

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 289**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/137** (2006.01)

**A61K 31/167** (2006.01)

**A61K 31/4704** (2006.01)

**A61K 31/57** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2008 PCT/GB2008/001452**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2008 WO08129308**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2008 E 08737103 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2155180**

54 Título: **Combinación de fármacos y su uso en el tratamiento de la pérdida de músculo**

30 Prioridad:

**24.04.2007 GB 0707930**

**24.04.2007 GB 0707931**

**25.05.2007 GB 0710101**

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

**29.11.2016**

73 Titular/es:

**ACACIA PHARMA LIMITED (100.0%)**

**HARSTON MILL**

**HARSTON, CAMBRIDGESHIRE CB22 7GG, GB**

72 Inventor/es:

**GILBERT, JULIAN, CLIVE y**

**GRISTWOOD, ROBERT, WILLIAM**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

Observaciones :

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

ES 2 592 289 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 de fármacos y su uso en el tratamiento de la pérdida de músculo

**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere al tratamiento de enfermedades y afecciones en las que se produce una pérdida de masa muscular.

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

Los temas que no están incluidos en el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

**Antecedentes de la invención**

10 Los pacientes con cáncer desarrollan habitualmente un síndrome de emaciación llamado síndrome de anorexia/caquexia. La prevalencia aumenta con el avance de la enfermedad y se produce en más del 80% de pacientes con cáncer avanzado. Es una afección incompletamente entendida que se cree que tiene causalidad multifactorial. No existen criterios diagnósticos estrictos, pero se reconoce habitualmente que la afección incluye pérdida de peso, anorexia, fatiga/debilidad, náusea crónica, estado funcional disminuido y estrés psicológico de los cambios en la imagen corporal. Es refractario a la intervención nutricional. El síndrome da como resultado mayor morbilidad, y se estima que representa 10%-20% de las muertes por cáncer. La caquexia por cáncer implica más que solo deficiencia de ingesta de calorías.

20 La pérdida de peso que se produce en los pacientes de cáncer difiere de la de inanición, en donde hay una pérdida preferente de peso corporal a partir de grasa que representa el 75% de la pérdida de peso, produciéndose la residual a partir del músculo. Esto está en contraste con los pacientes de cáncer, en los que la pérdida de peso se debe igualmente a la grasa y músculo. Se cree que una combinación de subproductos tumorales y la liberación de citoquinas del huésped que se producen en la caquexia/anorexia del cáncer se combinan para producir anomalías metabólicas. En el cáncer se cree particularmente que están involucrados el TNF, IL1, IL6 e interferón gamma, aunque no exclusivamente. Además, el tumor puede producir sustancias que producen caquexia. En la caquexia se pierde masa muscular significativa, pero también se producen cambios metabólicos. Estos incluyen la producción de lactato en exceso y atrofia preferente de las fibras musculares de tipo 2 que son responsables de alto metabolismo glucolítico anaeróbico.

30 Los tratamientos actuales para la caquexia por cáncer incluyen el uso de agentes progestacionales, acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona, y corticosteroides que incluyen dexametasona, metilprednisolona y prednisolona. Los tratamientos potenciales incluyen el uso de inhibidores de la COX-2, por ejemplo celecoxib, nimesulida, ketorolaco, indometacina, ibuprofeno, etodolaco y diclofenaco; cannabinoides, por ejemplo dronabinol; antidepresivos tales como la mirtazapina y olanzapina; moduladores de citoquinas tales como talidomida; pentoxifilina; inhibidores metabólicos tales como sulfato de hidrazina; agentes anabólicos tales como oxandrolona, decanoato de nandrolona y fluoximesterona; inhibidores convertidores de angiotensina; antagonistas de angiotensina II; e inhibidores de la renina.

35 El acetato de megestrol ha sido el más estudiado en la clase de agentes progestacionales (progestinas). Se ha demostrado que produce un aumento de peso superior al 5% en el 15% de pacientes de cáncer tratados y hay evidencia de que un componente significativo del aumento es debido a la grasa. Su mecanismo de acción no está claro y podría estar relacionado con la actividad anabólica de glucocorticoides, los efectos en la liberación de citoquinas, e inhibición de IL1 e IL6 así como el TNF. Tiene un efecto estimulante sobre el apetito. En varios ensayos clínicos se ha descubierto que el acetato de megestrol o acetato de medroxiprogesterona (MPA) mejora el apetito, ingesta de calorías y estado nutricional. El megestrol ha demostrado el beneficio de dosis que varían de 160 mg (40 mg por vía oral cuatro veces al día) a 1600 mg en el apetito, ingesta de calorías, aumento de peso corporal (principalmente grasa) y sensación de bienestar, con una dosis óptima de 800 mg/día. Se recomienda que un paciente comience en la dosis más baja (160 mg/día) y la dosis se valore hacia arriba, de acuerdo con la respuesta clínica.

45 Los efectos adversos están relacionados con la dosis del fármaco. Estos efectos incluyen, también para el acetato de medroxiprogesterona, tromboembolismo, aumento de edema periférico, hipertensión, hiperglucemia, alopecia, síndrome de Cushing, supresión adrenal, e insuficiencia adrenal si se interrumpen de pronto. Se recomiendan progestinas para los pacientes con un tiempo de supervivencia esperada de más de 4 semanas.

50 Los corticosteroides tienen efectos sintomáticos marcados y aumentan el apetito, la ingesta de alimentos, sensación de bienestar y estado funcional. Sin embargo este efecto se limita a unas pocas semanas. Debido a los efectos secundarios significativos del tratamiento a largo plazo y su corta duración de acción para la caquexia, se usan más apropiadamente en pacientes con un tiempo corto de supervivencia esperada y en los que el aumento de peso no es un resultado esperado.

Además de la caquexia por cáncer, una grave pérdida de masa y fuerza muscular, frecuentemente en asociación con pérdida de masa grasa, está asociada con una serie de otras afecciones y enfermedades que incluyen distrofia, sepsis, SIDA, lesiones por quemadura, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e insuficiencia cardíaca congestiva (CHF).

5 Se ha demostrado recientemente (*Busquets et al* 2004, *Cancer Res* 64:6725-6731) que la administración del agonista  $\beta 2$  formoterol racémico tanto a ratas como ratones con tumores altamente caquéticos, dio como resultado una inversión del proceso de desgaste muscular. Los efectos anti-desgaste del fármaco se basaron tanto en una activación de la velocidad de síntesis de proteínas como una inhibición de la velocidad de proteólisis muscular. El análisis por transferencia Northern reveló que el tratamiento con formoterol dio como resultado una disminución en el contenido de mRNA de subunidades de ubiquitina y proteasoma en músculos gastrocnemios; esto, junto con la menor actividad del proteasoma observada, sugiere que la principal acción anti-proteolítica del fármaco puede estar basada en una inhibición del sistema proteolítico dependiente de ATP-ubiquitina. Curiosamente, el formoterol también era capaz de disminuir el aumento de la tasa de apoptosis muscular (medida como DNA en forma de escalera así como la actividad de la caspasa-3) presente en animales portadores de tumores. Estos autores concluyeron a partir de su estudio que el formoterol ejercía una potente acción selectiva protectora en el corazón y músculo esquelético antagonizando la aumentada degradación proteica que caracteriza a la caquexia por cáncer; además, el formoterol también tuvo una acción protectora frente a los efectos apoptóticos del músculo esquelético. También concluyeron que “contrariamente a lo que se encuentra con otros agonistas  $\beta 2$  que tienen numerosos efectos secundarios y considerable toxicidad en seres humanos, el formoterol pudo ser revelado como una potencial herramienta terapéutica en estados patológicos en que el hipermetabolismo de proteínas musculares es una característica crítica, tal como la caquexia por cáncer u otras enfermedades debilitantes”.

Actualmente se utiliza ritodrina para producir relajación del útero en mujeres embarazadas. Como se describe en el documento US5449694, (-)-ritodrina es el enantiómero más potente.

25 Indacaterol, también conocido como QAB-149 o 5-[(R)-2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, es un agonista  $\beta 2$  adrenérgico. Es un broncodilatador de acción prolongada que está siendo desarrollado como un potencial tratamiento, una vez al día, para el asma y la EPOC. La administración para estas afecciones respiratorias se lleva a cabo usando un inhalador de polvo seco multidosis.

#### Compendio de la invención

30 Según un primer aspecto, la presente invención es un producto que comprende un agonista  $\beta 2$  y una progestina, como una preparación combinada para uso separado, simultáneo o secuencial en el tratamiento o prevención de pérdida de músculo.

Según un segundo aspecto, la presente invención es un producto que comprende un agonista  $\beta 2$  seleccionado de R,R-formoterol, indacaterol o ritodrina, para uso en el tratamiento o prevención de pérdida de músculo.

#### Descripción de la invención

35 Como se usa en esta memoria, la expresión agonista  $\beta 2$  significa agonista de receptores adrenérgicos  $\beta 2$ . Ejemplos de agonistas  $\beta 2$  adecuados para uso en la invención son albuterol, salmeterol, bitolterol, pirbuterol, formoterol, indacaterol o ritodrina. En una realización preferida, el agonista  $\beta 2$  es formoterol, ritodrina o indacaterol. Si el agonista  $\beta 2$  es una molécula quiral, se puede usar como un racemato, como una mezcla no racémica o sustancialmente como un solo enantiómero. En una realización, el agonista  $\beta 2$  es formoterol racémico. En otra realización, el agonista  $\beta 2$  es R,R-formoterol. En aún otra realización, el agonista  $\beta 2$  es sustancialmente un solo enantiómero (-)-ritodrina. En una realización más, el agonista  $\beta 2$  es ritodrina racémica.

Cada agente activo se puede usar, según la invención, en cualquier forma apropiada, por ejemplo como una sal, hidrato o profármaco. Por ejemplo, si se usa R,R-formoterol, puede ser en forma de una sal común.

45 Como se usa en esta memoria, indacaterol es 5-[(R)-2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona. Formoterol y ritodrina pueden ser racémicos, o pueden ser sustancialmente un solo enantiómero. En una realización el formoterol es la sal fumarato del enantiómero R,R, es decir, fumarato de ( $\pm$ )-N-[2-hidroxi-5-[1(R\*)-hidroxi-2-[1(R\*)-metil-2-(4-metoxifenil)etilamino]etil]fenil]formamida (2:1) monohidratado. En otra realización, la ritodrina es la sal hidrocloreto del enantiómero S,R, es decir, hidrocloreto de 4-[1(S)-hidroxi-2(R)-[2-(4-hidroxifenil)etilamino]propil]fenol. De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, un producto que comprende un agonista  $\beta 2$  seleccionado de R,R-formoterol, indacaterol o ritodrina es útil en el tratamiento o prevención de pérdida de músculo. En una realización, ese producto no comprende un macrólido. En una realización preferida, solamente cuando ese producto comprende ritodrina, el producto no comprende también un macrólido.

Cada uno de los agonistas  $\beta 2$  enumerados se pueden usar independientemente, o en combinación unos con otros.

55 Ejemplos de progestinas que se pueden usar en la invención son megestrol y acetato de medroxi-progesterona (MPA). Preferiblemente, la progestina es megestrol. Más preferiblemente, el megestrol es la sal de acetato.

Según un aspecto, la invención es un producto que comprende un agonista  $\beta_2$  y una progestina, para usar en el tratamiento o prevención de la pérdida de músculo. En una realización preferida, ese producto no comprende un macrólido. En una realización, solamente cuando el agonista  $\beta_2$  es formoterol y la progestina es acetato de megestrol, el producto de la invención no incluye un macrólido. En otra realización, solamente cuando el agonista  $\beta_2$  es formoterol o ritodrina, y la progestina es acetato de megestrol, el producto de la invención no incluye un macrólido.

En una realización más preferida, solamente cuando el agonista  $\beta_2$  es formoterol racémico y la progestina es acetato de megestrol, el producto de la invención no incluye un macrólido (es decir, cuando el agonista  $\beta_2$  es distinto de formoterol racémico y la progestina es distinta de acetato de megestrol, se puede incluir un macrólido en el producto de la invención). En otra realización preferida, solamente cuando el agonista  $\beta_2$  es formoterol racémico o ritodrina racémica, y la progestina es acetato de megestrol, el producto de la invención no incluye un macrólido (es decir, cuando el agonista  $\beta_2$  es distinto de formoterol racémico o ritodrina racémica, y la progestina es distinta de acetato de megestrol, se puede incluir un macrólido en el producto de la invención).

Para el objetivo de la presente invención, el producto se administra preferiblemente por vía oral (esto incluye administración bucal y sublingual). Para la vía oral, cápsulas, comprimidos que incluyen comprimidos de disolución rápida, disoluciones, suspensiones, gomas, meltabs (tabletas blandas) o cualquier otra formulación oral que un experto en la técnica sabe que se puede utilizar. Muchos de estos tipos de formulaciones son conocidos por los expertos en la técnica y se pueden usar para practicar esta invención. Por ejemplo, se pueden usar comprimidos de liberación inmediata y de liberación controlada para administrar un producto de la invención.

Alternativamente, el producto de la invención se puede administrar por vía parenteral. Tecnologías de inyección de liberación inmediata y liberación controlada están disponibles para los expertos en la técnica y se pueden usar para practicar la invención cuando se usa administración parenteral.

Se pueden determinar niveles de dosificación apropiados mediante cualquier método adecuado conocido por un experto en la técnica. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico utilizado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la afección a ser tratada.

Para un producto de la invención que comprende más de un agente activo. Los respectivos agentes activos se pueden formular conjuntamente en una forma de dosificación única. Alternativamente, se pueden formular por separado y empaquetar juntos, o se pueden administrar independientemente. En algunos casos, un paciente puede estar recibiendo un fármaco para el tratamiento de otra indicación; esta invención comprende entonces la administración del otro fármaco.

Puede ser conveniente combinar o co-administrar un producto de la invención con otras clases de fármacos. Los fármacos que pueden ser co-administrados con un producto de la invención incluyen, pero no se limitan a, corticosteroides, agentes procinéticos, cannabinoides, ácido eicosapentaenoico y agentes anti-inflamatorios no esteroideos. Los fármacos respectivos se pueden administrar simultáneamente, por separado o secuencialmente.

Un producto de la invención es útil para el tratamiento y prevención de pérdida de músculo. Preferiblemente, la pérdida de músculo se produce en asociación con una pérdida de masa grasa.

En una realización preferida, la pérdida de músculo está en asociación con caquexia/anorexia por cáncer. En otras realizaciones, la pérdida de músculo está asociada con una o más afecciones seleccionadas de EPOC, distrofia, sepsis, SIDA, lesiones por quemadura, CHF, diabetes, un estado de inmovilización, envejecimiento, cirrosis hepática, insuficiencia renal, artritis reumatoide, un trastorno de nutrición, una afección de fatiga y la enfermedad de Alzheimer.

El estudio siguiente puede proporcionar evidencia de la utilidad de la presente invención.

#### 45 Estudio

Este estudio implica el uso del modelo de hepatoma ascítico Yoshida AH-130 de rata, que es un sistema modelo particularmente adecuado para estudiar los mecanismos implicados en el establecimiento de la caquexia. Su crecimiento en el huésped causa la pérdida rápida y progresiva de peso corporal y desgaste de tejido, particularmente en el músculo esquelético. Este estudio examina los efectos de los agonistas  $\beta_2$  formoterol racémico, R,R-formoterol, ritodrina racémica, enantiómero individual (-)-ritodrina e indacaterol en el desgaste de tejido causada por el tumor. La co-administración de cada uno de estos agonistas  $\beta_2$  con la progestina, acetato de megestrol, también se investiga.

Se utilizan ratas Wistar que pesan aproximadamente 100 g (*Busquets et al* 2004, *Cancer Res.* 64:6725-6731). Los animales se mantienen en un ciclo regular de luz-oscuridad (luz desde las 08,00 am a 8,00 pm) con acceso libre a comida y agua. Su dieta consiste en 54% de carbohidratos, 17% de proteínas y 5% de grasa, y la ingesta de

alimentos se mide diariamente. A las ratas se les da un inóculo intraperitoneal de  $10^8$  células de hepatoma ascítico Yoshida AH-130 obtenidas de tumores exponenciales.

5 Los animales se dividieron en grupos: los que recibían los fármacos de prueba y los que recibían vehículo. La administración de fármaco es por inyección subcutánea. Siete días después del trasplante del tumor, los animales se pesan y anestesian con una mezcla de cetamina/xilacina. El tumor se extrae de la cavidad peritoneal, y se evalúa su volumen y celularidad. Las células se separan después del fluido ascítico por centrifugación a 100 g durante 10 min. Los tejidos se extirpan rápidamente, se pesan y congelan en nitrógeno líquido.

10 Las medidas realizadas son: peso corporal inicial, peso corporal final, aumento de peso corporal, peso en canal, ingesta total de alimentos, ingesta total de agua, pesos musculares incluyendo tibiales, EDL, gastrocnemio y sóleo, pesos adiposos que incluyen tejido adiposo blanco (dorsal y pregenital) y tejido adiposo marrón, pesos de los órganos que incluyen el hígado, corazón, riñones y bazo, volumen del tumor y celularidad.

15 Este estudio está diseñado para demostrar que formoterol racémico, R,R-formoterol, ritodrina racémica, enantiómero individual (-)-ritodrina e indacaterol inhiben la pérdida de masa muscular esquelética causada por el tumor. Esto debe ocurrir con un mínimo o ningún aumento en el peso del corazón o disminución en el consumo de alimentos. Este estudio también está diseñado para demostrar que la co-administración de cada uno de los agonistas  $\beta_2$  enumerados con acetato de megestrol da beneficio adicional inhibiendo la disminución de músculo y/o grasa causada por el tumor y en la selectividad de estos factores, y aumentando el consumo de alimentos.

20 En un experimento inicial, las ratas portadoras de tumores se dividieron en tres grupos. El primer grupo eran sin tratar; el segundo grupo recibió 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  de fumarato de formoterol racémico; y el tercer grupo recibió una combinación de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  de formoterol racémico y 100  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  de acetato de megestrol. Las ratas se controlaron durante un periodo de 3 días.

25 La ingesta total de alimentos para el primer grupo (sin tratar) en el día 3 fue  $43 \pm 1$  g/100 g de rata ( $n=10$ ). La ingesta total de alimentos para el segundo grupo (formoterol racémico solamente) en el día 3 fue  $45 \pm 2$  g/100 g de rata ( $n=9$ ). La ingesta total para el tercer grupo (formoterol racémico más acetato de megestrol) en el día 3 fue  $48 \pm 2$  g/100 g de rata ( $n=10$ ). El aumento de la ingesta de alimentos en los animales tratados con la combinación (tercer grupo) fue 11,6% y esto fue estadísticamente significativo.

**REIVINDICACIONES**

1. Un producto que comprende formoterol y megestrol, y que no incluye un macrólido, como una preparación combinada para uso separado, simultáneo o secuencial en el tratamiento o prevención de pérdida de músculo en asociación con caquexia por cáncer.
- 5 2. Un producto para usar según la reivindicación 1, en donde el megestrol es la sal de acetato.
3. Un producto según la reivindicación 1 que comprende R,R-formoterol y megestrol, como una preparación combinada para uso separado, simultáneo o secuencial en el tratamiento o prevención de pérdida de músculo en asociación con caquexia por cáncer.
4. Un producto para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para administración oral.
- 10 5. Un producto para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un corticosteroide.
6. Formoterol para usar en el tratamiento o prevención de pérdida de músculo en asociación con caquexia por cáncer, en donde el sujeto de tratamiento se trata también con megestrol pero no con un macrólido.
- 15 7. Megestrol para usar en el tratamiento o prevención de pérdida de músculo en asociación con caquexia por cáncer, en donde el sujeto de tratamiento se trata también con formoterol pero no con un macrólido.
8. Megestrol para usar según la reivindicación 7, en donde el megestrol es la sal de acetato.
9. Formoterol para usar según la reivindicación 6, en donde el megestrol es la sal de acetato.