidor de tirosina cinasa receptora de VEGF, por ejemplo 1-(4cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal de la misma, por ejemplo el succinato, o una combinación de ambos, y se monitorizan los efectos sobre el crecimiento y el peso del tumor primario y de las metástasis de los nódulos linfáticos cervicales, respectivamente. La administración diaria del agente antiangiogénico (100 mg/kg por vía oral), o de 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 Compuesto A y el tratamiento con el agente antiangiogénico solo, reduce los pesos de los nódulos linfáticos cervicales (en relación con las metástasis regionales) (T/C: 75% y 34%, respectivamente), y la combinación reduce adicionalmente los pesos de los nódulos linfáticos (T/C del 13%). Los tratamientos promueven significativamente 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 sinergia. 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).

40 C. Ensayo Clínico

C.1. Investigación del beneficio clínico del Compuesto A, como monoterapia en tumores sólidos. Objetivo del estudio: identificar la dosis óptima de este compuesto, dado oralmente una vez a la semana, en un estudio de escala de dosis, y la eficacia de la dosificación óptima en tumores sólidos.

El estudio se divide en dos partes:

45 Parte 1:

50

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

Objetivo Secundario: evaluar la seguridad de este compuesto al darse solo a pacientes con cáncer, y evaluar los cambios en la actividad metabólica del tumor.

Diseño: grupos sucesivos de 4 pacientes con tumores sólidos malignos avanzados, refractarios o resistentes a las terapias convencionales, para recibir el Compuesto A, cada 7 días en diferentes dosis (el grupo 1 recibe 5 mg; el grupo 2 recibe 10 mg, el grupo 3 recibe 20 mg) durante 4 semanas. En la semana 4, se establece el perfil

farmacocinético y el perfil de inhibición de mTOR, como se refleja por la inhibición de la cinasa p70s6 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 1ª dosis, después de la 3ª dosis), para explorar el cambio en el metabolismo del tumor.

5 Criterios de selección principales de los pacientes: Adultos con tumores sólidos en etapa avanzada (III-V), resistentes o refractarios a las terapias convencionales. Cuando menos una lesión tumoral debe ser medible (>20 mm en una dimensión).

Principales variables para la evaluación: Seguridad (acontecimientos adversos), bioquímica y hematología en suero estándar, niveles en sangre del compuesto a probar, actividad de cinasa p70-s6 de linfocitos, cambios en la absorción de glucosa del tumor mediante FDG-PET.

Parte 2:

10

20

30

35

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

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

Diseño: 20 pacientes con tumores sólidos en etapa avanzada, en progreso, resistentes o refractarios a las terapias convencionales, para recibir este compuesto a la dosificación recomendada, como un resultado de la Parte 1. El estado clínico general del paciente se investiga semanalmente mediante un examen físico y de laboratorio. Los cambios en la carga tumoral se evalúan cada dos meses mediante un examen radiológico. Inicialmente, los pacientes reciben tratamiento durante 2 meses. Posteriormente, permanecen con el tratamiento siempre que su enfermedad no progrese y que el fármaco se tolere satisfactoriamente.

Principales variables para la evaluación: seguridad (acontecimientos adversos), bioquímica y hematología en suero estándar, dimensiones del tumor mediante exploración tomográfica computarizada (TC) o mediante toma de imágenes de resonancia magnética (IRM).

25 C.2. Tratamiento Combinado

Los estudios clínicos adecuados son, por ejemplo, estudios de escala de dosis sin selección aleatoria abiertos, en pacientes con tumores sólidos avanzados. Estos estudios prueban en particular el sinergismo de los principios activos de la combinación. Los efectos beneficiosos sobre las enfermedades proliferativas se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios, o por cambios en el diseño del estudio, que son conocidos por una persona experta en la técnica. Estos estudios, en particular, son adecuados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los principios activos y una combinación de la divulgación. De preferencia, la dosis del agente (a) se escala hasta alcanzar la Máxima Dosificación Tolerada, y el co-agente (b) se administra con una dosis fija. De una manera alternativa, el agente (a) se administra en una dosis fija, y se escala la dosis de co-agente (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 ó 24 semanas, mediante evaluación radiológica de los tumores cada 6 semanas.

De manera alternativa, se puede utilizar un estudio doble-ciego controlado con placebo, con el objeto de probar los beneficios de la combinación de la divulgación mencionados en la presente.

Las dosificaciones diarias requeridas en la práctica del método de la presente invención, cuando se utiliza un compuesto de fórmula I solo, variarán dependiendo, por ejemplo, del compuesto utilizado, del huésped, del modo de administración, y de la gravedad del estado que se vaya a tratar. Un rango de dosificación diaria preferido es de aproximadamente desde 0,1 hasta 25 mg como una sola dosis o en dosis divididas. Las dosificaciones diarias adecuadas para los pacientes son del orden de, por ejemplo, de 0,1 a 25 mg por vía oral. El Compuesto A se puede administrar mediante cualquier vía convencional, en particular enteralmente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, cápsulas, soluciones para beber, nasalmente, pulmonarmente (mediante inhalación) o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral comprenden desde aproximadamente 0,05 hasta 12,5 mg, usualmente de 0,25 a 10 mg de Compuesto A, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables para el mismo.

La administración de una combinación farmacéutica de la invención da como resultado no solamente un efecto beneficioso, por ejemplo un efecto terapéutico sinérgico, por ejemplo con respecto a hacer más lenta, detener, o revertir la formación de neoplasma, o una duración más larga de la respuesta tumoral, sino que también tiene

efectos beneficiosos sorprendentes adicionales, por ejemplo menos efectos secundarios, una mejor calidad de vida, o una mortalidad y morbilidad reducidas, en comparación con una monoterapia aplicando sólo uno de los principios farmacéuticamente activos utilizados en la combinación de la divulgación, en particular en el tratamiento de un tumor que es refractario a otros agentes quimioterápicos conocidos como agentes anti-cáncer.

- Las composiciones farmacéuticas adecuadas contienen, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 99,9%, preferiblemente desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 60% de los principios activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, las que están en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, o ampollas. Si no se indica de otra manera, éstas se preparan de 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.
- 15 En particular, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los componentes de combinación de la combinación dada a conocer en la presente de manera simultánea o en secuencia y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de demora de progreso o tratamiento de una enfermedad proliferativa maligna de acuerdo con la divulgación, puede comprender (i) la administración del primer agente a) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable v (ii) la 20 administración de un co-agente b) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, en cantidades conjuntamente eficaces terapéuticamente, de preferencia en cantidades sinérgicamente eficaces, por ejemplo en dosificaciones diarias o intermitentes correspondientes a las cantidades descritas en la presente. 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 manera 25 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 convierte in vivo en el componente de combinación como tal.
 - La dosificación eficaz de cada uno de los componentes de combinación empleados en la combinación dada a conocer en la presente puede variar dependiendo del compuesto o composición farmacéutica particular empleada, del modo de administración, del estado que se esté tratando, de la gravedad del estado que se esté tratando. Por consiguiente, el régimen de dosificación de la combinación dada a conocer en la presente se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo la vía de administración, y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico, o veterinario experto habitual, puede determinar y recetar fácilmente la cantidad eficaz de los principios activos individuales requerida para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso del estado. La precisión óptima para alcanzar la concentración de los principios activos dentro del rango que produzca eficacia sin toxicidad, requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los principios activos en los sitios diana.
 - Las dosificaciones diarias para el primer agente a), por supuesto, variarán dependiendo de una variedad de factores, por ejemplo del compuesto seleccionado, del estado particular que se vaya a tratar, y del efecto deseado. Sin embargo, en general se logran resultados satisfactorios con la administración de rapamicina o un derivado de la misma en índices de dosificación diaria del orden de aproximadamente de 0,1 a 25 mg como una sola dosis, o en dosis divididas. La rapamicina o un derivado de la misma, por ejemplo un compuesto de fórmula I, se puede administrar mediante cualquier vía convencional, en particular enteralmente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, cápsulas, soluciones para beber, o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones inyectables. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral comprenden desde aproximadamente 0,05 hasta 10 mg de principio activo, por ejemplo Compuesto A, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables para el mismo.

El compuesto A se tolera bien a las dosificaciones requeridas para utilizarse de conformidad con la presente invención. Por ejemplo, la NTEL para el Compuesto A en un estudio de toxicidad de 4 semanas, es de 0,5 mg/kg/día en ratas, y de 1,5 mg/kg/día en monos.

50

30

35

40

45

REIVINDICACIONES

- 1. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para su utilización en el tratamiento de tumores sólidos distintos de cáncer linfático, en donde el tumor sólido es un tumor de riñón y 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina se administra como el único principio activo.
- 2. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para su utilización en el tratamiento de tumores sólidos de conformidad con la reivindicación 1, en donde 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina se administra oralmente en forma de una dosis unitaria que comprende 10 mg de 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.