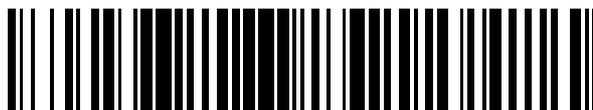


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 066**

51 Int. Cl.:
A61K 31/7076 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05762344 .9**
96 Fecha de presentación: **26.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1742644**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.01.2007**

54 Título: **Composición terapéutica que contiene al menos un derivado de la pirrobenzodiazepina y la fludarabina**

30 Prioridad:
27.04.2004 FR 0404424

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.03.2012

73 Titular/es:
**IPSEN PHARMA
65 QUAI GEORGES GORSE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR**

72 Inventor/es:
**DELAVALT, Patrick y
PEPPER, Chris**

74 Agente/Representante:
Ponti Sales, Adelaida

ES 2 377 066 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).

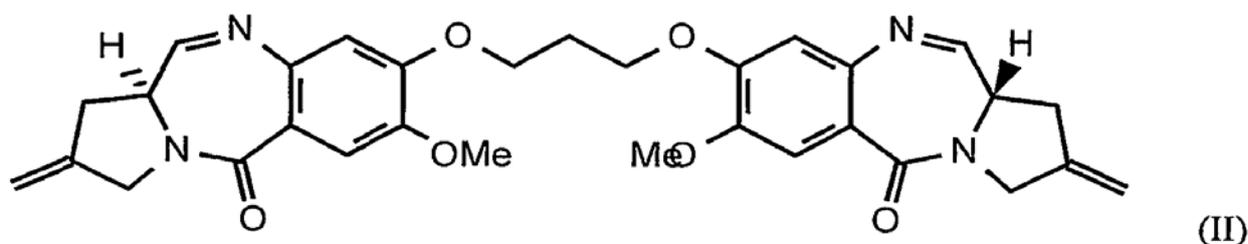
DESCRIPCIÓN

Composición terapéutica que contiene al menos un derivado de la pirrobenzodiacepina y la fludarabina.

[0001] La presente invención se refiere a la utilización de una composición terapéutica que comprende al menos un derivado de la pirrobenzodiacepina según la reivindicación 1 en combinación y en particular en combinación sinérgica con la fludarabina para el tratamiento del cáncer. Una tal composición es especialmente interesante para el tratamiento de determinadas enfermedades hematológicas. La invención también se refiere a un método de tratamiento del cáncer con el derivado de la pirrobenzodiacepina según la reivindicación 1 en combinación y en particular en combinación sinérgica con la fludarabina. Finalmente, la presente invención se refiere a un producto que comprende un derivado de la pirrobenzodiacepina según la reivindicación 1 y la fludarabina, en calidad de producto de combinación y en particular en calidad de combinación sinérgica para una utilización simultánea, separada o extendida en el tiempo, para el tratamiento del cáncer.

[0002] La quimioterapia y más especialmente la quimioterapia combinada basada en la asociación de agentes que tienen un mecanismo de acción diferente es un principio terapéutico establecido actualmente para luchar contra el cáncer. Así la combinación de diferentes agentes anti-tumorales puede ser una manera de aumentar la eficacia antitumoral cuando resulta de ello un efecto sinérgico y/o cuando se observa una baja toxicidad.

[0003] En la presente solicitud, la expresión "derivado de la pirrobenzodiacepina" comprende el producto de fórmula (II)



y/o un mono- y/o bis-carbinol formado por adición de agua o de alcohol, y/o una sal de adición con un ácido y/o una forma solvatada y/o una forma hidratada, y/o una sal de adición con un ácido y/o una forma solvatada y/o una forma hidratada de un tal compuesto, en forma amorfa o cristalina, en forma racémica o bajo una forma ópticamente activa, y/o cualquier compuesto que puede generar en condiciones fisiológicas uno de los compuestos tales como los definidos de más arriba, y/o cualquier mezcla de algunos compuestos o de todos los compuestos listados de más arriba.

[0004] En lo que sigue, el derivado de la pirrobenzodiacepina tal como definido más arriba, será llamado "derivado PBD". Un tal derivado PBD puede ser preparado según el método descrito en WO 00/12508 o bien en Gregson S J y al, Chem. Common., 1999, páginas 797-798. Sus propiedades han sido el objeto de publicaciones científicas (Gary P. Wilkinson, Proceedings of the American Association for Cancer Research, vol. 44, 2nd edición, July 2003 ; pp. 320 ; Michael C. Alley, Proceedings of the American Association for Cancer Research, vol. 43, March 2002, pp. 63 ; John A. Hartley, Proceedings of the American Association for Cancer Research, vol. 43, March 2002, pp. 489 ; Peter H. Clingen, Proceedings of the American Association for Cancer Research, vol. 44, 2nd edición, July 2003 ; pp. 524 ; Gary P. Wilkinson, British Journal of Cancer (2003) 88 (Suppl I), S25-54 ; A. Kamal, curr. Med. Chem. - Anti-cancer agentes, 2002, 2, 215-254).

[0005] La fludarabina (comercialmente disponible en Francia por el nombre comercial Fludara®) es un producto cuyas principales indicaciones terapéuticas son los cánceres linfoides crónicos tales como la leucemia linfocítica crónica y linfomas malignos (MJ Keating, Hematol Cell Ther (1996) 38:S83-S91 ; Goodman and Gilman, Pharmacological basis of therapeutics, Pergamon Press, US, pp. 1415).

[0006] La presente invención tiene por lo tanto por objeto la utilización de una composición terapéutica que comprende al menos el derivado PBD de fórmula (II) en combinación con la fludarabina, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

[0007] La presente invención tiene más especialmente por objeto la utilización tal como se ha definido más arriba, para el tratamiento de enfermedades hematológicas, preferentemente para el tratamiento de leucemias y muy preferentemente para la leucemia linfocítica crónica. La invención también tiene por objeto un método de tratamiento del cáncer, comprendiendo dicho método la administración a un paciente de una dosis terapéuticamente o clínicamente eficaz de una composición terapéutica que comprende al menos un primer compuesto que es el derivado PBD de fórmula (II) y un segundo compuesto que es la fludarabina. Preferentemente, una tal composición es administrada para el tratamiento de enfermedades hematológicas, de manera preferente para el tratamiento de leucemias y de manera muy preferente para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica.

- 5 **[0008]** Finalmente, la presente invención tiene por objeto un producto que comprende el derivado PBD de fórmula (II) y la fludarabina, en calidad de producto de combinación para una utilización simultánea, separada o extendida en el tiempo, para el tratamiento del cáncer. Más especialmente, un producto según la presente invención está adaptado para tratar leas enfermedades hematológicas, de manera preferente para tratar las leucemias y de manera muy preferente la leucemia linfoide crónica.
- 10 **[0009]** Una composición terapéutica según la presente invención consiste en la combinación y en particular una combinación sinérgica del derivado PBD de fórmula (II) y de la fludarabina en la cual el derivado PBD de fórmula (II) y la fludarabina pueden estar presentes bajo una forma no separada y por lo tanto pueden ser administrados simultáneamente, o en forma separada y así ser administrados de manera simultánea o separada o extendida en el tiempo. Cuando son administrados separadamente, el derivado PBD de fórmula (II) puede ser administrado en primer o en segundo lugar, y respectivamente la fludarabina en segundo o en primer lugar.
- 15 **[0010]** Una composición según la invención puede contener agentes terapéuticas diferentes del derivado PBD de fórmula (II) y la fludarabina. Así, una composición según la presente invención contiene el derivado PBD de fórmula (II), la fludarabina y opcionalmente al menos otro agente terapéutica. Preferentemente, una composición según la presente invención contiene el derivado PBD de fórmula (II) de fórmula (II), la fludarabina y otro agente terapéutica escogidos de entre los anticuerpos monoclonales. Como ejemplo de anticuerpos monoclonales, se pueden citar el rituximab (Rituxane®) o el alemtuzumab (Campath®).
- 20 **[0011]** Unas composiciones terapéuticas tales como las definidas más arriba comprenden unas cantidades terapéuticamente eficaces del derivado PBD de fórmula (II) de fórmula (II) y de la fludarabina, y unos soportes farmacéuticamente aceptables para formar conjuntamente o de manera separada una (o unas) composición(es) líquida(s) tales como soluciones o suspensiones, o una (o unas) composición(es) sólida(s) tales que comprimidos, polvos.
- 25 **[0012]** Independientemente de la administración prevista, es decir de manera simultánea, separada o extendida en el tiempo, los dos compuestos: el derivado PBD de fórmula (II) y la fludarabina, pueden ser administrados por unas vías de administración idénticas o diferentes. Pueden ser administrados por unas vías de administración idénticas o diferentes cuando están presentes en la forma separada, y por vía de administración idénticos cuando se presentan en la forma no separada. Preferentemente, el derivado PBD de fórmula (II) es administrado por vía intravenosa. La fludarabina es administrada por las vías tradicionalmente recomendadas. Los otros agentes adicionales pueden ser administrados por vías de administración recomendadas en el tratamiento de los cánceres.
- 30 **[0013]** Preferentemente, el derivado PBD de fórmula (II) puede ser utilizado a una concentración comprendida entre 1.10^{-11} M y 1.10^{-7} M. Preferentemente también, la fludarabina puede ser utilizada a una concentración comprendida entre 1.10^{-7} M y 1.10^{-5} M.
- [0014]** Preferentemente, el ratio molar (derivado PBD de fórmula (II) fludarabina) es inferior a 1/250 y más preferentemente en los entornos de 1/100 y en particular de 1/100.
- 35 **[0015]** El derivado PBD de fórmula (II) puede ser administrado por vía intravenosa durante las tres semanas a una dosis comprendida entre 1 y 150 Mg/m², y μ preferentemente entre 10 y 100 Mg/m².
- [0016]** La actividad de una composición según la presente invención puede ser determinada según los dos protocolos siguientes: in vitro en las células B-CLL humanas, in vivo en modelos de leucemia, y por evaluación de lesiones del DNA.
- 40 **[0017]** A menos que sean definidas de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente solicitud tienen el significado comúnmente comprendido por un especialista del ámbito al cual pertenece la invención.

PARTE EXPERIMENTAL:

[0018] Los rangos de dosis utilizadas en este estudio son los siguientes:

45 fludarabina: 1.10^{-7} M - 1.10^{-5} M

derivado PBD de fórmula (II): 1.10^{-11} M - 1.10^{-7} M

50 **[0019]** Con la finalidad de establecer el intervalo de dosis apropiada para cada agente terapéutico, se establecen las curvas dosis-respuesta y los valores de DL50 se calculan utilizando un método de análisis de regresión no-lineal (sigmoide).

[0020] En los experimentos, las células de leucemia linfoide crónica B son tratadas con diferentes diluciones para cada uno de los productos tomados individualmente o combinados pero entonces con un ratio molar fijo.

[0021] El análisis de los efectos de la combinación de los 2 compuestos se hace utilizando el método de Chou y Talalay (Chou TC, Talalay P., Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv.Enzyme Regul. 1984 ; 22: 27-55). Este método utiliza las curvas dosis-respuesta para cada uno de los compuestos y para un ratio fijo de los 2 compuestos haciendo variar su concentración. Luego se calcula el índice de combinación (IC). Un valor de IC inferior a 1 indica una sinergia, y un valor de 1 o superior a 1 sugiere un efecto aditivo o un antagonismo respectivamente.

[0022] De este modo, se definen tres ratios molares (derivado PBD/ fludarabina): 1/100, 1/250 y 1/500. El valor del índice de combinación obtenido para cada uno de estos ratios es el siguiente:

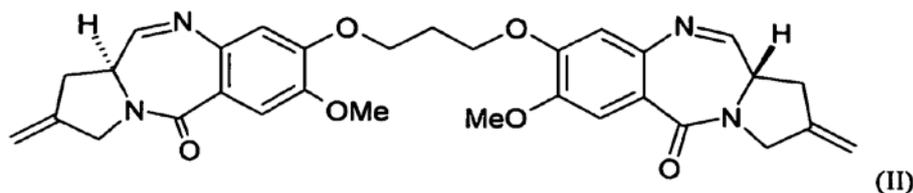
	Ratio molar		
	1/100	1/250	1/500
IC	0,41	0,93	1,42

[0023] Las curvas del efecto dosis-respuesta para los compuestos tomados individualmente (derivado PBD y fludarabina) o en combinación, con un ratio molar fijo de 1/100, 1/250 y 1/500, están representadas en las figuras 1-3 respectivamente (fa = fracción afectada (apoptosis) ; fu = fracción no afectada (viable), log D = log de la concentración del producto).

[0024] Se puede así notar que el ratio molar (derivado PBD de fórmula (II): fludarabina) (1/100) arroja un valor del índice de combinación de 0,41 lo cual muestra que con un tal ratio, la combinación presenta un efecto sinérgico por oposición al ratio de 1/500 que sugiere más bien un efecto antagonista.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de una composición terapéutica de un derivado PBD de fórmula (II)



y/o un mono- y/o bis-carbinol formado por adición de agua o de alcohol,

5 y/o una sal de adición con un ácido y/o una forma solvatada y/o una forma hidratada,

y/o una sal de adición con un ácido y/o una forma solvatada y/o una forma hidratada de un tal compuesto, en forma amorfa o cristalina, en forma racémica o bajo una forma ópticamente activa,

y/o cualquier mezcla de algunos compuestos o de todos los compuestos listados más arriba,

en combinación con la fludarabina, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

10 2. Utilización según la reivindicación 1, para el tratamiento de enfermedades hematológicas.

3. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para el tratamiento de leucemias.

4. Utilización según la reivindicación 3, para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica.

5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** el derivado PBD está destinado a ser utilizado a una concentración comprendida entre $1.10^{-11}M$ y $1.10^{-7}M$.

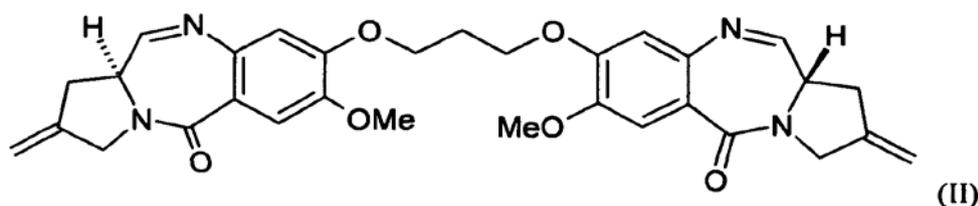
15 6. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** la fludarabina es utilizada a una concentración comprendida entre $1.10^{-7}M$ y $1.10^{-5}M$.

7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** el ratio molar (derivado PBD/ fludarabina) es inferior a 1/250.

20 8. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** el ratio molar (derivado PBD/ fludarabina) es de aproximadamente 1/100.

9. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** el ratio molar (derivado PBD/ fludarabina) es de 1/100.

10. Producto que comprende el derivado PBD de fórmula (II)



25 y/o un mono- y/o bis-carbinol formado por adición de agua o de alcohol, y/o una sal de adición con un ácido y/o una forma solvatada y/o una forma hidratada, y/o una sal de adición con un ácido y/o una forma solvatada y/o una forma hidratada de un tal compuesto, en forma amorfa o cristalina, en forma racémica o bajo una forma ópticamente activa, y/o cualquier mezcla de algunos compuestos o de todos los compuestos listados de más arriba, y la fludarabina, en calidad de producto de combinación para una utilización simultánea, separada o extendida en el tiempo, para
30 utilización en el tratamiento del cáncer.

11. Producto según la reivindicación 10, en calidad de producto de combinación para una utilización simultánea.

12. Producto según la reivindicación 10, en calidad de producto de combinación para una utilización separada.

35 13. Producto según la reivindicación 10, en calidad de producto de combinación para una utilización extendida en el tiempo.

14. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, para el tratamiento de enfermedades hematológicas.
15. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, para utilización en el tratamiento de leucemias.
16. Producto según la reivindicación 15, para utilización en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica.
17. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, **caracterizado por el hecho de que** el derivado PBD está destinado a ser utilizado a una concentración comprendida entre $1 \cdot 10^{-11} \text{M}$ y $1 \cdot 10^{-7} \text{M}$.
18. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, **caracterizado por el hecho de que** la fludarabina está destinado a ser utilizado a una concentración comprendida entre $1 \cdot 10^{-7} \text{M}$ y $1 \cdot 10^{-5} \text{M}$.
19. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 18, **caracterizado por el hecho de que** el ratio molar (derivado PBD/ fludarabina) es de 1/250.
- 10 20. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 18, **caracterizado por el hecho de que** el ratio molar (derivado PBD/ fludarabina) es de aproximadamente 1/100.
21. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 18, **caracterizado por el hecho de que** el ratio molar (derivado PBD/ fludarabina) es de 1/100.

