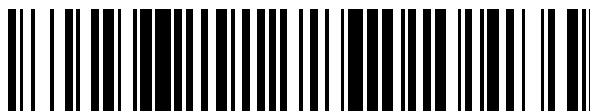


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 069**

51 Int. Cl.:

A61K 31/166 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2008 E 08837957 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2211849**

54 Título: **Dexanabinol con inhibidores del BRAF o la MEK para el tratamiento del melanoma**

30 Prioridad:

10.10.2007 GB 0719771

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.11.2013

73 Titular/es:

**E-THERAPEUTICS PLC (100.0%)
17 Blenheim Office Park, Long Hanborough
Oxfordshire OX29 8LN, GB**

72 Inventor/es:

**YOUNG, MALCOLM, PHILIP;
THOMAS, CATHERINE, MARY;
IDOWU, OLUSOLA, CLEMENT y
CHARLTON, JULIE ANNE**

74 Agente/Representante:

TRULLOLS DURÁN, María Del Carmen

ES 2 430 069 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

Dexanabinol con inhibidores del BRAF o la MEK para el tratamiento del melanoma.

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una combinación de medicamentos y su utilización para el tratamiento del melanoma.

10

ANTECEDENTES

La incidencia de casos de melanoma se ha duplicado cada año desde 1940. El melanoma constituye actualmente el sexto tipo de cáncer más común en hombres, y el séptimo tipo de cáncer más común en mujeres. Su incidencia está aumentando en todo el mundo (Parker, S *et al.*, 1997). El índice de supervivencia a 5 años para el melanoma es del 30 al 40%, implicando el melanoma maligno el mayor riesgo de mortalidad por metástasis (Jemal *et al.*, 2001); la propagación de la enfermedad a órganos alejados tales como el hígado, los huesos y el cerebro, reduce los 5 años de supervivencia a menos del 12%. Actualmente no existe un tratamiento efectivo a largo plazo para los pacientes con melanoma metastásico (fase IV). Las pautas de quimioterapia estándar no proporcionan una ventaja significativa en lo que se refiere a la supervivencia a largo plazo de dichos pacientes y la quimioterapia se puede relacionar con un cierto grado de morbilidad debida a la toxicidad. Existe una necesidad evidente de desarrollar nuevos tratamientos dirigidos para el melanoma, tanto para evitar la progresión del cáncer como para tratar la enfermedad avanzada.

Se ha demostrado que la búsqueda de nuevos tratamientos efectivos para el melanoma constituye un reto muy complicado. La elevada resistencia a los antineoplásicos convencionales y a la radiación es una característica del melanoma. (Smalley and Eisen, 2003; Strauss *et al.*, 2003). La investigación ha pasado actualmente a identificar mutaciones genéticas del melanoma y las alteraciones correspondientes de las vías de transducción de señales, con la esperanza de que se puedan desarrollar tratamientos dirigidos más específicos. Se ha demostrado que diversas vías celulares importantes para la multiplicación celular, la apoptosis y la resistencia o las metástasis se activan en el melanoma. El melanoma tiende a desarrollar una pluralidad de anomalías, entre ellas la pérdida de las funciones de regulación o la adquisición de funciones antiapoptóticas o proliferativas. Por lo tanto, se pretenden agentes terapéuticos que puedan inhibir diversas vías de señalización simultáneamente. Además, la administración de antineoplásicos estándar junto con agentes nuevos puede aportar a las quimioterapias antineoplásicas tradicionales un nuevo impulso en el contexto del melanoma, si se inhibe la resistencia a la quimioterapia antineoplásica. Actualmente el reto comprende desarrollar agentes selectivos que se dirijan a estas vías aberrantes.

Una vía de señalización importante en el melanoma es el sistema en cascada RAS/RAF, proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) / cinasa regulada por señal extracelular (ERK), cinasa (MEK) / ERK. Dicha vía de señalización conduce a la fosforilación de diversas proteínas citosólicas y nucleares para regular la expresión de genica y, por lo tanto, desempeña un papel crítico en la proliferación, diferenciación, senescencia y supervivencia celular. Una de las tres isoformas del RAF en los seres humanos, el BRAF, está mutado entre el 50% y el 70% de los casos de melanoma. Por tanto, la vía de ERK está hiperactivada en la mayoría de los casos de melanoma. Un cierto número de inhibidores de moléculas pequeñas que se dirigen al BRAF, o su efector en la etapa posterior, la MEK, se encuentran en desarrollo clínico y preclínico. El sorafenib por ejemplo, es un inhibidor de la quinasa de amplia especificidad que se dirige al BRAF, al CRAF y al receptor tirosina cinasa. El sorafenib es 4-[4-[[4-cloro-3-(trifluometil)fenil]carbamoilamino]fenoxil]-N-metilpiridina-2-carboxamida y se describe en la patente US n.º 7.235.576. Cuando se utiliza como monoterapia, el sorafenib muestra únicamente un beneficio clínico marginal en los pacientes con melanoma. Una de las hipótesis formuladas para explicar el bajo rendimiento clínico del sorafenib y de otros inhibidores del BRAF es la influencia a favor de la supervivencia del factor de necrosis tumoral α (TNF- α). La inflamación desempeña un papel importante en el microambiente tumoral y diversos estudios han demostrado la infiltración de células inmunitarias secretoras del TNF- α en melanomas. Se ha relacionado asimismo la mayor gravedad del cáncer con polimorfismos que aumentan la expresión del TNF- α . La combinación de fármacos que se dirigen al BRAF o a la MEK con un agente que inhibe las vías de rescate estimuladas por el TNF- α proporciona un método racional para tratar el melanoma. Se ha descrito previamente un nuevo tratamiento para el melanoma que utiliza dexanabinol en la solicitud de patente en trámite UK n.º GB0713116.2 a nombre de los presentes solicitantes). Además de su utilidad en la monoterapia contra el melanoma, el dexanabinol sería un fármaco muy adecuado para combinar con tratamientos anti-BRAF o anti-MEK. No solo el dexanabinol se dirige al NFKB, un importante objetivo antiapoptótico y proinflamatorio en el melanoma, sino que bloquea asimismo la producción de TNF- α en un nivel postraducciona. De este modo, el dexanabinol se dirige tanto a las proteínas principales que actúan como barrera en los tratamientos satisfactorios anti-BRAF y anti-MEK.

Gray-Schopfer, *et al.* en *Melanoma biology and new targeted therapy* ("Biología del melanoma y la nueva terapia dirigida" *Nature* (Londres), vol. 445, no. 7130, febrero de 2007 (2007-02), páginas 851-857; describen ciertos inhibidores del BRAF y la MEK como posibles fármacos para el tratamiento del melanoma. Sin embargo, dicho documento indica además que los medicamentos pan-específicos Raf serían mejores fármacos contra el melanoma que los fármacos dirigidos al BRAF.

65

SUMARIO DE LA INVENCION

5 Se ha descubierto ahora un método para aumentar la efectividad terapéutica de los agentes que se dirigen al BRAF y la MEK en el melanoma, combinando los fármacos con dexamabino. Por lo tanto, según un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende dexamabino, o una sal del mismo, junto con un segundo fármaco que es un agente anti-BRAF seleccionado de entre el grupo que comprende dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, sorafenib y sunitinib, o una sal de los mismos, o un agente anti-MEK seleccionado de entre el grupo que comprende PD-325901, XL518, PD-184352, PD-318088, AZD6244 y CI-1040, y un aditivo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 El tratamiento del melanoma según la presente invención puede comprender, independiente, simultánea o secuencialmente inhibir la actividad de NF κ B y TNF- α en una célula cancerosa de melanoma proporcionando a la célula dexamabino o una sal del mismo, junto con un agente anti-BRAF o anti-MEK tal como se indica en las reivindicaciones.

20 Por lo tanto, según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona dexamabino, o una sal del mismo, independiente, simultánea o secuencialmente junto con un segundo fármaco que es un agente anti-BRAF seleccionado de entre el grupo que comprende dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, sorafenib y sunitinib, o una sal de los mismos, o un agente anti-MEK seleccionado de entre el grupo que comprende PD-325901, XL518, PD-184352, PD-318088, AZD6244 y CI-1040, para el tratamiento del melanoma.

25 Por lo tanto, el segundo fármaco se puede dirigir al BRAF. Alternativamente, el segundo fármaco se puede dirigir a la MEK.

30 Los ejemplos de fármacos que se dirigen al BRAF comprenden dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, sorafenib y sunitinib, o una sal de los mismos. De este modo, según la presente invención, el inhibidor del BRAF se puede seleccionar de entre el grupo que comprende dasatinib, clorhidrato de erlotinib, gefitinib, mesilato de imatinib, lapatinib, tosilato de sorafenib y malato de sunitinib. Preferentemente, el inhibidor del BRAF es tosilato de sorafenib.

35 Por lo tanto, según la presente invención, el inhibidor de la MEK se puede seleccionar de entre el grupo que comprende ciertos compuestos experimentales, algunos de los cuales se encuentran actualmente en estudios de fase I o de fase II, en particular, PD-325901, XL518, PD-184352, PD-318088, AZD6244 y CI-1040.

40 Alternativamente, el tratamiento del melanoma puede comprender la inhibición de la carcinogénesis de una célula cancerosa de melanoma poniendo en contacto la célula con una cantidad efectiva de dexamabino, o una sal del mismo, y tanto un agente anti-BRAF seleccionado de entre el grupo que comprende dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, sorafenib y sunitinib, o una sal de los mismos, como un agente anti-MEK seleccionado de entre el grupo que comprende PD-325901, XL518, PD-184352, PD-318088, AZD6244 y CI-1040. La inhibición de la carcinogénesis comprende provocar tanto la citotoxicidad como la apoptosis en la célula cancerosa.

45 El dexamabino, o una sal del mismo, junto con un agente anti-BRAF o anti-MEK, resulta ventajoso para el tratamiento del melanoma, entre otros aspectos, porque presenta una toxicidad reducida, menos efectos secundarios y/o una disminución de la resistencia en comparación con los antineoplásicos utilizados actualmente.

Se prevé asimismo que el agente anti-BRAF o anti-MEK se pueda administrar con el dexamabino, o una sal del mismo, independiente, simultánea o secuencialmente.

50 Por consiguiente, en una forma de realización, la presente invención proporciona una utilización del dexamabino, y/o una sal del mismo, en combinación tanto con un agente anti-BRAF seleccionado de entre el grupo que comprende dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, sorafenib y sunitinib, o una sal de los mismos, como con un agente anti-MEK seleccionado de entre el grupo que comprende PD-325901, XL518, PD-184352, PD-318088, AZD6244 y CI-1040, en la síntesis de un medicamento para el tratamiento del melanoma.

55 Se proporciona además una utilización de un agente anti-BRAF seleccionado de entre el grupo que comprende dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, sorafenib y sunitinib, o una sal de los mismos, en la síntesis de una politerapia con dexamabino, para el tratamiento o el alivio del melanoma. Se proporciona además una utilización de un agente anti-BRAF seleccionado de entre el grupo que comprende dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, sorafenib y sunitinib, o una sal de los mismos, independiente, simultánea o secuencialmente junto con dexamabino para el tratamiento del melanoma.

65 En un aspecto adicional de la presente invención se proporciona una utilización de un agente anti-MEK seleccionado de entre el grupo que comprende PD-325901, XL518, PD-184352, PD-318088, AZD6244 y CI-1040, en la síntesis de una politerapia con dexamabino, para el tratamiento o el alivio del melanoma. Se proporciona además un agente anti-MEK seleccionado de entre el grupo que comprende PD-325901, XL518, PD-184352, PD-318088, AZD6244 y CI-1040, independiente, simultánea o secuencialmente junto con dexamabino para el tratamiento del melanoma.

5 El dexanabinol y los derivados y combinaciones de agentes anti-BRAF o anti-MEK son conocidos de por sí y se pueden preparar utilizando procedimientos conocidos por los expertos en la materia o se pueden obtener comercialmente. En particular, el dexanabinol y los procedimientos para la preparación del mismo se describen en la patente US n.º 4.876.276.

Ventajosamente, en la utilización de la presente invención, el compuesto y las sales y combinaciones de cualquiera de los agentes anti-BRAF o los agentes anti-MEK se pueden administrar por vía oral o por vía intravenosa.

10 Por lo tanto, en la utilización y/o composición de la presente invención, el compuesto se puede presentar como comprimido, cápsula, gragea, supositorio, suspensión, solución, inyección, por ejemplo por vía intravenosa, intramuscular o intraperitoneal, implante, tópico, por ejemplo transdérmico, preparación tal como un gel, crema, pomada, aerosol o un sistema polimérico, o una forma para inhalación, por ejemplo, un aerosol o una formulación en polvo.

15 Las composiciones aptas para la administración oral comprenden comprimidos, cápsulas, grageas, suspensiones líquidas, soluciones y jarabes;

Las composiciones aptas para la administración tópica en la piel comprenden cremas, por ejemplo emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite, pomadas o geles;

20 los ejemplos de dichos aditivos, diluyentes o vehículos son:

para los comprimidos y las grageas - sustancias con función de relleno, por ejemplo, lactosa, almidón, celulosa microcristalina, talco y ácido esteárico; lubricantes / deslizantes, por ejemplo, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal; disgregantes, por ejemplo, glicolato sódico de almidón y carmelosa sódica;

25 para las cápsulas - almidón pregelatinizado o lactosa;

para las soluciones orales o inyectables o los enemas - agua, glicoles, alcoholes, glicerina, aceites vegetales;

para los supositorios - aceites naturales o endurecidos o ceras.

30 Puede resultar posible administrar el compuesto y/o combinación del mismo o cualquier pauta posológica combinada tal como se ha descrito anteriormente, por vía transdérmica, por ejemplo, con un dispositivo de administración transdérmica o un vehículo apto o, por ejemplo, en una base de ungüento, que se puede incorporar en un parche para una administración controlada. Dichos dispositivos son ventajosos, ya que pueden permitir un período prolongado de tratamiento en lo que se refiere a, por ejemplo, un medicamento oral o intravenoso.

35 Los ejemplos de dispositivos de administración transdérmica pueden comprender, por ejemplo, un parche, apósito, vendaje o emplasto apto para liberar un compuesto o sustancia a través de la piel de un paciente. Un experto en la materia estará familiarizado con los materiales y las técnicas que se pueden utilizar para la administración transdérmica de un compuesto o sustancia y se proporcionan ejemplos de dispositivos de administración transdérmica en los documentos GB2185187, US3249109, US3598122, US4144317, US4262003 y US4307717.

40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende dexamabinol, o una sal del mismo, junto con un segundo fármaco que es un agente anti-BRAF seleccionado de entre el grupo que comprende dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, sorafenib y sunitinib, o una sal de los mismos, o un agente anti-MEK seleccionado de entre el grupo que comprende PD-325901, XL518, PD-184352, PD-318088, AZD6244 y CI-1040, y un aditivo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el segundo fármaco es un agente anti-BRAF seleccionado de entre el grupo que comprende dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, sorafenib y sunitinib, o una sal de los mismos.
- 15 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agente anti-BRAF seleccionado de entre el grupo que comprende dasatinib, clorhidrato de erlotinib, gefitinib, mesilato de imatinib, lapatinib, tosilato de sorafenib y malato de sunitinib.
- 20 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el segundo fármaco es tosilato de sorafenib.
- 5 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el segundo fármaco es un agente anti-MEK seleccionado de entre el grupo que comprende PD-325901, XL518, PD-184352, PD-318088, AZD6244 y CI-1040.
- 25 6. Dexamabinol, o una sal del mismo, independiente, simultánea o secuencialmente junto con un segundo fármaco que es un agente anti-BRAF seleccionado de entre el grupo que comprende dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, sorafenib y sunitinib, o una sal de los mismos, o un agente anti-MEK seleccionado de entre el grupo que comprende PD-325901, XL518, PD-184352, PD-318088, AZD6244 y CI-1040, para su utilización en el tratamiento del melanoma.
- 30 7. Utilización de dexamabinol, o una sal del mismo, en la síntesis de una politerapia con un segundo fármaco que es un agente anti-BRAF seleccionado de entre el grupo que comprende dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, sorafenib y sunitinib, o una sal de los mismos, o un agente anti-MEK seleccionado de entre el grupo que comprende PD-325901, XL518, PD-184352, PD-318088, AZD6244 y CI-1040, para su utilización en el tratamiento del melanoma.
- 35 8. Utilización de un agente anti-BRAF seleccionado de entre el grupo que comprende dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, sorafenib y sunitinib, o una sal de los mismos, en la síntesis de una politerapia con dexamabinol, para el tratamiento o el alivio del melanoma.
- 40 9. Agente anti-BRAF seleccionado de entre el grupo que comprende dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, sorafenib y sunitinib, o una sal de los mismos, independiente, simultánea o secuencialmente junto con dexamabinol para su utilización en el tratamiento del melanoma.
- 45 10. Utilización de un agente anti-MEK seleccionado de entre el grupo que comprende PD-325901, XL518, PD-184352, PD-318088, AZD6244 y CI-1040, en la síntesis de una politerapia con dexamabinol, para el tratamiento o el alivio del melanoma.
- 50 11. Agente anti-MEK seleccionado de entre el grupo que comprende PD-325901, XL518, PD-184352, PD-318088, AZD6244 y CI-1040, independiente, simultánea o secuencialmente junto con dexamabinol para su utilización en el tratamiento del melanoma.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *La presente lista de referencias citadas por el solicitante se presenta únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque la recopilación de las referencias se ha realizado muy cuidadosamente, no se pueden descartar errores u omisiones y la Oficina Europea de Patentes declina toda responsabilidad en este sentido.*

Documentos de patente citados en la descripción

- US 7235576 B [0004]
- GB 0713116 A [0004]
- US 4876276 A [0018]
- GB 2185187 A [0023]
- US 3249109 A [0023]
- US 3598122 A [0023]
- US 4144317 A [0023]
- US 4262003 A [0023]
- US 4307717 A [0023]

10

Documentos que no corresponden a patentes citados en la descripción

- **GRAY-SCHOPFER et al.** Melanoma biology and new targeted therapy. *NATURE (LONDON)*, February 2007, vol. 445 (7130), 851-857 [0005]

15