

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 564**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2006 E 06742792 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1879609**

54 Título: **Uso de histonas para fines terapéuticos**

30 Prioridad:

10.05.2005 DE 102005022319

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

20.05.2014

73 Titular/es:

**SYMBIOTEC GESELLSCHAFT ZUR FORSCHUNG
UND ENTWICKLUNG AUF DEM GEBIET DER
BIOTECHNOLOGIE MBH (100.0%)
STUHLSATZENHAUSWEG 69
66123 SAARBRUCKEN, DE**

72 Inventor/es:

**ZEPPEZAUER, MICHAEL y
REINER, CLASS**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 461 564 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

Uso de histonas para fines terapéuticos.

5 La invención se refiere al uso de por lo menos un subtipo de la histona H1 recombinante humana y/o su segmento terapéuticamente eficaz, especialmente la histona H1.3 para fines terapéuticos.

10 El uso de principios activos terapéuticos basados en subtipos de la histona H1 recombinante humana para el tratamiento de cánceres, por ejemplo, leucemias, se conoce por el artículo de Reiner Class y col. en Am. J. Clin. Oncol. (CCT) Vol. 19 nº 5, 1996, y la solicitud de patente europea 98919254.7.

15 La acción de la histona H1 y fracciones de H2A / H2B de timo bovino sobre células madre hematopoyéticas (CFU-S) en ratas normales y radiactivamente irradiadas se describió en un artículo ruso de Semina O.V. y col. en Radiatsionnaia Biologiia, Radioecologiia 34(4-5), jul.-oct. de 1994.

20 En cuadros de enfermedad complejos, como la leucemia mieloide aguda, frecuentemente se observa una trombocitopenia que puede reforzarse todavía más por un tratamiento quimioterapéutico de la leucemia. Pero la trombocitopenia también se observa en otra etiología. Como la trombocitopenia puede conducir a hemorragias internas potencialmente mortales, frecuentemente se dificultan especialmente las terapias contra los síntomas más distintos de enfermedad que pueden ser la causa de la trombocitopenia.

25 Por tanto, el objetivo de la invención era encontrar un principio activo que pudiera usarse terapéuticamente contra la trombocitopenia para así también mejorar esencialmente los éxitos de curación del síntoma básico como desencadenante de la trombocitopenia. El objetivo podría alcanzarse según la invención usando para la terapia de la trombocitopenia, entre otros, debido a la defectuosa diferenciación de células madre o la debilitada proliferación de megacariocitos, un principio activo basado por lo menos en una histona recombinante humana (especialmente por lo menos un subtipo de histona H1) y/o su segmento terapéuticamente eficaz.

30 Esto es especialmente válido para una trombocitopenia como manifestación concomitante de una enfermedad hematológica.

35 A este respecto, el procedimiento terapéutico según la invención para el tratamiento de trombocitopenia puede aplicarse durante o después de una quimioterapia para el tratamiento de una enfermedad hematológica, especialmente de leucemia mieloide aguda.

Pudo mostrarse sorprendentemente que el principio activo según la invención muestra, por una parte, un resultado positivo en el tratamiento de una enfermedad hematológica, como la leucemia, pero, por otra parte, también un resultado positivo en el tratamiento de trombocitopenia asociada a las enfermedades hematológicas.

40 Con el mismo principio activo pudo renunciarse tanto a una regresión de la leucemia como también a una elevación de los trombocitos.

45 También pudieron conseguirse resultados experimentales terapéuticos en pacientes con histona H1.3 recombinante humana, reduciéndose claramente el número de células tumorales patológicas en un paciente con LMA y pudiendo elevarse esencialmente al mismo tiempo la producción de trombocitos, por lo que pudieron mejorarse esencialmente las posibilidades de curación del paciente.

50 Los resultados experimentales se reproducen a continuación en más detalle, administrándose el principio activo usado a este respecto, basado en la concentración de H1.3 recombinante humana de 37,5 mg/m² de superficie corporal, etc., en una disolución al 0,9% de NaCl intravenosa 3 veces por semana durante una duración de aproximadamente 4 horas.

55 La acción del principio activo según la invención en una disolución al 0,9% de NaCl a 37,5 mg/m² de superficie corporal en la trombocitopenia de un paciente se muestra en el diagrama adjunto.

60 En el eje de las ordenadas están los trombocitos en sangre periférica en un número de 0 a 40 × 10⁹. En el eje de las abscisas se muestra un tratamiento de tres semanas con el principio activo según la invención, midiéndose en el paciente antes del primer tratamiento un número de trombocitos fuertemente reducido de aproximadamente 8 × 10⁹. Luego tuvieron lugar respectivamente tres infusiones por goteo por semana de respectivamente 4 horas por infusión con la infusión 1^a a 3^a en el día 1^o, 3^o y 5^o en la primera semana, con la infusión 4^a a 6^a en el día 8^o, 10^o y 12^o en la segunda semana y finalmente con la infusión 7^a a 9^a en el día 15^o, 17^o y 19^o en la 3^a semana. El día 29 después de la primera infusión tuvo lugar una medición de control del número de trombocitos, sin otra infusión con el principio activo según la invención. En un momento de tiempo posterior FU1, el paciente recibió el alta con un número de trombocitos casi normal de aproximadamente 34 × 10⁹, sin que se le hubiera suministrado de nuevo un principio activo según la invención. Este valor se encontró fuera de la necesidad de suministrar conservas de sangre. Se le pidió al paciente que asistiera a un seguimiento con la posibilidad de una reanudación del tratamiento en caso de

que el número de trombocitos no hubiera mejorado por sí mismo o incluso hubiera empeorado. Aquí no se presentan los resultados del seguimiento.

5 El diagrama adjunto muestra al principio de la 2ª semana hasta el final del tratamiento en la tercera semana un aumento repentino del número de trombocitos después del 5º día de tratamiento y luego un aumento continuo del número de trombocitos desde el 8º día hasta el posterior 19º día de tratamiento y un aumento más lento del número de trombocitos en el primer examen de control en el día 29 y en un día de alta posterior FU1 del paciente sin otra adición del principio activo según la invención, ascendiendo el número de trombocitos finalmente medido, como ya se ha dicho, a aproximadamente $32,5 \times 10^9$.

10 La invención no está limitada al uso de H1.3 recombinante humana. Debido a la estrecha semejanza de los subtipos de H1, para el experto también es obvio utilizar como principio activo otros subtipos de H1 recombinante humana como base para el principio activo según la invención.

15 Después de la satisfactoria terapia en pacientes con una trombocitopenia, aquí como síndrome concomitante de una leucemia LMA con histona H1.3 recombinante humana, para el experto también es especialmente obvio utilizar otros subtipos de H1 recombinante como principios activos alternativos individualmente o en combinación según la invención.

20 El principio activo según la invención consiste preferiblemente es los subtipos no acortados completos de proteínas histonas. Pero para el experto también es obvio buscar el segmento terapéuticamente eficaz de lo cual, debido a sus conocimientos expertos y experiencias, es capaz sin más sin que a este respecto se aporten contribuciones innovadoras sorprendentes. Por tanto, aquellos segmentos de histona terapéuticamente eficaces se encuentran en el intervalo de equivalencias de la exposición según la invención aquí dada a conocer.

25 Además, la invención da a conocer la enseñanza terapéutica de utilizar en una enfermedad primaria inminente o que se encuentra en el estado inicial, que según la experiencia puede tener como consecuencia una trombocitopenia, el principio activo según la invención profilácticamente contra una trombocitopenia inminente incluso cuando, al contrario que en la leucemia, el principio activo según la invención no sea eficaz contra la enfermedad primaria.

REIVINDICACIONES

1. Por lo menos un subtipo de histona H1 recombinante humana, y/o un segmento de histona terapéuticamente eficaz de la misma, como base para el uso en el tratamiento terapéutico de trombocitopenia.
- 5 2. Por lo menos un subtipo de histona H1 recombinante humana, y/o un segmento de histona terapéuticamente eficaz de la misma, para el uso según la reivindicación 1 para el tratamiento terapéutico de trombocitopenia como manifestación concomitante de enfermedades hematológicas.
- 10 3. Por lo menos un subtipo de histona H1 recombinante humana, y/o un segmento de histona terapéuticamente eficaz de la misma, para el uso según la reivindicación 1 para el tratamiento terapéutico de trombocitopenia durante o después de una terapia para el tratamiento de enfermedades hematológicas, especialmente después de una quimioterapia.
- 15 4. Por lo menos un subtipo de histona H1 recombinante humana, y/o un segmento de histona terapéuticamente eficaz de la misma, para el uso según la reivindicación 1 para el tratamiento terapéutico de leucemia, especialmente leucemia mieloide aguda con el tratamiento terapéutico simultaneo de trombocitopenia.
- 20 5. Por lo menos un subtipo de histona H1 recombinante humana, y/o un segmento de histona terapéuticamente eficaz de la misma, para el uso según la reivindicación 1 para la terapia en el caso de trombocitopenia a causa de una enfermedad con etiología discrecional.
- 25 6. Por lo menos un subtipo de histona H1 recombinante humana, y/o un segmento de histona terapéuticamente eficaz de la misma, para el uso según la reivindicación 5 para la terapia profiláctica en una trombocitopenia amenazante a causa de una enfermedad de etiología discrecional.
7. Por lo menos un subtipo de histona H1 recombinante humana, y/o un segmento de histona terapéuticamente eficaz de la misma, para el uso según la reivindicación 1 para el tratamiento terapéutico de trombocitopenia mediante histona 1.3 recombinante humana y/o un segmento terapéuticamente eficaz de histona H1.3.

