

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 237**

51 Int. Cl.:
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07726297 .0**
96 Fecha de presentación: **02.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1986632**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.11.2008**

54 Título: **Combinaciones que comprenden un inhibidor de cdk y un anticuerpo anti-factor de crecimiento o un agente antimitótico**

30 Prioridad:
10.02.2006 EP 06101523

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.11.2012

73 Titular/es:
NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
VIALE PASTEUR, 10
20014 NERVIANO (MI), IT

72 Inventor/es:
MERCURIO, CIRO;
PESENTI, ENRICO;
PORRO, MARIA GRAZIA y
PEVARELLO, PAOLO

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 390 237 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).

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

- bevacizumab y/o

- un taxano.

5 Otro aspecto proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con el invento, mezclada con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Un aspecto más se refiere al uso de una combinación de acuerdo con el invento en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno proliferativo. Aún otro aspecto se refiere a un producto farmacéutico que comprende un compuesto A como el anteriormente definido y bevacizumab y/o un taxano, como una preparación combinada para uso simultáneo, secuencial o separado en terapia. Otro aspecto se refiere a una combinación de
15 administrar simultánea, secuencial o separadamente un compuesto A como el anteriormente definido y bevacizumab y/o un taxano a un sujeto.

20 En la presente descripción, a menos que se especifique otra cosa, el compuesto A es la metilamida del ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico. Se puede preparar del modo descrito en el Documento PCT/WO 2004104007 A (PHARMACIA ITALIA SPA), 02.12.2004, y está provisto de actividad inhibitoria de proteína cinasas y, por lo tanto, es útil en terapia como agente antitumoral. En particular, la preparación preferida del compuesto A es la descrita en el ejemplo 58 de la Solicitud de Patente Internacional anteriormente mencionada.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto A incluyen las sales, por adición de ácido, con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como, por ejemplo, los ácidos nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico, salicílico y similares.

30 Los taxanos son una de las clases más potentes de compuestos de entre todos los fármacos quimioterapéuticos, que presentan una gran variedad de actividades. Los taxanos representativos principales son el paclitaxel y el docetaxel (véase, por ejemplo, la revisión: "Cancer, Principles and Practice of Oncology", editado por Lippincott-Raven (1997), 467-483. Pruebas clínicas aleatorias en que se evaluaban el docetaxel y el paclitaxel en el escenario de tratamientos de primera línea para cánceres metastásicos mamarios, pulmonares, ováricos y digestivos, así como en el escenario de adyuvantes para el cáncer de mama, han confirmado que los taxanos son agentes que contribuyen destacadamente al arsenal de los tratamientos del cáncer; véase, por ejemplo, la revisión: "Docetaxel for treatment of solid tumours: a systematic review of clinical data", Lancet Oncology (2005).

35 Los taxanos presentan un peculiar mecanismo de acción: a saber, la hiperestabilización de microtúbulos. En detalle, los taxanos se dirigen a la subunidad β del heterodímero de tubulinas, el componente esencial de los microtúbulos celulares. Este mecanismo de acción se asocia con detención del ciclo celular y apoptosis. Las acciones y las actividades anticancerosas del paclitaxel y el docetaxel son similares pero, al mismo tiempo, existen diferencias esenciales, y la falta de resistencia cruzada entre taxanos es clínicamente evidente. El docetaxel presenta mayor afinidad por la tubulina β , dirigiéndose a la organización del centrosoma y actuando sobre las células en tres fases del ciclo celular (S/G₂/M), mientras que el paclitaxel causa daño celular al afectar al huso mitótico en las fases G₂ y M del ciclo celular.

Por lo tanto, de acuerdo con el presente invento, el taxano es preferiblemente docetaxel o paclitaxel.

40 En el presente invento, el compuesto A, como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

- bevacizumab y/o

- un taxano, están en cantidades eficaces para producir un efecto antineoplásico sinérgico.

45 El presente invento también proporciona un método para reducir los efectos secundarios causados por una terapia antineoplásica con un agente antineoplásico en mamíferos, incluyendo seres humanos, que necesitan dicha terapia, método que comprende administrar a dicho mamífero una preparación de combinación que comprende el compuesto A, como se definió anteriormente, y un taxano y/o bevacizumab, como se definieron anteriormente, en cantidades eficaces para producir un efecto antineoplásico sinérgico.

50 Mediante la expresión "un efecto antineoplásico sinérgico", como aquí se utiliza, se quiere significar la inhibición del crecimiento del tumor, preferiblemente la regresión completa del tumor, al administrar a mamíferos, incluyendo seres humanos, una cantidad eficaz de la combinación de un compuesto A como el anteriormente definido y un compuesto antimitótico y/o un anticuerpo que inhibe factores de crecimiento o sus receptores.

Mediante el término "administrado" o "administrar", como aquí se utiliza, se quiere significar administración parenteral y/o oral. Por "parenteral" se quiere significar administración intravenosa, subcutánea e intramuscular. En

5 el método del invento objetivo, el compuesto A como el anteriormente definido puede ser simultáneamente administrado con el taxano y/o bevacizumab, o los compuestos pueden ser secuencialmente administrados en cualquier orden. Se apreciará que el método y el orden de administración concretos preferidos variarán de acuerdo con, *inter alia*, la formulación particular del compuesto A que se utiliza, la formulación particular del compuesto de taxano, tal como uno de la clase de compuestos análogos a taxanos, y de bevacizumab, el modelo de tumor particular que se trata y el huésped particular que se trata.

10 En el método del invento objetivo, para la administración del compuesto A, el curso de la terapia generalmente empleada está en el intervalo de 5 mg/m² a 1,5 g/m² de área superficial corporal. Más preferiblemente, la terapia en curso empleada es de aproximadamente 50 mg/m² a aproximadamente 500 mg/m² de área superficial corporal.

15 El compuesto A puede ser administrado en una diversidad de formas de dosificación, tal como, por ejemplo, oralmente, en forma de tabletas, cápsulas, tabletas revestidas con azúcar o con película, disoluciones líquidas o suspensiones; rectalmente en forma de supositorios; parenteralmente, por ejemplo, intramuscularmente, o a través de una inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

20 En el método del invento objetivo, para la administración del taxano, preferiblemente docetaxel, el curso de la terapia generalmente empleada es de aproximadamente 50 mg/m² a 100 mg/m² cada tres semanas o de 30 mg/m² a la semana.

Para la administración de bevacizumab, el curso de la terapia generalmente empleada puede ser de 0,1 mg/kg a 100 mg/kg. Más preferiblemente, el curso de la terapia empleada es de 1 mg/kg a 20 mg/kg.

25 En particular, la terapia antineoplásica del presente invento es adecuada para tratar toda forma de cáncer, incluyendo, pero sin limitarse a:

30 carcinomas tales como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo el cáncer pulmonar de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cérvix, tiroides, próstata y piel, incluyendo el carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos del linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos del linaje mielóide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores de los sistemas nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

35 Como se afirmó anteriormente, el efecto del compuesto A y un taxano y/o bevacizumab resulta significativamente aumentado sin un aumento paralelo de toxicidad. En otras palabras, la terapia combinada del presente invento potencia los efectos antitumorales del compuesto A y/o de un taxano y/o del bevacizumab y, de este modo, proporciona el tratamiento más eficaz y menos tóxico para tumores. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con el invento son útiles en terapia anti cancerosa.

El presente invento proporciona además un kit comercial que comprende, en un medio recipiente adecuado, un compuesto A como el anteriormente definido y un taxano.

40 También se proporciona un kit comercial que comprende, en un medio recipiente adecuado, un compuesto A como el anteriormente definido y bevacizumab. En un kit de acuerdo con el invento, un compuesto A como el anteriormente definido y bevacizumab y/o un taxano están presentes en un único medio recipiente o en medios recipientes distintos.

Otra realización del presente invento es un kit comercial que comprende una composición o producto farmacéutico como el anteriormente descrito.

45 Los kits de acuerdo con el invento están destinados a un uso simultáneo, separado o secuencial en terapia antitumoral.

Los kits de acuerdo con el invento están destinados a uso en terapia anticancerosa.

50 Debido al papel esencial de las cdks en la regulación de la proliferación celular, las combinaciones del presente invento son también útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos celulares proliferativos tales como, por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis posquirúrgicas.

Las combinaciones de este invento, como moduladoras de la apoptosis, pueden ser también útiles en el tratamiento del cáncer, infecciones víricas, prevención del desarrollo del sida en individuos infectados por el VIH, enfermedades autoinmunes y trastornos neurodegenerativos.

Las actividades de la combinación del presente invento se muestran, por ejemplo, mediante las siguientes pruebas *in vivo*, que están destinadas a ilustrar pero no limitar el presente invento.

Eficacia antitumoral *in vivo* usando el anticuerpo monoclonal

5 Se mantuvieron machos de ratón Balb, Nu/Nu, de Harlan (Italia) en jaulas con cubierta de papel de filtro, alimento y lecho esterilizados y agua acidificada. Se inyectaron subcutáneamente $2,5 \times 10^6$ células DU145 de carcinoma de próstata (del American Type Culture Collection) a ratones atímicos. Se seleccionó este modelo de tumor porque se había demostrado previamente que el bevacizumab inhibe la angiogénesis y el crecimiento del modelo *in vivo* (para referencia, véase The Prostate 36: 1-10, 1998). El tratamiento comenzó 6 días después de la inyección de células tumorales, cuando los tumores fueron palpables. El bevacizumab se preparó inmediatamente antes del tratamiento, mientras que el COMPUESTO A se preparó cada 3 días basándose en la conocida estabilidad del compuesto.

10 El COMPUESTO A se administró por vía oral en un volumen de 10 ml/kg, con una dosis de 40 mg/kg dos veces al día [BID (*bis in die*)], durante 12 días (días 6 a 17). El bevacizumab se administró intraperitonealmente en un volumen de 10 ml/kg, con una dosis de 20 mg/kg, los días 6, 10, 14 y 18 a partir de los días de inyección de células tumorales. Cuando se combinaron, el COMPUESTO A se administró en el intervalo entre los tratamientos con bevacizumab, los días 7, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 20 y 21. Cada 3 días se midieron el crecimiento tumoral y el peso corporal. El crecimiento tumoral se evaluó con un calibre. Se registraron los dos diámetros y se calculó el peso del tumor de acuerdo con la fórmula siguiente: longitud (mm) x anchura²/2. El efecto del tratamiento antitumoral fue evaluado como el retraso en el inicio de un crecimiento exponencial del tumor (para referencias, véase Anticancer Drugs 7: 437-60, 1996). Este retraso (valor T-C) fue definido como la diferencia de los tiempos (en días) necesarios para que los tumores del grupo de tratamiento (T) y del grupo testigo [C (control)] alcanzaran un tamaño predeterminado (1 g). La toxicidad fue evaluada basándose en la reducción del peso corporal. Los resultados se presentan en la tabla siguiente. La combinación del COMPUESTO A con bevacizumab produjo un evidente efecto sinérgico: el T-C observado cuando se combinó el COMPUESTO A con bevacizumab fue superior al esperado por la simple adición de los T-C obtenidos mediante los tratamientos individuales. No se observó toxicidad en ninguno de los grupos de tratamiento.

Tabla 1

Tratamiento	Tiempo para alcanzar 1 g (días)	T-C (días)	Toxicidad
COMPUESTO A, 40 mg/kg*	32,38 + 2,7	16,88	0/8
Bevacizumab, 20 mg/kg**	27,93 + 3,44	12,43	0/8
Bevacizumab, 20 mg/kg, + COMPUESTO A, 40 mg/kg***	46,75 + 5,4	31,25	0/8

*Tratamientos realizados oralmente dos veces los días 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 17

**Tratamientos realizados intraperitonealmente los días 6, 10, 14 y 18

30 ***Tratamientos con bevacizumab los días 6, 10, 14 y 18; tratamientos con COMPUESTO A los días 7, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 20 y 21

Eficacia antitumoral *in vivo* usando docetaxel

35 Se mantuvieron machos de ratón Balb, Nu/Nu, de Harlan (Italia) en jaulas con cubierta de papel de filtro, alimento y lecho esterilizados y agua acidificada. Se inyectaron subcutáneamente $2,5 \times 10^6$ células DU145 de carcinoma de próstata (del American Type Culture Collection) a ratones atímicos. Se seleccionó este modelo de tumor porque se había demostrado previamente que el docetaxel inhibe el crecimiento del modelo *in vivo* (para referencia, véase Cancer Res., 15 de octubre de 2004, (64): 7426-31) y basándose también en el uso de este fármaco en el cáncer de próstata (para referencias, véase "Approval summary: docetaxel in combination with prednisone for the treatment of androgen-independent hormone-refractory prostate cancer", Clin. Cancer Res., 15 de diciembre de 2004, 10 (24): 8147-51).

40 El tratamiento comenzó 10 días después de la inyección de células tumorales, cuando los tumores fueron palpables. El docetaxel se preparó inmediatamente antes del tratamiento, mientras que el COMPUESTO A se preparó cada 3 días basándose en la conocida estabilidad del compuesto.

45 El COMPUESTO A se administró por vía oral en un volumen de 10 ml/kg, con unas dosis de 40 mg/kg dos veces al día (BID), durante 9 días (días 10 a 18). El docetaxel se administró por vía intravenosa en un volumen de 10 ml/kg, con una dosis de 10 mg/kg, los días 10, 14 y 18 a partir de los días de inyección de células. Cuando se combinaron, el COMPUESTO A se administró en el intervalo entre los tratamientos con docetaxel, los días 11, 12, 13, 15, 16, 17,

19, 20 y 21. Cada 3 días se midieron el crecimiento tumoral y el peso corporal. El crecimiento tumoral se evaluó con un calibre. Se registraron los dos diámetros y se calculó el peso del tumor de acuerdo con la fórmula siguiente: longitud (mm) x anchura²/2. El efecto del tratamiento antitumoral fue evaluado como el retraso en el inicio de un crecimiento exponencial del tumor (para referencias, véase Anticancer Drugs 7: 437-60, 1996). Este retraso (valor T-C) fue definido como la diferencia de los tiempos (en días) necesarios para que los tumores del grupo de tratamiento (T) y del grupo testigo (C) alcanzaran un tamaño predeterminado (1 g). La toxicidad fue evaluada basándose en la reducción del peso corporal. Los resultados se presentan en la tabla siguiente. La combinación del COMPUESTO A con docetaxel produjo un evidente efecto sinérgico: el T-C observado cuando se combinó el COMPUESTO A con docetaxel fue superior (20,37 días) al esperado por la simple adición de los T-C (15,27) obtenidos mediante los tratamientos individuales. No se observó toxicidad en ninguno de los grupos de tratamiento.

Tabla 2

Tratamiento	Tiempo para alcanzar 1 g (días)	T-C (días)	Toxicidad
COMPUESTO A, 40 mg/kg*	27,4 + 2,7	10,21	0/8
Docetaxel, 10 mg/kg**	20,9 + 1,2	5,05	0/8
Docetaxel, 10 mg/kg, + COMPUESTO A, 40 mg/kg***	37,5 + 2,98	20,37	0/8

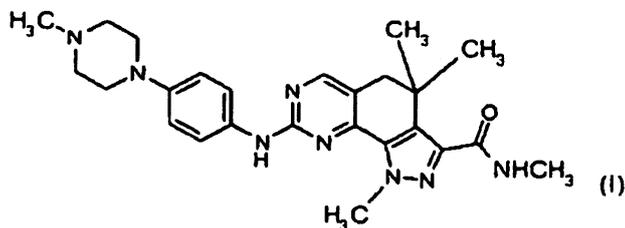
*Tratamientos realizados oralmente dos veces los días 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18

**Tratamientos realizados por vía intravenosa los días 10, 14 y 17

15 ***Tratamientos con docetaxel los días 10, 14 y 18; tratamientos con Compuesto A los días 11, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 20 y 21

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende un compuesto A de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

- 5
- bevacizumab, y/o
 - un taxano.
2. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en que el taxano es paclitaxel o docetaxel.
3. Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que el compuesto A es la metilamida del ácido 8-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1,4,4-trimetil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-h]quinazolina-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10
4. Una composición farmacéutica que comprende una combinación como la definida en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, mezclada con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
5. Un producto farmacéutico que comprende un compuesto A como el definido en la Reivindicación 1 y bevacizumab y/o un taxano, como una preparación combinada para uso simultáneo, secuencial o separado en
- 15
6. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo.
7. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 6, en que el tratamiento comprende administrar simultánea, secuencial o separadamente un compuesto A como el definido en la Reivindicación 1 y bevacizumab y/o un taxano a un sujeto.
- 20
8. Un kit comercial que comprende, en un medio recipiente adecuado, un compuesto A como el definido en la Reivindicación 1, y un taxano.
9. Un kit comercial que comprende, en un medio recipiente adecuado, un compuesto A como el definido en la Reivindicación 1, y bevacizumab.
- 25
10. Un kit comercial que comprende una composición o producto farmacéutico como el definido en la Reivindicación 4 ó 5.
11. Kits de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia antitumoral.