

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 303**

51 Int. Cl.:

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2009 E 09712334 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2254570**

54 Título: **Combinación que comprende paclitaxel para el tratamiento del cáncer de ovarios**

30 Prioridad:

20.02.2008 WO PCT/IB2008/050607

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

07.03.2014

73 Titular/es:

**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**CLOZEL, MARTINE y
REGENASS, URS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

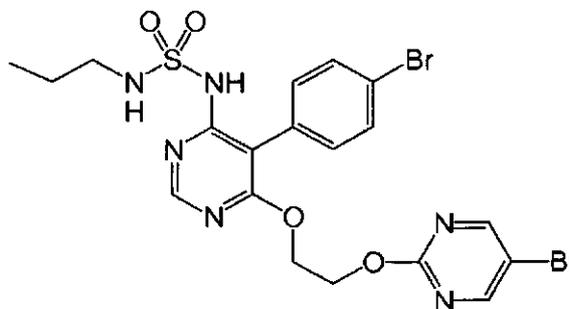
ES 2 446 303 T3

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

Combinación que comprende paclitaxel para el tratamiento del cáncer de ovarios

La presente invención se refiere a la combinación de un antagonista del receptor de endotelina de fórmula (I)



(I)

- 5 con paclitaxel para uso terapéutico, simultáneamente, de forma separada o durante un periodo de tiempo, en el tratamiento de cáncer de ovarios.

El cáncer de ovarios es uno de los cánceres más comunes en las mujeres. Una complicación común del cáncer de ovarios es la formación de ascitis. Hoy en día, no existe ningún tratamiento satisfactorio para el cáncer de ovarios o para sus complicaciones, tales como formación de ascitis.

- 10 La publicación PCT WO 02/053557 describe un antagonista del receptor de endotelinas, incluyendo el compuesto de fórmula (I) (la denominación común internacional del mismo es macitentan) y el uso de dicho antagonista del receptor de endotelinas en el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo el cáncer en general.

- 15 El Paclitaxel (el principio activo de un medicamento que se vende con el nombre comercial Taxol® en los Estados Unidos) es un agente anti-microtúbulos que se extra de las agujas y de la corteza del Árbol del Tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*. Este compuesto está actualmente aprobado en la Unión Europea y en los Estados Unidos para, entre otros, el tratamiento del cáncer de ovarios.

Un artículo de Godara et al., *The Prostate*, 65(1), 27-34 desvela el papel del antagonismo del receptor A de endotelina en el cáncer de próstata. En particular, se han estudiado los efectos de una combinación de atrasentan y paclitaxel sobre el crecimiento tumoral prostático.

- 20 La combinación de antagonistas del receptor A de endotelina (ET_aR) con paclitaxel en el tratamiento de cáncer de ovarios ya se ha sugerido en la bibliografía.

Por ejemplo, L. Rosano y col. (*Cancer Res.* (2003), 63, 2447-2453) enseñan que el antagonista selectivo de ET_aR ABT-627 (atrasentan) combinado con paclitaxel produjo efectos aditivos antitumorales, apoptóticos y antiangiogénicos.

- 25 Además, L. Rosano y col. (*Mol. Cancer Ther.* (2007), 6(7), 2003-2011) desvelaron que ZD4054, un antagonista específico de ET_aR , inhibe el crecimiento tumoral y potencia la actividad de paclitaxel en carcinoma ovárico humano *in vitro* e *in vivo*.

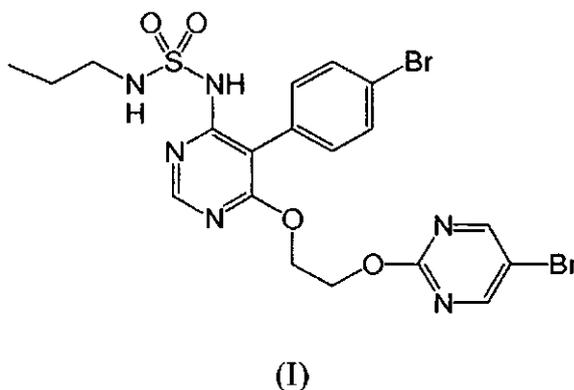
- 30 Por otro lado, L. Rosano y col. (*Mol. Cancer Ther.* (2006), 5(4), 833-842) también han demostrado que BQ 788, un antagonista selectivo del receptor B de endotelina (ET_bR), al contrario que los antagonistas de ET_aR , fue ineficaz en la inhibición de la adherencia celular de células tumorales ováricas *in vitro*.

Además, el documento US 2004/0121971 desvela el uso de muteína alfa del factor de necrosis tumoral (muteína de TNF- α), sólo o junto con agentes quimioterapéuticos (por ejemplo paclitaxel) para tratar enfermedades neoplásicas, tales como el cáncer.

- 35 Finalmente, el documento WO 2004/037235 desvela el uso de antagonistas de ET_bR , solos o combinados junto con un inhibidos de angiogénesis. El documento WO 2004/037235 desvela además el uso de combinaciones de agonista de ET_bR con agentes quimioterapéuticos, incluyendo paclitaxel, para el tratamiento de diversos tumores sólidos, mediante los cuales, la combinación de un agente quimioterapéutico, tal como paclitaxel, con un un agonista de ET_bR proporcionaría un tratamiento potenciado de tumores sólidos debido a que ET_bR tiene una acción vasodilatadora y permite una administración más eficaz del agente quimioterapéutico.

Ahora, el solicitante ha encontrado que el compuesto de fórmula (I), que es tanto ET_aR como un antagonista de ET_bR, produce, sorprendentemente, altos efectos en varios modelos *in vivo* de cáncer de ovarios cuando se combina con paclitaxel. Como resultado, el compuesto de fórmula (I) junto con paclitaxel puede usarse para la preparación de un medicamento y es adecuado para el tratamiento de cáncer de ovarios.

- 5 Por lo tanto, la invención se refiere en primer lugar a un producto que contiene el siguiente compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en combinación con paclitaxel, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como a dicho producto para uso terapéutico, simultáneamente, por separado o durante un periodo de tiempo, en el tratamiento de cáncer de ovarios.

- 10 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos términos usados en la presente solicitud de patente y están destinados a aplicarse de manera uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que otra definición dada expresamente proporcione una definición más amplia o más limitada.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácidos y/o bases, inorgánicas u orgánicas, no tóxicas. Puede hacerse referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

- 15 "Simultáneamente" o "de manera simultánea", cuando se refieren al uso terapéutico, significan en la presente solicitud de patente que el uso terapéutico referido consiste en la administración de dos o más ingredientes activos por la misma vía y al mismo tiempo.

- "Separadamente" o "por separado", cuando se refiere al uso terapéutico, significa en la presente solicitud, cuando se refiere al uso terapéutico, que el uso terapéutico referido consiste en la administración de dos o más ingredientes activos a aproximadamente el mismo momento de tiempo por al menos dos vías diferentes.

- 20 Por administración terapéutica "durante un periodo de tiempo" se quiere significar en la presente solicitud a la administración de dos o más ingredientes en momentos diferentes, y en particular, un procedimiento de administración de acuerdo con el que, toda la administración uno de los ingredientes activos se completa antes de que comience la administración del otro u otros. De esta forma es posible administrar uno de los ingredientes activos durante varios meses antes de administrar el otro u otros ingredientes activos. En este caso, no ocurre administración simultánea. Administración terapéutica "durante un periodo de tiempo" también incluye situaciones en las que los ingredientes no se dan con la misma periodicidad (por ejemplo, en el que un ingrediente se da una vez al día y otro se da una vez a la semana).

- 30 De acuerdo con una variante de esta invención, se pretenderá administrar el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable por vía intravenosa o intraperitoneal.

De acuerdo con otra variante de esta invención, se pretenderá administrar el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable por vía oral.

Paclitaxel o su sal farmacéuticamente aceptable se administrará preferentemente por vía intravenosa o intraperitoneal.

- 35 Aunque la dosis de administración exacta de un producto de acuerdo con la presente invención tendrá que determinarse por el médico el médico a cargo del caso, se espera que una dosis de 0,01 a 10 mg (y preferentemente de 0,1 a 5 mg, y más preferentemente de 0,1 a 1 mg) del compuesto de fórmula (I) por kg de peso corporal del paciente, por día, combinada con una dosis de 0,1 a 10 mg (y preferentemente de 1 a 3 mg) de paclitaxel por kg de peso corporal del paciente, por día, sea adecuada.

- 40 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene, como principios activos, el compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, junto con paclitaxel, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como al menos un excipiente no tóxico.

5 Preferentemente, dicha composición farmacéutica estará en una forma líquida adecuada para administración intravenosa o intraperitoneal. En particular, dicha composición farmacéutica puede contener el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto y paclitaxel, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en solución en una mezcla de aceite de ricino polioxietilado (por ejemplo, Cremophor® EL) y etanol (conteniendo dicha mezcla, por ejemplo, del 40 al 60% en volumen de aceite de ricino polioxietilado en etanol).

Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) puede formularse en forma de un comprimido como se describe en el documento WO 2007/031933, mientras que el paclitaxel puede formularse en forma de una solución en una mezcla de aceite de ricino polioxietilado (por ejemplo, Cremophor® EL) y etanol.

10 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que será familiar para cualquier experto en la materia (véase, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando el compuesto descrito o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales transportadores, sólido o líquidos, no tóxicos, terapéuticamente compatibles adecuados y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos adicionales.

15 La invención también se refiere al uso del compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, junto con paclitaxel, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer de ovarios.

Además, las preferencias indicadas para el producto de acuerdo con la presente invención se aplican, por supuesto, *mutatis mutandis* a las composiciones farmacéuticas y usos de la presente invención.

20 En la siguiente sección, se describen realizaciones particulares de la invención, que sirve para ilustrar la invención con mayor detalle, sin limitar su alcance de ninguna forma.

Propiedades farmacológicas del producto de la invención

Ensayo de inhibición de crecimiento tumoral de SKOV3ip1 Humana en ratones

Procedimientos experimentales:

25 *Solución vehículo*

Una solución acuosa al 0,5% (en peso) de metilcelulosa se prepara por agitación e la cantidad adecuada de metilcelulosa, en la cantidad adecuada de agua durante 4 horas. Esta solución puede prepararse hasta con 3 días de antelación. El día del experimento, se disuelve 0,05% (en volumen) de Tween 80 en en la solución de metilcelulosa obtenida previamente para producir la solución vehículo.

30 *Procedimiento experimental*

Se inyectaron mediante i.p. 43 ratones con 10⁶ células de SKOV3ip1. Diez días después, se evaluó el peso del tumor en tres de los ratones. El tratamiento con una suspensión del compuesto de fórmula (I) en la solución vehículo (10 ratones), paclitaxel (Mead Johnson, Princeton, NJ, EE.UU.) diluido en 1:6 de solución salina tamponada con fosfato (PBS) para inyecciones i.p. (10 ratones), una suspensión del compuesto de fórmula (I) en la solución vehículo así como paclitaxel diluido en 1:6 de PBS para disolución adicional e inyecciones i.p. (10 ratones), o la únicamente la solución vehículo (10 ratones), siendo la solución vehículo como se ha descrito anteriormente, se administran a los ratones usando las siguientes dosis, frecuencias y vías:

- ❖ paclitaxel: 5 mg/kg (125 µg paclitaxel en 200 µl de PBS por ratón), una vez a la semana, vía i.p.;
 - ❖ compuesto de fórmula (I): 100 mg/kg (en forma de en la solución vehículo en una concentración de hasta 25 mg/ml), una vez al día, vía oral.
- 40

Después de un mes de tratamiento, se determinaron la incidencia y peso del tumor en cada uno de los ratones. Al mismo tiempo, también se determinaron la incidencia y volumen de ascitis.

Resultados:

Los siguientes resultados se obtuvieron con respecto a incidencia y peso del tumor:

| Grupo de tratamiento | Peso corporal (g) Media ± DT | Incidencia del tumor | Peso del tumor (g) Medio (intervalo) | p |
|----------------------|------------------------------|----------------------|--------------------------------------|-------|
| Control | 23,1 ± 2,5 | 8/10 | 1,1 (0-1,8) | |
| Paclitaxel | 23,6 ± 1,9 | 9/9 | 0,4 (0,1-0,5) | 0,01 |
| CF(I) | 25,5 ± 2,6 | 7/10 | 2,3 (0-4,6) | 0,08 |
| Paclitaxel + CF(I) | 23,3 ± 2,3 | 5/9 | 0,1 (0-0,3) | 0,001 |

DT = desviación típica CF(I) = compuesto de fórmula (I)

Los siguientes resultados se obtuvieron con respecto a volumen e incidencia de ascitis:

| Grupo de tratamiento | Peso corporal (g) Media ± DT | Incidencia de ascitis | Ascitis (ml) Median (intervalo) | p |
|----------------------|------------------------------|-----------------------|---------------------------------|-------|
| Control | 23,1 ± 2,5 | 8/10 | 0,4 (0-0,9) | |
| Paclitaxel | 23,6 ± 1,9 | 4/9 | 0,1 (0-0,2) | 0,005 |
| CF(I) | 25,5 ± 2,6 | 7/10 | 0,4 (0-4,7) | 0,27 |
| Paclitaxel + CF(I) | 23,3 ± 2,3 | 0/9 | 0 | 0,002 |

DT = desviación típica CF(I) = compuesto de fórmula (I)

Como puede verse, la combinación del compuesto de fórmula (I) con paclitaxel aumentó notablemente la respuesta con respecto al tratamiento únicamente con paclitaxel:

- 5 - cuatro de los nueve ratones no tenían tumor después del tratamiento de combinación, mientras que todos los ratones en el grupo tratado con paclitaxel todavía tenían tumores;
- el tumor como promedio era cuatro veces mayor en el grupo tratado con paclitaxel que en el grupo tratado mediante combinación; y
- 10 - ningún ratón tratado con la combinación desarrolló ascitis, incluso aunque 5 de los 9 todavía tuviera tumores, mientras que la ascitis estaba presente en 4 de los 9 ratones tratados con únicamente con paclitaxel y en 7 de los 10 ratones tratados únicamente con el compuesto de fórmula (I).

Ensayo de inhibición de crecimiento tumoral de IGROV humano en ratones

Procedimientos experimentales:

Solución vehículo

15 La solución vehículo es la misma que la descrita para el "ensayo de inhibición de crecimiento tumoral de SKOV3ip humano en ratones" (véase anteriormente).

Procedimiento experimental

20 Se inyectaron i.p. 43 ratones atímicos hembra con 10^6 células IGROV en la cavidad peritoneal. Diez días después se evaluó el peso del tumor en tres de los ratones. El tratamiento con una suspensión del compuesto de fórmula (I) en la solución vehículo (10 ratones), paclitaxel diluido en 1:6 de en solución salina tamponada con fosfato (PBS) para inyecciones i.p. (10 ratones), una suspensión del compuesto de fórmula (I) en la solución vehículo así como paclitaxel diluido en 1:6 de PBS para inyecciones i.p. (10 ratones), o únicamente la solución vehículo (10 ratones), siendo la solución vehículo como se ha descrito anteriormente, se administran a los ratones usando las siguientes dosis, frecuencias y vías:

- 25 ❖ paclitaxel: 5 mg/kg (125 µg paclitaxel en 200 µl PBS por ratón), una vez a la semana, vía i.p.
- ❖ compuesto de fórmula (I): 50 mg/kg (en forma de suspensión en la solución vehículo en una concentración de hasta 25 mg/ml), una vez al día, vía oral.

Después de 4 semanas de tratamiento, se determinaron la incidencia y el peso del tumor en cada uno de los ratones.

Resultados:

Los siguientes resultados se obtuvieron con respecto a incidencia y peso del tumor:

| Grupo de tratamiento | Peso corporal (g) Media ± DT | Incidencia del tumor | Peso del tumor (g) Media (intervalo) | p |
|----------------------|------------------------------|----------------------|--------------------------------------|--------|
| Control | 28,0 ± 3,2 | 10/10 | 1,1 (0,4-2,1) | |
| Paclitaxel | 28,5 ± 2,4 | 9/10 | 0,5 (0-0,9) | 0,057 |
| CF(I) | 31,0 ± 4,4 | 10/10 | 0,7 (0,4-1,3) | 0,195 |
| Paclitaxel + CF(I) | 29,4 ± 6,1 | 9/10 | 0,3 (0-0,6) | 0,0006 |

DT = desviación típica CF(I) = compuesto de fórmula (I)

30 Como puede observarse, se consiguió la reducción máxima del tumor en el modelo tumoral de IGROV humano en ratones usando la combinación del compuesto de fórmula (I) con paclitaxel.

Ensayo de inhibición de crecimiento tumoral HeyA8-MDR de ovario humano multifármaco resistente en ratones

Procedimientos experimentales:

Solución vehículo

- 5 La solución vehículo es la misma que la descrita para el "ensayo de inhibición de crecimiento tumoral de SKOV3ip humano en ratones" (véase anteriormente).

Procedimiento experimental

- 10 Se inyectaron i.p. 43 ratones atímicos hembra con 10^6 células HeyA8-MDR en la cavidad peritoneal. Diez días después se evaluó el peso del tumor en tres de los ratones. Los grupos de ratones y tratamientos (dosis, frecuencias y turas) para los grupos de ratones son los mismos que los descritos en el procedimiento experimental para el " Ensayo de inhibición de crecimiento tumoral de IGROV humano en ratones " (véase anteriormente). Después de 4 semanas de tratamiento, se determinaron la incidencia y el peso del tumor en cada uno de los ratones.

Resultados:

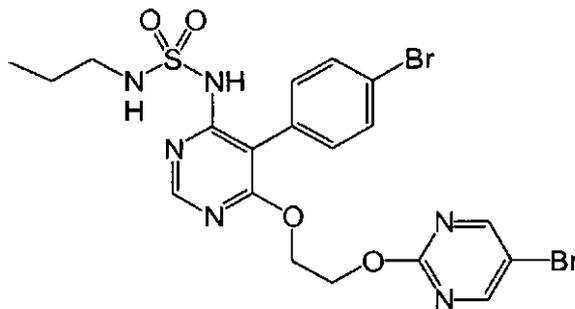
Los siguientes resultados se obtuvieron con respecto a incidencia y peso del tumor:

| Grupo de tratamiento | Peso corporal (g) Media \pm DT | Incidencia del tumor | Peso del tumor (g) Media (intervalo) | p |
|---|----------------------------------|----------------------|--------------------------------------|--------|
| Control | 28,5 \pm 2,8 | 10/10 | 1,1 (0,1-3,2) | |
| Paclitaxel | 27,7 \pm 3,7 | 10/10 | 1,0 (0,5-2,3) | 0,52 |
| CF(I) | 27,0 \pm 2,2 | 6/10 | 0,1 (0-0,3) | 0,004 |
| Paclitaxel + CF(I) | 27,0 \pm 3,0 | 5/10 | 0,025 (0-0,7) | 0,0005 |
| DT = desviación típica CP(I) = compuesto de fórmula (I) | | | | |

- 15 Como puede observarse, se consiguió la reducción máxima del tumor en el modelo tumoral HeyA8-MDR de ovario humano multifármaco resistente en ratones usando la combinación del compuesto de fórmula (I) con paclitaxel. Usando esta combinación, la mitad de los ratones tratados no tenían tumor al final del tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Un producto que contiene el compuesto de fórmula (I) siguiente



(I)

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en combinación con paclitaxel, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El producto de la reivindicación 1 para uso terapéutico, simultáneamente, por separado o durante un periodo de tiempo, en el tratamiento de cáncer de ovarios.
3. El producto de la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable está destinado a administrarse por vía intravenosa o intraperitoneal.
- 10 4. El producto de la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable está destinado a administrarse por vía oral.
5. El producto de una de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el paclitaxel o su sal farmacéuticamente aceptable está destinado a administrarse por vía intravenosa o intraperitoneal.
- 15 6. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, el producto de la reivindicación 1, así como al menos un excipiente no tóxico.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en una forma líquida adecuada para su administración intravenosa o intraperitoneal.
- 20 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que contiene el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y paclitaxel, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en solución en una mezcla de aceite de ricino polioxieliladoo y etanol.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la mezcla de aceite de ricino polioxieliladoo y etanol es tal que contiene del 40 al 60% en volumen de aceite de ricino polioxieliladoo en etanol.
10. Use del producto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento destinado a tratar el cáncer de ovarios.