

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 778**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/31** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2008** **E 08854557 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015** **EP 2224947**

54 Título: **Uso de análogos de somatostatina en meningioma**

30 Prioridad:

**28.11.2007 US 4549 P**

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

**28.05.2015**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse, 35  
4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**GRUIA, GABRIELA y  
TAVORATH, RANJANA**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 536 778 T3**

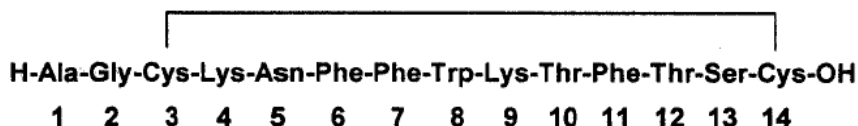
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 análogos de somatostatina en meningioma

La presente invención se refiere a un nuevo uso de peptidomiméticos de somatostatina (SRIF) (también denominados análogos de somatostatina o de SRIF) en el tratamiento de meningioma.

5 La somatostatina es un tetradecapéptido que tiene la estructura:



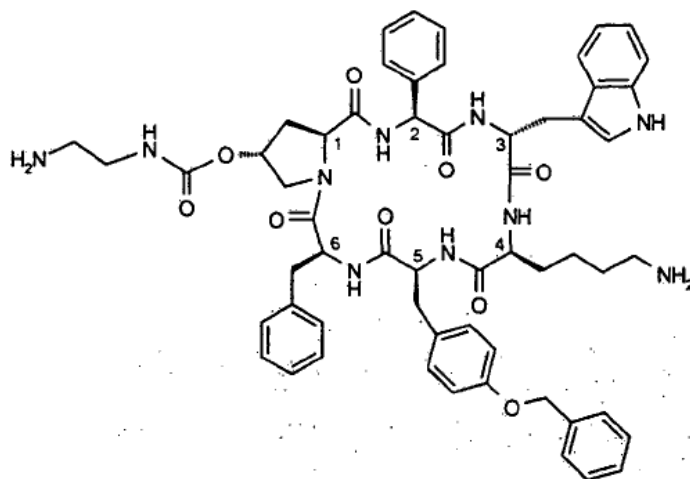
10 La clase de somatostatina es una clase conocida de péptidos pequeños que comprende la somatostatina-14 que se produce de manera natural y análogos que tienen una actividad relacionada con somatostatina, por ejemplo tal como se da a conocer por A. S. Dutta en Small Peptides, volumen 19, Elsevier (1993). Por "análogo de somatostatina", tal como se usa en el presente documento, quiere decirse cualquier polipéptido cíclico o de cadena lineal que tiene una estructura basada en la de la somatostatina-14 que se produce de manera natural, en la que una o más unidades de aminoácidos se han omitido y/o reemplazado por uno o más radicales de amino diferentes, y/o en la que uno o más grupos funcionales se han reemplazado por uno o más grupos funcionales diferentes, y/o uno o más grupos se han reemplazado por uno o varios grupos isoestéricos diferentes. En general, el término cubre todos los derivados modificados de la somatostatina-14 nativa que presentan una actividad relacionada con somatostatina, por ejemplo que se unen a al menos uno de los cinco receptores de somatostatina (SSTR), preferiblemente en el intervalo nanomolar.

La somatostatina natural se une a y activa los cinco receptores de somatostatina (SSTR1-5) con eficacia nanomolar, y por tanto provoca sus múltiples efectos fisiológicos.

20 Los análogos de somatostatina disponibles de manera sintética difieren en su afinidad de unión a los diferentes subtipos del receptor de somatostatina, y con frecuencia se unen selectivamente a uno o unos cuantos subtipos con una afinidad significativamente más alta.

25 Un análogo de somatostatina de interés particular según la presente invención tiene una alta afinidad de unión a SSTR1,2,3,5 humano y se ha descrito, por ejemplo, en el documento WO 97/01579. El peptidomimético de somatostatina (SRIF) (también denominado análogo de somatostatina o de SRIF) es la pasireotida.

La pasireotida, también denominada ciclo-{{4-(NH<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-NH-CO-O)Pro}-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe}, significando Phg -HN-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CO- y significando Bzl bencilo, se da a conocer, por ejemplo, en el documento WO02/10192, y está representada por la siguiente fórmula:



30 En el documento WO02/10192 también se da a conocer una síntesis para y usos de la pasireotida.

Se ha demostrado que la pasireotida tiene un efecto inhibitor sobre la secreción de varias hormonas (por ejemplo, GH, secreción de IGF-1 dependiente de GH e independiente de GH, ACTH, corticosterona que responde al cortisol), y puede utilizarse, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos con una etiología que comprende o que está asociada con un exceso de secreción de GH y/o un exceso de IGF-1.

5 Los meningiomas son muy comunes y (en aproximadamente el 90% de los casos) son tumores cerebrales primarios extra-axiales, intradurales, histológicamente benignos que se desarrollan a partir de células meningoteliales neoplásicas (capa aracnoidea) y que, después de los gliomas, son los tumores cerebrales primarios más comunes en los adultos.

10 La resección quirúrgica agresiva es el tratamiento de elección para los meningiomas, y cuando es clínica y anatómicamente viable, la eliminación completa del tumor ofrece la mejor posibilidad de curación. Desafortunadamente, el estado del paciente o la ubicación del tumor con frecuencia no es compatible con la eliminación macroscópica total.

15 Sin embargo, en ausencia de resección quirúrgica completa, la recidiva del tumor es común con el tiempo a pesar de la radiación convencional o estereotáctica, y los índices de supervivencia a cinco y diez años son decepcionantemente bajos.

Las opciones de tratamiento hormonal y quimioterápico raramente producen respuestas tumorales significativas o duraderas.

Los meningiomas son tumores con una alta frecuencia de receptores de somatostatina de superficie. Se ha notificado que la adición de somatostatina inhibe el crecimiento del meningioma *in vitro*.

20 Se ha descrito el tratamiento del meningioma con octreotida, un análogo de octapéptido de somatostatina con una semivida más larga que la somatostatina que se produce de manera natural de aproximadamente 1,5 horas, que puede administrarse por vía subcutánea, en un número muy limitado de los pacientes con resultados poco claros (Jaffrain-Rea ML, Minniti G, Santoro A, Bastianello S, Tamburrano G *et al.*, Clin Neurol Neurosurg 100: 40-43, 1998; Garcia-La PP, Relimpo F, Pumar A *et al.*, J Neurosurg Sci 37: 237-241, 1993; Runzi MW, Jaspers C, Windeck R, Benker G, Mehdorn M *et al.*, Lancet 2: 217-8, 1989,17).

25

Adicionalmente, en un estudio piloto reciente en 16 pacientes con meningiomas recurrentes de manera múltiple, resistentes al tratamiento, se ha estudiado la octreotida con datos alentadores de respuesta y toxicidad (Glantz MJ, Fadul CE, Chambarlain MC., Neurology 69: 969-973).

30 Sin embargo, la octreotida es una molécula lipófila relativamente grande (que consiste en 8 aminoácidos), que se une preferentemente a SSTR2 y, sólo en un menor grado, a SSTR3 y SSTR5, que tiene una vida media de solamente 1,5 horas.

Dadas las limitaciones de los agentes disponibles, algunos pacientes no tienen una opción de tratamiento abortivo aceptable.

35 Por tanto, existe una urgente necesidad de desarrollar nuevos enfoques farmacológicos para tratar de una manera eficaz y segura a los pacientes con meningioma.

Sorprendentemente, se ha encontrado que el compuesto según la presente invención, que tiene una alta afinidad de unión a varios SSTR, especialmente SSTR1,2,3,5, pasireotida, tiene un efecto beneficioso en el tratamiento de meningioma, incluyendo meningiomas recurrentes o progresivos.

40 Puede mostrarse sorprendentemente que tanto la eficacia como la tolerabilidad de la pasireotida (que tiene una semivida prolongada de 11 horas) en pacientes con meningiomas recurrentes son mejores que las observadas con otros tratamientos, incluyendo octreotida, por ejemplo.

45 El término "análogo de SRIF con una alta afinidad de unión a SSTR1,2,3,5 humano" tal como se utiliza en el presente documento (también denominado compuesto de la invención) se refiere a compuestos que tienen una alta afinidad de unión a SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5, preferentemente una  $Cl_{50} < 10$  nanomoles/litro en SSTR1 y SSTR2, y una  $Cl_{50} < 3$  nanomoles/litro en SSTR3 y SSTR5; (Schmid *et al.*, Neuroendocrinol. 2004; 80: 47-50). El compuesto de la invención es pasireotida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

50 El término "tratamiento", tal como se utiliza en el presente documento, comprende el tratamiento de pacientes que tienen meningioma que efectúa el retraso de la progresión de la enfermedad en dichos pacientes o conduce a que los pacientes tengan una enfermedad estable, es decir, clínicamente sin cambios, o a que los pacientes respondan, es decir, una disminución en el tamaño del tumor.

Puede demostrarse mediante modelos de prueba establecidos que el uso del compuesto de la invención, pasireotida, da como resultado un tratamiento eficaz del meningioma.

5 Según los hallazgos particulares de la invención, la presente invención también proporciona una composición para su uso en un método de tratamiento de meningioma en un sujeto que lo necesita que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, pasireotida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso del compuesto de la invención, pasireotida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de meningioma.

10 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de meningioma, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, pasireotida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

15 También se da conocer en el presente documento un envase comercial que comprende un compuesto de la invención, pasireotida, junto con instrucciones para su uso en el tratamiento de meningioma.

20 Las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de meningioma comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, pasireotida, en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones pueden formularse de manera convencional. Un compuesto de la invención, pasireotida, también puede administrarse en forma de liberación sostenida, por ejemplo, en forma de implantes, microcápsulas, microesferas o nanoesferas que comprenden, por ejemplo, un polímero o copolímero biodegradable, en forma de una formulación liposómica o en forma de un autogel, por ejemplo, una composición sólida o semisólida que puede formar un gel después de su interacción con los fluidos corporales del paciente.

25 Los compuestos de la invención, pasireotida, por ejemplo, pueden formularse tal como se da a conocer en el documento WO05/046645.

30 El compuesto de la invención, pasireotida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse por una vía convencional, por ejemplo por vía parenteral, por ejemplo, en forma de disoluciones o suspensiones inyectables (incluyendo, por ejemplo, la forma de liberación sostenida tal como se indicó anteriormente), por vía oral utilizando un potenciador de la absorción convencional si es necesario, en una forma nasal o de supositorio, o por vía tópica, por ejemplo en forma de un líquido oftálmico, gel, ungüento o preparación en suspensión, por ejemplo una formulación liposómica, de microesferas o de nanoesferas, por ejemplo para instilación o inyecciones intra- o peri-oculares en la subconjuntiva.

35 Las presentes composiciones farmacéuticas se preparan de una manera conocida por sí misma, y comprenden de aproximadamente el 1% al 100%, preferentemente de aproximadamente el 1% al 40%, especialmente de aproximadamente el 20% al 30% de principio activo.

40 La estructura de los principios activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio convencional "The Merck Index", o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). Cualquier experto en la técnica está absolutamente capacitado para identificar los principios activos y, basándose en estas referencias, asimismo está capacitado para preparar y someter a prueba las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

45 Se entenderá que, en la discusión de composiciones para su uso, las referencias a los principios activos pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos principios activos, por ejemplo, tienen al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. También pueden formarse sales de adición de ácido correspondientes que tienen, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los principios activos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases. Las sales incluyen sales de adición de ácido con, por ejemplo, ácidos inorgánicos, ácidos poliméricos o ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido succínico o ácido pamoico. Las sales de adición de ácido pueden existir como sales mono o divalentes, por ejemplo dependiendo de si se añaden 1 ó 2 equivalentes de ácido al compuesto de la invención en forma de base libre. Las sales preferidas según la presente invención son sales de pasireotida.

Sales preferidas para la pasireotida son las sales de lactato, aspartato, benzoato, succinato y pamoato, incluyendo mono- y di-sales, más preferiblemente la di-sal de aspartato y la mono-sal de pamoato.

El principio activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también puede utilizarse en forma de un hidrato o puede incluir otros disolventes utilizados para la cristalización.

5 El experto en la técnica pertinente está absolutamente capacitado para seleccionar un modelo de prueba relevante para probar las indicaciones terapéuticas y efectos benéficos anterior y posteriormente indicados en el presente documento.

La actividad farmacológica del compuesto de la invención, pasireotida, en el meningioma, por ejemplo, también puede demostrarse en estudios clínicos.

10 La dosificación eficaz de los principios activos empleados puede variar dependiendo del compuesto particular o de la composición farmacéutica empleada, del modo de administración o de la gravedad del estado que está tratándose. Por tanto, el régimen de dosificación se selecciona según una variedad de factores incluyendo la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, doctor o veterinario de experiencia habitual puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de los principios activos individuales requeridos para prevenir, mitigar o detener el progreso del estado. La precisión óptima para alcanzar la concentración de los principios activos dentro del intervalo que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los principios activos en los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de los principios activos.

15 La eficacia de la pasireotida en el tratamiento de meningioma se muestra en un estudio de fase II de un solo grupo en pacientes con meningioma intracraneal recurrente o progresivo documentado que no han tenido éxito con la terapia convencional y que no son candidatos para una resección quirúrgica completa de sus tumores y/o para radiación en el momento de entrar en el estudio. Los pacientes reciben pasireotida por vía subcutánea a una dosis de 1.200 µg dos veces al día. Un ciclo de tratamiento se define como cuatro semanas de terapia. Se obtienen recuentos sanguíneos completos, y se llevan a cabo exámenes neurológicos y exploraciones por RM craneales con contraste potenciado.

20 Los pacientes continuarán con el tratamiento hasta que se documente enfermedad progresiva, desarrollo de una toxicidad inaceptable, petición del paciente/investigador de interrumpir el tratamiento o muerte.

**REIVINDICACIONES**

1. Pasireotida o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de meningioma.
  2. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de meningioma, que comprende pasireotida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables para la misma.
- 5