



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 925**

51 Int. Cl.:
A61K 38/13 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05759733 .8**
96 Fecha de presentación : **13.07.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1778272**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2007**

54 Título: **Uso de una combinación de ciclosporina e interferones pegilados para tratar la hepatitis C (HCV).**

30 Prioridad: **14.07.2004 EP 04016583**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.05.2011

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH
NOVARTIS PHARMA GmbH

72 Inventor/es: **Cornu-Artis, Catherine;**
Vachon, Guylaine;
Uryuhara, Yoko;
Asakawa, Kazuo;
Mertes, Reinhild Elisabeth y
Yoshiba, Shinsyou

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 359 925 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

Uso de una combinación de ciclosporina e interferones pegilados para tratar la hepatitis C (HCV)

5 La invención se refiere al uso de un conjugado de interferón con un polímero soluble en agua, en particular, interferón alfa pegilado, en asociación con ciclosporina A o un derivado de ciclosporina A, para el tratamiento de la hepatitis C (HCV).

Varios tipos de interferones, en particular, interferones alfa, están aprobados para el tratamiento de HCV crónica, p. ej., interferón alfa-2b (INTRON®), interferón de consenso (INFERGEN®), así como formas pegiladas de estos y otros interferones como interferón alfa-2a pegilado (PEGASYS®) o interferón alfa-2b pegilado (PEGINTRON®).
10 Dichos interferones también se usan frecuentemente en combinación con ribavirina para el tratamiento de infecciones por HCV.

Los interferones alfa no pegilados exhiben una semivida relativamente corta, de modo que los pacientes de HCV normalmente tienen que ser tratados tres veces a la semana. A pesar de este régimen de dosificación, se observa un incremento intermitente en la carga viral en los días libres de administración de fármaco. Los interferones pegilados, es decir derivados de interferón que comprenden un resto de polietilenglicol (PEG) unido covalentemente, exhiben una velocidad de depuración más lenta en comparación con el correspondiente interferón no pegilado, y una semivida más prolongada. Las concentraciones superiores sostenidas de interferones pegilados pueden mantener un efecto antiviral casi constante sobre la HCV y hacen posible la administración una o dos veces por semana. En pacientes con HCV crónica, se ha observado que un régimen de interferón alfa-2a pegilado, dado una vez a la semana, es un tratamiento más eficaz que un régimen de interferón alfa-2a no pegilado dados tres veces por semana. Véase N Engl J Med, Vol. 343, pp. 1666-1672 (2000). Se ha observado que es eficaz el interferón de consenso más ribavirina en pacientes de HCV crónicos resistentes a terapia estándar. Véase J Gastroenterol, Vol. 37, pp. 732-736 (2002)

25 La ciclosporina A (SANDIMUN®, NEORAL®) es un agente inmunosupresor muy conocido y particular usado para la prevención del rechazo de trasplantes, incluyendo el rechazo del trasplante de hígado. Por otra parte, se ha encontrado que la ciclosporina A suprime la replicación del genoma del HCV en hepatocitos humanos cultivados infectados con HCV. Véase Hepatology, Vol. 38, pp. 1282-1288 (2003).

30 Por otra parte, se ha mostrado en un experimento con 120 pacientes que una combinación de ciclosporina A e interferón alfa-2b es significativamente más eficaz en el tratamiento de HCV crónica que un tratamiento con interferón alfa-2b solo. Véase J Gastroenterol, Vol. 38, pp. 567-572 (2003). El beneficio se alcanzaba principalmente en pacientes con una alta carga viral y genotipo 1 de HCV.

También se ha presentado un estudio piloto de una combinación de ciclosporina A e interferón alfacon-1 en el tratamiento de la infección con el genotipo 1 de HCV en pacientes no respondedores previos. No mostraba el efecto deseado ya que los no respondedores previos no alcanzaban una respuesta sostenida a la terapia pero proporcionaba una evidencia indirecta de que la ciclosporina A puede aumentar la actividad del interferón contra HCV. Véase J Clin Gastroenterol, Vol. 36, No. 4, pp. 352-355 (2003).

40 La presente invención proporciona el tratamiento de un paciente que tiene infección por HCV, en particular, una forma crónica de la misma, el uso de ciclosporina A o un derivado de ciclosporina A en asociación con un conjugado de interferón con un polímero soluble en agua en una cantidad eficaz para aliviar o eliminar uno o más de los signos o síntomas de HCV, p. ej., eficaz para disminuir detectablemente el RNA de HCV medido en una muestra de suero de un sujeto, en particular, un ser humano, tratado mediante dicho método. El uso de acuerdo con la invención puede ser ventajoso para tratar sujetos que todavía no han recibido ningún tratamiento para HCV o que no respondían a otro tratamiento, p. ej., un tratamiento con interferón solo o con una combinación de interferón y ribavirina.

45 En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de ciclosporina A o un derivado de ciclosporina A en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HCV en asociación con un conjugado de interferón con un polímero soluble en agua, y en otro aspecto más al uso de un conjugado de interferón con un polímero soluble en agua en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HCV en asociación con ciclosporina A o un derivado de ciclosporina A.

50 La ciclosporina A y los derivados de ciclosporina A son conocidos y se describen, p. ej., en la Patente de EE. UU. N° 4.117.118 o la Patente Europea N° EP 0 539 319. Derivados de ciclosporina A incluyen profármacos de ciclosporina A como los descritos, p. ej., en J Peptide Res, Vol. 63, pp. 147-154 (2004). Las formulaciones de ciclosporina A descritas, p. ej., en EP 0 539 319 o la Patente de EE. UU. N° 5.234.625 forman una microemulsión en un ambiente

acuoso, particularmente como la disponible comercialmente bajo el nombre comercial NEORAL®.

Las formulaciones farmacéuticas de ciclosporina A o el derivado de la misma son preferiblemente un "preconcentrado para microemulsión" según se indica anteriormente, cuyos componentes o ingredientes individuales son farmacéuticamente aceptables, p. ej., cuando se prevé la administración oral para uso oral.

5 Además del ingrediente activo de ciclosporina, tales composiciones de "preconcentrado para microemulsión" comprenden generalmente:

1) una fase hidrófila;

2) una fase lipófila; y

3) un tensioactivo.

10 La ciclosporina es transportada en la fase lipófila. Adecuadamente, las fases tanto hidrófila como lipófila pueden servir como medio portador.

15 Los "preconcentrados para microemulsión" de la invención son de un tipo que proporciona microemulsiones de aceite en agua (o/w). Sin embargo, como se apreciará, las composiciones de preconcentrado para microemulsión pueden contener pequeñas cantidades de agua o por otra parte rasgos estructurales finos característicos de las microemulsiones, p. ej., de tipo o/w o de agua en aceite (w/o). De acuerdo con esto, debe entenderse que el término "preconcentrado para microemulsión", según se usa en la presente memoria, abarca tales posibilidades.

20 Las microemulsiones obtenidas al poner en contacto las composiciones de "preconcentrado para microemulsión" de la invención con agua u otro medio acuoso exhiben estabilidad termodinámica, esto es, permanecen estables a temperaturas ambiente, p. ej., sin enturbiamiento o formación o precipitación de gotículas de tamaño de emulsión regulares, durante períodos de tiempo prolongados. Aunque el límite superior de dilución con agua no es crítico, una dilución de 1:1, preferiblemente 1:5 partes en peso ("preconcentrado para microemulsión":H₂O) o más será generalmente apropiada. Preferiblemente, al poner en contacto con agua, las composiciones de "preconcentrado para microemulsión" proporcionan microemulsiones que tienen un tamaño de partícula medio de menos de 1.500 angstroms (Å), más preferiblemente de menos de 1.000 Å o 1.100 Å, p. ej., hasta 150 Å o 200 Å.

25 Se entiende que los conjugados de interferón con un polímero soluble en agua incluyen especialmente conjugados con homopolímeros de poli(óxido de alquileo), tales como PEG o polipropilenglicoles, polioles polioxietilenados, copolímeros de los mismos y copolímeros de bloques de los mismos. Como una alternativa a los polímeros basados en poli(óxido de alquileo), pueden usarse materiales eficazmente no antigénicos, tales como dextrano, polivinilpirrolidonas, poliacrilamidas, poli(alcoholes vinílicos), polímeros basados en carbohidratos y similares. Tales
30 conjugados de interferón-polímero se describen en las Patentes de EE. UU. N° 4.766.106 y 4.917.888, las Patentes Europeas N° EP 0 236 987 y EP 0 510 356 y la Publicación Internacional N° WO 95/13090. Puesto que la modificación polimérica reduce suficientemente las respuestas antigénicas, el interferón extraño no necesita ser completamente autólogo. El interferón usado para preparar conjugados de polímero puede prepararse a partir de un extracto de mamífero, tal como interferón humano, de rumiante o bovino, o producirse recombinantemente. Se
35 prefieren conjugados de interferón con PEG, también conocidos como interferones pegilados.

40 Conjugados de interferón especialmente preferidos son interferones alfa pegilados, p. ej., interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2b pegilado, interferón de consenso pegilado o producto de interferón alfa purificado pegilado. El interferón alfa-2a pegilado se describe, p. ej., en la Patente Europea N° EP 0 593 868 y está disponible comercialmente, p. ej., bajo el nombre comercial PEGASYS® (Hoffmann-La Roche). El interferón alfa-2b pegilado se describe, p. ej., en la Patente Europea N° EP 0 975 369 y está disponible comercialmente, p. ej., bajo el nombre comercial PEG-INTRON A® (Schering Plough). El interferón de consenso pegilado se describe en WO 96/11953. Los interferones alfa pegilados preferidos son interferón alfa-2a pegilado e interferón alfa-2b pegilado. También se prefiere el interferón de consenso pegilado.

45 El conjugado de interferón con un polímero soluble en agua puede usarse en la forma de una composición que comprende componentes adicionales seleccionados de entre los empleados comúnmente con interferones y otros agentes antiproliferativos o antivirales y que son conocidos por los expertos en la técnica. Composiciones farmacéuticas convencionales que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de interferón junto con vehículos, adyuvantes, diluyentes, conservantes y/o solubilizantes farmacéuticamente aceptables pueden usarse en la práctica de la invención. Las composiciones farmacéuticas de interferón incluyen diluyentes de diversos
50 tampones, p. ej., Tris-HCl, acetato y fosfato, que tienen un intervalo de pH y fuerza iónica; vehículos, p. ej., albúmina de suero humana; solubilizantes, p. ej., Tween y polisorbato; y conservantes, p. ej., timerosol y alcohol bencílico. Las composiciones farmacéuticas de interferón están disponibles comercialmente como soluciones inyectables y como polvos liofilizados se reconstituyen en un diluyente apropiado antes de la inyección.

La presente invención describe además usar, en lugar del conjugado de interferón que se describió anteriormente en la presente memoria, una combinación, tal como un conjugado y ribavirina, en particular, una combinación de un interferón alfa pegilado y ribavirina.

5 El término "en asociación con", según se usa en la presente memoria, en referencia a la administración de ciclosporina A o un derivado de ciclosporina A con un interferón pegilado significa que el interferón pegilado se administra antes de, simultáneamente con o después de la administración de la ciclosporina A o un derivado de ciclosporina A. Ambos agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse de cualquier modo adecuado, p. ej., oralmente o parenteralmente, p. ej., IM, IP, SC o IV. Concentrados para infusión de ciclosporina A se describen, p. ej., en Res Disclosure, Vol. 211, p. 420 (1981). Preferiblemente, la ciclosporina A o un derivado de ciclosporina A se administran oralmente, p. ej., en la forma de una cápsula o una solución oral, mientras que el interferón pegilado preferiblemente se administra parenteralmente, en particular, intravenosamente (i.v.), intramuscularmente (i.m.) o subcutáneamente (s.c.).

15 Las dosificaciones adecuadas para poner en práctica la presente invención dependen del tipo de derivado de ciclosporina o el interferón pegilado empleado y de si el interferón se usa en combinación con ribavirina. Por otra parte, la dosificación puede depender, p. ej., del huésped, el modo de administración o la gravedad de la afección tratada y de otras condiciones conocidas por un experto en la técnica. Típicamente, la ciclosporina A o su derivado se administra en dosis simples o, preferiblemente, divididas, en particular, de dos a cuatro dosis al día, dando como resultado un total de, p. ej., 2-15 mg/kg/día o 50-1,000 mg, preferiblemente 50-200 mg al día. Los interferones pegilados típicamente se administran parenteralmente de una a tres veces por semana, preferiblemente una o dos veces por semana. La dosis semanal total varía, p. ej., de 0,5 mcg/kg/semana a 1 mcg/kg/semana en el caso de interferón alfa-2b pegilado, y es independiente del peso corporal del paciente, típicamente 180 mcg/semana en el caso del interferón alfa-2a. En combinación con ribavirina, una dosificación estándar de interferón alfa-2b es 1,5 mcg/kg/semana o 180 mcg/semana de interferón alfa-2a, respectivamente, y 600-1200 mg/día, en particular, 800-1.200 mg/día de ribavirina oral.

25 Preferiblemente, la ciclosporina A o un derivado de ciclosporina A y el interferón pegilado pueden administrarse a lo largo de un período de tiempo suficiente para disminuir detectablemente el RNA de HCV en el suero de un sujeto que necesite tal tratamiento. La duración habitual del tratamiento es al menos 4 semanas, preferiblemente 12 semanas o más, p. ej., de 20 semanas a 100 semanas, preferiblemente durante un período que varía de 24 semanas a 72 semanas, incluso más preferiblemente de 24 semanas a 48 semanas. El período de tiempo puede ser diferente para diferentes genotipos de HCV, p. ej., 24 semanas para pacientes infectados con el genotipo 2 o 3 de HCV, o 48 semanas para pacientes infectados con el genotipo 1 de HCV.

30 Una persona que sufre infección por HCV, en particular, infección crónica por HCV, pueden exhibir uno o más de los siguiente signos o síntomas:

- (a) ALT elevada;
- 35 (b) prueba positiva para anticuerpos anti-HCV;
- (c) presencia de HCV que se demostraba por una prueba positiva para RNA de HCV;
- (d) estigmas clínicos de enfermedad hepática crónica; o
- (e) daño hepatocelular.

40 Tales criterios no solo pueden usarse para diagnosticar HCV, sino que pueden usarse para evaluar la respuesta de un paciente al tratamiento con fármaco.

Se sabe que se producen alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) séricas elevadas en la HCV descontrolada, y una respuesta completa al tratamiento se define generalmente como la normalización de estas enzimas séricas, particularmente ALT. Véase Davis et ál., New Eng J Med, Vol. 321, pp. 1501-1506 (1989). ALT es una enzima cuya concentración en sangre se incrementa cuando se deteriora la función de las células hepáticas, p. ej., debido a infección por HCV. El interferón provoca la síntesis de la enzima 2',5'-oligoadenilato sintetasa (2'5'OAS), que a su vez da como resultado la degradación del mRNA viral. Véase Houglum, Clin Pharmacol, Vol. 2, pp. 20-28 (1983). Los incrementos en los niveles séricos de la 2'5'OAS coinciden con una disminución en los niveles de ALT.

50 Para seguir el curso de la replicación de HCV en sujetos en respuesta al tratamiento con fármaco, el RNA de HCV puede medirse en muestras de suero mediante, p. ej., un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa inclusivo que usa dos grupos de cebadores derivados de las regiones génicas no estructurales N53 y N54 del genoma de HCV. Véase Farci et ál., New Eng J Med, Vol. 325, pp. 98-104 (1991); y Ulrich et ál., J Clin Invest, Vol. 86, pp. 1609-

1614 (1990).

Puede usarse un examen histológico de muestras de biopsia hepática como un segundo criterio para la evaluación. Véase, p. ej., Knodell et ál., *Hepatology*, Vol. 1, pp. 431-435 (1981), cuyo Histological Activity Index (inflamación portal, necrosis segmentaria o en puente, lesión lobular y fibrosis) proporciona un método de puntuación para la actividad de la enfermedad.

5

Por otra parte, la presente invención describe que la ciclosporina A o el derivado de ciclosporina A puede administrarse en asociación con el conjugado de interferón con un polímero soluble en agua a un mamífero, en particular, un paciente humano, que exhibe uno o más de los signos o síntomas anteriores, en una cantidad y durante un período de tiempo suficientes para eliminar o al menos aliviar uno o más de los signos o síntomas mencionados anteriormente. El curso de la enfermedad y su respuesta a tratamientos con fármaco pueden seguirse mediante examen clínico y hallazgos de laboratorio. La eficacia de la terapia de la invención puede determinarse por la extensión hasta la que se alivian los signos y síntomas previamente descritos de HCV (crónica) y la extensión hasta la que se eliminan o se reducen sustancialmente los efectos secundarios normales del interferón, es decir, síntomas similares a gripe, tales como fiebre, cefalea, escalofríos, mialgia, fatiga, etc.; y síntomas relacionados con el sistema nervioso central, tales como depresión, parestesia, concentración deteriorada, etc.

10

15

La eficacia y la seguridad de la ciclosporina A administrada en combinación con interferón pegilado puede demostrarse, p. ej., al medir la carga viral (RNA de HCV), la ALT y AST séricas y parámetros de seguridad estándar, p. ej., otras pruebas de la función hepática, conteo de células sanguíneas y bioquímica, a H0, H8, H12, H24, D2, D5, D7, D14, D21, D28 (donde H es hora, D es día, 0 es el momento de la primera administración del tratamiento) en un diseño de dosis ascendente múltiple en serie secuencial.

20

Por ejemplo, se administra Neoral solo o/y concomitantemente con interferón pegilado en dosis de 3-5 mg/kg/día administradas en de dos hasta cuatro dosis.

Pacientes adecuados son pacientes que están infectados por HCV y presentan pruebas de función hepática anormales, especialmente ALT anormales. Preferiblemente, son pacientes "vírgenes", es decir, ninguno de ellos habrá recibido todavía ningún tipo de tratamiento antiviral contra HCV (interferón y/o ribavirina).

25

En otro aspecto, podría administrarse Neoral a pacientes que no habían respondido a un tratamiento que combinaba interferón o interferón pegilado con o sin ribavirina.

En otro aspecto más, la combinación de interferón pegilado y Neoral se compara con la combinación estándar de interferón pegilado y ribavirina. Los criterios de determinación serán una respuesta virológica sostenida 48 semanas después del final de un tratamiento de 24 semanas (genotipo 2-3 de HCV) o 48 semanas (genotipo 1 de HCV). El tratamiento se efectúa en pacientes "vírgenes" o refractarios.

30

En otro aspecto, el tratamiento se efectúa en pacientes que no responden a un tratamiento que combina interferón pegilado (o interferón) y ribavirina. El régimen de tratamiento compara el grado de respuesta virológica obtenido al añadir Neoral a la combinación de interferón pegilado y ribavirina.

35

Tales tratamientos también pueden implementarse en el postrasplante (las dosis de Neoral en el trasplante podrían llegar hasta 15 mg/kg/día).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un conjugado de interferón con un polímero soluble en agua, en combinación con ribavirina, y de ciclosporina A en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HCV, en el que el paciente no respondía a un tratamiento de la infección por HCV con un interferón o interferón pegilado, solo o en combinación con ribavirina.
2. Un uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el RNA de HCV medido en una muestra de suero del paciente tratado se disminuye detectablemente.
3. Un uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, para tratar HCV crónica.
- 10 4. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el conjugado de interferón con un polímero soluble en agua es un interferón pegilado o un interferón alfa pegilado.
5. Un uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el interferón pegilado se selecciona de interferón de consenso pegilado, interferón alfa-2a pegilado o interferón alfa-2b pegilado.
6. Un uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el interferón pegilado es interferón alfa-2a pegilado o interferón alfa-2b pegilado.
- 15 7. Un uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la ciclosporina A está en un preconcentrado para microemulsión.
8. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la ciclosporina A se administra en dosis divididas, de dos a cuatro dosis al día, dando como resultado una dosificación total de aproximadamente 2-15 mg/kg/día.
- 20 9. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el interferón pegilado se administra parenteralmente de una a tres veces por semana, o una o dos veces por semana.
10. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la duración del tratamiento varía de aproximadamente 20 semanas a aproximadamente 100 semanas.
- 25 11. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el paciente está infectado con HCV seleccionado del genotipo 1, 2 y 3 de HCV.
12. Un uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el HCV es del genotipo 1.
13. Un uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el HCV es del genotipo 2 o 3.
14. Un uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el paciente ha sufrido un trasplante de hígado antes del tratamiento de HCV.