



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 364**

51 Int. Cl.:  
**A61M 5/142** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05854593 .0**

96 Fecha de presentación : **16.12.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1835951**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.09.2007**

54 Título: **Inhibidor de VHC para su uso en un procedimiento de tratamiento de la hepatitis C.**

30 Prioridad: **20.12.2004 US 637477 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.06.2011**

73 Titular/es: **CODMAN & SHURTLEFF Inc.**  
**325 Paramount Ave**  
**Raynham, Massachusetts 02767-0350, US**  
**TIBOTEC PHARMACEUTICALS**

72 Inventor/es: **Zhao, Ruilin;**  
**Baert, Lieven, E., C. y**  
**Simmen, Kenneth, A.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

**ES 2 360 364 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

## REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 La presente solicitud es una solicitud no provisional que reivindica la prioridad de la solicitud provisional presentada previamente de Estados Unidos N° de Serie 60/637.477, presentada el 20 de diciembre de 2004, titulada Un Procedimiento y Sistema para Tratar la Hepatitis C.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

1. Campo de la Invención

10 La presente invención se refiere a al menos un inhibidor de VHC para su uso en un procedimiento de tratamiento de la Hepatitis C. Más particularmente, la presente invención se refiere a al menos un inhibidor de VHC para su uso en un procedimiento del tratamiento de la Hepatitis C con una bomba de infusión implantable para suministrar productos terapéuticos antivíricos directamente al hígado.

2. Discusión de la Técnica Relacionada

15 El virus de la Hepatitis C (VHC) es una de las causas más importantes de enfermedad crónica del hígado. La hepatitis C representa aproximadamente el 15% de la hepatitis vírica aguda, del 60 al 70% de la hepatitis crónica y hasta el 50% de cirrosis, insuficiencia hepática terminal y cáncer de hígado. Prácticamente 4 millones de Americanos tienen anticuerpos para VHC (anti-VHC), indicando una infección en curso o previa por el virus.

20 Después de la infección aguda inicial, una mayoría de individuos infectados desarrollan hepatitis crónica debido a que el VHC se replica preferentemente en los hepatocitos pero no es directamente citopático. En particular, la ausencia de una respuesta vigorosa de linfocitos T y la alta propensión del virus a mutar parecen promover una alta tasa de infección crónica. La hepatitis crónica puede progresar a fibrosis del hígado que conduce a cirrosis, insuficiencia hepática terminal y HCC (carcinoma hepatocelular), haciendo que sea la causa principal de trasplantes de hígado.

25 Existen 6 genotipos principales de VHC y más de 50 subtipos, que están distribuidos geográficamente de manera diferente. El VHC de tipo 1 es el genotipo predominante en Europa y en los Estados Unidos. La heterogeneidad genética extensa del VHC tiene implicaciones de diagnóstico y clínicas importantes, explicando tal vez las dificultades en el desarrollo de vacunas y la ausencia de respuesta a terapia.

30 La transmisión del VHC puede tener lugar mediante el contacto con sangre o productos sanguíneos contaminados, por ejemplo, después de la transfusión de sangre o uso de drogas intravenosas. La introducción de ensayos de diagnóstico usados en la exploración de sangre ha conducido a una tendencia a la baja en la incidencia de VHC post-transfusión. Sin embargo, dada la lenta progresión a la insuficiencia hepática terminal, las infecciones existentes continuarán representando una grave carga médica y económica durante décadas.

35 Las terapias actuales para VHC se basan en interferón-alfa (IFN- $\alpha$ ) (pegilado) en combinación con ribavirina. Esta terapia de combinación proporciona una respuesta virológica sostenida en más del 40% de los pacientes infectados por virus del genotipo 1 y aproximadamente el 80% de los infectados por los genotipos 2 y 3. Aparte de la eficacia limitada del VHC de tipo 1, esta terapia de combinación tiene efectos secundarios significativos y se tolera mal en muchos pacientes. Los efectos secundarios principales incluyen síntomas de tipo gripe, anormalidades hematológicas y síntomas neuropsiquiátricos. Por tanto, existe una necesidad de tratamientos más eficaces, cómodos y mejor tolerados.

40 Recientemente los inhibidores de proteasa de VHC peptidomiméticos han obtenido atención como candidatos clínicos, concretamente BILN-2061 desvelado en el documento WO 00/59929 y VX-950 desvelado en el documento WO 03/87092. También se han desvelado varios inhibidores de proteasa de VHC similares en la bibliografía académica y de patentes. Ya se ha hecho evidente que la administración sostenida de estos agentes selecciona mutantes de VHC en modelos de replicón de VHC *in vitro*, que son resistentes al respectivo fármaco, los denominados mutantes de escape de fármaco. Por consiguiente, pueden requerirse fármacos adicionales con patrones de resistencia diferentes para proporcionar a los pacientes resistentes al tratamiento opciones de tratamiento y la terapia de combinación con múltiples fármacos probablemente será la norma en el futuro, incluso para el tratamiento de primera línea.

55 La experiencia con fármacos para VIH e inhibidores de proteasa de VIH en particular ha enseñado que la farmacocinética subóptima y los regímenes de dosificación complejos con frecuencia dan como resultado faltas de adherencia inadvertidas. La concentración valle de 24 horas (concentración mínima en plasma) de los respectivos fármacos en un régimen de VIH frecuentemente cae por debajo del umbral de  $CI_{90}$  o  $DE_{90}$  gran parte del día, provocando de este modo la aparición de mutantes de escape

de fármaco. Lo mismo se aplica a la terapia del VHC. De forma ideal, las concentraciones en plasma del fármaco del agente antivírico no solamente deben mantenerse por encima de tales niveles valle y preferentemente deben ser más o menos estables sin mucha variación. Por lo tanto, la proporción de una terapia anti-VHC que cumpla estos requisitos es un objetivo altamente deseable a conseguir.

- 5            Existe una necesidad de nuevos tratamientos de VHC, que pueden superar una o más de las desventajas de la actual terapia de VHC, tales como efectos secundarios, eficacia limitada, aparición de resistencia y faltas de adherencia.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

- 10           De acuerdo con una realización ilustrativa actualmente preferida, la presente invención usa al menos un inhibidor de VHC en un procedimiento de tratamiento del VHC suministrando localmente la medicación directamente al hígado mediante una bomba de fármaco implantable que tiene un catéter de salida que suministra la medicación directamente a la localización deseada del hígado o a cualquier vaso corporal en el exterior del hígado, que drena fluido corporal al hígado.

- 15           Por tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere al menos a un inhibidor de VHC para su uso en un procedimiento de tratamiento de un paciente infectado por VHC, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de: cargar una goma de infusión de fármaco implantable con al menos un inhibidor de VHC, suministrar localmente una cantidad eficaz inhibidora de VHC de uno o más inhibidores de VHC directamente al hígado mediante una bomba de infusión de fármaco implantable que tiene un catéter de salida que suministra el uno o más inhibidores de VHC directamente a la localización deseada en el hígado o a cualquier vaso corporal en el exterior del hígado, que drena fluido corporal al hígado.
- 20

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 25           Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes después de la consideración de la siguiente descripción detallada de un aspecto específico de la misma, especialmente cuando se toma junto con los dibujos adjuntos en los que se utilizan números de referencia similares en las diversas figuras para indicar componentes similares y en los que:

la Figura 1 es una vista esquemática de una bomba de fármaco implantable que suministra medicación a través de un catéter al hígado.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 30           Con referencia ahora a la Figura 1 se ilustra un procedimiento y un sistema 10 para tratar la Hepatitis C. El procedimiento y el sistema incluyen el uso de una bomba implante 12 y un catéter de salida 14. Un extremo proximal 16 del catéter de salida 14 está conectado de forma fluida a un puerto de salida 18 de la bomba 12. Un extremo distal 20 del catéter de salida 14 está dimensionado para suministrar medicación desde la bomba 12 a un hígado 22 de un organismo vivo, preferentemente un ser humano.

- 35           Como se usa en el presente documento, el suministro directamente al hígado significa que la medicación se suministra en un punto del hígado o en cualquier vaso corporal en el exterior del hígado que drena fluido corporal al hígado. La medicación puede suministrarse, por ejemplo, al hígado o corriente arriba del lecho vascular del hígado o en cualquier otra localización de infusión como se desee por el médico. En una realización, la medicación se suministra a una vena del hígado, preferentemente la vena portal (vena porta).
- 40

- Se puede usar cualquier compuesto inhibidor de VHC en el procedimiento de tratamiento de la hepatitis C de acuerdo con la presente invención. Los agentes inhibidores de VHC comprenden, por ejemplo, interferón-alfa (IFN- $\alpha$ ), interferones fusionados con albúmina, interferón- $\alpha$  pegilado y/o ribavirina, así como productos terapéuticos basados en anticuerpos dirigidos contra epítopos de VHC, ARN interferente pequeño (ARNip) así como ARN horquillado corto (ARNhc) codificado en vector, ribozimas, ADNzimas, ARN antisentido, antagonistas de molécula pequeña o, por ejemplo, proteasa NS3, helicasa NS3 y polimerasa NS5B o cualquier otra proteína no estructural o estructural de VHC. Otros agentes terapéuticos que se pueden usar incluyen compuestos inmunomoduladores que se dirigen a los receptores de tipo TOLL humanos (por ejemplo, los receptores TLR-7 y TLR-9), que también conducen a una disminución en la carga vírica de VHC. Éstos se basan actualmente en ácidos nucleicos y varios de tales agentes han entrado en desarrollo clínico y típicamente se suministran mediante inyección (Actilon, Coley Pharmaceuticals; Isatoribina, Anadys Pharmaceuticals). Algunos otros compuestos inhibidores de VHC, tales como, por ejemplo, ARN interferente pequeño (ARNip) se han administrado solamente por vía intravenosa. Los presentes inventores han descubierto que algunos compuestos inhibidores de VHC incluyendo ARN interferente pequeño (ARNip) se pueden usar en el procedimiento de tratamiento de la hepatitis C de acuerdo con la presente invención. Los ARNip han mostrado recientemente ser eficaces en el aclaramiento del ARN vírico de VHC de células de mamífero que albergan genomas de VHC (Randall,
- 45
- 50
- 55

Grakoui y Rice Proceedings of the National Academy of Sciences, 100; 2003, págs. 235-24). Si tales ARNip proporcionarán un beneficio terapéutico a pacientes dependerá en gran medida de su suministro específico al órgano diana del hígado y las posibilidades de efectos secundarios en otros órganos. Los desafíos en el suministro de productos terapéuticos basados en ácido nucleico están bien documentados (véase McHutchison y Patel, Hepatology, 36, 2002, Supl. 1 S245-S252 y Lee y col., Hepatology 32, 2000, págs. 640-646) e incluyen la descomposición rápida de tales agentes mediante nucleasas presentes en el suero. La farmacocinética y distribución de la ribozima específica de VHC Heptazima RPI.13919 (RPI), diseñada para escindir la secuencia IRES de VHC, ha mostrado que se dirige al hígado, pero se piensa que el suministro a otros órganos contribuye a toxicidad extrahepática en primates. Aunque los ARNip todavía se tienen que usar en la clínica en pacientes con VHC, existen muchos informes de su uso exitoso en modelos celulares. El suministro de tales agentes de ácido nucleico directo al hígado mediante bombas de fármaco implantables al igual que de acuerdo con la presente invención puede ofrecer ventajas de la toxicidad extrahepática reducida y suministro mejorado a sitio de la acción antivírica.

De forma similar, ISIS-14803 es un oligonucleótido antisentido que entró en desarrollo clínico para el tratamiento de pacientes infectados por VHC, pero se ha detenido desde entonces debido a la eficacia limitada y efectos adversos. La presente invención puede permitir el uso de estos agentes en la terapia de VHC.

Son de interés los inhibidores de proteasa tales como BILN-2061 desvelado en el documento WO 00/59929 y VX-950 de Vertex desvelado en el documento WO 03/87092. Otros inhibidores de proteasas son GS 9132, también conocido como ACH-806. (Gilead/Achillion) y SCH-503034 (Schering). Otros agentes que se pueden usar son los desvelados en los documentos WO-98/17679, WO-00/056331 (Vertex); WO 98/22496 (Roche); WO 99/07734, (Boehringer Ingelheim); WO 2005/073216 WO2005073195 (Medivir) y agentes estructuralmente similares. Otros agentes que se pueden usar son el derivado de azúcar imino, UT231B (United Therapeutics) que parece bloquear la actividad de la proteína de VHC p7 y el inhibidor de polimerasa NS5B NM283 (Valopicitabina; Idenix/Novartis), un profármaco oral de 2'-C-metil-citidina. Otros agentes que se pueden usar son los inhibidores de polimerasa no nucleosídicos (NNI) tales como JTK-109 y JTK-003 (Japan Tobacco) y R803 (Rigel), VHC-371, VHC-086 y VHC-796 (ViroPharma/Wyeth). Otros agentes que se pueden usar son análogos de nucleósido con el potencial de complementar o sustituir ribavirina tales como viramidina (Valeant Pharmaceuticals), un profármaco menos tóxico de la ribavirina y levovirina, un isómero L de ribavirina, merimepodib (Vertex), un inhibidor de IMPDH.

También se pueden usar combinaciones de agentes inhibidores de VHC para los fines de terapia de combinación. La expresión "terapia de combinación" se refiere a la administración de más de un compuesto anti-VHC, que se puede administrar como una preparación combinada para la administración simultánea o para la administración por separado o secuencial. El patrón actual de cuidado de VHC comprende terapia de combinación con interferón- $\alpha$  pegilado y ribavirina. Otras combinaciones comprenden cualquiera de los nucleósidos que se han mencionado anteriormente con interferón pegilado.

Mediante el suministro de la medicación directamente al hígado, los efectos de la Hepatitis C se reducen más eficazmente. Adicionalmente, los efectos secundarios, en comparación con procedimientos de tratamiento convencionales, también están reducidos. Los procedimientos convencionales comprenden la administración sistémica de agentes inhibidores de VHC causando de este modo la propagación de estos agentes a diversas partes del cuerpo en las que su presencia no es necesaria y puede causar efectos secundarios. La presente invención permite una administración más dirigida de los agentes de VHC ya que los mismos se suministran directamente al hígado, que es el sitio en el que el virus de la Hepatitis C ejerce sus efectos negativos.

Además, este modo de administración tiende menos a problemas farmacocinéticos, que en particular en el caso de la administración oral pueden reducir la eficacia del principio activo. Una administración más dirigida como en el sistema y procedimiento de la presente invención permite que se administren dosis menores del principio activo para que el fármaco sea eficaz, reduciendo de este modo el riesgo de efectos secundarios indeseados. En los casos en los que el fármaco es menos eficaz o el diagnóstico de la enfermedad lo requiera la presente invención permite la administración de dosis aumentadas del fármaco con riesgo limitado de efectos secundarios.

Adicionalmente, la presente invención permite un mejor control de las concentraciones en plasma de fármaco del agente antivírico ya que estos niveles no solamente se pueden mantener en el área segura por encima de los niveles mínimos en plasma (niveles "valle") por debajo de los cuales el virus es capaz de mutar. La presente invención permite además el mantenimiento de los niveles en plasma estables sin mucha variación, evitando de este modo efectos secundarios indeseados.

Los inhibidores de VHC para su uso en el procedimiento de la invención se formulan preferentemente en formulaciones líquidas que son adecuadas para la administración parenteral. En estas formulaciones, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, mientras que pueden estar

5 incluidos otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. El vehículo puede comprender solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. El vehículo puede comprender además vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. Este tipo de formulación se desea debido a que en realizaciones preferidas, la bomba se recarga mediante inyección a través de la piel en una entrada apropiada en el depósito de fármaco de la bomba.

10 Se pueden usar diversos tipos de bombas de administración de fármaco con la presente invención. En una realización se usa la bomba implantable Archimedes<sup>TM</sup> y otro tipo es la bomba Codman 3000<sup>TM</sup>, que están disponibles ambas en el mercado en Codman & Shurtleff de Raynham, Mass. Otras bombas implantables, ya sean bombas de flujo constante o bombas de flujo variable programables que puedan estar disponibles en el futuro se pueden usar del mismo modo. Adicionalmente, también se pueden usar con la presente invención bombas implantables de tipo peristáltico.

15 Habiendo descrito la realización ilustrativa actualmente preferida al menos un inhibidor de VHC para su uso en un procedimiento de tratamiento de la Hepatitis C, se piensa que otras modificaciones, variaciones y cambios se sugerirán a los expertos en la materia en vista de las enseñanzas expuestas en el presente documento. La sustitución de elementos de una realización descrita a otra también se desea y considera completamente. También se tiene que entender que el dibujo no está dibujado necesariamente a escala, sino que es meramente conceptual en su naturaleza. Por lo tanto, se tiene que entender que todas de dichas modificaciones, variaciones y cambios se cree que pertenecen al alcance de la presente invención definida en las reivindicaciones adjuntas.

20

**REIVINDICACIONES**

1. Al menos un inhibidor de VHC para su uso en un procedimiento de tratamiento de la hepatitis C, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
  - cargar una bomba de infusión de fármaco implantable con el al menos un inhibidor de VHC;
- 5  
suministrar localmente una cantidad eficaz inhibidora de VHC del al menos un inhibidor de VHC directamente al hígado a través de una bomba de infusión de fármaco implantable que tiene un catéter de salida que suministra el al menos un inhibidor de VHC directamente a la localización deseada en el hígado o a cualquier vaso corporal en el exterior del hígado que drena fluido corporal al hígado.
- 10  
2. El inhibidor de VHC de la reivindicación 1, en el que el catéter suministra el al menos un inhibidor de VHC directamente a la vena portal.
3. El inhibidor de VHC de la reivindicación 1, en el que el al menos un inhibidor de VHC incluye un ARN interferente pequeño (ARNip).
- 15  
4. El inhibidor de VHC de la reivindicación 1, en el que la bomba de infusión es una bomba de depósito de fuelle.
5. El inhibidor de VHC de la reivindicación 1, en el que la bomba de infusión es una bomba peristáltica.

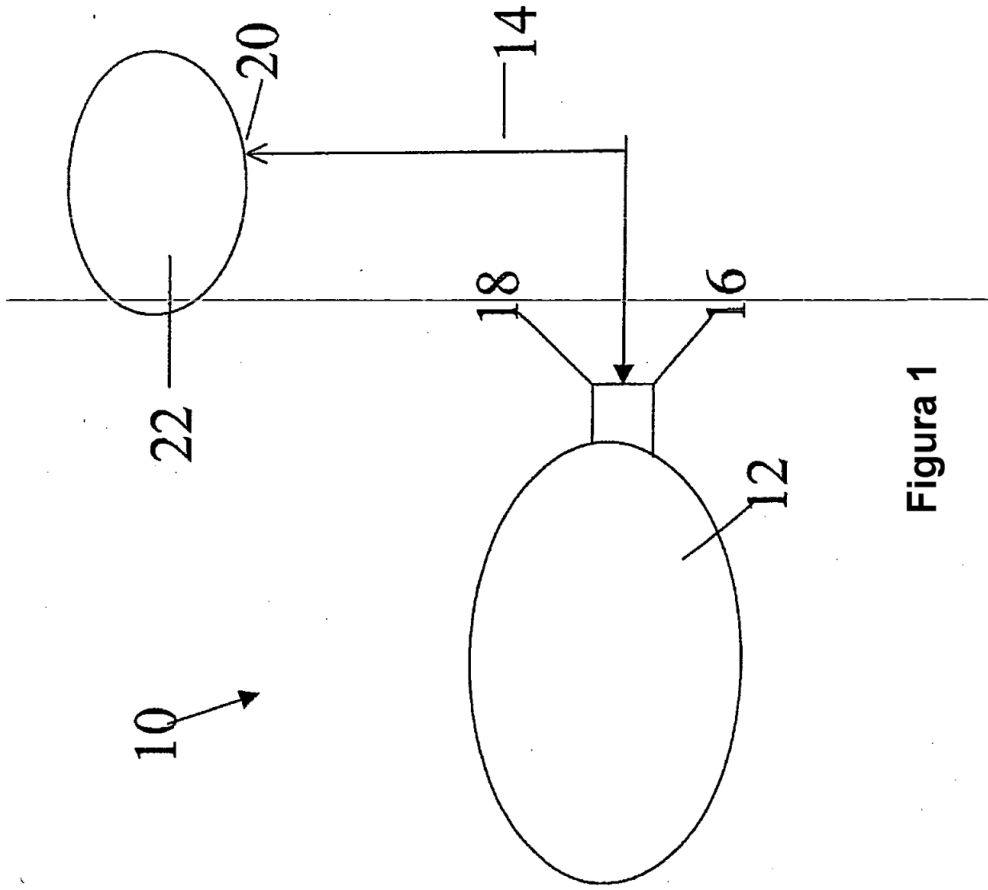


Figura 1