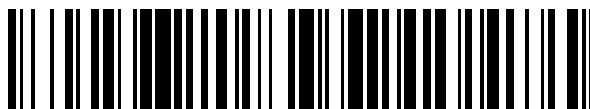


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 973**

51 Int. Cl.:

|                     |                              |           |
|---------------------|------------------------------|-----------|
| <b>A61K 31/44</b>   | (2006.01) <b>A61K 45/06</b>  | (2006.01) |
| <b>A61P 35/00</b>   | (2006.01) <b>A61K 47/12</b>  | (2006.01) |
| <b>A61P 35/02</b>   | (2006.01) <b>C07D 471/04</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 38/18</b>   | (2006.01)                    |           |
| <b>A61K 9/00</b>    | (2006.01)                    |           |
| <b>A61K 31/4745</b> | (2006.01)                    |           |
| <b>A61K 31/555</b>  | (2006.01)                    |           |
| <b>A61K 31/4375</b> | (2006.01)                    |           |
| <b>A61K 31/7068</b> | (2006.01)                    |           |
| <b>A61K 41/00</b>   | (2006.01)                    |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2005 E 10177951 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2295056**

54 Título: **Uso de SNS-595 para tratar leucemia**

30 Prioridad:

**15.03.2004 US 553578 P**

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

**18.04.2016**

73 Titular/es:

**SUNESIS PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)  
395 Oyster Point Blvd., Suite 400  
South San Francisco, CA 94080, US y  
SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.  
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**ADELMAN, DANIEL C.;  
SILVERMAN, JEFFREY A.;  
MASARU, HIGAKI y  
SATOSHI, NAKAO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones :**

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

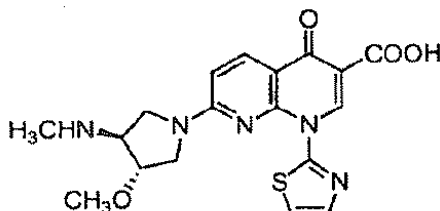
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

ES 2 566 973 T3

## DESCRIPCIÓN

Uso de SNS-595 para tratar leucemia

SNS-595 es un nuevo agente citotóxico de naftiridina que anteriormente era conocido como AG-7352 (véase, por ejemplo, Tsuzuki et al., *Tetrahedron-Asymmetry* 12: 1793-1799 (2001) y la patente de EE.UU. N° 5.817.669). El nombre químico de SNS-595 es ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico y tiene la estructura mostrada a continuación.



La presente invención se refiere a SNS-595 para uso en un método de tratamiento de leucemia en un paciente, en donde el método comprende administrar SNS-595 al paciente en una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> a 150 mg/m<sup>2</sup>.

#### Descripción de las figuras.

La Figura 1 representa las concentraciones en el plasma de SNS-595 con relación al tiempo entre los diversos cohortes de pacientes.

#### Descripción detallada de la invención

La presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- a) SNS-595 y
- b) un ácido

en una solución acuosa en la que el pH de la solución es 2-3,5. Como se utiliza en la presente memoria, un intervalo numérico considera ambos extremos incluidos. Por ejemplo, el intervalo de pH 2-3,5 incluye tanto pH 2 como pH 3,5. En una realización, el pH de la composición es 2-3. En otra realización, el pH de la composición es 2,3-2,7. Como se utiliza en la presente memoria, una solución acuosa es un líquido que comprende agua.

De acuerdo con la invención, SNS-595 se puede administrar en forma de tal composición farmacéutica.

Ejemplos adecuados de ácidos incluyen tanto ácidos orgánicos como ácidos inorgánicos, tales como ácido acético, ácido ascórbico, ácido benceno-sulfónico, ácido etanosulfónico, ácido glicólico, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido propionico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético y ácido toluenosulfónico. En una realización, el ácido es ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico o ácido láctico. En otra realización, el ácido es ácido metanosulfónico.

La composición farmacéutica puede comprender además un agente de tonicidad. Ejemplos adecuados de un agente de tonicidad incluye aminoácidos (por ejemplo, alanina y glicina), electrolitos (por ejemplo, cloruro de sodio y cloruro de potasio), monosacáridos (por ejemplo, glucosa o galactosa), disacáridos (por ejemplo, sacarosa) y alcoholes hexavalentes (por ejemplo, manitol y sorbitol). En otra realización, el agente de tonicidad es cloruro de sodio, glucosa, manitol o sorbitol. En otra realización, el agente de tonicidad es un alcohol hexavalente. En otra realización, el agente de tonicidad es sorbitol.

El SNS-595 es un agente citotóxico para el tratamiento del cáncer. Los tipos de cánceres que pueden ser tratados utilizando SNS-595 incluyen, aunque sin estar limitados a ellos: cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, (incluyendo cáncer colo-rectal), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (tanto de células pequeñas como de células no pequeñas), linfoma, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de riñón, sarcoma (incluyendo osteosarcoma), cáncer de piel (incluyendo carcinoma escamoso), cáncer de estómago, cáncer de testículos, cáncer de tiroides y cáncer de útero.

La invención proporciona un método de uso de SNS-595 para tratar para tratar leucemia. El método comprende administrar a un paciente basándose en su superficie corporal (abreviadamente BSA por la expresión inglesa *body surface area*), una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>-150 mg/m<sup>2</sup> de SNS-595. Los cálculos de la superficie corporal pueden realizarse, por ejemplo, con la fórmula de Mosteller, en la que:

$$BSA (m^2) = \text{raíz cuadrada de [altura (en cm) x peso (kg)/3600]}.$$

En otra realización, la dosis es 60 mg/m<sup>2</sup>-70 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, la dosis es 65 mg/m<sup>2</sup>-75 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, la dosis es 70 mg/m<sup>2</sup>-80 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, la dosis es 75 mg/m<sup>2</sup>- 85 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, la dosis es 80 mg/m<sup>2</sup>-90 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, la dosis es 85 mg/m<sup>2</sup>-95 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, la dosis es 90 mg/m<sup>2</sup>-100 mg/m<sup>2</sup>.

5 En otra realización, la dosis es 95 mg/m<sup>2</sup>-105 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, la dosis es 100 mg/m<sup>2</sup>-110 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, la dosis es 105 mg/m<sup>2</sup>-115 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, la dosis es 110 mg/m<sup>2</sup>-120 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, la dosis es 115 mg/m<sup>2</sup>- 125 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, la dosis es 120 mg/m<sup>2</sup>-130 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, la dosis es 125 mg/m<sup>2</sup>-135 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, la dosis es 130 mg/m<sup>2</sup>-140 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, la dosis es 135 mg/m<sup>2</sup>-145 mg/m<sup>2</sup>. En otra realización, la dosis es 140 mg/m<sup>2</sup>-150 mg/m<sup>2</sup>.

10 La dosis administrada de SNS-595 puede ser suministrada simultáneamente (por ejemplo, una sola inyección en bolo) o durante un período de 24 horas (por ejemplo, infusión continua a lo largo del tiempo) y se repite hasta que el paciente experimente enfermedad estable o regresión o hasta que el paciente experimente progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Por ejemplo, la enfermedad estable para tumores sólidos significa generalmente que el diámetro perpendicular de las lesiones medibles no aumenta el 25% o más desde la última medida. Véase por ejemplo, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute* **92(3)**: 205-216 (2000). La enfermedad estable o su ausencia se determina por métodos conocidos en la técnica, tal como la evaluación de los síntomas del paciente, el examen físico, la visualización del tumor que ha sido sometido a técnicas de imagen usando rayos X, escaneo por CAT, PET o MRI u otras modalidades de evaluación comúnmente aceptadas.

20 La dosis administrada de SNS-595 puede expresarse en unidades distintas de mg/m<sup>2</sup>. Por ejemplo, las dosis pueden ser expresadas como mg/kg. Un experto en la técnica sabría fácilmente como convertir dosis expresadas en mg/m<sup>2</sup> en dosis expresadas en mg/kg para la altura o el peso, o ambos, de un sujeto (véase, por ejemplo, <http://www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm>). Por ejemplo, una dosis de 10 mg/m<sup>2</sup>-150 mg/m<sup>2</sup> para un ser humano de 65 kg es aproximadamente igual a 0,26 mg/kg-3,95 mg/kg.

25 En otro aspecto de la presente invención, el SNS-595 se administra siguiendo un calendario de administración. En una realización, el método comprende:

- i) administrar a un paciente una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>-150 mg/m<sup>2</sup> de SNS-595;
- ii) esperar un periodo de al menos dos días durante el cual no se le administra al paciente SNS-595;
- iii) administrar al paciente otra dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>-150 mg/m<sup>2</sup> de SNS-595; y,

30 repetir las etapas ii)-iii) varias veces.

Por ejemplo, si el periodo de espera fuera de 6 días, entonces la dosis inicial de SNS-595 se administra el Día 1 (etapa i); el periodo de espera es de seis días (etapa ii); y la siguiente dosis de SNS-595 se administra el Día 8 (etapa iii). Otros periodos de tiempo ilustrativos incluyen 2 días, 3 días, 13 días, 20 días y 27 días. En otra realización, el periodo de espera es al menos de 2 días y las etapas ii) a iii) se repiten al menos tres veces. En otra realización, el periodo de espera es al menos de 3 días y las etapas ii) a iii) se repiten al menos cinco veces. En otra realización, el periodo de espera es al menos de 3 días y las etapas ii) a iii) se repiten al menos tres veces. En otra realización, el periodo de espera es al menos de 3 días y las etapas ii) a iii) se repiten al menos cinco veces. En otra realización, el periodo de espera es al menos de 6 días y las etapas ii) a iii) se repiten al menos tres veces. En otra realización, el periodo de espera es al menos de 6 días y las etapas ii) a iii) se repiten al menos cinco veces. En otra realización, el periodo de espera es al menos de 20 días y las etapas ii) a iii) se repiten al menos tres veces. En otra realización, el periodo de espera es al menos de 20 días y las etapas ii) a iii) se repiten al menos cinco veces. En otra realización, el periodo de espera es al menos de 27 días y las etapas ii) a iii) se repiten al menos tres veces. En otra realización, el periodo de espera es al menos de 27 días y las etapas ii) a iii) se repiten al menos cinco veces.

45 En otra realización, el método de administración comprende administrar semanalmente a un paciente una dosis de SNS-595. En otra realización, el método de administración comprende administrar a un paciente una dosis de SNS-595 cada dos semanas. En otra realización, el método de administración comprende administrar a un paciente una dosis de SNS-595 cada tres semanas. En otra realización, el método de administración comprende administrar a un paciente una dosis de SNS-595 cada cuatro semanas.

50 En otra realización, el método de administración comprende un ciclo que consiste en administrar a un paciente una dosis de SNS-595 cada semana durante tres semanas seguidas de un periodo de al menos dos semanas en las que no se administra SNS-595 a dicho paciente, repitiéndose el ciclo varias veces. En otra realización, el periodo durante el cual no se administra SNS-595 es de dos semanas. En otra realización, el periodo durante el cual no se administra SNS-595 es de tres semanas.

55 Así, la invención proporciona SNS-595 para uso en un método de tratamiento de un cáncer hematológico, tal como leucemias y linfomas. El método comprende:

- i) administrar a un paciente una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> - 150 mg/m<sup>2</sup> de SNS-595;
- ii) esperar un periodo de al menos dos días durante los cuales al paciente no se le administra SNS-595;
- iii) administrar al paciente otra dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>-150 mg/m<sup>2</sup> de SNS-595; y,
- iv) repetir las etapas ii)-iii) varias veces.

5 En una realización, el método comprende administrar cuidados paliativos a pacientes que están siendo tratados con SNS-595. El método comprende:

- a) administrar a un paciente una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> - 150 mg/m<sup>2</sup> de SNS-595 y
- b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de cuidados paliativos.

10 El agente de cuidados paliativos es cualquier sustancia que evite o controle un efecto adverso por el tratamiento con SNS-595 y se administra de acuerdo con el régimen de administración apropiado para dicha sustancia. Por ejemplo, diferentes agentes de cuidados paliativos para el tratamiento de las náuseas tienen diferentes regímenes de administración. Mientras que algunos se administran profilácticamente, otros se administran conjuntamente con SNS-595 e incluso otros se administran después de SNS-595. Ejemplos ilustrativos de agentes de cuidados paliativos, sus dosis y regímenes de administración, se encuentran en The Physician's Desk Reference.

15 En una realización, el agente de cuidados paliativos es un agente antiemético. Ejemplos ilustrativos de agentes antieméticos incluyen, aunque sin estar limitados a ellos, fenotiazinas, butirofenonas, benzodiazapinas, corticosteroides, antagonistas de la serotonina, cannabinoides y antagonistas del receptor NK<sub>1</sub>. Ejemplos de agentes antieméticos de fenotiazina incluyen proclorperazina y trimetobenzamida. Un ejemplo de un agente antiemético de butirofenona es haloperidol. Un ejemplo de un agente antiemético de benzodiazapina es lorazepam. Un ejemplo de un agente antiemético de corticosteroide es dexametasona. Ejemplos de un agente antiemético de antagonista de la serotonina incluye ondansetrón, granisetron y dolasetron. Un ejemplo of un agente antiemético canabinoide es dronabinol. Un ejemplo de un antagonista receptor de NK1 es aprepitant.

20 En otra realización, el agente antiemético es proclorperazina. En otra realización, el agente antiemético es proclorperazina y la cantidad terapéuticamente eficaz es 10 mg. En otra realización, el agente antiemético es proclorperazina la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis oral de 10 mg antes de la administración de SNS-595. En otra realización, el agente antiemético es proclorperazina la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis oral de 10 mg cada cuatro a seis horas según se necesite después de la administración de SNS-595.

25 En otra realización, el agente antiemético es dexametasona. En otra realización, el agente antiemético es dexametasona y la cantidad terapéuticamente eficaz es al menos 4 mg. En otra realización, el agente antiemético es dexametasona y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis oral de 4 mg antes de la administración de SNS-595. En otra realización, el agente antiemético es dexametasona y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis oral de 8 mg antes de la administración de SNS-595. En otra realización, el agente antiemético es dexametasona y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis intravenosa entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 20 mg antes de la administración de SNS-595. En otra realización, el agente antiemético es dexametasona y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis oral de 4 mg cada seis a doce horas según se necesite después de la administración de SNS-595.

30 En otra realización, el agente antiemético es lorazepam. En otra realización, el agente antiemético es lorazepam y la cantidad terapéuticamente eficaz es 1 mg. En otra realización, el agente antiemético es lorazepam y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis oral de 1 mg antes de la administración de SNS-595. En otra realización, el agente antiemético es lorazepam y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis intravenosa de 1 mg antes de la administración de SNS-595. En otra realización, el agente antiemético es lorazepam y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis oral de 1 mg cada cuatro a seis horas según se necesite después de la administración de SNS-595.

35 En otra realización, el agente antiemético es dolasetron. En otra realización, el agente antiemético es dolasetron y la cantidad terapéuticamente eficaz es 100 mg. En otra realización, el agente antiemético es dolasetron y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis oral de 100 mg antes de la administración de SNS-595. En otra realización, el agente antiemético es dolasetron y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis intravenosa de 100 mg antes de la administración de SNS-595.

40 En otra realización, el agente antiemético es ondansetrón. En otra realización, el agente antiemético es ondansetrón y la cantidad terapéuticamente eficaz es al menos 10 mg. En otra realización, el agente antiemético es ondansetrón y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis intravenosa de 10 mg antes de la administración de SNS-595. En otra realización, el agente antiemético es ondansetrón y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis intravenosa de 32 mg antes de la administración de SNS-595.

- En otra realización, el agente antiemético es granisetron. En otra realización, el agente antiemético es granisetron y la cantidad terapéuticamente eficaz es 10 µg/kg. En otra realización, el agente antiemético es granisetron y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis intravenosa de 10 µg/kg antes de la administración de SNS-595. En otra realización, el agente antiemético es granisetron y la cantidad terapéuticamente eficaz es al menos 1 mg. En otra realización, el agente antiemético es granisetron y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis oral de 1 mg antes de la administración de SNS-595. En otra realización, el agente antiemético es granisetron y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis oral de 2 mg antes de la administración de SNS-595.
- En otra realización, el agente antiemético es aprepitant. En otra realización, el agente antiemético es aprepitant y la cantidad terapéuticamente eficaz es al menos 80 mg. En otra realización, el agente antiemético es aprepitant y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis oral de 125 mg antes de la administración de SNS-595. En otra realización, el agente antiemético es aprepitant y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis diaria de 80 mg durante al menos dos días después de la administración de SNS-595.
- En otra realización, el agente de cuidados paliativos es un agente hematopoyético. Un agente hematopoyético es una molécula que estimula la hematopoyesis. Ejemplos ilustrativos de agentes hematopoyéticos incluyen, aunque sin estar limitados a ellos, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), eritropoyetina y proteína estimuladora de la eritropoyesis y sus derivados. Ejemplos de G-CSF incluyen, aunque sin estar limitados a ellos, filgrastim y sus derivados incluyendo pegfilgrastim. Un ejemplo de GM-CSF incluye sargramostim. Un ejemplo de eritropoyetina es epoetina alfa. Un ejemplo de proteína estimuladora de la eritropoyesis es darbepoetina alfa.
- En otra realización, el agente hematopoyético es G-CSF. En otra realización, el agente hematopoyético es filgrastim. En otra realización, el agente hematopoyético es filgrastim y la cantidad terapéuticamente eficaz es al menos 4 ng/kg. En otra realización, el agente hematopoyético es filgrastim y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis diaria de al menos 4 µg/kg durante al menos 7 días después de la administración de SNS-595. En otra realización, el agente hematopoyético es filgrastim y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis subcutánea diaria entre aproximadamente 4 µg/kg y aproximadamente 8 µg/kg durante al menos 7 días comenzando al tercer día de la administración de SNS-595. En otra realización, el agente hematopoyético es filgrastim y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis subcutánea diaria entre 4 µg/kg y aproximadamente 10 µg/kg durante al menos 14 días comenzando el tercer día después de la administración de SNS-595.
- En otra realización, el agente hematopoyético es pegfilgrastim. En otra realización, el agente hematopoyético es pegfilgrastim y la cantidad terapéuticamente eficaz es 6 mg. En otra realización, el agente hematopoyético es pegfilgrastim y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis subcutánea diaria de 6 mg después de la administración de SNS-595. En otra realización, el agente hematopoyético es pegfilgrastim y la cantidad terapéuticamente eficaz es 100 µg/kg. En otra realización, el agente hematopoyético es pegfilgrastim y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis diaria de 100 µg/kg después de la administración de SNS-595.
- En otra realización, el agente hematopoyético es GM-CSF. En otra realización, el agente hematopoyético es sargramostim. En otra realización, el agente hematopoyético es sargramostim y la cantidad terapéuticamente eficaz es 250 µg/m<sup>2</sup>. En otra realización, el agente hematopoyético es sargramostim y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis intravenosa o subcutánea diaria de 250 µg/m<sup>2</sup>. En otra realización, el agente hematopoyético es sargramostim y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis intravenosa o subcutánea diaria de 250 µg/m<sup>2</sup> según se necesite comenzando el tercer día después de la administración de SNS-595. En otra realización, el agente hematopoyético es sargramostim y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis intravenosa o subcutánea diaria de 250 µg/m<sup>2</sup> según se necesite comenzando el décimo día después de la administración de SNS-595.
- En otra realización, el agente hematopoyético es eritropoyetina. En otra realización, el agente hematopoyético es epoetina alfa. En otra realización, el agente hematopoyético es epoetina alfa y la cantidad terapéuticamente eficaz es al menos 150 unidades/kg. En otra realización, el agente hematopoyético es epoetina alfa y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis intravenosa o subcutánea diaria de 150 unidades/kg tres veces una semana después de la administración de SNS-595. En otra realización, el agente hematopoyético es epoetina alfa y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis intravenosa o subcutánea diaria de 300 unidades/kg tres veces una semana después de la administración de SNS-595. En otra realización, el agente hematopoyético es epoetina alfa y la cantidad terapéuticamente eficaz es 40.000 unidades. En otra realización, el agente hematopoyético es epoetina alfa y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis a la semana de 40.000 unidades después de la administración de SNS-595.
- En otra realización, el agente hematopoyético es proteína estimuladora de la eritropoyesis. En otra realización, el agente hematopoyético es darbepoetina alfa. En otra realización, el agente hematopoyético es darbepoetina alfa y la cantidad terapéuticamente eficaz está entre aproximadamente 1,5 µg/kg y aproximadamente 4,5 µg/kg. En otra realización, el agente hematopoyético es darbepoetina alfa y la cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis a la semana entre aproximadamente 1,5 µg/kg y aproximadamente 4,5 µg/kg.

La solicitud también contiene los siguientes puntos:

1. Un método para tratar cáncer que comprende administrar a un paciente una dosis de 10 mg/m<sup>2</sup>-150 mg/m<sup>2</sup> de SNS-595.
2. El método del punto 1 en donde la dosis es 10 mg/m<sup>2</sup>- 100 mg/m<sup>2</sup>.
- 5 3. El método del punto 1 en donde la dosis es 30 mg/m<sup>2</sup>-75 mg/m<sup>2</sup>.
4. El método del punto 1 en donde la dosis es 40 mg/m<sup>2</sup>-80 mg/m<sup>2</sup>.
5. El método del punto 1 en donde la dosis es 50 mg/m<sup>2</sup>-90 mg/m<sup>2</sup>.
6. El método del punto 1 en donde el cáncer que está siendo tratado se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, leucemia, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfoma, melanoma, mieloma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, sarcoma, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, y cáncer de útero.
- 10 7. El método del punto 1 en donde la dosis es 10 mg/m<sup>2</sup>- 100 mg/m<sup>2</sup> y el cáncer que se trata es un tumor sólido.
8. El método del punto 1 en donde la dosis es 60 mg/m<sup>2</sup>-150 mg/m<sup>2</sup> y el cáncer que se trata es un cáncer hematológico.
- 15 9. El método del punto 1 que comprende adicionalmente administrar a un paciente una dosis terapéuticamente eficaz de un agente de cuidados paliativos.
10. El método del punto 9 en donde el agente de cuidados paliativos es un antiemético.
11. El método del punto 9 en donde el agente de cuidados paliativos es un agente hematopoyético.
- 20 12. Un método que comprende: i) administrar una dosis de 10 mg/m<sup>2</sup>-150 mg/m<sup>2</sup> de SNS-595 a un paciente; ii) esperar un periodo de al menos un día en que al sujeto no se administra nada de SNS-595; iii) administrar otra dosis de 10 mg/m<sup>2</sup> -150 mg/m<sup>2</sup> de SNS-595 al paciente; y, iv) repetir las etapas ii)-iii) una pluralidad de veces.
13. El método del punto 12 en donde el periodo de espera es de al menos 2 días.
14. El método del punto 12 en donde el periodo de espera es de al menos 3 días.
- 25 15. El método del punto 12 en donde el periodo de espera es de al menos 6 días.
16. El método del punto 12 en donde el periodo de espera es de al menos 13 días.
17. El método del punto 10 en donde el periodo de espera es de al menos 20 días.
18. El método del punto 10 en donde el periodo de espera es de al menos 27 días
19. Un método que comprende administrar una dosis semanal de SNS-595 a un paciente.
- 30 20. Un método que comprende administrar una dosis de SNS-595 a un paciente cada tres semanas.
21. Un método que comprende un ciclo en donde el ciclo comprende administrar una dosis de SNS-595 a un sujeto cada semana durante tres semanas seguido de un periodo de al menos dos semanas en donde no se administra SNS-595 a dicho sujeto y en donde el ciclo se repite una pluralidad de veces.
22. Un método para tratar cáncer que comprende administrar a un paciente una dosis de 10 mg/m<sup>2</sup>-150 mg/m<sup>2</sup> de SNS-595 y administrar a un paciente una dosis terapéuticamente eficaz de un agente hematopoyético.
- 35 23. El método del punto 22 en donde el agente hematopoyético es G-CSF.
24. El método del punto 22 en donde el agente hematopoyético es GM-CSF.
25. El método del punto 22 en donde el agente hematopoyético es eritropoyetina.
26. El método del punto 22 en donde el agente hematopoyético es proteína estimulante de la eritropoyesis.

#### 40 Ejemplo 1

Composición farmacéutica adecuada para inyección o infusión intravenosa

- 5 Composiciones ácidas (< pH 4) proporcionaron el equilibrio apropiado de mayor solubilidad del SNS-595 y propiedades farmacéuticas deseables (por ejemplo, mayor comodidad para el paciente causándole menos irritación en el sitio de administración). Un ejemplo ilustrativo de una composición adecuada comprende: 10 mg de SNS-595 por mL de solución acuosa de sorbitol al 4,5% ajustado a pH 2,5 con ácido metanosulfónico. Un protocolo para preparar dicha solución incluye lo siguiente para preparar una presentación de 100 mg/10 mL: 100 mg de SNS-595 y 450 mg de D-sorbitol se añaden a agua destilada; el volumen se lleva hasta un volumen 10 mL; y el pH de la solución resultante se ajusta a 2,5 con ácido metanosulfónico. La composición resultante también es adecuada para liofilización. La forma liofilizada se reconstituye luego con agua estéril hasta la concentración apropiada antes de su uso.

## Ejemplo 2

- 10 Farmacocinética de SNS-595 en pacientes con cáncer

- 15 SNS-595 se administró a pacientes incluidos en hasta seis ciclos. Se define un ciclo como un periodo de tres semanas, administrando SNS-595 el primer día de cada ciclo (día 0), seguido por al menos 21 días de observación. SNS-595 se administró a cohortes de al menos 3 pacientes y el escalamiento de la dosis se realizó por cohortes consecutivos. Las dosis de SNS-595 fueron lineales con  $AUC_{\infty}$  y sus propiedades farmacocinéticas fueron notablemente constantes entre pacientes de la misma cohorte. La Figura 1 representa las concentraciones en el plasma de SNS-595 con relación al tiempo entre los diversos cohortes de pacientes y la Tabla 1 muestra los parámetros farmacocinéticos derivados de ellas.

Tabla 1

| Dosis,<br>mg/m <sup>2</sup> | HL<br>horas | CO<br>ng/mL | C <sub>max</sub> .<br>ng/mL | Última<br>AUC<br>h <sup>-1</sup> ng/mL | AUC INF_<br>obs<br>h <sup>-1</sup> ng/mL | CL_obs<br>mL/min/<br>kg | Vz_obs<br>L/kg | Vss_<br>obs<br>L/kg | MRTINF_obs<br>h |
|-----------------------------|-------------|-------------|-----------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------|----------------|---------------------|-----------------|
| 3                           | 16,27       | 152,25      | 138,80                      | 750,08                                 | 1139,55                                  | 1,14                    | 1,55           | 1,44                | 21,96           |
| S.D                         | 4,871       | 82,282      | 80,568                      | 87,622                                 | 263                                      | 0,318                   | 0,297          | 0,277               | 6,836           |
| 6                           | 20,69       | 379,69      | 347,00                      | 2400,00                                | 2890,29                                  | 0,71                    | 1,98           | 1,24                | 29,05           |
| S.D                         | 0,327       | 243,598     | 214,96                      | 170,556                                | 245,64                                   | 0,153                   | 0,295          | 0,218               | 1,15            |
| 12                          | 17,81       | 2888,60     | 2246,67                     | 5395,53                                | 6329,15                                  | 0,76                    | 1,17           | 1,07                | 23,67           |
| S.D                         | 3,896       | 1302,71     | 1065,145                    | 292,281                                | 181,804                                  | 0,126                   | 0,258          | 0,184               | 5,021           |
| 24                          | 16,14       | 2884,702    | 2703,33                     | 11133,03                               | 12655,32                                 | 0,83                    | 1,15           | 1,06                | 21,65           |
| S.D                         | 2,601       | 189,877     | 2573,02                     | 488,453                                | 851,458                                  | 0,108                   | 0,124          | 0,165               | 5,261           |
| 48                          | 21,32       | 1964,52     | 2868,00                     | 21098,53                               | 27347,36                                 | 0,99                    | 1,57           | 1,46                | 28,90           |
| S.D                         | 6,32        | 189,877     | 2379,899                    | 9405,346                               | 14372,787                                | 0,618                   | 0,567          | 0,47                | 8,91            |
| 60                          | 17,63       | 4797,47     | 4537,59                     | 28112,17                               | 33616,18                                 | 0,83                    | 1,20           | 1,08                | 23,71           |
| S.D                         | 4,15        | 1947,89     | 1947,89                     | 9127,12                                | 13081,44                                 | 0,352                   | 0,37           | 0,218               | 6,93            |

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico para uso en un método de tratamiento de leucemia en un paciente, en donde el método comprende administrar el compuesto al paciente en una dosis semanal de  $60 \text{ mg/m}^2$  -  $150 \text{ mg/m}^2$ .
- 5 2. El compuesto para uso de la reivindicación 1, en donde el método comprende administrar el compuesto a un paciente en combinación con un agente de cuidados paliativos seleccionado del grupo que consiste en fenotiazina, butirofenona, benzodiazepina, corticosteroides, antagonista de la serotonina, cannabinoide, antagonista de receptores de NK, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos, eritropoyetina, proteína estimulante de la eritropoyesis, darbepoyetina alfa, y derivados de los mismos.
- 10 3. El compuesto para uso de la reivindicación 1, en donde el método comprende:
  - i) administrar la dosis semanal del compuesto;
  - ii) esperar un periodo de al menos seis días en los que no se administra el compuesto;
  - iii) administrar otra dosis semanal del compuesto; y
  - iv) repetir las etapas ii) a iii) una pluralidad de veces.
- 15 4. El compuesto para uso de la reivindicación 3, en donde el periodo de espera es al menos 13 días, al menos 20 días, o al menos 27 días.
5. El compuesto para uso de la reivindicación 3, en donde el periodo de espera es al menos 6 días y las etapas ii) a iii) se repiten al menos tres, o al menos cinco veces.
- 20 6. El compuesto para uso de la reivindicación 3, en donde el periodo de espera es al menos 20 días y las etapas ii) a iii) se repiten al menos tres, o al menos cinco veces.
7. El compuesto para uso de la reivindicación 3, en donde el periodo de espera es al menos 27 días y las etapas ii) a iii) se repiten al menos tres, o al menos cinco veces.
8. El compuesto para uso de la reivindicación 1, en donde el método comprende administrar la dosis semanal de  $60 \text{ mg/m}^2$  -  $150 \text{ mg/m}^2$  cada dos, tres o cuatro semanas.
- 25 9. El compuesto para uso de la reivindicación 1, en donde el método comprende un ciclo, en donde el ciclo comprende administrar la dosis de  $60 \text{ mg/m}^2$  -  $150 \text{ mg/m}^2$  cada semana durante tres semanas seguido de un periodo de al menos dos semanas en las que no se administra el compuesto, y en donde el ciclo se repite una pluralidad de veces.
- 30 10. El compuesto para uso de la reivindicación 1, en donde la dosis semanal es  $60 \text{ mg/m}^2$  -  $90 \text{ mg/m}^2$ ,  $60 \text{ mg/m}^2$  -  $70 \text{ mg/m}^2$ ,  $65 \text{ mg/m}^2$  -  $75 \text{ mg/m}^2$ ,  $70 \text{ mg/m}^2$  -  $80 \text{ mg/m}^2$ ,  $75 \text{ mg/m}^2$  -  $85 \text{ mg/m}^2$ ,  $80 \text{ mg/m}^2$  -  $90 \text{ mg/m}^2$ ,  $85 \text{ mg/m}^2$  -  $95 \text{ mg/m}^2$ ,  $90 \text{ mg/m}^2$  -  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $95 \text{ mg/m}^2$  -  $105 \text{ mg/m}^2$ ,  $100 \text{ mg/m}^2$  -  $110 \text{ mg/m}^2$ ,  $105 \text{ mg/m}^2$  -  $115 \text{ mg/m}^2$ ,  $110 \text{ mg/m}^2$  -  $120 \text{ mg/m}^2$ ,  $115 \text{ mg/m}^2$  -  $125 \text{ mg/m}^2$ ,  $120 \text{ mg/m}^2$  -  $130 \text{ mg/m}^2$ ,  $125 \text{ mg/m}^2$  -  $135 \text{ mg/m}^2$ ,  $130 \text{ mg/m}^2$  -  $140 \text{ mg/m}^2$ ,  $135 \text{ mg/m}^2$  -  $145 \text{ mg/m}^2$ ,  $140 \text{ mg/m}^2$  -  $150 \text{ mg/m}^2$ .
- 35 11. El compuesto para uso de la reivindicación 1, en donde el método comprende administrar el compuesto en forma de una composición farmacéutica que comprende el compuesto y un ácido en una solución acuosa, en el que el pH de la solución es 2-3,5.
12. El compuesto para uso de la reivindicación 11, en el que el ácido es ácido acético, ácido ascórbico, ácido benzeno-sulfónico, ácido etanosulfónico, ácido glicólico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético o ácido toluenosulfónico.
- 40 13. El compuesto para uso de la reivindicación 11, en el que el ácido es ácido metanosulfónico.