

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 975**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4745** (2006.01)

**A61K 47/60** (2007.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2009 PCT/US2009/005284**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.04.2010 WO10036335**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2009 E 09789364 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 2349346**

54 Título: **Método de dosificación metronómica con profármacos de camptotecina (p. ej. PEG-Irinotecán)**

30 Prioridad:

**23.09.2008 US 99516 P**

**20.10.2008 US 106931 P**

**28.04.2009 US 173433 P**

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

**27.02.2020**

73 Titular/es:

**NEKTAR THERAPEUTICS (100.0%)  
455 Mission Bay Boulevard South, Suite 100  
San Francisco, CA 94158, US**

72 Inventor/es:

**ELDON, MICHAEL, A.;  
HARITE, SHIBANI, S. y  
BARKER, TAMRA, L.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 744 975 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

Método de dosificación metronómica con profármacos de camptotecina (p. ej. PEG-Irinotecán)

### 5 **Campo**

Esta invención se refiere a composiciones que comprenden compuestos para lograr un efecto terapéutico sostenido de agentes anticancerosos de molécula pequeña cuando se administran *in vivo* para el tratamiento de tumores cancerosos sólidos.

10

### **Antecedentes**

A lo largo de los años, se han propuesto numerosos métodos para mejorar el suministro de agentes biológicamente activos, y en particular, compuestos anticancerosos de molécula pequeña. Los retos asociados con la formulación y administración de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer pueden incluir una escasa solubilidad en agua, toxicidad, baja biodisponibilidad, inestabilidad y degradación rápida *in vivo*, por nombrar solo algunos. Aunque se han ideado muchos enfoques para mejorar el suministro de compuestos anticancerosos, ningún enfoque único carece de sus inconvenientes significativos. Por ejemplo, los enfoques de administración de fármacos comúnmente empleados destinados a resolver o al menos mejorar uno o más de estos problemas incluyen la encapsulación de fármacos, tal como en un liposoma, matriz polimérica o micela unimolecular, la unión covalente a un polímero soluble en agua tal como polietilenglicol, el uso de agentes dirigidos a genes y nanopartículas.

15

20

25

30

35

La eficacia clínica de muchos agentes terapéuticos de molécula pequeñas, y oncolíticos en particular, está limitada por varios factores. Por ejemplo, el irinotecán y otros derivados de camptotecina se someten a una hidrólisis no deseable de la lactona del anillo E en condiciones alcalinas. Además, la administración de irinotecán causa una serie de efectos secundarios preocupantes, que incluyen leucopenia, neutropenia y diarrea. Debido a su efecto secundario de diarrea severa, la dosis de irinotecán que se puede administrar en su forma convencional no modificada es extremadamente limitada, lo que dificulta la eficacia de este medicamento y otros de este tipo. Tales efectos secundarios adversos, cuando son severos, pueden ser suficientes para detener el desarrollo posterior de fármacos como agentes terapéuticos prometedores. Los retos adicionales a los que se enfrentan los oncolíticos de molécula pequeña incluyen altas tasas de aclaramiento y un tiempo de residencia y penetración tumoral mínimo. De hecho, muchas quimioterapias a menudo van acompañadas de un fracaso final. Por lo tanto, el diseño y desarrollo de sistemas de administración biocompatibles para compuestos anticancerosos, así como los métodos terapéuticos relacionados, siguen presentando un reto importante. Tal reto se cumple con los compuestos y métodos proporcionados en la presente memoria.

### **Compendio**

La presente descripción se basa, al menos en parte, en el sorprendente descubrimiento del Solicitante de profármacos anticancerosos de molécula pequeña que son eficaces para liberar un radical activo *in vivo*, en donde la vida media efectiva en seres humanos del radical activo es mayor de 50 horas.

40

El profármaco logra eficazmente la dosificación metronómica *in vivo* con una sola administración. Los ejemplos ilustrativos de una administración única incluyen la administración parenteral (incluida la inyección intraperitoneal, intravenosa, subcutánea o intramuscular), administración oral, rectal, tópica, nasal y oftálmica, así como una infusión con una bomba durante, por ejemplo, un período de 30 a 120 minutos.

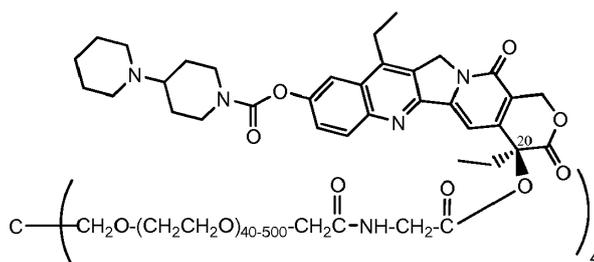
45

Por lo tanto, se describe un método para lograr un perfil de dosificación metronómica *in vivo* tras una única administración de un profármaco inhibidor de topoisomerasa. El método comprende administrar un profármaco de un inhibidor de topoisomerasa a un sujeto mamífero (tal como un ser humano), en donde el inhibidor de topoisomerasa se ancla de forma liberable a un radical de polietilenglicol, para lograr de ese modo en una dosis única del profármaco, los niveles en plasma del inhibidor topoisomerasa o un metabolito del mismo que permanecen por encima del nivel de detección durante al menos siete días después de la administración.

50

55

La invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un profármaco de estructura (I):



o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un sujeto mediante la administración de la composición en una cantidad de dosificación que varía de aproximadamente 70 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup> con una frecuencia de entre una vez cada 7 días a una vez cada 30 días durante un período de uno a seis meses o más, de uno o más tumores sólidos cancerosos.

Los niveles en plasma del inhibidor de topoisomerasa o un metabolito del mismo pueden permanecer por encima de un nivel de detección que es de aproximadamente 0,5 ng/ml.

Los niveles en plasma del inhibidor de topoisomerasa o un metabolito del mismo pueden permanecer por encima de un nivel de detección que es de aproximadamente 1,0 ng/ml.

Los niveles en plasma del inhibidor de topoisomerasa o un metabolito del mismo pueden permanecer por encima de un nivel de detección de aproximadamente 2,0 ng/ml.

La composición puede ser eficaz para lograr en una dosis única del profármaco, niveles en plasma del inhibidor de topoisomerasa o un metabolito del mismo que permanezcan al menos aproximadamente dos veces por encima del nivel de detección durante al menos siete días después de la administración, o incluso permanezcan al menos aproximadamente tres veces por encima del nivel de detección durante al menos siete días después de la administración.

La composición puede ser eficaz para lograr en una dosis única del profármaco, niveles en plasma del inhibidor de topoisomerasa o un metabolito del mismo que permanecen por encima del nivel de detección durante al menos 21 días después de la administración.

La composición puede ser eficaz para lograr de ese modo en una dosis única del profármaco, niveles en plasma del inhibidor de topoisomerasa o un metabolito del mismo que permanecen por encima del nivel de detección durante al menos siete días después de la administración, tal como se logra mediante la dosificación metronómica diaria del inhibidor de topoisomerasa en una cantidad de dosificación diaria que es al menos dos veces menor que la cantidad de dosificación de inhibidor de topoisomerasa administrada en forma de profármaco en la etapa de administración.

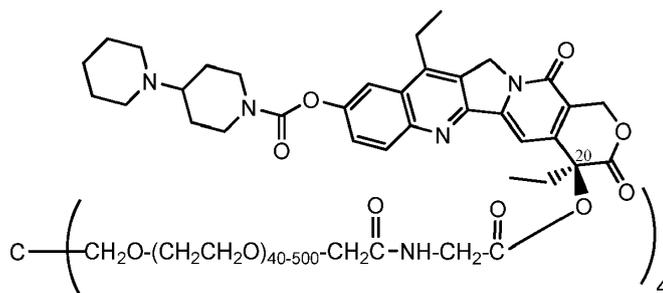
En una o más realizaciones relacionadas con lo anterior, el modo de administración se selecciona entre inyección intraperitoneal, intravenosa, subcutánea e intramuscular.

El profármaco comprende el inhibidor de topoisomerasa, irinotecán.

El profármaco es un profármaco de irinotecán.

El profármaco es multi-brazo.

El profármaco tiene la estructura:



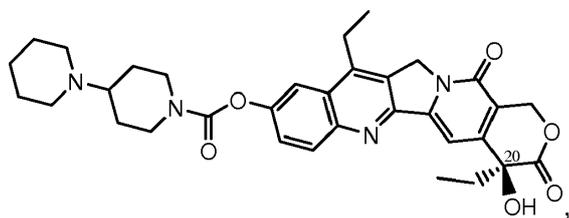
Estructura (I)

La composición que comprende un profármaco de irinotecán como se describe en la presente memoria, puede ser eficaz para lograr mediante una etapa de administración, niveles en plasma de irinotecán o un metabolito del mismo que permanecen por encima de aproximadamente 0,2 ng/ml durante al menos siete días después de la administración.

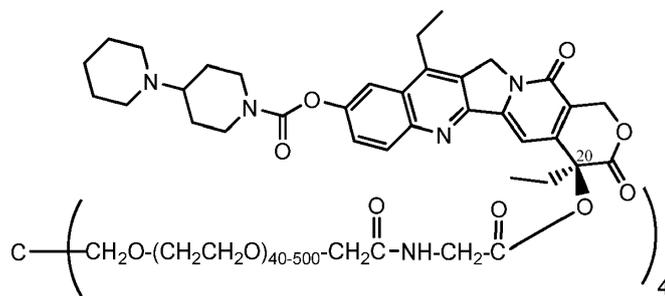
5 El profármaco, cuando se administra in vivo, puede proporcionar un perfil deseado de concentración-tiempo para lograr un efecto farmacodinámico deseado, en donde el efecto farmacodinámico deseado es diferente del efecto farmacodinámico conocido (o comprendido o aceptado) del radical activo.

10 El profármaco es de irinotecán, el efecto farmacodinámico deseado es la antiangiogénesis y el efecto farmacodinámico conocido es la inhibición de la topoisomerasa. La vida media eficaz en seres humanos del radical activo se puede seleccionar del grupo que consiste en semividas mayores que 7 días, 10 días, 14 días, 20 días, 21 días, 25 días, 28 días, 30 días, 35 días, 40 días, 45 días, 49 días, 50 días, 60 días, 70 días, 80 días, 90 días y 100 días.

15 El profármaco es de la molécula pequeña, irinotecán,



20 y la composición de la invención logra una exposición sostenida a SN-38 a través de la administración de irinotecán a un sujeto mamífero. Esto implica la administración a través de un régimen de dosificación no continua a un sujeto mamífero que tiene uno o más tumores sólidos cancerosos, de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un profármaco correspondiente a la estructura (I):



Estructura (I)

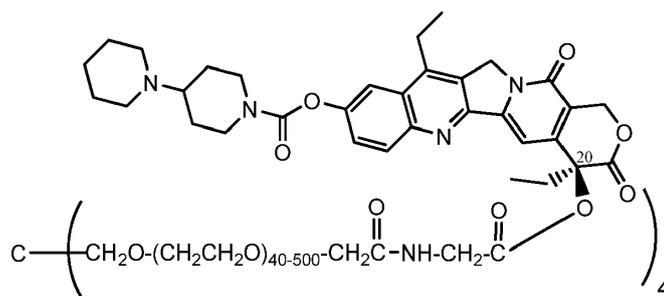
25 en donde el régimen de dosificación no continua comprende administrar la composición farmacéutica con una frecuencia de una vez cada siete días a una vez cada 30 días durante un período de un mes a seis meses o más, para así mantener niveles terapéuticos sostenidos de SN-38 en plasma entre dosificaciones

30 Los niveles terapéuticos de SN-38 pueden permanecer en, o por encima de, una concentración en plasma de aproximadamente 0.2 ng/mL.

Los niveles terapéuticos de SN-38 pueden permanecer en, o por encima de, una concentración en plasma seleccionada del grupo que consiste en aproximadamente 0,3 ng/ml, aproximadamente 0,4 ng/ml y  
35 aproximadamente 0,5 ng/ml.

El régimen de dosificación para la composición puede comprender administrar la composición farmacéutica una vez cada 21 días y los niveles terapéuticos de SN-38 permanecen en, o por encima de, una concentración en plasma de  
40 aproximadamente 0,4 ng/ml entre dosificaciones.

La invención logra una eficacia terapéutica prolongada de irinotecán tras la administración administrando a un sujeto mamífero que tiene uno o más tumores sólidos cancerosos, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un profármaco correspondiente a la estructura (I):



Estructura (I)

5 en donde la administración comprende administrar la composición a una frecuencia de entre una vez cada 7 días a una vez cada 30 días durante un período de un mes a seis meses o más. Esto puede lograr una vida media de eliminación en plasma de SN-38 que excede las 750 horas.

La vida media de eliminación en plasma de SN-38 puede exceder las 900 horas.

10 La vida media de eliminación en plasma de SN-38 puede exceder las 1000 horas.

La vida media de eliminación en plasma de SN-38 puede exceder las 1100 horas.

15 En una realización, el peso molecular promedio nominal general del polímero puede variar de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 60.000 daltons. Por ejemplo, el peso molecular promedio nominal general del profármaco puede seleccionarse entre aproximadamente 10.000 daltons, 20.000 daltons, 30.000 daltons, 40.000 daltons, 50.000 daltons y 60.000 daltons.

20 En otra realización más, la dosificación se produce a una frecuencia seleccionada de una vez cada 7 días, una vez cada 14 días, una vez cada 21 días y una vez cada 28 días.

En realizaciones adicionales, el tipo de tumor sólido se selecciona entre ovario, mama, cuello uterino, seno maxilar, vejiga, colorrectal, pulmón de células pequeñas y pulmón de células no pequeñas.

25 La administración comprende administrar al sujeto una cantidad de dosificación de irinotecán que varía de aproximadamente 70 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup>.

En otra realización más, la administración es intravenosa.

30 La administración puede ser eficaz para prevenir el crecimiento tumoral medido desde el inicio del tratamiento.

La administración puede ser eficaz para dar como resultado una regresión del tamaño del tumor.

La administración puede ser eficaz para dar como resultado una regresión del tamaño del tumor de al menos 20%.

35 El cáncer que se debe tratar puede ser refractario al tratamiento con uno o más agentes anticancerosos.

40 El sujeto humano puede ser uno cuyo cáncer era previamente resistente al tratamiento con 1, o 2, o 3, o 4, o 5 o más agentes anticancerosos. Es decir, en tratamientos anteriores, se observó progresión del cáncer, mientras que tras la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto I, se observó actividad antitumoral, ya sea en virtud de la regresión tumoral parcial, la detención del crecimiento tumoral o por la evidencia proporcionada por uno o más biomarcadores.

45 Los métodos adicionales incluyen el tratamiento de (i) cáncer de mama metastásico resistente a terapias basadas en antraciclina y/o taxanos, (ii) cáncer de ovario resistente a platino, (iii) cáncer cervical metastásico y (iv) cáncer colorrectal en pacientes con estado de gen K-Ras mutado mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un profármaco de una molécula inhibidora de topoisomerasa como se describe en la presente memoria.

50 Dentro del profármaco, un inhibidor de topoisomerasa está unido de forma liberable a un radical de polietilenglicol.

La composición puede ser para el tratamiento del cáncer de mama metastásico en el que se administra un profármaco inhibidor de topoisomerasa como se describe en la presente memoria a una paciente con cáncer de

mama metastásico localmente avanzado en una cantidad terapéuticamente eficaz, donde el paciente no ha tenido más de dos tratamientos previos (sin éxito) con agentes quimioterapéuticos basados en antraciclina y/o taxano.

La composición puede ser para el tratamiento del cáncer de ovario resistente al platino. Un profármaco inhibidor de topoisomerasa como se describe en la presente memoria se administra a una paciente con cáncer de ovario localmente avanzado o metastásico en una cantidad terapéuticamente eficaz, donde la paciente ha mostrado progresión tumoral durante la terapia basada en platino. El paciente puede haber tenido un intervalo libre de progresión de menos de seis meses.

Un profármaco inhibidor de topoisomerasa como se proporciona en la presente memoria (p. ej., como el del Ejemplo 1) se puede administrar a un sujeto con cáncer colorrectal localmente avanzado, donde el tumor o los tumores colorrectales tienen una mutación en el oncogén K-Ras (tipos mutantes de K-Ras) de manera que el tumor no responde a inhibidores de EGFR, tales como cetuximab. Los sujetos son aquellos en los que ha fracasado una terapia previa que contiene 5-FU, y tampoco han recibido un tratamiento previo con irinotecán.

Estos y otros objetos y características serán más evidentes cuando se lean junto con la siguiente descripción detallada.

### Breve descripción de los dibujos

La **FIG. 1** es un gráfico que ilustra la exposición sostenida al metabolito activo de irinotecán, SN-38, en sujetos humanos a los que se les administró un profármaco de irinotecán ("Compuesto I") en un programa de dosificación de 21 días (líneas continuas) en comparación con irinotecán (Camptosar®) como se describe en detalle en el Ejemplo 2. Específicamente, el gráfico ilustra las concentraciones simuladas de SN-38 (ng/ml) a lo largo del tiempo (semanas) en base al estudio farmacocinético descrito en el Ejemplo 2.

La **FIG. 2** es un gráfico que ilustra el volumen tumoral medio ( $\text{mm}^3$ ) frente a los días después del tratamiento inicial en un modelo de cáncer de ovario 2780 resistente al platino como se describe en detalle en el Ejemplo 3. Leyenda de la Figura: Círculos cerrados, color negro (●): sin tratamiento (diagrama de datos superior) - punto final alcanzado antes de los 20 días posteriores al tratamiento; círculos abiertos (○): tratamiento con cisplatino, diagrama superior junto a los datos "sin tratamiento", punto final alcanzado antes de los 20 días posteriores al tratamiento; triángulos abiertos (Δ): tratamiento con carboplatino, diagrama casi idéntico a los datos de cisplatino, punto final alcanzado antes de los 20 días posteriores al tratamiento; siguientes tres diagramas en el centro del gráfico: datos de irinotecán en la parte central del gráfico, administrado a dosis variables: (triángulos cerrados, color gris (▼), 50 mg/kg de irinotecán; círculos cerrados, color gris (●), 100 mg/kg de irinotecán; y (triángulos cerrados hacia arriba, gris ▲), 150 mg/kg de irinotecán: todos alcanzan el punto final aproximadamente 30 días después del tratamiento inicial; tres diagramas finales del Compuesto I administrado a dosis variables, triángulos cerrados, color gris (▼), 50 mg/kg de Compuesto I; círculos cerrados, color gris (●), 100 mg/kg de Compuesto I; y triángulos cerrados hacia arriba, color gris (▲), 150 mg/kg de Compuesto I, todos extendiéndose al mayor número de días para alcanzar el punto final, por ejemplo, aproximadamente 50 días.

La **FIG. 3** es una tabla que resume el agente administrado, el régimen de tratamiento, la vía de administración, el programa de dosificación, la respuesta de retraso del crecimiento tumoral y otros datos relacionados con el modelo de cáncer de ovario 2780 resistente al platino ovárico descrito anteriormente y en el Ejemplo 3.

### Descripción detallada

#### Definiciones

Se debe observar que, como se emplea en esta memoria descriptiva, las formas singulares "un", "uno", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a un "polímero" incluye un solo polímero, así como dos o más polímeros iguales o diferentes, la referencia a un "producto conjugado" se refiere a un único producto conjugado, así como a dos o más del mismo o diferentes productos conjugados, la referencia a un "excipiente" incluye un solo excipiente, así como dos o más excipientes iguales o diferentes.

La siguiente terminología se utilizará de acuerdo con las definiciones que se describen a continuación.

Se pretende que "PEG" o "poli(etilenglicol)" como se emplea en la presente memoria, abarque cualquier poli(óxido de etileno) soluble en agua. Los PEG para uso en la presente invención comprenden una de las dos estructuras siguientes:  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$  o  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n-1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , dependiendo de si el oxígeno o los oxígenos terminales se han desplazado o no, por ejemplo, durante una transformación sintética. La variable (n) es de 40 a 500. Cuando PEG o un producto conjugado que comprende un segmento de PEG comprende adicionalmente un espaciador o un conector como en la estructura I anterior (que se describirá con mayor detalle a continuación), los átomos que

comprenden el separador (X) o el conector (Q), cuando se anclan covalentemente a un segmento de PEG, no dan como resultado la formación de (i) un enlace de oxígeno-oxígeno (-OO-, un enlace peróxido), o (ii) un enlace de nitrógeno-oxígeno (N-O, O-N).

5 "Soluble en agua", en el contexto de un polímero o un "segmento de polímero soluble en agua" es cualquier segmento o polímero que es soluble en agua a temperatura ambiente. Típicamente, un polímero o segmento soluble en agua transmitirá al menos aproximadamente 75%, más preferiblemente al menos aproximadamente 95% de la luz, transmitida por la misma solución después de la filtración. Sobre una base en peso, un polímero soluble en agua o un segmento del mismo pueden ser al menos aproximadamente 35% (en peso) soluble en agua, tal como al menos aproximadamente 50% (en peso) soluble en agua, aproximadamente 70% (en peso) soluble en agua, o aproximadamente 85% (en peso) soluble en agua. El polímero o segmento soluble en agua pueden ser aproximadamente 95% (en peso) solubles en agua o completamente solubles en agua.

15 La "masa molecular" en el contexto de un polímero soluble en agua tal como PEG, se refiere a la masa molecular promedio nominal de un polímero, típicamente determinada mediante cromatografía de exclusión por tamaño, técnicas de dispersión de luz o determinación de viscosidad intrínseca en agua o disolventes orgánicos. El peso molecular en el contexto de un polímero soluble en agua, tal como PEG, se puede expresar como un peso molecular medio numérico o como un peso molecular medio ponderal. A menos que se indique lo contrario, todas las referencias al peso molecular en la presente memoria se refieren al peso molecular medio numérico. Ambas determinaciones de peso molecular, promedio en número y promedio en peso, se pueden medir utilizando técnicas cromatográficas de penetración en gel. También se pueden utilizar otros métodos para medir los valores de peso molecular, tales como el uso del análisis de grupo final o la medición de propiedades coligativas (p. ej., depresión del punto de congelación, elevación del punto de ebullición o presión osmótica) para determinar el peso molecular medio numérico o el uso de técnicas de dispersión de luz, ultracentrifugación o viscosimetría para determinar el peso molecular medio ponderal. Los polímeros utilizados en la presente memoria son típicamente polidispersos (es decir, el peso molecular medio numérico y el peso molecular medio ponderal de los polímeros no son iguales), poseyendo valores de polidispersidad bajos tales como menos de aproximadamente 1,2, menos de aproximadamente 1,15, menos de aproximadamente 1,10, menos de aproximadamente 1,05, y menos de aproximadamente 1,03. Como se emplea en la presente memoria, a veces se hará referencia a un único polímero soluble en agua que tiene un peso molecular medio ponderal o un peso molecular medio numérico; se entenderá que tales referencias significan que el polímero soluble en agua individual se obtuvo de una composición de polímeros solubles en agua que tienen el peso molecular establecido.

35 "Multi-brazo" en referencia a la geometría o estructura general de un polímero se refiere al polímero que tiene 3 o más "brazos" que contienen polímero conectados a una molécula o estructura "núcleo". Por lo tanto, un polímero multi-brazo puede poseer 3 brazos de polímero, 4 brazos de polímero, 5 brazos de polímero, 6 brazos de polímero, 7 brazos de polímero, 8 brazos de polímero o más, dependiendo de su configuración y estructura del núcleo. Un tipo particular de polímero altamente ramificado es un polímero dendrítico o dendrímero, que se considera que posee una estructura distinta de la de un polímero multi-brazo. Es decir, un polímero multi-brazo como se menciona en la presente memoria excluye explícitamente los dendrímeros.

45 Un "dendrímero" es un polímero globular, de tamaño monodisperso en el que todos los enlaces emergen radialmente de un punto focal central o núcleo con un patrón de ramificación regular y con unidades repetidas que contribuyen cada una con un punto de ramificación. Los dendrímeros se forman típicamente utilizando un procedimiento de fabricación de varias etapas a nanoescala. Cada etapa da como resultado una nueva "generación" que tiene dos o más veces la complejidad de la generación anterior. Los dendrímeros exhiben ciertas propiedades del estado dendrítico, tales como la encapsulación del núcleo, lo que los hace únicos con respecto a otros tipos de polímeros.

50 "Punto de ramificación" se refiere a un punto de bifurcación que comprende uno o más átomos en los que un polímero se divide o ramifica desde una estructura lineal en uno o más brazos de polímero adicionales. Un polímero multi-brazo puede tener un punto de ramificación o múltiples puntos de ramificación, siempre que las ramificaciones no sean repeticiones regulares que den como resultado un dendrímero.

55 El "agente activo" tal como se emplea en la presente memoria incluye cualquier agente, fármaco o compuesto, que proporciona algún efecto farmacológico, a menudo beneficioso, que puede demostrarse in vivo o in vitro. Como se emplea en la presente memoria, estos términos incluyen adicionalmente cualquier sustancia fisiológica o farmacológicamente activa que produzca un efecto localizado o sistémico en un paciente.

60 "Excipiente farmacéuticamente aceptable" o "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente que puede incluirse en las composiciones y que no causa efectos toxicológicos adversos significativos para el paciente.

"Cantidad farmacológicamente eficaz", "cantidad fisiológicamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se utilizan indistintamente en la presente memoria para significar la cantidad de un agente activo presente en una

5 preparación farmacéutica que se necesita para proporcionar un nivel deseado de agente activo y/o producto conjugado en el torrente sanguíneo o en un tejido o sitio diana en el organismo. La cantidad precisa dependerá de numerosos factores, por ejemplo, el agente activo concreto, los componentes y las características físicas de la preparación farmacéutica, la población de pacientes prevista y las consideraciones del paciente, y puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica, basándose en la información proporcionada en la presente memoria y disponible en la bibliografía relevante.

10 Los términos "sujeto", "individuo" o "paciente" se utilizan indistintamente en la presente memoria y se refieren a un vertebrado, preferiblemente un mamífero. Los mamíferos incluyen, entre otros, múridos, roedores, simios, seres humanos, animales de granja, animales deportivos y mascotas. Tales sujetos sufren o son propensos a una afección que se puede prevenir o tratar mediante la administración de una composición de la invención, es decir, un producto conjugado de polímero-agente activo como se describe en la presente memoria.

15 La dosificación "metronómica" se refiere a la administración de dosis de fármaco comparativamente bajas, típicamente de un agente quimioterapéutico, en un programa frecuente o continuo, sin interrupciones prolongadas. En general, una dosis metronómica es una dosis más baja que la administrada utilizando la terapia convencional, por ejemplo, una dosis que es de aproximadamente 10% a aproximadamente 75% de la dosis convencional, y es más típicamente alrededor de 10% a aproximadamente 50% de una dosis recomendada administrada utilizando terapia convencional, cuando se calcula a una cantidad de dosificación diaria. La dosificación metronómica  
20 generalmente implica programas diarios de infusión oral y continua.

Se pretende que el término "aproximadamente", particularmente en referencia a una cantidad dada, abarque desviaciones de más o menos cinco por ciento.

25 El "tratamiento" o "tratamiento" de una afección concreta incluye: (1) prevenir tal afección, es decir, hacer que la afección no se desarrolle, o que se produzca con menos intensidad o en menor grado en un sujeto que pueda estar expuesto o predispuesto a la afección, pero aún no experimente o muestre la afección, (2) inhibir la afección, es decir, detener el desarrollo o revertir la afección.

30 "Opcional" u "opcionalmente" significa que la circunstancia descrita posteriormente puede ocurrir o no, de modo que la descripción incluye casos en los que ocurre la circunstancia y casos en los que no ocurre.

Una "molécula pequeña" puede definirse ampliamente como un compuesto orgánico, inorgánico u organometálico que tiene típicamente un peso molecular de menos de aproximadamente 1000. Las moléculas pequeñas abarcan oligopéptidos y otras biomoléculas que tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 1000.

#### **Profármacos anticancerosos de molécula pequeña**

40 Como se describe en general anteriormente, la presente descripción se refiere a profármacos anticancerosos de molécula pequeña. Un profármaco se refiere a un compuesto que está generalmente (pero no necesariamente) inactivo y en una forma alterada del fármaco parental activo, donde, tras la administración, el profármaco se metaboliza in vivo a un metabolito activo. Los profármacos proporcionados en la presente memoria son productos conjugados poliméricos solubles en agua del agente anticanceroso de molécula pequeña, irinotecán.

45 El profármaco es un profármaco polimérico multi-brazo del agente anticanceroso de molécula pequeña, irinotecán.

El peso molecular medio numérico total de la porción polimérica global multi-brazo de un producto conjugado polimérico es de aproximadamente 10.000 Da a aproximadamente 60.000 Da, tal como de aproximadamente 15.000 a aproximadamente 60.000 Da. Se incluyen polímeros multibrazo que tienen un peso molecular medio numérico de aproximadamente 10.000 Da, aproximadamente 12.000 Da, aproximadamente 15.000 Da, aproximadamente 20.000 Da, aproximadamente 25.000 Da, aproximadamente 30.000 Da, aproximadamente 35.000 Da, aproximadamente 40.000 Da, aproximadamente 45.000 Da, aproximadamente 50.000 Da, y aproximadamente 60.000 Da. Se incluyen polímeros multi-brazo que tienen un peso molecular de 20.000 Da o más, es decir, de aproximadamente 20.000 Da, o 25.000 Da, o 30.000 Da, o 40.000 Da o 50.000 Da, o 60.000 Da, para aplicaciones de direccionamiento tumoral. El peso molecular real del polímero multi-brazo dependerá, por supuesto, del peso molecular de cada brazo polimérico en el polímero multibrazo global.

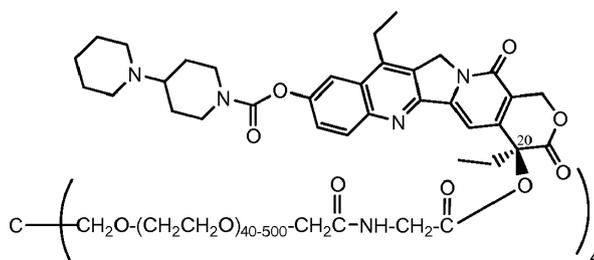
60 Puesto que son profármacos, en el caso de un producto conjugado tal como un producto conjugado polimérico soluble en agua, el enlace entre la porción polimérica y el agente anticanceroso de molécula pequeña es degradable hidrolíticamente para la liberación in vivo de la molécula del fármaco parental a lo largo del tiempo. Los enlaces representativos hidrolíticamente degradables incluyen éster carboxilato, éster carbonato, éster fosfato, anhídrido, acetal, cetel, aciloxialquil éter, imina, ortoéster y oligonucleótidos. Los ésteres carboxilato están incluidos en la estructura (I).

Con respecto a los profármacos proporcionados en la presente memoria, no es necesario que el profármaco en sí mismo exhiba actividad biológica, ya que el fármaco parental se libera mediante hidrólisis. Sin embargo, el profármaco puede mantener al menos un grado medible de actividad. Es decir, en algunos casos, un profármaco posee de aproximadamente 1% a aproximadamente 100% o más de la actividad específica del compuesto parental no modificado. Un profármaco según se proporciona en la presente memoria puede poseer una o más ventajas terapéuticas sobre el fármaco parental no modificado. Es decir, un profármaco tal como se proporciona en la presente memoria puede poseer de aproximadamente 1% a aproximadamente 100% de bioactividad con respecto al agente anticanceroso original no modificado, antes de la conjugación. Tal actividad se puede determinar utilizando un modelo adecuado in vivo o in vitro, dependiendo de la actividad conocida del compuesto parental concreto. Para los fármacos anticancerosos, la actividad anticancerosa in vivo se evalúa típicamente mediante la comparación de las tasas de crecimiento de los implantes tumorales en grupos de ratones atómicos tratados con fármacos y de control utilizando modelos animales bien establecidos o en ensayos basados en humanos como se describe en la presente memoria en los ejemplos adjuntos. Por ejemplo, en ciertos modelos animales, la actividad anticancerosa está indicada por tasas de crecimiento tumoral más lentas en el grupo tratado con respecto al grupo de control (J.W. Singer y col., Ann. N.Y. Acad. Sci., 922: 136-150, 2000). Como se puede observar en los ejemplos adjuntos, se puede emplear uno cualquiera de varios indicadores para demostrar la actividad anticancerosa: por ejemplo, respuesta positiva al tratamiento según lo indicado por el cese del crecimiento tumoral o la regresión del tamaño del tumor, particularmente en casos donde el tratamiento con bien agentes anticancerosos establecidos o en investigación no han tenido éxito (es decir, casos refractarios de cáncer), semividas en plasmas mejoradas, perfiles de exposición muy extendidos/sostenidos y perfiles en plasma alterados.

Además, la gravedad de los efectos secundarios asociados con la administración de profármacos puede ser comparable o menor que los efectos secundarios asociados con la administración del compuesto parental. En particular, los profármacos que incluyen irinotecán, cuando se administran a un paciente, pueden reducir la leucopenia/neutopenia y la diarrea en comparación con la molécula de fármaco parental no modificada. La gravedad de los efectos secundarios de los agentes anticancerosos tales como la camptotecina y los compuestos similares a la camptotecina se puede evaluar fácilmente (Véase, por ejemplo, Kado, et al., Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 6 de agosto, 2003). La administración de un profármaco como se proporciona en la presente memoria típicamente dará como resultado no solo una mejora de la eficacia, sino también reducción de los efectos (p. ej., toxicidad) tales como los descritos anteriormente en comparación con el fármaco parental.

### Características estructurales de los profármacos

Los profármacos preferidos dentro de las composiciones de la invención tienen la estructura (I)



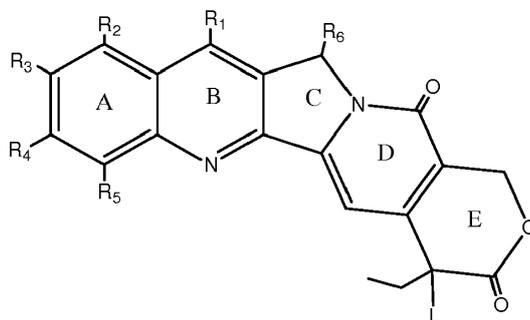
y comprenden un polímero multi-brazo que tiene cuatro brazos, como se describe en detalle en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos del Solicitante Núm. 20050112088, incluidos los Ejemplos 1 y 2.

El profármaco es un producto conjugado polimérico, el polímero es un polietilenglicol o PEG, y puede estar en cualquiera de varias geometrías o formas, incluidas cadenas lineales, ramificadas, bifurcadas o, preferiblemente, multi-brazo. PEG comprende  $-(CH_2CH_2O)_n-$ , donde  $n$  varía de aproximadamente 40 a aproximadamente 500. En las realizaciones multi-brazo descritas en la presente memoria, cada brazo de polímero tiene típicamente un peso molecular correspondiente a uno de los siguientes: 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 7500, 8000, 9000, 10000, 12.000, 15.000, 17.500, 18.000, 19.000, 20.000 daltons o más. Los pesos moleculares generales para las configuraciones de polímeros con múltiples brazos descritos en la presente memoria (es decir, el peso molecular del polímero con múltiples brazos en su conjunto) generalmente corresponden a uno de los siguientes: 12.000, 16.000, 20.000, 24.000, 28.000, 30.000, 32.000, 36.000, 40.000, 48.000 o 60.000. El peso molecular total para un polímero multi-brazo de la invención varía de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 60.000, tal como de aproximadamente 20.000 a aproximadamente 40.000 daltons.

### Agente activo

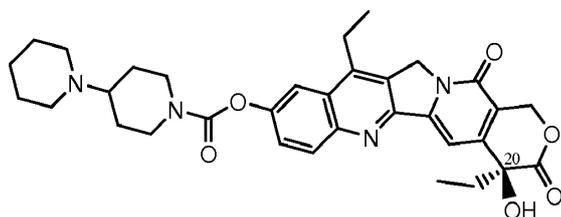
El resto del agente activo es el agente anticanceroso de molécula pequeña, irinotecán.

Irinotecán es una camptotecina. Las camptotecinas para su uso en un profármaco proporcionado en la presente memoria corresponden a la estructura:



5 en donde cada uno de R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; halo; acilo; alquilo (p. ej., alquilo C1-C6); alquilo sustituido; alcoxi (p. ej., alcoxi C1-C6); alcoxi sustituido; alqueno; alquino; cicloalquilo; hidroxilo; ciano; nitro; azido; amido; hidrazina; amino; amino sustituido (p. ej., monoalquilamino y dialquilamino); hidroxicarbonilo; alcoxicarbonilo; alquilcarboniloxi; alquilcarbonilamino; carbamoiloxi; arilsulfoniloxi; alquilsulfoniloxi; -C(R<sub>7</sub>)=N-(O)<sub>i</sub>-R<sub>8</sub> en donde R<sub>7</sub> es H, alquilo, alqueno, cicloalquilo o arilo, i es 0 o 1, y R<sub>8</sub> es H, alquilo, alqueno, cicloalquilo o heterociclo; y R<sub>9</sub>C(O)O- en donde R<sub>9</sub> es halógeno, amino, amino sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido o R<sub>10</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- donde m es un número entero de 1-10 y R<sub>10</sub> es alquilo, fenilo, fenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido; o R<sub>2</sub> junto con R<sub>3</sub> o R<sub>3</sub> junto con R<sub>4</sub> forman metilendioxi, etilendioxi o etilenoxi sustituidos o no sustituidos; R<sub>6</sub> es H u OR', en donde R' es alquilo, alqueno, cicloalquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y L es un sitio ilustrativo de anclaje a un radical modificador para proporcionar la estructura del profármaco.

Dentro de la invención, D es irinotecán, donde el H en el hidroxilo en la posición 20 está ausente en el producto conjugado final de profármacos multi-brazo.

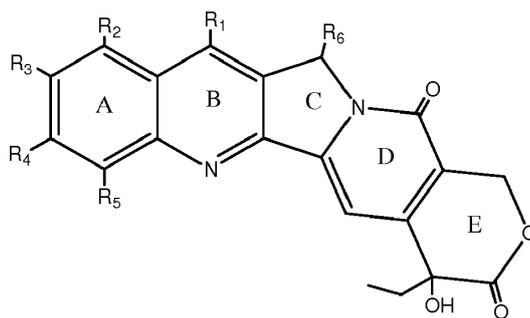


El agente anticanceroso utilizado en la composición de la invención es el inhibidor de topoisomerasa, irinotecán. Otros inhibidores de topoisomerasa incluyen topotecán, camptotecina y lamellarina D. Otros agentes anticancerosos incluyen inhibidores de microtúbulos tales como, pero no limitados a, vincristina, vinblastina, vinflunina y docetaxel. Los agentes anticancerosos adicionales incluyen altretamina, bleomicina, capecitabina, carboplatino, carmustina, cladribina, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, doxorubicina, imatinib, etopósido, fludarabina, fluorouracilo, gencitabina, hidroxíurea, idarrubicina, ifosfamida, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, y paclitaxel.

Los ejemplos de fármacos anteriores pueden abarcar, cuando corresponda, análogos, agonistas, antagonistas, inhibidores, isómeros, formas polimórficas y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como se describió anteriormente, el agente activo utilizado en las composiciones de la invención es una camptotecina. El término "compuesto de camptotecina" como se emplea en la presente memoria incluye el alcaloide vegetal 20(S)-camptotecina, así como sus derivados, análogos y metabolitos farmacéuticamente activos. Los ejemplos de derivados de camptotecina incluyen 9-nitro-20(S)-camptotecina, 9-amino-20(S)-camptotecina, 9-metilcamptotecina, 9-cloro-camptotecina, 9-fluoro-camptotecina, 7-etilcamptotecina, 10-metil-camptotecina, 10-cloro-camptotecina, 10-bromo-camptotecina, 10-fluoro-camptotecina, 9-metoxi-camptotecina, 11-fluoro-camptotecina, 7-etil-10-hidroxycamptotecina (SN38), 10,11-metilendioxicamptotecina, y 10,11-etilendioxicamptotecina, y 7-(4-metilpiperazinometileno)-10,11-metilendioxicamptotecina, 7-etil-10-(4-(1-piperdino)-1-piperdino)-carboniloxi-camptotecina, 9-hidroxi-camptotecina y 11-hidroxi-camptotecina.

Los compuestos de camptotecina se ilustran en la siguiente estructura:



en donde cada uno  $R_1$ - $R_5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; halo; acilo; alquilo (p. ej., alquilo C1-C6); alquilo sustituido; alcoxi (p. ej., alcoxi C1-C6); alcoxi sustituido; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; hidroxilo; ciano; nitro; azido; amido; hidrazina; amino; amino sustituido (p. ej., monoalquilamino y dialquilamino); hidroxicarbonilo; alcocarbonilo; alquilcarbonilo; alquilcarbonilo; carbamoilo; arilsulfonilo; alquilsulfonilo;  $-C(R_7)=N(O)_i-R_8$  en donde  $R_7$  es H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo o arilo,  $i$  es 0 o 1, y  $R_8$  es H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo o heterociclo; y  $R_9C(O)O-$  en donde  $R_9$  es halógeno, amino, amino sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido o  $R_{10}-O-(CH_2)_m-$  donde  $m$  es un número entero de 1-10 y  $R_{10}$  es alquilo, fenilo, fenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido; o  $R_2$  junto con  $R_3$  o  $R_3$  junto con  $R_4$  forman metilendioxi, etilendioxi o etilenoxi sustituidos o no sustituidos; y  $R_6$  es H u  $OR'$ , en donde  $R'$  es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, haloalquilo o hidroxialquilo.

Los grupos sustituyentes ilustrativos incluyen grupos hidroxilo, amino, amino sustituido, halo, alcoxi, alquilo, ciano, nitro, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, arilo (p. ej., fenilo), heterociclo y glicosilo.

Otros agentes activos descritos incluyen platinos, análogos de oximorfona, esteroides, quinolonas, isoquinolonas y fluoroquinolonas, y nucleósidos y nucleótidos.

### C. Composiciones farmacéuticas

La invención proporciona formulaciones o composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de uno o más tumores cancerosos, tanto para uso médico veterinario como humano, que comprenden uno o más profármacos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, típicamente con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente cualquier otro ingrediente terapéutico o estabilizador. El portador o portadores deben ser farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no indebidamente perjudiciales para el receptor de los mismos. Las composiciones también pueden incluir excipientes/aditivos poliméricos o portadores, p. ej., polivinilpirrolidonas, celulosas derivatizadas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, Ficoles (un azúcar polimérico), hidroxietilalmidón (HES), dextratos (p. ej., ciclodextrinas, tales como ciclodextrinas, 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y sulfobutíler- $\beta$ -ciclodextrina), polietilenglicoles y pectina. Las composiciones pueden incluir adicionalmente diluyentes, tampones, aglutinantes, disgregantes, espesantes, lubricantes, conservantes (incluidos antioxidantes), agentes aromatizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, sales inorgánicas (p. ej., cloruro de sodio), agentes antimicrobianos (p. ej., cloruro de benzalconio), edulcorantes, agentes antiestáticos, tensioactivos (p. ej., polisorbatos como "TWEEN 20" y "TWEEN 80", y PLURONICS® tales como F68 y F88, disponibles de BASF), ésteres de sorbitán, lípidos (p. ej., fosfolípidos tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides (p. ej., colesterol)) y agentes quelantes (p. ej., EDTA, zinc y otros cationes adecuados). Otros excipientes y/o aditivos farmacéuticos adecuados para su uso en las composiciones se enumeran en "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19ª ed., Williams & Williams, (1995), y en "Physician's Desk Reference", 52ª ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), y en "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Tercera Ed., Ed. A.H. Kibbe, Pharmaceutical Press, 2000.

Los profármacos se formulan en composiciones que incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica, nasal, oftálmica o parenteral (incluida la inyección intraperitoneal, intravenosa, subcutánea o intramuscular). Una formulación preferida es una adecuada para administración intravenosa. Las composiciones se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el agente activo o compuesto (es decir, el profármaco) con un portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando el compuesto activo con un portador líquido para formar una solución o una suspensión, o alternativamente, asociando el compuesto activo con componentes de formulación adecuados para formar un sólido, opcionalmente un producto particulado, y a continuación, si se justifica, dando forma al producto en una forma de suministro deseada. Las formulaciones sólidas, cuando son particuladas, comprenderán típicamente partículas con tamaños que varían de aproximadamente 1 nanómetro a

aproximadamente 500 micras. En general, para formulaciones sólidas destinadas a la administración intravenosa, las partículas variarán típicamente de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 10 micras de diámetro. Se describen composiciones liofilizadas estériles que se reconstituyen en un vehículo acuoso antes de su inyección.

- 5 Una formulación descrita es una formulación sólida que comprende un profármaco polimérico multi-brazo donde el agente activo es irinotecán. La formulación sólida comprende sorbitol y ácido láctico, y típicamente se diluye con inyección de dextrosa al 5% o inyección de cloruro de sodio al 0,9% antes de la infusión intravenosa.

10 La cantidad de profármaco en la formulación variará dependiendo del agente anticanceroso específico empleado, su actividad, el peso molecular del profármaco y otros factores, tales como la forma de dosificación y la población de pacientes diana, y generalmente lo determinará fácilmente un experto en la técnica. La cantidad de profármaco en la formulación será la cantidad necesaria para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto anticanceroso a un paciente que lo necesite para lograr al menos uno de los efectos terapéuticos asociados con el compuesto, p. ej., el tratamiento del cáncer. En la práctica, esto variará ampliamente dependiendo del producto conjugado concreto, su actividad, la gravedad de la afección que se vaya a tratar, la población de pacientes y la estabilidad de la formulación. Las composiciones contendrán generalmente de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 99% en peso de profármaco, típicamente de aproximadamente 2% a aproximadamente 95% en peso de profármaco, y más típicamente de aproximadamente 5% a 85% en peso de profármaco, y también dependerán de las cantidades relativas de excipientes/aditivos contenidos en la composición. Más específicamente, la composición contendrá típicamente al menos aproximadamente uno de los siguientes porcentajes de profármaco: 2%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% o más en peso.

15 Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos, comprimidos y grageas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del agente activo en forma de polvo o gránulos; o una suspensión en un licor acuoso o líquido no acuoso tal como un jarabe, un elixir, una emulsión o una poción.

20 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral comprenden convenientemente una preparación acuosa estéril del profármaco, que se puede formularse para que se isotónica con la sangre del receptor.

30

### Métodos

Los profármacos se utilizan para tratar o prevenir uno o más tumores sólidos cancerosos.

35 Los profármacos son útiles como agentes anticancerosos, es decir, se ha demostrado que son eficaces en la liberación de un radical activo in vivo, donde la semivida eficaz en seres humanos del radical activo (que puede ser un metabolito activo) es mayor de 50 horas, tal como mayor de 7 días, o 10 días, o 14 días, o 20 días, o 21 días, o 25 días, o 28 días, o 30 días, o 35 días, o 40 días, o 45 días, o 49 días, o 50 días, o 60 días, o 70 días, u 80 días, o 90 días, o 100 días.

40

Los profármacos se utilizan en el tratamiento de tumores de tipo sólido, tales como cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer gástrico, melanoma maligno, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer del conducto biliar, cáncer de cerebro, cáncer de cuello uterino, cáncer de seno maxilar, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, enfermedad de Hodgkin y cáncer adrenocortical. Los cánceres adicionales tratables con los profármacos y los métodos descritos en la presente memoria incluyen linfomas, leucemias, rhabdomyosarcoma y neuroblastoma. Como se indicó anteriormente, los profármacos son particularmente eficaces para dirigirse y acumularse en tumores sólidos. Los profármacos también pueden ser útiles en el tratamiento del VIH y otros virus.

45

50 También se ha demostrado que los profármacos son particularmente ventajosos cuando se utilizan para tratar pacientes que tienen cánceres que son resistentes al tratamiento con uno o más agentes anticancerosos (véanse, por ejemplo, las Tablas III y IV en el Ejemplo 2). Como se muestra en el Ejemplo 2, los profármacos ilustrativos proporcionados en la presente memoria exhiben actividad antitumoral en sujetos cuyo cáncer se mostró previamente resistente al tratamiento con 1, 2, 3, 4, 5 o más agentes anticancerosos. Es decir, en tratamientos previos, se observó progresión del cáncer, mientras que tras la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del profármaco ilustrativo, compuesto I, se observó actividad antitumoral, ya sea en virtud de la regresión parcial del tumor, detención del crecimiento del tumor, o por evidencia proporcionada por uno o más biomarcadores.

55

60 El tratamiento comprende administrar a un mamífero que lo necesite, por ejemplo, un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o formulación que contiene un profármaco como se describe en la presente memoria.

Se contempla el tratamiento de (i) cáncer de mama metastásico resistente a antraciclina y/o terapias basadas en taxanos, (ii) cáncer de ovario resistente al platino, (iii) cáncer cervical metastásico y (iv) cáncer colorrectal en

pacientes con estado de gen K-Ras mutado.

En el tratamiento del cáncer de mama metastásico, se administra un profármaco según se proporciona en la presente memoria a un paciente con cáncer de mama metastásico localmente avanzado en una cantidad terapéuticamente eficaz, donde el paciente no ha recibido más de dos tratamientos previos (sin éxito) con quimioterapia basada en antraciclina y/o taxano.

Para tratar el cáncer de ovario resistente a platino, se administra un profármaco según se proporciona en la presente memoria a una paciente con cáncer de ovario localmente avanzado o metastásico en una cantidad terapéuticamente eficaz, donde la paciente ha mostrado progresión tumoral durante la terapia basada en platino. En una realización particular, la paciente ha tenido un intervalo libre de progresión de menos de seis meses. Véase, por ejemplo, el Ejemplo 3, que describe la actividad antitumoral superior del compuesto ilustrativo, PEG-GLY-Irino-20K de 4 brazos, en un modelo animal de cáncer de ovario metastásico resistente a platino, así como en un estudio clínico de fase 1. La eficacia del profármaco ilustrativo fue claramente superior al compuesto parental tanto en el modelo animal como en los resultados preliminares de la fase 1. Además, la naturaleza eficaz del PEG-GLY-Irino-20K de 4 brazos en el tratamiento de pacientes que se han sometido a una terapia anticancerosa previa indica las sorprendentes ventajas de los profármacos descritos en la presente memoria sobre agentes antitumorales convencionales tales como el cisplatino.

En otro enfoque más, se administra un profármaco como se proporciona en la presente memoria (p. ej., como el del Ejemplo 1) a un sujeto con cáncer colorrectal localmente avanzado, donde el tumor o tumores colorrectales tienen una mutación oncogénica de K-Ras (tipos mutantes de K-Ras) de modo que el tumor no responda a los inhibidores de EGFR, tales como cetuximab. Los sujetos son aquellos en los que ha fracasado una terapia previa que contiene 5-FU, y tampoco han sido sometidos a tratamiento previo con irinotecán.

El profármaco puede lograr eficazmente un perfil de dosificación metronómica in vivo con una sola administración. Véase, por ejemplo, la Fig. 1., que ilustra la exposición de los pacientes al metabolito activo de irinotecán, SN-38, tras la administración del profármaco ilustrativo, Compuesto I. Como se puede observar, si bien los regímenes de dosificación de irinotecán aprobados de una vez por semana o una vez cada 21 días dan como resultado concentraciones en plasmas bajas o inexistentes (es decir, no detectables) de SN-38 durante períodos prolongados de tiempo antes de la administración de una dosis posterior, la administración de los presentes profármacos es eficaz para lograr una exposición sostenida a SN-38 que es similar al perfil de exposición esperado para una infusión continua de irinotecán por vía intravenosa, pero se logra dosificando solo una vez cada 3 semanas.

La farmacocinética y la farmacodinámica ilustrativas de la dosificación metronómica de irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal metastásico son descritas, p. ej., por Allegrini, G., et al., en *British Journal of Cancer* (2008), 98, 1312-1319. Las dosis metronómicas ilustrativas de irinotecán exploradas fueron de 1,4 mg/m<sup>2</sup> por día, 2,8 mg/m<sup>2</sup> por día y 4,6 mg/m<sup>2</sup> por día, administrado por infusión iv continua. Los niveles en plasma resultantes observados para irinotecán, SN-38 y glucurónido de SN-38 a los distintos niveles de dosis permanecieron por encima del nivel de detección. Por ejemplo, los niveles en plasma de SN-38 permanecieron en torno a 1 ng/ml a la dosis más baja durante un máximo de 63 días, mientras que a dosis más altas, los niveles en plasma de SN-38 oscilaron entre aproximadamente 2 - 4 ng/ml durante un período de dosificación de 63 días. De manera similar, para el irinotecán, los niveles en plasma durante el programa de dosificación variaron de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 250 ng/ml para la cantidad de dosis más baja, y de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml durante el ciclo de tiempo de 63 días observado para las dosis más altas. En cada caso, los niveles en plasma observados para los programas de dosificación metronómica fueron bastante continuos y constantes a lo largo del tiempo, y no cayeron por debajo de los niveles terapéuticos durante el transcurso del tiempo, en contraste con la dosificación convencional en la que, inmediatamente después de la dosificación, los niveles en plasma del medicamento contra el cáncer o el metabolito activo del mismo comienzan a disminuir constantemente con el tiempo, cayendo finalmente por debajo de los niveles de detección.

En algunos casos, el profármaco, cuando se administra in vivo, proporciona un perfil deseado de concentración-tiempo para lograr un efecto farmacodinámico deseado, en donde el efecto farmacodinámico deseado es diferente del efecto farmacodinámico conocido (o comprendido o aceptado) del radical activo. Por ejemplo, el profármaco es un profármaco de irinotecán, donde el efecto farmacodinámico deseado es la antiangiogénesis, y el efecto farmacodinámico conocido es la inhibición de la topoisomerasa. Se describe una forma de profármaco de docetaxel, donde el efecto farmacodinámico deseado es la antiangiogénesis, y el efecto farmacodinámico conocido es la inhibición de los microtúbulos.

Una cantidad de dosificación terapéuticamente eficaz de cualquier profármaco específico variará de producto conjugado a producto conjugado, de paciente a paciente, y dependerá de factores tales como el estado del paciente, la actividad del agente activo concreto empleado, el tipo de cáncer y la ruta de suministro.

Dentro de la invención, se administra una cantidad de dosificación que varía de aproximadamente 70 mg/m<sup>2</sup> a

aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup>. Cuando se administra conjuntamente con otros agentes farmacéuticamente activos, puede ser terapéuticamente eficaz menos profármaco.

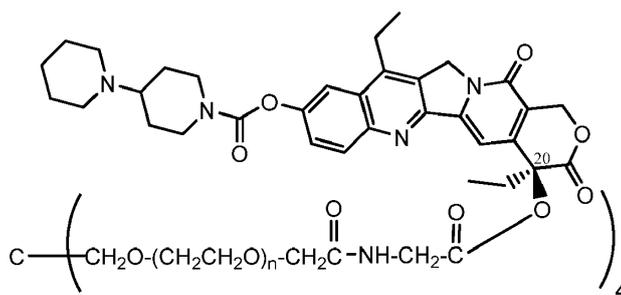
5 La invención abarca tanto la monoterapia con un único profármaco como la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un profármaco como se describe en la presente memoria junto con un segundo agente anticanceroso. Por ejemplo, un profármaco de la invención se administra combinado con 5-fluorouracilo y ácido folínico, como se describe en la Patente de Estados Unidos Núm. 6.403.569.

10 Los profármacos de la invención se administran con una frecuencia de entre una vez cada 7 días a una vez cada 30 días durante un período de un mes a seis meses o más. Los regímenes de dosificación ilustrativos incluyen la dosificación de una cantidad terapéutica de profármaco una vez cada 7 días, o una vez cada 14 días, o una vez cada 21 días, o una vez cada 28 días. La duración del tratamiento puede continuar durante un período de un mes a varios años. Por ejemplo, el curso del tratamiento puede extenderse más de un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses o seis meses, o incluso más. Cada dosis se puede administrar mediante una dosis única en forma de una unidad de dosificación individual o varias unidades de dosificación más pequeñas o mediante la administración múltiple de dosis subdivididas a ciertos intervalos.

### Ejemplos

20 Ejemplo 1

Síntesis de pentaeritritolil-(PEG-1-metilen-2-oxo-vinilamino acetato ligado a irinotecán)-20K de 4 brazos, ("PEG-gly-irino-20K de 4 brazos, o Compuesto I)



25 La síntesis de PEG-GLY-Irino-20K de 4 brazos (Compuesto I) se ha descrito previamente. Véase, por ejemplo, la Publicación de la Patente de los Estados Unidos del Solicitante Núm. 2005-0112088, Ejemplo 1.

30 Ejemplo 2

Estudio clínico de fase I en pacientes con estadios avanzados de cáncer

35 En la prueba de aumento de la dosis de Fase 1, se evaluó la seguridad, la farmacocinética y la actividad antitumoral de la monoterapia con el Compuesto I en 44 pacientes con tumores sólidos avanzados en los que habían fracasado los tratamientos anteriores o que no tenían un tratamiento convencional disponible. Los pacientes recibieron infusiones de 90 minutos del Compuesto I de la siguiente manera: semanalmente durante tres semanas con la cuarta semana libre (n = 32); q 14 días o cada dos semanas (n = 6); y q 21 días o cada tres semanas (n = 6). Las respuestas tumorales se evaluaron de acuerdo con los criterios RECIST (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos).

40 Las dosis oscilaron entre 58 mg/m<sup>2</sup> y 230 mg/m<sup>2</sup> en el programa de dosificación semanal (semanal x3 Q4 semanas). En el programa de dosificación cada dos semanas (Q14 días) y el programa de dosificación cada tres semanas (Q21 días), las dosis oscilaron entre 145 mg/m<sup>2</sup> a 170 mg/m<sup>2</sup>. Se observó regresión tumoral, actividad antitumoral o estabilización prolongada de la enfermedad en un amplio espectro de tipos de cáncer, incluidos cáncer de mama, ovario, cuello uterino, vejiga, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, adrenocortical, esofágico, seno maxilar y linfoma de Hodgkin. Los efectos secundarios de importancia clínica observados en la primera y segunda pautas de dosificación fueron diarrea y neutropenia, siendo la diarrea la toxicidad limitante de la dosis asociada con el Compuesto I. No se observaron diarrea no neutropenia significativas en la pauta de dosificación de cada tres semanas (Q21 días).

Tabla 1.

<b>RESULTADOS DEL COMPUESTO I SEMANAL x3 Q4 SEMANAS</b>						
<b>TOXICIDADES RELACIONADAS CON FÁRMACOS COMO SE OBSERVÓ EN CUALQUIER CURSO</b>						
<b>Nivel de dosificación mg/m<sup>2</sup></b>	<b>Inscritos</b>	<b>Mediana Núm. Cursos (intervalo)</b>	<b>Diarrea G3</b>	<b>Diarrea G4</b>	<b>Neutropenia G3</b>	<b>Neutropenia G4</b>
58	3	2 (2-6)	0	0	0	0
115	6	5+ (1-6)	1	0	1	0
145	6	1 (0,33-4)	2	0	3	0
173	14	2.5 (0,67-6)	7	0	3	0
230	3	0.87 (0,33-1,87)	3	0	1	0
<b>Total</b>	<b>32</b>		<b>13</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>0</b>

-El aumento de dosis continuó por protocolo hasta que se alcanzó la DMT (dosis máxima tolerada) de 230 mg/m<sup>2</sup>. Los 3 pacientes a esta dosis tenían diarrea G3 limitante de la dosis.  
 -Por lo tanto, la cohorte de dosis más baja de 173 mg/m<sup>2</sup> se expandió, la observación tardía de diarrea G3 (7/14 pacientes) requirió la expansión de la siguiente cohorte inferior.  
 -En la siguiente cohorte de dosis más baja a 145 mg/m<sup>2</sup>, 2/6 pacientes tenían diarrea G3 coexistente y neutropenia G3 en el curso 1. Por lo tanto, se evaluó adicionalmente la siguiente cohorte de dosis más baja.  
 -En la siguiente cohorte de dosis más baja de 115 mg/m<sup>2</sup>, la diarrea G3 de un paciente coincidente con el incumplimiento de la medicación antidiarreica no se consideró limitante de la dosis. A excepción de este paciente, la dosis de 115 mg/m<sup>2</sup> fue bien tolerada y posteriormente se declaró como PR2D para el programa semanal x3 q4 semanas.

- 5 En la dosis semanal x3q4 semanas, la DMT/PR2D fue de 115 mg/m<sup>2</sup> y la toxicidad fue manejable. Las alteraciones visuales (flotadores) observadas en 13 de 32 pacientes fueron transitorias y autolimitadas.

Tabla 2.

<b>RESULTADOS DEL COMPUESTO I SEMANAL Q14 DÍAS</b>						
<b>TOXICIDADES RELACIONADAS CON FÁRMACOS COMO SE OBSERVÓ EN CUALQUIER CURSO</b>						
<b>Nivel de dosificación mg/m<sup>3</sup></b>	<b>Inscritos</b>	<b>Mediana Núm. Cursos (intervalo)</b>	<b>Diarrea G3</b>	<b>Diarrea G4</b>	<b>Neutropenia G3</b>	<b>Neutropenia G4</b>
145	3	4 (3-7)	3	0	0	1
170	3	4 (3-7)	1	0	1	0
195	3	3 (2-4)	0	0	0	0
220	1	3	0	0	0	0

-2 pacientes tenían alopecia G2.  
 -1 paciente tenía trastornos visuales transitorios y autolimitados (flotadores) asociados con la dosificación.

10

Tabla 3.

<b>RESULTADOS DEL COMPUESTO I SEMANAL Q21 DÍAS - EN CURSO</b>						
<b>TOXICIDADES RELACIONADAS CON FÁRMACOS COMO SE OBSERVA EN CUALQUIER CICLO</b>						
<b>Nivel de dosificación mg/m<sup>3</sup></b>	<b>Inscritos</b>	<b>Mediana Núm. Cursos (intervalo)</b>	<b>Diarrea G3</b>	<b>Diarrea G4</b>	<b>Neutropenia G3</b>	<b>Neutropenia G4</b>
145	3	2 (1-4)	0	0	0	0
170	3	3.7 (2-6)	0	0	0	0
195	3	en marcha	0	0	0	0
220	3	en marcha	0	0	0	1

RESULTADOS DEL COMPUESTO I SEMANAL Q21 DÍAS - EN CURSO						
TOXICIDADES RELACIONADAS CON FÁRMACOS COMO SE OBSERVA EN CUALQUIER CICLO						
Nivel de dosificación mg/m <sup>3</sup>	Inscritos	Mediana Núm. Cursos (intervalo)	Diarrea G3	Diarrea G4	Neutropenia G3	Neutropenia G4
245	3	en marcha	1	0	0	0

-1 paciente tenía trastornos visuales transitorios y autolimitados (flotadores) asociados con la dosificación.

Exposición sostenida a SN-38 y vida media: Las concentraciones en plasmas seriadas del Compuesto I, irinotecán, metabolito activo SN38 y glucurónido de SN38 se cuantificaron mediante LC-MS/MS en múltiples puntos de tiempo. Se calcularon las AUC de SN38 después de la administración del Compuesto I para cada paciente con perfiles de concentración-tiempo como se predijo con un modelo PK de población de error exponencial de 2 compartimentos implementado utilizando Monolix v2.3. Las AUC de SN38 después de la dosis específica del paciente/programa/número de dosis de irinotecán administrado se predijeron utilizando un modelo de población PK para la administración de irinotecán (Xie, R., y col., JCO. 2002:20(15), 3293-33-1).

El compuesto I exhibió farmacocinética prolongada en el ensayo de Fase 1. Específicamente, la administración del Compuesto I produjo un aumento en la exposición acumulativa a SN38 que fue varias veces mayor (4,4 veces) más alta que la exposición previamente referida con irinotecán. SN38, un inhibidor de la topoisomerasa I, es el metabolito activo del irinotecán. La larga semivida de 50 días de SN-38 después de la administración del Compuesto I da como resultado concentraciones en plasma de SN38 que son significativamente más sostenidas entre dosis que las posibles con irinotecán.

Tabla 4.

SN-38 CL <sub>NENE</sub> POR MEDICAMENTOS Y RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN					
Fármaco	Dosis, mg/m <sup>2</sup>	Programar	Dosis acumulativa	AUC (0-4000)	CL = Dosis/AUC
Irino	350	q 3 semanas	2800	4508	0,621
Irino	125	q semana x 4	2000	3220	0,621
Compuesto I	50	q semana x 3	750	5227	0,143
Compuesto I	200	q 3 semanas	1600	10842	0,148

Los valores en plasma de C<sub>max</sub> y AUC de SN38 aumentaron de forma lineal. La variabilidad entre pacientes en los parámetros SN38 CL y V<sub>1</sub> osciló entre ~40 y ~60%, similar a la referida para SN38 después de la administración de irinotecán (Xie, R., y col., JCO. 2002:20(15); 3293-3301).

CL<sub>tot</sub> de SN-38 es cuatro veces menor en comparación con el irinotecán después de la administración del Compuesto I. Incluso cuando se dosifica una vez cada tres semanas, el perfil CP-T de SN-38 parece similar al obtenido mediante infusión continua.

Véase la **Fig. 1** que demuestra una exposición sostenida al metabolito activo, SN-38, tras la administración del Compuesto I, frente a la administración de irinotecán (Camptosar®). Camptosar® se aclara rápidamente con respecto al Compuesto I, con concentraciones en plasmas que caen por debajo del nivel de detección aproximadamente 7 días (1 semana) después de la dosificación. En contraste, la administración del Compuesto I logra una exposición prolongada a niveles terapéuticamente eficaces de SN-38 a lo largo de cada ciclo de dosificación, con concentraciones en plasmas de SN-38 nunca observadas por debajo del nivel de detección, incluso cuando se mide a los 21 días (3 semanas) posdosis. Se logran concentraciones en plasmas sostenidas de SN38 tras la administración del Compuesto I, incluso la cuarta semana (no dosificado) de un programa semanal de x3q4 semanas. ¡En general, parece que después de la dosificación del Compuesto I, las concentraciones en plasmas de SN-38 permanecieron por encima de aproximadamente 0,5 ng/ml, incluso a los 21 días después de la dosificación! Las exposiciones acumuladas a SN38 fueron aproximadamente 2 veces mayores que las pronosticadas para la dosis de irinotecán a dosis y programas equivalentes (media 1,6, DT 0,8, min 0,6, max 4,4). Tras la administración del Compuesto I, la semivida eficaz de SN-38 se calculó en aproximadamente 50 días, mientras que, en contraste, la vida media de SN-38 lograda mediante la administración de Camptosar® fue de 47 horas.

La FIG. 1 ilustra de manera sorprendente que, si bien el metabolito activo de Camptosar® se aclara de una manera relativamente rápida después de su administración (esencialmente bajando a los límites de detección en el plazo de los 7 días posteriores a la dosificación), las concentraciones en plasmas del metabolito activo del Compuesto I permanecen a niveles detectables e incluso terapéuticos a lo largo del curso de duración del tratamiento: hasta al

menos 21 días después de la dosificación. Como se puede observar, se determinó que el metabolito activo del Compuesto I tenía una vida media de aproximadamente 50 días, mientras que la vida media del metabolito activo de Camptosar® era de aproximadamente 47 horas.

5

Tabla 5.

SEMIVIDAS			
Parámetro	Analito	Estimación de la población en pacientes que responden	En pacientes que responden
T <sub>1/2</sub> λ <sub>z</sub> (días)	Compuesto I	7,4 días	6,8-8,3 días
	Irinotecán	24,8 días	19,2-34,1 días
	SN-38	49,1 días	14,4 - 98,3 días

10 Las diferencias en la semivida y las concentraciones en plasmas sostenidas fueron sorprendentes entre los dos compuestos, y demostraron la sorprendente e inesperada clara superioridad del Compuesto I como agente anticanceroso.

#### 15 Actividad antitumoral

Aunque el estudio fue diseñado para evaluar la seguridad, un número notable de pacientes sorprendentemente respondieron favorablemente al tratamiento al mostrar un cese del crecimiento tumoral o una reversión (regresión) del tamaño del tumor, donde el tratamiento con agentes anticancerosos anteriores había fracasado. Véase la Tabla 6 a continuación.

20

Tabla 6.

ACTIVIDAD ANTI-TUMORAL SIGNIFICATIVA INCLUYE RESPUESTAS PARCIALES Y ALTA ACTIVIDAD ADICIONAL DE BIOMARCADOR EN EL ESTUDIO DE FASE 1				
Tumor	Dosis mg/m <sup>2</sup>	Actividad antitumoral	Núm. Cursos para respuesta	Progresión observada con agentes anteriores
	Programa de dosificación			
Ovárico	145	PR: RECIST ↓ 48%	2	Agente de investigación, docetaxel, carboplatino, tamoxifeno, paclitaxel, cisplatino.
	q 14 días	↓ CA-125 1900 U/ml → 150 U/ml		
Pecho (triple negativo)	170	PR: RECIST ↓ 41%	2	Bevacizumab, Doxil®, docetaxel, cisplatino, gemcitabina, doxorubicina, ciclofosfamida
	q 21 días			
Cervical	173	PR: RECIST ↓ 53%	2	Cisplatino, gemcitabina, pegaspargasa (en una prueba clínica)
	X3 q4 semanas			
Seno maxilar (neuroendocrino)	170	PR: RECIST ↓ 35%	2	Ninguna
	q 14 días	y RECIST ↓ 45%	4	
Vejiga (célula de transición con características de células		PR: RECIST ↓ 35%	2	Cisplatino, gemcitabina, paclitaxel

**ACTIVIDAD ANTI-TUMORAL SIGNIFICATIVA INCLUYE RESPUESTAS PARCIALES Y ALTA ACTIVIDAD ADICIONAL DE BIOMARCADOR EN EL ESTUDIO DE FASE 1**

Tumor	Dosis mg/m <sup>2</sup>	Actividad antitumoral	Núm. Cursos para respuesta	Progresión observada con agentes anteriores
	Programa de dosificación			
pequeñas)	145 q 14 días	y RECIST ↓ 53%	4	
Pulmón de células pequeñas	58 X3 q4 semanas	PR: RECIST ↓ 56%	2	Agente de investigación, gemcitabina, topotecán, carboplatino, etopósido, cisplatino
Pulmón de células no pequeñas	145 X3 q4 semanas	PR: RECIST ↓ 52%	1	Pemetrexed, docetaxel, carboplatino

PR = regresión parcial

Se observó actividad antitumoral significativa en todos los programas de dosificación del estudio observándose respuestas parciales en siete de 44 pacientes en total (16 por ciento) en la prueba. De los 44 pacientes en total de todos los programas de dosificación, 13 pacientes exhibieron actividad antitumoral. Siete pacientes, o 16 por ciento, tuvieron respuestas parciales (más del 30 por ciento de regresión tumoral mediante RECIST), y seis pacientes, o 12 por ciento, tuvieron otra evidencia de actividad antitumoral (regresión del tumor en más de 15 por ciento, pero menos de 30 por ciento mediante RECIST, o evidencia significativa de biomarcadores). Se observaron evidencias repetidas de actividad antitumoral en varios entornos tumorales, incluidos el de mama y el de ovario.

Tabla 7.

**ACTIVIDAD DE BIOMARCADORES EN EL ESTUDIO DE FASE 1**

Tumor	Dosis mg/m <sup>2</sup>	Actividad antitumoral	Núm. de Cursos para respuesta	Progresión observada con agentes anteriores
	Programa de dosificación			
Pecho (triple negativo)	145 q 14 días	Tomografía computarizada ↓ 20%	2	doxorrubicina, ciclofosfamida, XRT, agente de investigación, capecitabina más bevacizumab
Pecho (triple negativo)	170 q 14 días	↓ CA 27.29 837 U/ml → 383 U/ml	2	docetaxel, cisplatino, gemcitabina, doxorrubicina, ciclofosfamida, XRT, oxaliplatino
Ovárico	173 X3 q4 semanas	↓ CA-125 2558 U/ml → 518 U/ml	0.6	cisplatino, gemcitabina, carboplatino, paclitaxel
Esófágico	58 X3 q4 semanas	↓ CEA	2	cisplatino, carboplatino, paclitaxel, 5-FU
		36 ng/ml → 14 ng/ml		
Enfermedad de Hodgkin	115 X3 q4	Exploración TC ↓ 14% ↓	2	ifosfamida, carboplatino, etopósido, topotecán, paclitaxel, doxorrubicina, dacarbazina, bleomicina, vinblastina,

ACTIVIDAD DE BIOMARCADORES EN EL ESTUDIO DE FASE 1				
Tumor	Dosis mg/m <sup>2</sup>	Actividad antitumoral	Núm. de Cursos para respuesta	Progresión observada con agentes anteriores
	Programa de dosificación			
	semanas	LDH		procarbazona, prednisona

**Ejemplo 3****Actividad antitumoral no clínica y clínica de Fase 1 en cánceres de ovario resistentes a platino**

- 5 Este estudio se realizó para investigar la actividad antitumoral clínica y no clínica del PEG-GLY-Irino-20K de 4 brazos (Compuesto I) en el cáncer de ovario metastásico resistente a platino.

10 Protocolo no clínico: Los ratones con tumores de ovario A2780 que respondían mínimamente al cisplatino recibieron el Compuesto I o irinotecán en 3 dosis semanales de 50, 100 o 150 mg/kg. La eficacia antitumoral se evaluó en función del retraso del crecimiento tumoral (TGD) en ratones y la tasa de respuesta en ratones y seres humanos.

15 Específicamente, las células tumorales A2780 se cultivaron in vitro y se implantaron s.c. como una suspensión celular en ratones hembra carentes de sistema inmunitario de 9 a 10 semanas de edad (*nu/nu*, Harlan) con un peso de 18-26 g. Cuando el volumen del tumor alcanzó un promedio de 146 mm<sup>3</sup>, los ratones (n = 10/tratamiento) se aleatorizaron en los grupos de tratamiento y se trataron con 3 inyecciones intravenosas semanales de irinotecán o Compuesto I, o 3 administraciones intraperitoneales semanales de cisplatino o carboplatino.

20 Los animales se pesaron y se controlaron dos veces por semana, y se midieron los volúmenes tumorales hasta alcanzar un punto final (2000 mm<sup>3</sup> o 60 días). La eficacia antitumoral se evaluó en función del retraso del crecimiento tumoral y la tasa de respuesta o la regresión parcial o completa (PR o CR). En una PR, el volumen del tumor era 50% o menos de su volumen del Día 1 para tres mediciones consecutivas, y era igual o mayor a 14 mm<sup>3</sup> para una o más de estas tres mediciones. En una CR, el volumen del tumor era inferior a 14 mm<sup>3</sup> para tres medidas consecutivas. Un animal con una respuesta CR al final se clasificó adicionalmente como sobreviviente libre de tumor (TFS). Se realizó una prueba T de Student para calcular la significación estadística (p <0,05).

25 Protocolo clínico: En el estudio de fase 1 del Compuesto I, se inscribieron 5 pacientes con cáncer de ovario en regímenes semanales x 3 q4w, q14d y q21d. Los pacientes con enfermedad medible se evaluaron para determinar la respuesta tumoral utilizando RECIST 1.0 en ciclos alternos.

30 Específicamente, en un estudio de Fase 1 multicéntrico, con aumento de dosis, abierto, se inscribieron pacientes con tumores sólidos avanzados en los que habían fracasado los tratamientos previos. El estudio incluyó un total de 72 pacientes, cinco de las cuales tenían cáncer de ovario. Los pacientes recibieron infusiones de 90 minutos de NKTR-102 en un programa x3 semanal cada 4 semanas (qwx3 q4w), cada 14 días (q14d) o cada 21 días (q21d). Los pacientes se evaluaron para determinar la seguridad, la farmacocinética y la evidencia de actividad antitumoral (según las pautas RESIST 1.0).

**Resultados**

40 Ratones: El resumen de la respuesta se proporciona en la tabla proporcionada en la Fig. 3. Los tumores de control crecieron rápida y uniformemente hasta el punto final 2000 mm<sup>3</sup> en una mediana de 14 días. El irinotecán administrado a 50, 100 y 150 mg/kg dio como resultado un TGD de 12, 15 y 16 días, respectivamente, con una respuesta parcial (PR) a la dosis más alta. El compuesto I cuando se administró a dosis equivalentes de irinotecán dio como resultado un TGD de 33, 32 y 34 días, respectivamente, con una tasa de respuesta de regresión de 100% (PR + CR) en cada grupo. Las dosis crecientes de Compuesto I se asociaron con un mayor número de respuestas CR (5, 8 y 9 CR, respectivamente). El Compuesto I fue superior a la dosis equivalente de irinotecán en todas las dosis probadas y la dosis más baja del Compuesto I fue superior a la dosis más alta de irinotecán.

50 En resumen, el Compuesto I muestra una actividad superior en comparación con el irinotecán en el modelo de tumor ovárico A2780, induciendo una tasa de respuesta de 100% a todas las dosis y aumentos relacionados con la dosis en las CR en comparación con las PR. Ver FIG. 2. Los tumores de control crecieron hasta el punto final de 2000 mm<sup>3</sup> en una mediana de 14 días, estableciendo un retraso de crecimiento tumoral máximo posible de 46 días (329%) para el estudio de 60 días. El cisplatino y el carboplatino fueron inactivos. Además, el Compuesto I fue bien tolerado, mientras que el irinotecán produjo efectos agudos inmediatamente después de la administración (temblores, hipoactividad, ataxia, piloerección, aumento de la producción de heces).

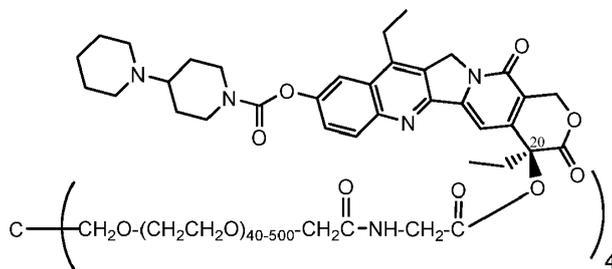
5 Humanos: En el estudio clínico de fase 1, la respuesta tumoral se pudo evaluar en 2 de 5 pacientes. De estos dos pacientes, un paciente que recibió 145 mg/m<sup>2</sup> q14 (sexta línea) tuvo una respuesta parcial no confirmada (reducción de 37% en las lesiones diana) pero finalizó el estudio antes de la confirmación, y un paciente en el régimen semanal que recibió 172,5 mg/m<sup>2</sup> tuvo una respuesta mixta que incluyó una reducción de 21% en las lesiones diana.

10 Los resultados anteriores indican la naturaleza superior del profármaco ilustrativo, PEG-GLY-Irino-20K de 4 brazos (Compuesto I), en comparación no solo con irinotecán, sino también con otras formas de terapia contra el cáncer, a saber, cisplatino y carboplatino. Los resultados de los datos no clínicos son notables, y demuestran la sorprendente eficacia y tolerabilidad de los compuestos y métodos proporcionados en la presente memoria.

## REIVINDICACIONES

1. Una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un profármaco de estructura (I):

5



Estructura (I)

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un sujeto mediante la administración de la composición a una cantidad de dosificación que varía de aproximadamente 70 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup> con una frecuencia de entre una vez cada 7 días a una vez cada 30 días durante un período de uno a seis meses o más, de uno o más tumores sólidos cancerosos.

10

2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el peso molecular promedio nominal global del polímero varía de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 60.000 daltons.

15

3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la administración se produce a una frecuencia seleccionada de una vez cada 7 días, una vez cada 14 días, una vez cada 21 días y una vez cada 28 días.

20

4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el tipo de tumor sólido se selecciona entre ovario, mama, cuello uterino, seno maxilar, vejiga, colorrectal, pulmón de células pequeñas y pulmón de células no pequeñas.

25

5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la administración es durante un período de uno a varios años.

6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la administración se selecciona entre inyección intraperitoneal, intravenosa, subcutánea e intramuscular.

30

7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la administración se realiza durante un período seleccionado de un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses o seis meses.

35

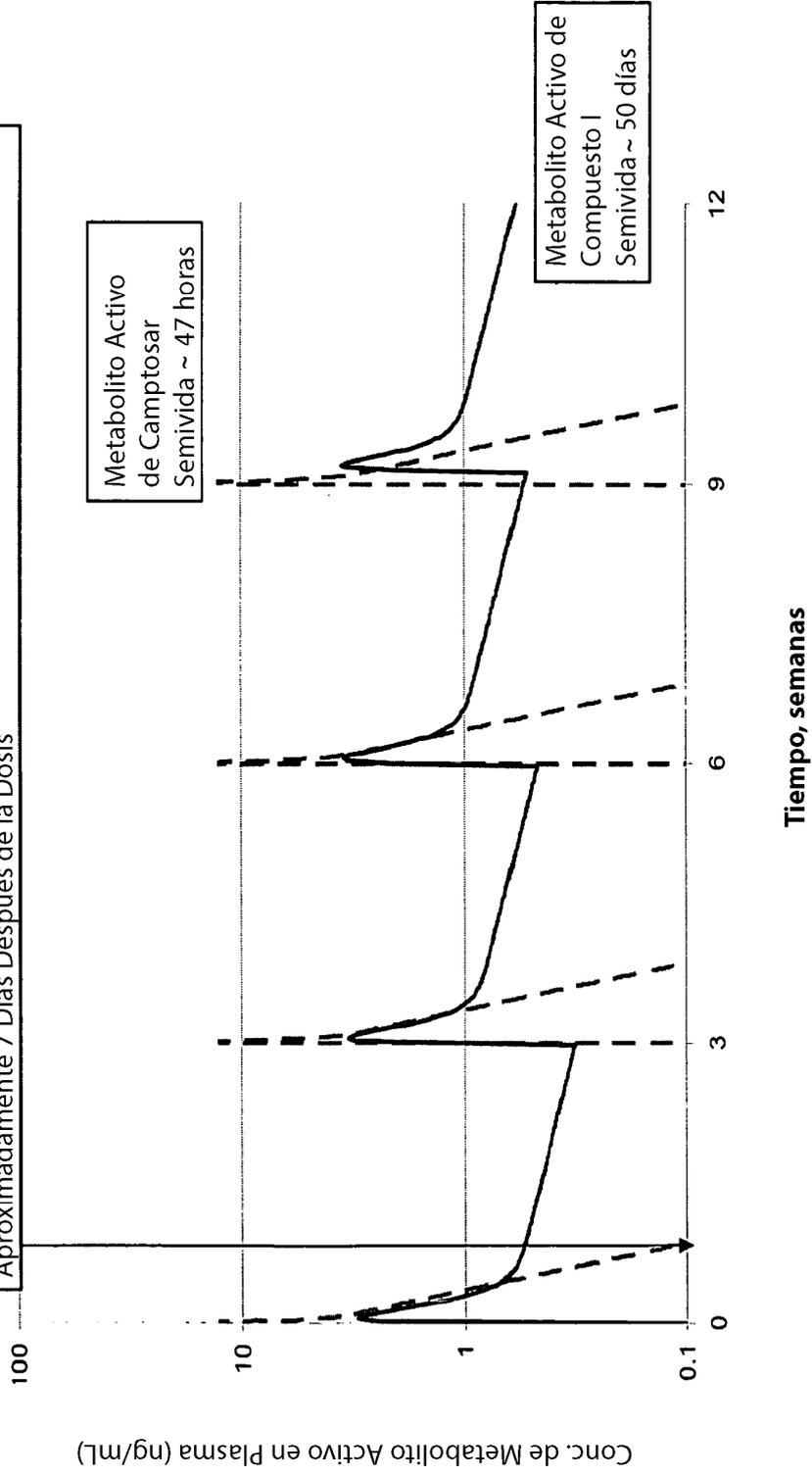
8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tipo de tumor sólido es mama.

9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, donde el sujeto no ha tenido más de dos tratamientos previos con quimioterapia basada en antraciclina y/o taxano.

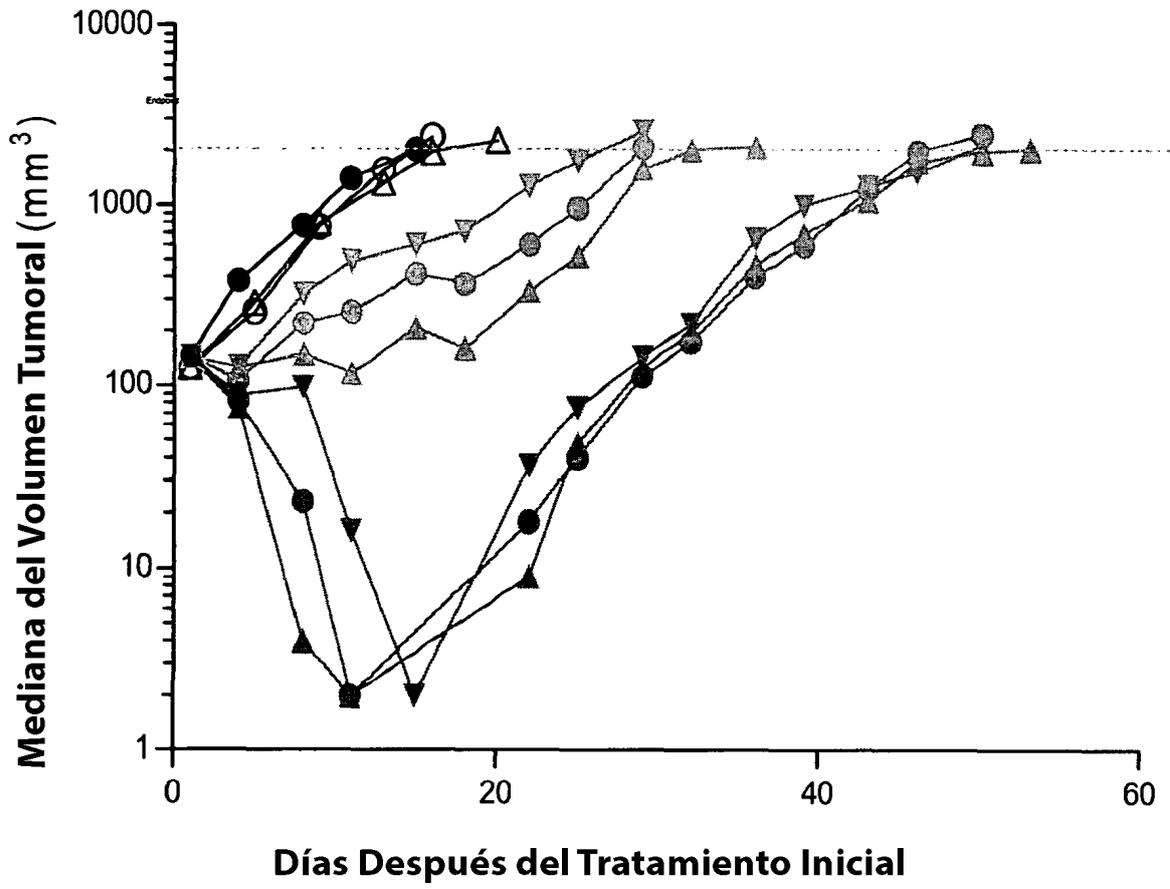
40

**Exposición Sostenida a Metabolito Activo con PEG-Irinotecán**

Camptosar se Aclaró Rápidamente con Respecto a PEG.Gly-Irino-20K de 4 brazos, Compuesto I  
Camptosar por Debajo de Límites de Detección con Exposición a Metabolito poco Activo  
Aproximadamente 7 Días Después de la Dosis



**FIG 1**



**FIG. 2**

Grupo	Régimen de Tratamiento				TTE	T- C	TGD (%)	Regresiones		Significación Estadística				
	Agente	mg/kg	R u t a	Programa				PR	CR	TFS	vs	vs	vs	vs
											G1	G2	G3	G4
1	NT	---	- - -	---	14	---	0	0	---	---	---	---	---	---
2	Irinotecán	50	I V	q7dx3	30	16	0	0	---	---	---	---	---	---
3	Irinotecán	100	I V	q7dx3	29	15	0	0	---	---	---	---	---	---
4	Irinotecán	150	I V	q7dx3	26	12	1	0	---	---	---	---	---	---
5	Comp. I	50	I V	q7dx3	49	34	5	5	---	---	---	---	---	---
6	Comp. I	100	I V	q7dx3	46	32	2	8	---	---	---	---	---	---
7	Comp. I	150	I V	q7dx3	48	33	1	9	---	---	---	---	---	---
8	Cisplatino	10	I P	q7dx3	15	1	0	0	NS	---	---	---	---	---
9	Carboplatino	100	I P	q7dx3	17	3	0	0	NS	---	---	---	---	---

FIG. 3