

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 317**

51 Int. Cl.:

A61K 31/436 (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 14164565 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2762140**

54 Título: **Tratamiento de tumores cerebrales sólidos 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:

08.08.2017

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

ES 2 629 317 T3

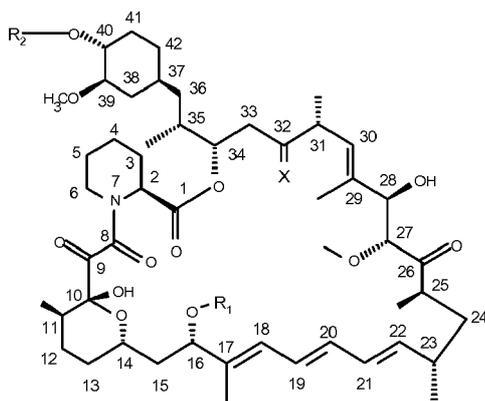
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

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

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



en la que

R₁ es CH₃ o alquilo C₃₋₆,

R₂ es H o -CH₂-CH₂-OH, y

10 X es =O, (H,H) o (H,OH)

siempre que R₂ sea distinto de H cuando X es =O y R₁ es CH₃.

Se dan a conocer compuestos de fórmula I, por ejemplo, en los documentos WO 94/09010, WO 95/16691 o WO 96/41807. Pueden prepararse tal como se dan a conocer o por analogía a los procedimientos descritos en estas referencias

15 Se dio a conocer el compuesto más preferible, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina (denominado después como compuesto A), como el ejemplo 8 en el documento WO 94/09010.

20 Los compuestos de fórmula I tienen, basándose en la actividad observada, por ejemplo, unión a macrofilin-12 (también conocida como proteína de unión a FK-506 o FKBP-12), por ejemplo, tal como se describe en los documentos WO 94/09010, WO 95/16691 o WO 96/41807, se ha encontrado que son útiles, por ejemplo, como inmunodepresor, por ejemplo, en el tratamiento de rechazo al aloinjerto agudo. Ahora se ha encontrado que los compuestos de fórmula I tienen propiedades antiproliferativas potentes que los hacen útiles para la quimioterapia contra el cáncer, particularmente de tumores sólidos, especialmente de tumores sólidos avanzados. Existe aún la necesidad de ampliar el arsenal de tratamientos contra el cáncer de tumores sólidos, especialmente en casos en los que el tratamiento con compuestos anticancerígenos no está asociado con la regresión o estabilización de la enfermedad.

Según los hallazgos particulares de la presente invención, se proporciona:

40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina para su uso como principio activo único en el tratamiento de tumores cerebrales sólidos distintos de cáncer linfático. Se expone una realización adicional en la reivindicación dependiente.

También se dan a conocer:

30 1.1 Un método para tratar 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 la 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.

5 1.4 Un método para tratar los síntomas o agresividad de tumores sólidos asociados con un crecimiento tumoral de este tipo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

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

10 Por "tumores sólidos" se entienden tumores y/o metástasis (donde quiera que se localicen) distintos de cáncer linfático, por ejemplo, tumores cerebrales y otros tumores del sistema nervioso central (por ejemplo, tumores de las meninges, el cerebro, la médula espinal, los nervios craneales y otras partes del sistema nervioso central, por ejemplo, glioblastomas o meduloblastomas); cáncer de cabeza y/o cuello; tumores mama; tumores del sistema circulatorio (por ejemplo, corazón, mediastino y pleura, y otros órganos intratorácicos, tumores vasculares y tejido vascular asociado a tumor); tumores del sistema excretor (por ejemplo, riñones, pelvis renal, uréter, vejiga, y otros órganos urinarios sin especificar); tumores del tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago, estómago, intestino delgado, colon, colorrectal, unión rectosigmoidea, recto, ano y conducto anal), tumores que implican el hígado y las vías biliares intrahepáticas, vesícula biliar, y otras partes sin especificar de las vías biliares, páncreas, y otros órganos digestivos); cabeza y cuello; cavidad bucal (labio, lengua, encía, piso de la boca, paladar, y otras partes de la boca, glándula parótida, y otras partes de las glándulas salivares, amígdala, orofaringe, nasofaringe, seno piriforme, hipofaringe, y otras zonas en el labio, cavidad bucal y faringe); tumores del aparato reproductor (por ejemplo vulva, vagina, cuello uterino, cuerpo uterino, útero, ovario, y otras zonas asociadas a los órganos genitales femeninos, placenta, pene, próstata, testículos, y otras zonas asociadas a los órganos genitales masculinos); tumores de las vías respiratorias (por ejemplo, fosas nasales y oído medio, senos accesorios, laringe, tráquea, bronquios y pulmón, por ejemplo cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de pulmón de células no pequeñas); tumores del esqueleto (por ejemplo, óseo y cartílago articular de extremidades, cartílago articular óseo y otras zonas); tumores cutáneos (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 implican otros tejidos que incluyen los nervios periféricos y el sistema nervioso autónomo, tejidos conectivos y blandos, retroperitoneo y peritoneo, ojo y anexos, tiroides, glándula suprarrenal y otras glándulas endocrinas y estructuras relacionadas, neoplasia maligna secundaria y sin especificar de los ganglios linfáticos, neoplasia maligna secundaria de los aparatos respiratorio y digestivo y neoplasia maligna secundaria de otras zonas.

35 Cuando se menciona anterior y posteriormente un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma o un cáncer, también se implican alternativamente metástasis en el órgano o tejido original y/o en cualquier otro lugar o además, independientemente del lugar del tumor y/o metástasis.

Los ejemplos de enfermedades asociadas con angiogénesis desregulada incluyen, sin limitación, 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 aproximadamente 1-2 mm.

40 Se describen adicionalmente en el presente documento:

2.1 Un compuesto de fórmula I para su uso en cualquier método tal como se define anteriormente en 1.1 a 1.5.

3.1 Un compuesto de fórmula I para su uso en la preparación de una composición farmacéutica para su uso en cualquier método tal como se define anteriormente en 1.1 a 1.5.

45 4.1 Una composición farmacéutica para su uso en cualquier método tal como se define anteriormente en 1.1 a 1.5, que comprende un compuesto de fórmula I junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables para los mismos.

50 Por "cáncer linfático" se entienden, por ejemplo, tumores del sistema linfático y circulatorio (por ejemplo enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfomas relacionados con sida, enfermedades inmunoproliferativas malignas, mieloma múltiple y neoplasias de células plasmáticas malignas, leucemia linfoide, leucemia mieloide, leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia monocítica, otras leucemias de tipo celular especificado, leucemia de tipo celular sin especificar, otras neoplasias malignas y sin especificar de tejidos linfoides, hematopoyéticos y relacionados, por ejemplo, linfoma de células grandes difusas, linfoma de células T o linfoma de células T cutáneo).

Por el término “agente quimioterápico” se entiende especialmente cualquier agente quimioterápico distinto de rapamicina o un derivado de la misma.

5 En cada caso, cuando se dan referencias de solicitudes de patente o publicaciones científicas, el tema relacionado con los compuestos comprende asimismo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los correspondientes racematos, diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros así como las correspondientes modificaciones cristalinas de los compuestos dados a conocer anteriormente cuando están presentes, por ejemplo, solvatos, hidratos y polimorfos, que se dan a conocer en las mismas. Los compuestos usados como principios activos en las combinaciones de la descripción pueden prepararse y administrarse tal como se describe en los documentos citados, respectivamente.

10 La utilidad de los compuestos de fórmula I en el tratamiento de tumores sólidos tal como se especifica anteriormente en el presente documento, puede demostrarse en métodos de prueba en animales así como en clínica, por ejemplo según los métodos descritos a continuación en el presente documento.

A. *In vitro*

A.1 Actividad antiproliferativa en combinación con otros agentes

15 Se añade una línea celular, la línea A549 resistente al compuesto A (CI₅₀ en un intervalo nM bajo) frente a las líneas comparativas KB-31 y HCT116 resistentes al compuesto A (CI₅₀ en el intervalo μM), a placas de 96 pocillos (1.500 células/pocillo en 100 μl de medio) y se incubó durante 24 h. Posteriormente, se realiza una serie de dos diluciones de cada compuesto (compuesto de fórmula I o un agente quimioterápico conocido) en tubos separados (partiendo de 8 x la CI₅₀ de cada compuesto) o bien solos o bien en combinaciones emparejadas, y se añaden las diluciones a los pocillos. Después, las células vuelven a incubarse durante 3 días. La tinción con azul de metileno se realiza en el día 4 y se determina la cantidad de colorante unido (proporcional al número de células supervivientes que se unen al colorante). Las CI₅₀ se determinan posteriormente usando el programa Calcsyn, que proporciona una medición de la interacción, concretamente el denominado índice de combinación no exclusiva (IC), en el que: IC ~ 1 = la interacción es casi aditiva; 0,85 - 0,9 = ligera sinergia; < 0,85 = sinergia. En este ensayo, el compuesto A muestra actividad antiproliferativa interesante en combinación con otro agente quimioterápico. Por ejemplo, los siguientes valores de IC se obtienen con una combinación de compuesto A y cisplatino, paclitaxel, gemcitabina y doxorubicina, mostrando efectos sinérgicos.

Línea celular	IC			
	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 celular de A549 y la muerte celular cuando se usa en combinación con gemcitabina.

30 A.2 Actividad antiangiogénica

El ensayo *in vitro* de la actividad antiproliferativa del compuesto A frente a células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) demuestra valores de CI₅₀ de 120 ± 22 pM y 841 ± 396, y > 10.000 pM para la proliferación estimulada por VEGF y bFGF y FBS, respectivamente. Además, no se observan efectos significativos del compuesto A sobre la proliferación de fibroblastos dérmicos humanos normales estimulados por bFGF (NHDF) a lo largo del 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 VEGF un factor proangiogénico clave.

B. *In vivo*

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

B.1 Actividad en xenoinjertos de tumor pulmonar humano A549

45 Se trasplantan subcutáneamente fragmentos de tumores A549 (aproximadamente 25 mg; derivados de la línea celular CCL 185, ATCC, Rockville MD, EE.UU) en el flanco izquierdo de ratones desnudos BALB/c. El tratamiento se

inicia en el día 7 o el día 12 tras el trasplante de tumores. El compuesto que va a someterse a prueba 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 presentan una inhibición dependiente de la dosis del crecimiento de tumores; por ejemplo, en un experimento representativo, cuando se administra el compuesto A 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 retrasa el crecimiento de tumores 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 tumores epidermoides humanos

Se trasplantan subcutáneamente fragmentos de tumores KB-31 (aproximadamente 25 mg; derivados de las líneas celulares obtenidas de Roswell Park Memorial Institute Buffalo, NY, EE.UU) 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 de tumores. El compuesto que va a someterse a prueba se administra por vía oral una vez al día desde el día 7/10 hasta el día 25/35, respectivamente. Se expresa la actividad antitumoral como el % de T/C tal como se indica anteriormente. En este ensayo, cuando se administra a una dosis diaria que oscila entre 0,5 mg/kg y 2,5 mg/kg, los compuestos de fórmula I inhiben el crecimiento de tumores; por ejemplo en un experimento representativo, cuando se administra el compuesto A a una dosis de 2,5 mg/kg/día da como resultado un valor de T/C final del 25% (la T/C para animales de control es del 100%).

B.3 Actividad en tumores pancreáticos de rata CA20948

Los tumores se establecen en ratas Lewis macho mediante inyección subcutánea de una suspensión de células tumorales CA20948 derivada a partir de ratas donantes en el flanco izquierdo. El tratamiento se inicia en el día 4 tras la inoculación. El compuesto que va a someterse a prueba se administra por vía oral una vez al día (6 días a la semana) desde el día 4 hasta el día 9-15 tras la inoculación. Se expresa la actividad antitumoral como el % de T/C tal como se indica anteriormente. En este ensayo, cuando se administra a una dosis diaria de 0,5 mg/kg a 2,5 mg/kg, los compuestos de fórmula I inhiben el crecimiento de tumores; por ejemplo en un experimento representativo, cuando se administra el compuesto A 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, 5 mg/kg dos veces a la semana, da como resultado un valor de T/C final del 32%. El compuesto A disminuye significativa y uniformemente en estos ensayos la velocidad del crecimiento de tumor pancreático CA20948 cuando en comparación con controles de vehículo (la T/C para animales de control se define como el 100%).

El compuesto A se ha sometido a prueba en modelos de tumor adicionales según el procedimiento tal como se da a conocer anteriormente. Por ejemplo, una dosificación diaria de 2,5 mg/kg o 5 mg/kg del compuesto A produce T/C finales del 18% y el 9% cuando se administra al modelo de tumor pulmonar NCI H-596 humano y al modelo de tumor de melanoma MEXF 989 humano, respectivamente; de 5 mg/kg produce 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 B16/BL6 de ratón ortotópico y del 24% cuando se administra al modelo de tumor pancreático AR42J humano; de 2,5 mg/kg produce una T/C final del 28% cuando se administra al modelo de tumor epidermoide KB-8511 humano resistente a múltiples fármacos (MDR). También se obtienen buenas respuestas antitumorales cuando el compuesto A se administra de manera intermitente, por ejemplo, 2 días subsiguientes a la 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 KB-31 humanos se tratan durante 21 días con doxorubicina a una dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa una vez a la semana, el compuesto A a una dosis de 2,5 mg/kg por vía oral una vez al día, o una combinación de ambos. A continuación, se continúa el tratamiento con el compuesto A solo en el grupo de combinación para determinar si el compuesto A puede suprimir la excrecencia de tumores que responden a agentes convencionales. Se expresa la actividad antitumoral como el % de T/C o el % de regresiones tal como se indica anteriormente. Por ejemplo, la combinación de compuesto A y doxorubicina produce un efecto antitumoral mayor (74% de regresiones) en comparación con o bien el agente solo (compuesto A, T/C del 32%; doxorubicina, el 44% de regresiones). No se produce exacerbación de las pérdidas de peso corporal provocadas por la doxorubicina cuando se añade el tratamiento con el compuesto A. La continuación del tratamiento con el compuesto A en el grupo de combinación, después de cesar la doxorubicina, inhibe la excrecencia de tumores de manera que los volúmenes tumorales del grupo de monoterapia con doxorubicina son significativamente mayores que los del grupo de combinación. Además, la combinación parece producir una tasa de curación mayor (8/8 tumores) a los 14 días tras el fin del tratamiento que la doxorubicina sola (3/8 tumores).

B.5 Combinación con cisplatino

Los ratones trasplantados con tumores pulmonares NCI H-596 humanos se tratan durante 21 días con cisplatino a una dosis de 2,5 mg/kg por vía intravenosa una vez a la semana, el compuesto A a una dosis de 2,5 mg/kg por vía oral una vez al día, o una combinación de ambos. Se expresa la actividad antitumoral como el % de T/C o el % de regresiones tal como se indica anteriormente. Una combinación de compuesto A y cisplatino produce un efecto antitumoral mayor (el 5% de regresiones) en comparación con o bien el agente solo (compuesto A, T/C del 26%; cisplatino, T/C del 26%). La combinación no condujo a una tolerancia empeorada.

B.6 Actividad antiangiogénica

Las células B16/BL6 (5×10^4) se inyectan por vía intradérmica en la oreja de ratones C57BL/6. Siete días más tarde se inicia el tratamiento con el compuesto A o el vehículo. El tumor primario y los ganglios linfáticos cervicales se recogen después de dos semanas de tratamiento diario para medir la densidad de los vasos. El endotelio de vasos perfundidos en los tumores se visualiza usando un colorante de tinción nuclear (Hoechst 33342, 20 mg/kg) que se inyecta por vía intravenosa poco antes de matar a los ratones. Los tumores y las metástasis se congelan instantáneamente y se examinan secciones bajo un microscopio de luz equipado con una fuente epifluorescente. Las células endoteliales H33342 marcadas con fluorescencia se usan para medir el número y tamaño de los vasos en toda la sección tumoral. Los vasos se asignan a grupos de intervalos de $10 \mu\text{m}$ de tamaño. La distribución del tamaño de los vasos se evalúa usando 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 en tanto el tumor primario (por ejemplo T/C del 50% para el compuesto A) como las metástasis (por ejemplo T/C del 40% para el compuesto A) en comparación con los controles. El compuesto A también cambia la distribución del tamaño de los vasos en las metástasis.

B.7 Combinación con un agente antiangiogénico

Las células B16/BL6 (5×10^4) se inyectan por vía intradérmica en la oreja de ratones C57BL/6. Siete días más tarde se inicia el tratamiento con el compuesto A, un inhibidor de tirosina cinasa receptora de 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 monitorizan los efectos en el crecimiento y peso del tumor primario y metástasis de los ganglios 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 tratamiento con el compuesto A y el agente antiangiogénico solo reduce los pesos de ganglios linfáticos cervicales (en relación con metástasis regionales) (T/C: 75% y 34%, respectivamente), y la combinación reduce además los pesos de ganglios linfático (T/C del 13%). Los tratamientos promueven significativamente los aumentos 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 dado que agente antiangiogénico/controles = 0,66; compuesto A/controles = 0,77; compuesto A y agente antiangiogénico/controles = 0,135. Dado que 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 dado que agente antiangiogénico/controles = 0,337; compuesto A/controles = 0,75; compuesto A y agente antiangiogénico/controles = 0,122. Dado que 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 del compuesto A como monoterapia en tumores sólidos

Objetivo del estudio: identificar la dosis óptima de dicho 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 2 partes:

Parte 1:

Objetivo primario: identificar la dosis óptima del compuesto A, administrado por vía oral una vez a la semana, suponiendo que esta debe ser la dosis mínima asociada con la inhibición prolongada de mTOR y los niveles en sangre de dicho compuesto al menos equivalentes a los que consiguen un efecto antitumoral en niveles preclínicos *in vivo*.

Objetivo secundario: evaluar la seguridad de dicho compuesto cuando se administra solo a pacientes con cáncer y evaluar los cambios en la actividad metabólica tumoral.

Diseño: grupos sucesivos de 4 pacientes con tumores sólidos malignos avanzados, refractarios o resistentes a

5 terapias estándar recibirán el compuesto A, cada 7 días a diferentes dosis (grupo 1 recibirá 5 mg; grupo 2 recibirá 10 mg, grupo 3 recibirá 20 mg) durante 4 semanas. En la semana 4, establecer el perfil farmacocinético y el perfil de inhibición de mTOR tal como se refleja mediante la inhibición de p70s6 cinasa en linfocitos periféricos. Llevar a cabo una obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (FDG-PET) de 18-fluorodesoxiglucosa (FDG) comparativa (antes de la primera dosis, después de la tercera dosis) para explorar el cambio en el metabolismo tumoral.

Criterios principales para la selección de pacientes: adultos con tumores sólidos de estadio avanzado (III-V), resistentes o refractarios a terapias convencionales. Al menos una lesión tumoral debe poder medirse (>20 mm en una dimensión).

10 Variables principales para la evaluación: seguridad (acontecimientos adversos), bioquímica y hematología sérica estándar, niveles en sangre del compuesto que va a someterse a prueba, actividad de p70-s6 cinasa de linfocitos, cambios en la absorción de glucosa tumoral mediante FDG-PET.

Parte 2:

15 Objetivo primario: explorar la eficacia del compuesto A, en pacientes con tumores sólidos avanzados cuando se administra una vez a la semana a la dosificación óptima, tal como se identifica en la parte 1 tal como se muestra por la respuesta frente al tumor.

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

20 Diseño: 20 pacientes con tumores sólidos avanzados de estadio avanzado, resistentes o refractarios a terapias convencionales, recibirán dicho compuesto a la dosificación recomendada como 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 2 meses mediante un examen radiológico. Inicialmente los pacientes reciben tratamiento durante 2 meses. Después de eso, permanecen en tratamiento mientras que su enfermedad no progrese y el fármaco se tolere satisfactoriamente.

25 Principales variables para la evaluación: seguridad (acontecimientos adversos), bioquímica y hematología sérica estándar, dimensiones del tumor mediante exploración tomográfica computarizada (TC) u obtención de imágenes mediante resonancia magnética (MRI).

C.2 Tratamiento combinado

30 Los estudios clínicos adecuados son, por ejemplo, estudios de aumento de dosis no aleatorizados abiertos en pacientes con tumores sólidos avanzados. Tales estudios demuestran, en particular, la sinergia de los principios activos de la combinación de la invención. Los efectos beneficiosos en las enfermedades proliferativas pueden determinarse directamente a través de los resultados de estos estudios o por los cambios en el diseño del estudio que se conocen como tal por un experto en la técnica. Tales estudios son en particular, adecuados para comparar los efectos de una monoterapia que usa los principios activos y una combinación de la descripción. Preferiblemente, la dosis del agente (a) se aumenta hasta que se alcanza la dosificación máxima tolerada, y el coagente (b) se administra con una dosis fija. Alternativamente, el agente (a) se administra en una dosis fija y se aumenta la dosis del coagente (b). Cada paciente recibe dosis del agente (a) o bien diariamente o bien de manera intermitente. La eficacia del tratamiento puede determinarse en tales estudios, por ejemplo, después de 12, 18 ó 24 semanas mediante evaluación radiológica de los tumores cada 6 semanas.

40 Alternativamente, puede usarse un estudio doble ciego controlado con placebo para demostrar los beneficios de la combinación de la descripción mencionada en el presente documento.

45 Las dosificaciones diarias requeridas en la práctica del método de la presente invención cuando se usa un compuesto de fórmula I solo, variarán según, por ejemplo, el compuesto usado, el huésped, el modo de administración y la gravedad del estado que va a tratarse. Un intervalo de dosificación diaria preferido es de aproximadamente desde 0,1 hasta 25 mg como dosis unitaria o en dosis divididas. Las dosificaciones diarias adecuadas para los pacientes son del orden de desde, por ejemplo, 0,1 hasta 25 mg por vía oral. El compuesto A puede administrarse por cualquier vía convencional, en particular por vía entérica, por ejemplo por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, disoluciones para beber, por vía nasal, por vía pulmonar (mediante inhalación) o por vía parenteral, por ejemplo en forma de suspensiones o disoluciones inyectables. Las formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración oral comprenden de desde aproximadamente 0,05 hasta 50 12,5 mg, habitualmente de 0,25 a 10 mg de compuesto A, junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables para las mismas.

La combinación de la descripción puede aplicarse también en combinación con una intervención quirúrgica,

hipertermia leve prolongada de todo el cuerpo y/o terapia de irradiación.

5 La administración de una combinación farmacéutica de la descripción no solo da como resultado un efecto beneficioso, por ejemplo, un efecto terapéutico sinérgico, por ejemplo con respecto a la ralentización, detención o inversión de la formación de neoplasias o una duración más larga de la respuesta frente al tumor, sino también efectos beneficiosos sorprendentes adicionales, por ejemplo menos efectos secundarios, una calidad de vida mejorada o una mortandad y morbilidad disminuidas, en comparación con una monoterapia que aplica solo uno de los principios farmacéuticamente activos usados en la combinación de la descripción, en particular en el tratamiento de un tumor que es refractario a otros agentes quimioterápicos conocidos como agentes anticancerígenos. En particular, se observa una absorción aumentada del coagente (b) en el tejido tumoral y las células tumorales, cuando se aplica en combinación con el primer agente (a).

15 Un beneficio adicional es que pueden usarse dosis más bajas de los principios activos de la combinación de la invención, por ejemplo, que las dosificaciones a menudo no sólo tienen que ser más pequeñas, sino que también se aplican con menor frecuencia, o pueden usarse para disminuir la incidencia de los efectos secundarios, mientras se controla el crecimiento de la formación de neoplasias. Esto es según los deseos y requerimientos de los pacientes que van a tratarse.

Los términos “coadministración” o “administración combinada” o similares tal como se usan en el presente documento se entiende que abarcan la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y se pretende que incluyan regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

20 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 única composición galénica que comprende al menos dos componentes de combinación a) y b), según la invención pueden prepararse de manera conocida *per se* y son las adecuadas para la administración entérica, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo seres humanos, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un componente de combinación farmacológicamente activo solo, por ejemplo tal como se indica anteriormente, o en combinación con uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para la aplicación entérica o parenteral.

30 Las composiciones farmacéuticas adecuadas contienen, por ejemplo, de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 99,9%, preferiblemente desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 60%, del/de los principio(s) activo(s). Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para la administración entérica o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosificación unitarias, tales como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, o ampollas. Si no se indica lo contrario, estos se preparan de manera conocida *per se*, por ejemplo por medio de procesos de mezclado, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización convencionales. Se apreciará que el contenido unitario de un componente de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita por sí mismo constituir una cantidad eficaz puesto que la cantidad eficaz necesaria puede alcanzarse mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

40 Una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los componentes de combinación de la combinación dada a conocer en el presente documento puede administrarse simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes pueden administrarse por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de retraso del avance o tratamiento de una enfermedad maligna proliferativa según la descripción puede comprender (i) la administración del primer agente a) en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración de un coagente b) en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable, simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades conjuntamente eficaces de manera terapéutica, preferiblemente 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 dada a conocer en el presente documento pueden administrarse por separado en diferentes momentos durante el transcurso de la terapia o de manera concurrente en formas de combinación divididas o únicas. Además, el término administración también abarca el uso de un profármaco de un componente de combinación que se convierte *in vivo* en el componente de la combinación como tal. Por tanto, la presente descripción debe entenderse como que abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término “que administra” ha de interpretarse en consecuencia.

55 La dosificación eficaz de cada uno de los componentes de combinación empleados en la combinación dada a conocer en el presente documento puede variar según el compuesto o composición farmacéutica particular empleada, el modo de administración, el estado que se está tratando, la gravedad del estado que se está tratando. Por tanto, el régimen de dosificación de la combinación dada a conocer en el presente documento se selecciona según una variedad de factores incluyendo la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico o veterinario experto puede determinar y recomendar fácilmente la cantidad eficaz de los principios activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar o detener el avance del estado. La precisión óptima para

conseguir la concentración de los principios activos dentro del intervalo que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los principios activos con respecto a las zonas diana.

5 Las dosificaciones diarias para el primer agente a) variarán, por supuesto, según una variedad de factores, por ejemplo el compuesto elegido, el estado particular que va a tratarse y el efecto deseado. En general, sin embargo, se logran resultados satisfactorios con la administración de rapamicina o un derivado de la misma a razones de dosificación diarias del orden de aproximadamente de 0,1 a 25 mg como dosis unitaria o en dosis divididas. La rapamicina o un derivado de la misma, por ejemplo un compuesto de fórmula I, puede administrarse mediante cualquier vía convencional, en particular por vía entérica, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, cápsulas, disoluciones para beber o por vía parenteral, por ejemplo en forma de suspensiones o 10 disoluciones inyectables. Las formas adecuadas de dosificación unitarias para la administración oral comprenden de desde aproximadamente 0,05 a 10 mg de principio activo, por ejemplo, el compuesto A, junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables para las mismas.

15 El compuesto A se tolera bien a dosificaciones requeridas para su uso según la presente invención. Por ejemplo, el 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.

REIVINDICACIONES

1. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para su uso como principio activo único en el tratamiento de tumores cerebrales sólidos distintos de cáncer linfático.
- 5 2. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para su uso en el tratamiento de tumores cerebrales sólidos distintos de cáncer linfático según la reivindicación 1, en el que la 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina se administra por vía oral en forma de una dosis unitaria que comprende desde 0,25 hasta 10 mg de 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.