



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 282 400**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/337** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02713093 .9**  
86 Fecha de presentación : **21.03.2002**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1478355**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2004**

54 Título: **Composiciones antitumorales que contienen derivados de taxano.**

30 Prioridad: **21.03.2001 US 813018**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.10.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.10.2007**

73 Titular/es: **Aventis Pharma S.A.**  
**20, avenue Raymond Aron**  
**92165 Antony Cédex, FR**

72 Inventor/es: **Bissery, Marie-Christine**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 282 400 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

Composiciones antitumorales que contienen derivados de taxano.

5 La presente invención se refiere a combinaciones del análogo de taxotere acetociclopropil-taxotere (compuesto de fórmula 1) con sustancias que son terapéuticamente útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

Taxol, Taxotere y sus análogos, que poseen notables propiedades antitumorales y antileucémicas, son especialmente útiles en el tratamiento de cánceres de colon, ovario, mama o pulmón.

10 La preparación de taxol, Taxotere y sus derivados constituyen el objeto, por ejemplo, de las patentes europeas EP 0 253 738 y EP 0 253 739 y la solicitud de patente internacional PCT WO 92/09 589.

15 La solicitud de patente internacional PCT WO 94/10995 describe combinaciones de taxol, taxotere, o sus análogos con al menos una sustancia terapéuticamente útil para tratar enfermedades neoplásicas. Los compuestos a ser combinados con taxol, taxotere, o sus análogos se eligen entre el grupo que consiste en: (1) agentes alquilantes, tal como ciclofosfamida, isosfamida, melfalán, hexametilnetetramina, tiotepa, y dacarbazina, (2) antimetabolitos, tal como 5-fluorouracilo, citarabina, metotrexato, idatrexato, y trimetrexato, (3) venenos del huso, tal como alcaloides de vinca, sus análogos sintéticos o semi-sintéticos, estramustina, y los taxoides, (4) epidofillotoxinas, tal como etopósido, y teniposido, (5) antibióticos, tal como daunorubicina, doxorubicina, bleomicina, y mitomicina, (6) enzimas, tal como L-asparaginasa, (7) inhibidores de topoisomerasa, tal como camptotecina y sus derivados, CPT-11, topotecán, y derivados de piridobenzoindol, (8) complejos de coordinación de platino, tal como cisplatino y carboplatino, (9) procarbazona, mitoxantrona, y (10) modificadores de respuesta biológica e inhibidores de factor de crecimiento, tal como interferones e interleuquinas.

25 Generalmente, las dosis usadas, que dependen de factores característicos del sujeto a tratar, están entre 1 y 10 mg/kg administrados por vía intraperitoneal o entre 1 y 3 mg/kg administrados por vía intravenosa.

30 Ahora se ha encontrado, y esto forma el objeto de la presente invención, que la eficacia del análogo de taxotere acetociclopropil-taxotere (compuesto de fórmula 1) puede mejorarse considerablemente cuando se administra en combinación con al menos una sustancia que es terapéuticamente útil en tratamientos anticancerígenos y tiene un mecanismo idéntico o diferente al de derivados de taxano.

35 Entre las sustancias que pueden usarse en asociación o en combinación con el análogo de taxotere acetociclopropil-taxotere (compuesto de fórmula 1) son venenos del huso elegidos entre alcaloides de vinca tal como vinblastina o vincristina o sus análogos sintéticos navelbina, o estramustina o los antibióticos daunorubicina, doxorubicina, bleomicina o mitomicina, los inhibidores de topoisomerasa camptotecina, CPT-11 y topotecán y los complejos de coordinación de platino cisplatino o carboplatino.

40 Además, puesto que la actividad de los productos dependen de las dosis usadas, es posible usar dosis mayores e incrementar la actividad mientras disminuyen los fenómenos de toxicidad o retrasan su comienzo al combinar factores de crecimiento del tipo hematopoyético tal como G-CSF o GM-CSF o ciertas interleuquinas como taxol, Taxotere, sus análogos o sus combinaciones con otras sustancias terapéuticamente activas.

45 Las combinaciones o asociaciones de acuerdo con la invención permiten evitar retrasar los fenómenos de resistencia pleiotrópica o "resistencia a múltiples fármacos".

50 La eficacia mejorada de una combinación de acuerdo con la invención puede demostrarse mediante determinación de la sinergia terapéutica. Una combinación manifiesta sinergia terapéutica si es superior terapéuticamente a uno a varios de los constituyentes usados en su dosis óptima (T.H. Corbett *et al.*, *Cancer Treatment Reports*, 66: 1187 (1982)).

55 Para demostrar la eficacia de una combinación, es necesario comparar la máxima dosis tolerada de la combinación con la máxima dosis tolerada de cada uno de los constituyentes por separado en el estudio en cuestión. Esta eficacia puede ser cuantificada, por ejemplo, mediante el  $\log_{10}$  de células muertas, que se determina de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Log}_{10} \text{ de células muertas} = T - C (\text{días}) / 3.32^{\times} T_d$$

60 en la que T-C representa el tiempo tomado para las células que crecen, que es el tiempo medio en días para los tumores del grupo tratado (T) y los tumores del grupo tratado (C) que han alcanzado un valor predeterminado (1 g por ejemplo), y  $T_d$  representa el tiempo en días necesario para que doble el volumen del tumor en los animales del control [T.H. Corbett *et al.*, *Cancer*, 40, 2660-2680 (1977); F.M. Schabel *et al.*, *Cancer Drug Development, Part B, Methods in Cancer Research*, 17, 3-51, New York, Academic Press Inc. (1979)]. Un producto se considera activo si el  $\log_{10}$  de células muertas es mayor o igual a 0,7. Un producto se considera muy activo si el  $\log_{10}$  de células muertas es mayor o igual a 2,8.

## ES 2 282 400 T3

La combinación, usada como su propia máxima dosis tolerada, en la que cada uno de los constituyentes estará presente a una dosis generalmente que no excede su máxima dosis tolerada, manifestará sinergia terapéutica cuando el  $\log_{10}$  de células muertas es mayor que el valor del  $\log_{10}$  de células muertas del mejor constituyente cuando se administra solo.

5

La eficacia de las combinaciones en tumores sólidos puede determinarse experimentalmente de la siguiente manera:

Los animales sometidos al experimento, generalmente ratones, son injertados subcutáneamente bilateralmente con 30 a 60 mg de un fragmento de tumor en el día 0. Los animales que tienen tumores se mezclan antes de ser sometidos a los diversos tratamientos y controles. En el caso del tratamiento de tumores avanzados, se permite a los tumores desarrollarse hasta el tamaño deseado, eliminándose los animales que tienen tumores desarrollados insuficientemente. Los animales elegidos se distribuyen aleatoriamente para ser sometidos a los tratamientos y controles. Los animales que no tienen tumores pueden también ser sometidos a los mismos tratamientos que los animales que tienen tumores con el fin de ser capaces de disociar el efecto tóxico del efecto específico sobre el tumor. La quimioterapia generalmente comienza de 3 a 22 días después del trasplante, dependiendo del tipo de tumor, y los animales se observan cada día. Los diferentes grupos de animales se pesan 3 o 4 veces a la semana hasta que se alcanza la máxima pérdida de peso, y los grupos se pesan a continuación al menos una vez a la semana hasta el final de la prueba.

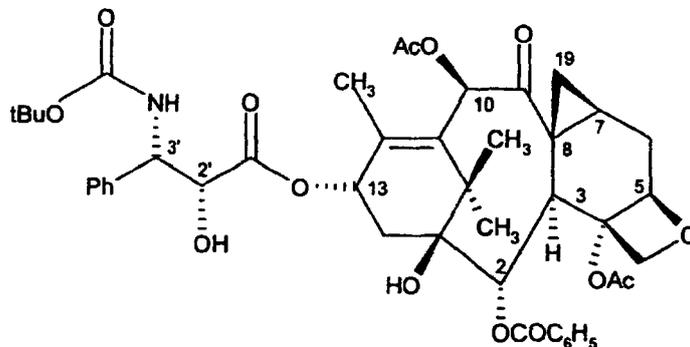
Los tumores se miden 2 o 3 veces a la semana hasta que el tumor alcanza aproximadamente 2 g, o hasta que el animal muere si esto ocurre antes de que el tumor alcanza 2 g. Se hace la autopsia a los animales cuando se sacrifican.

La actividad antitumoral se determina de acuerdo con los diferentes parámetros registrados.

Para un estudio de las combinaciones en leucemias los animales son injertados con un número particular de células, y la actividad antitumoral se determina mediante el incremento en el tiempo de supervivencia del ratón tratado relativo a los controles. El producto se considera activo si el incremento en el tiempo de supervivencia es mayor que 27%, y se considera muy activo si es mayor que 75% en el caso de leucemias P388.

Los experimentos se condujeron usando un análogo de taxotere, N-debenzoil-N-t-butoxi-carbonil-7-deoxi-8-desmetil-7,8-ciclopropataxotere (de ahora en adelante denominado acetociclopropil-taxotere) con varios agentes quimioterápicos. La estructura de acetociclopropil-taxotere es la que sigue:

35



40

45

Las combinaciones de acetociclopropil-taxotere y los agentes quimioterápicos doxorubicina (antibiótico), cisplatino (complejo de coordinación de platino), navelbina (veneno del huso), y CPT-11 (inhibidor de topoisomerasa), se evaluaron en ratón que tenía tumores transplantables s.c. El modelo de tumor usado para evaluar cada combinación de fármaco se eligió, en general, en base a su respuesta a cada uno de los agentes cuando se usaban en monoterapia. Usando programas intermitentes i.v., los ensayos de respuesta a dosis completa se condujeron para cada agente sencillo y cada combinación.

55

Además de los parámetros descritos anteriormente, se determinó el índice de toxicidad en combinación (CTI). Véase Corbett, T.H., *et al.*, Response of transplantable tumors of mice to anthracenedione derivatives alone and in combination with clinically useful agents, *Cancer Treat. Rep.* 66: 1187-1200 (1982). El CTI representa la suma de las fracciones de la dosis letal al 10% ( $DL_{10}$ ) de cada agente sencillo usado en la combinación óptima. Indica que la magnitud en el solapamiento de la toxicidad en el huésped. Por ejemplo, un CTI de 1 indica que solo 50% de la  $DL_{10}$  de cada agente sencillo (o cualquiera de las proporciones, 70:30, 40:60, etc...) puede usarse en combinaciones sin incurrir en toxicidad adicional, mientras que un CTI de 2 indica que 100% de la  $DL_{10}$  de cada agente sencillo puede usarse en combinación.

60

La tabla siguiente resume para combinación la respuesta terapéutica y la dosis más alta no tóxica de cada parte del estudio, los agentes sencillos y la combinación.

65

# ES 2 282 400 T3

## TABLA

*Ensayos de Combinación de Acetociclopropil-taxotere a la dosis óptima*

	Agente (ruta de administración))	Tumor (Sitio de implantación)	Tratamiento			Respuesta terapéutica				CTI
			Dosis mg/kg/in	Programa(días)	Dosis total mg/kg	% bwl pérdida de nadir (día de nadir)	T/C %	log de célula muerta	Respuestas	
5										
10										
15	acetociclopropil-taxotere (IV)	Adv. MA13/C	34,0	15,22	68,0	2,4 (19)	-	2,9	CR	
20	Doxorubicina (IV)	(SC)	11,0	15,22	22,0	7,0 (26)	-	3,0	3/5	
25	acetociclopropil-taxotere A+		34,0	simult.	68,0	13,4 (27)	-	5,3	5/5	1,4
30	Doxorubicina		11,0		22,0					2
35		Td=2,6 días	tamaño medio del tumor 18-116 mg							
40	acetociclopropil-taxotere (IV)	temprano C51 (SC)	30,0	5,12	60,0	10,7 (17)	0	1,4	TFS	
45	Cisplatino		-3,1		6,2	4,8 (7)	0	2,7	0/7	
50	acetociclopropil-taxotere A+		13,6	simult.	26,5	12,5 (16)	0	3,6	2/7	0,6 8
55	Cisplatino	Td=2,5 días	2,0		4,0					
60	CPT-11 (PO)	temprano C51 (SC)	42,5	5,9 2x/d	425,0	3,7 (7)	0	1,1	-	
65	acetociclopropil-taxotere A (IV)		21,1	5,9	42,2	8,6 (13)	0	1,5	-	
70	CPT-11 (PO) <sup>+</sup>		21,0	simult.	210,0	8,3 (13)	0	1,7	-	0,6
75	acetociclopropil-taxotere (IV)	Td=2 días	11,9		23,8					
80	acetociclopropil-taxotere (IV)	temprano MA 17/C	40,3	5,12	80,6	3,5 (28)	0	4,8	TFS	
85	Navelbina	(SC)	16,0	5,12	-320	11,8 (14)	0	5,5	0/6	
90	acetociclopropil-taxotere A <sup>+</sup>		25,0	5,12	50,0	6,2 (17)	0	8,1	2/7	1,4 2
95	Navelbina	Td=1 días	16,0	simult.	32,0					

Abreviaturas utilizadas: Td=tiempo en el que el tumor se duplica; bwl=pérdida de masa corporal; TFS=supervivientes libres de tumores;CTI=toxicidad en combinación; IV=intravenoso; PO=por boca;CR=respuesta completa.

## ES 2 282 400 T3

En combinación con doxorubicina, la combinación óptima producía un log de células muertas de 5,3 en ratón que tiene MA13/C e inducía 100% de regresiones completas (no curas) mientras que los agentes sencillos producían log de células muertas más bajo, es decir, acetociclopropil-taxotere tenía un log de células muertas de 2,9 y doxorubicina -3,0. El índice de toxicidad en combinación fue de 1,42 que indicaba que aproximadamente 70% de la dosis más alta no tóxica (denominado HNTD por sus iniciales en inglés) de cada agente sencillo podía combinarse sin toxicidad adicional.

Con cisplatino, la combinación óptima producía 3,6 log de células muertas y 2/7 de supervivientes libres de tumores en el día 122 en ratón que tenía Colon 51 mientras que los agentes sencillos producían 1,4 log de células muertas para acetociclopropil-taxotere y 2,7 log de células muertas para cisplatino sin supervivientes libres de tumores. Había un importante solapamiento en la recuperación de huéspedes con un CTI de 0,68 que indicaba que menos de 35% de cada uno del agente sencillo podía ser administrado en combinación. Sin embargo, los ratones no fueron hiperhidratados cuando recibieron cisplatino lo que podía explicar este grado de toxicidad.

Se encontró que la combinación de acetociclopropil-taxotere con CPT-11 fue al menos tan buena como el mejor agente sencillo en las combinaciones (1,7 log de células muertas para la combinación, versus 1,5 para acetociclopropil-taxotere y 1,1 para CPT-11). Sin embargo, CTI de 0,6 indica un solapamiento importante en toxicidad de huésped.

Finalmente, había un muy buen efecto sinérgico entre acetociclopropil-taxotere y navelbina en ratón que tenía MA17/A con un 8,1 de log de células muertas (y 2 supervivientes libres de tumores en el día 123) para la combinación, 4,8 para acetociclopropil-taxotere y 5,5 para navelbina. La combinación producía un modesto solapamiento en toxicidad de huésped con un CTI de 1,42.

En conjunto, las cuatro combinaciones de acetociclopropil-taxotere ensayadas fueron todas sinérgicas es decir, la actividad antitumoral fue mayor en la parte de combinación que en la parte del agente sencillo a la dosis no tóxica más alta.

En términos de tolerancia, la combinación de acetociclopropil-taxotere con doxorubicina o navelbina, fue bien tolerada con un CTI de aproximadamente 1,4, mientras que la reducción de dosis sería necesaria en el caso de combinación de acetociclopropil-taxotere con cisplatino o con CPT-11 (CTI<1).

Los constituyentes de los que está compuesta la combinación pueden administrarse simultáneamente, semi-simultáneamente, separadamente, o espaciados durante un período de tiempo de manera a obtener la máxima eficacia de la combinación; es posible para cada administración variar su duración desde una administración rápida a una perfusión continua.

Como resultado, para los propósitos de la presente invención, las combinaciones no se limitan exclusivamente a aquellas que se obtienen por asociación física de los constituyentes, sino también a aquellas que permiten una administración separada, que puede ser simultánea o espaciada durante un período de tiempo.

Las composiciones de acuerdo con la invención son preferentemente composiciones que pueden administrarse por vía parental. Sin embargo, estas composiciones pueden administrarse oralmente o por vía intraperitoneal en el caso de terapias regionales localizadas.

Las composiciones para administración parenteral son generalmente soluciones o suspensiones estériles farmacéuticamente aceptables, que pueden prepararse opcionalmente como se requiera en el momento del uso. Para la preparación de soluciones o suspensiones no acuosas, pueden usarse aceites vegetales naturales, tales como aceite de oliva o aceite de sésamo o vaselina líquida, o ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Las soluciones acuosas estériles pueden consistir en una solución del producto en agua. Las soluciones acuosas son adecuadas para la administración intravenosa siempre que el pH se ajuste apropiadamente y la solución se prepare isotónica, por ejemplo, con una cantidad suficiente de cloruro sódico o glucosa. La esterilización puede llevarse a cabo por calor o por cualquier otro medio que no afecte adversamente a la composición. Las combinaciones pueden adquirir también la forma de liposomas o la forma de una asociación con vehículos como ciclodextrinas o polietilenglicoles.

Las composiciones para administración oral o intraperitoneal son preferiblemente suspensiones o soluciones acuosas.

En las combinaciones de acuerdo con la invención, la aplicación de los constituyentes que puede ser simultánea, separada o espaciada durante un período de tiempo, es especialmente ventajosa para la cantidad de derivado de taxano para representar de 10 a 90% en peso de la combinación, es posible para este contenido variar con la naturaleza de la sustancia asociada, la eficacia buscada y la naturaleza del cáncer a tratar.

Las combinaciones de acuerdo con la invención son especialmente útiles en el tratamiento de cánceres de colon, mama, ovario o pulmón, al igual que melanoma y leucemia. En particular, pueden proporcionar la ventaja de ser capaces de emplear los constituyentes a dosis considerablemente más bajas que aquellas a las que se usan solos.

REIVINDICACIONES

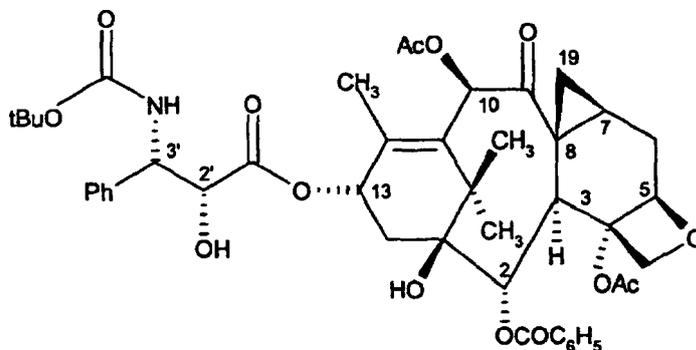
1. Uso del compuesto de fórmula 1,

5

10

15

20



para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades neoplásicas

25

30

- en combinación con al menos un veneno del huso elegido entre alcaloides de vinca, y sus análogos sintéticos o semi-sintéticos estramustina o navelbina,
- o en combinación con un antibiótico elegido entre daunorubicina, doxorubicina, bleomicina y mitomicina,
- o con un inhibidor de topoisomerasa elegido entre camptotecina, CPT-11 y topotecán,
- o con un complejo de coordinación de platino elegido entre cisplatino y carboplatino.

2. Uso de un compuesto 1 de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neoplásica para usarse en combinación con doxorubicina.

35

3. Uso de un compuesto 1 de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neoplásica para usarse en combinación con navelbina.

40

4. Uso de un compuesto 1 de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neoplásica para usarse en combinación con cisplatino.

5. Uso de un compuesto 1 de acuerdo con la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neoplásica para usarse en combinación con CPT 11.

45

50

55

60

65