

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 882**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7076 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.09.2010** **PCT/IL2010/000729**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2011** **WO2011027348**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2010** **E 10763456 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016** **EP 2475371**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un agonista del receptor de adenosina A3 (IB-MECA/CF-101) para el tratamiento de la psoriasis**

30 Prioridad:

06.09.2009 IL 20075309

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

14.06.2017

73 Titular/es:

CAN-FITE BIOPHARMA LTD. (100.0%)
10 Bareket Street P.O. Box 7537
Petach Tikva 49170, IL

72 Inventor/es:

FISHMAN, PNINA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 616 882 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

Composición farmacéutica que comprende un agonista del receptor de adenosina A₃ (IB-MECA/CF-101) para el tratamiento de la psoriasis

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere al tratamiento de la psoriasis.

Técnica anterior

La siguiente es una lista de la técnica anterior que se considera pertinente para describir el estado de la técnica en el campo de la invención. El conocimiento de estas referencias en el presente documento a veces se hará indicando su número entre paréntesis de la siguiente lista.

- 10 1. Fishman et al., 2002. Evidence for involvement of Wnt signaling pathway in IB-MECA mediated suppression of melanoma cells. *Oncogene.*, 21:4060-4064 (2002).
2. Fishman et al., 2003. Targeting the A₃ adenosine receptor for cancer therapy: inhibition of Prostate carcinoma cell growth by A₃AR agonist. *Anticancer Res.*, 23:2011-2023 (2003).
- 15 3. Madi et al., 2003. A₃ adenosine receptor activation in melanoma cells: association between receptor fate and tumor growth inhibition. *J Bio. Chem.*, 278:42121-42130 (2003).
4. Ohana et al., 2003. Inhibition of primary colon carcinoma growth and liver metastasis by the A₃ adenosine receptor agonist IB-MECA. *British J. Cancer.*, 89:1552-1558(2003).
5. Fishman et al., 2004. An agonist to the A₃ adenosine receptor inhibits colon carcinoma growth in mice via modulation of GSK- β and NF- κ B. *Oncogene*, 23:2465-2471 (2004).
- 20 6. US Patent Application Publication No. 2004016709 A1.
7. Szabo et al., 1998. Suppression of macrophage inflammatory protein (MIP)-I production and collagen-induced arthritis by adenosine receptor agonists. *British J. Pharmacology*, 125:379-387 (1998).
8. Mabley et al., 2003. The adenosine A₃ receptor agonist, N⁶-(3-iodobenzyl)-adenosine - 5'-N-methyluronamide, is protective in two murine models of colitis. *Eur op. J. Pharmacology*, 466:323-329 (2003).
- 25 9. Baharav et al., 2002. The effect of adenosine and the A₃ adenosine receptor agonist IB- MECA on joint inflammation and autoimmune diseases models. *Inter. J. Mol. Med.* 10 (supplement 1) page S 104, abstract 499 (2002).
10. PCT Application, publication No. WO2005/0063246, entitled "Method for Treatment of Multiple Sclerosis".
12. PCT patent application, publication No. WO2004/045627, entitled "A₃AR agonists for the treatment of inflammatory arthritis".
- 30 13. PCT patent application, publication No. WO2008/056361, entitled "A biological marker for psoriasis".
16. Bioventure View, 6 May 2003 "Can-Fite can do phase II".
17. PCT application, publication No. WO 2006/059327, entitled "A Biological marker for inflammation", which discloses determination of the severity of inflammation and the efficacy of anti-inflammatory treatment by determining the level of expression of the A₃ adenosine receptor in white blood cells.
- 35 18. Ochaion et al. "The anti-inflammatory target A(3) adenosine receptor is over-expressed in rheumatoid arthritis, psoriasis and Crohn's disease.", *Cell Immunol.* 2009;258(2): 155-122, which discloses that overexpression of the A₃ adenosine receptor was found in peripheral blood mononuclear cells derived from patients with rheumatoid arthritis, psoriasis and Crohn's disease.

Antecedentes de la invención

El receptor de adenosina A₃, un receptor de superficie celular asociado a la proteína Gi, se propuso como una diana para combatir el cáncer y la inflamación. El receptor está altamente expresado en diversos tipos de células tumorales mientras que la expresión en tejidos normales adyacentes es relativamente baja. La activación del receptor por un agonista sintético específico induce la modulación de las rutas de transducción de señal aguas abajo que incluyen el Wnt y el NF- κ B, dando como resultado la inhibición del crecimiento tumoral (1-5).

Los estudios *in vivo* han demostrado que los agonistas del receptor de adenosina A₃ (A₃AR) inhiben el desarrollo de carcinomas de colon, próstata y pancreático, así como melanoma y hepatoma. También se ha demostrado que los

agonistas de A₃AR actúan como agentes antiinflamatorios mejorando el proceso inflamatorio en diferentes modelos autoinmunes experimentales tales como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y esclerosis múltiple (6-10).

5 Se encontró que el A₃AR estaba altamente expresado en tejidos inflamatorios (sinovia y pata) derivados de adyuvante (AIA) y modelos experimentales de artritis inducida por colágeno (11). Esta sobreexpresión se reflejó en las PBMNC de los animales. El tratamiento de ratas ALA con un agonista de A₃AR dio como resultado una mejora de la enfermedad y una regulación negativa del receptor. En pacientes con artritis reumatoide (AR), se encontró que el receptor se expresaba altamente en células mononucleares de sangre periférica (PBMNC) (11). Además, en un grupo de pacientes con AR que se trató con un agonista A₃ AR, se encontró una correlación directa entre la expresión de A₃AR al inicio y la respuesta de los pacientes al fármaco (12).

10 También se encontró un aumento en el nivel de expresión del receptor de adenosina A₃ en las células mononucleares de sangre periférica (PBMNC) de sujetos que padecían de psoriasis en comparación con las PBMNC de un sujeto sano. Este hallazgo allanó el camino para el uso del nivel de expresión de A₃AR como medio para el diagnóstico de un estado de psoriasis (13)

La psoriasis es una afección crónica. Las personas suelen experimentar brotes y remisiones a lo largo de su vida.

15 Existen varias formas de psoriasis, y cada forma tiene características únicas que permiten a los dermatólogos identificar visualmente la psoriasis para determinar qué tipo o tipos de psoriasis están presentes. A menudo se realizará una biopsia cutánea para confirmar el diagnóstico. Los principales tipos de psoriasis son los siguientes:

- Psoriasis en placas (áreas enrojecidas de unas pulgadas de ancho cubiertas por escamas plateadas)
- Psoriasis pustulosa (ampollas de pus no infeccioso en piel roja) - Psoriasis Artrítica o Artritis Psoriásica) -
- 20 Psoriasis artrítica o artritis psoriásica
- Psoriasis guttata (pequeños puntos rojos en la piel)
- Psoriasis inversa o flexural (parches brillantes y rojos en áreas de fricción tales como en los pliegues de la piel en la ingle, las axilas o debajo de los senos)
- Psoriasis eritrodérmica (enrojecimiento y descamación de la mayor parte de la piel).

25 El tratamiento depende de la gravedad y el tipo de psoriasis. Algunas psoriasis son tan leves que la persona no es consciente de la afección. Algunos desarrollan una psoriasis tan grave que las lesiones cubren la mayor parte del cuerpo y la hospitalización es necesaria. Estos representan los extremos. La mayoría de los casos de psoriasis se encuentran en algún punto intermedio. Los tratamientos de la psoriasis se dividen en 3 categorías:

- Tópico (aplicado a la piel); - Psoriasis leve a moderada;
- 30 - Fototerapia (luz, normalmente ultravioleta, aplicada a la piel) - Psoriasis moderada a grave;
- Sistémico (tomado por vía oral o por inyección o infusión) - Psoriasis moderada, grave o incapacitante.

Las opciones de tratamiento pueden eliminar la psoriasis durante un período de tiempo. Cada tratamiento tiene ventajas y desventajas, y lo que funciona para un paciente puede no ser eficaz para otro.

35 En un artículo publicado en Internet (16), se indica que CF101 (metil 1-[N⁶-(3-yodobencil)-adenin-9-il]-β-D-ribofuronamida, IB-MECA, un agonista de A₃AR) podría ser aplicable en indicaciones tales como enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis.

Resumen de la invención

40 La presente invención se basa en el hallazgo clínico de que la administración oral de IB-MECA a sujetos con psoriasis moderada a grave, a una dosis diaria de 4 mg (administración dos veces al día de 2 mg) fue significativamente más eficaz en el tratamiento de las placas psoriásicas que el tratamiento de la psoriasis a dosis diarias de 2 mg o 8 mg.

Por lo tanto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica, por ejemplo en forma de dosificación, para el tratamiento de la psoriasis que comprende como un principio activo 1-(N⁶-(3-yodobencil)-adenin-9-il]-β-D-ribofuronamida (IB-MECA) en una cantidad adecuada para una dosis diaria total de aproximadamente 4 mg.

45 Debe entenderse que el término "aproximadamente" incluye una dosis que está dentro de un intervalo del 33 % menos o el 33 % más ("±33 %"), preferiblemente ±25 %, particularmente ±20 %, ±15 %, e incluye ±10 % que la dosis indicada.

50 El término "dosis diaria" debe entenderse que incluye la cantidad del principio activo, concretamente, IB-MECA que se administra diariamente al sujeto que lo necesite. La dosis diaria puede incluir una única administración diaria o más de una administración por día, siempre y cuando la cantidad total de IB-MECA recibida por el sujeto al día sea de aproximadamente 4 mg.

En consonancia con lo anterior, la composición farmacéutica puede formularse para una única administración diaria, en cuyo caso la cantidad de IB-MECA en la composición es de aproximadamente 4 mg, o para una administración dos veces al día, en cuyo caso la cantidad de IB-MECA es de aproximadamente 2 mg. De forma similar, la

composición puede formularse para una administración de 3 o 4 veces al día, en cuyo caso la forma de dosificación comprenderá, respectivamente, aproximadamente 1,33 y 1 mg de IB-MECA

La presente divulgación también proporciona IB-MECA para su uso en el tratamiento de la psoriasis, administrándose la IB-MECA a un sujeto que tiene psoriasis a una dosis diaria total de aproximadamente 4 mg.

- 5 Además, se proporciona por la presente divulgación un procedimiento de tratamiento de la psoriasis, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que tiene psoriasis IB-MECA a una dosis diaria total de aproximadamente 4 mg.

10 Finalmente, se proporciona por la presente divulgación un envase que comprende IB-MECA o una composición farmacéutica que comprende IB-MECA e instrucciones para el uso de IB-MECA o la composición que comprende la misma para el tratamiento de un paciente que tiene psoriasis con una cantidad diaria de 4 mg de IB-MECA.

Breve descripción de los dibujos

Con el fin de comprender la invención y ver cómo se puede realizar en la práctica, se describirán ahora realizaciones, a modo de ejemplo no limitante, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- 15 La **figura 1** es un gráfico que muestra el cambio en la puntuación del Índice de Gravedad y Área de Psoriasis (PASI) desde el inicio a lo largo del período de estudio del grupo de 2 mg de IB-MECA (CF101) frente a placebo.

La **figura 2** es un histograma que muestra la diferencia entre tres dosis de IB-MECA (1 mg, 2 mg y 4 mg) en el cambio en la puntuación PASI desde el inicio a lo largo del periodo de estudio.

Descripción detallada de las realizaciones

20 La presente invención se basa en ensayos clínicos en pacientes con psoriasis en los que se probó el efecto de IB-MECA en la mejora de los síntomas de la enfermedad en pacientes con psoriasis. Los resultados del estudio demostraron un marcado efecto de la dosis de 2 mg de IB-MECA, administrada dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 4 mg) en la mejora de la manifestación de la enfermedad en estos pacientes. Además, los resultados demostraron que una dosis diaria de 4 mg es superior a una dosis diaria inferior de 2 mg o una dosis más alta de 8 mg.

25 En el contexto de la presente divulgación, el término "*psoriasis*" incluye cualquier forma de psoriasis incluyendo, sin limitarse a la misma, psoriasis en placas; psoriasis pustulosa (incluyendo psoriasis artrítica o artritis psoriásica); psoriasis guttata; psoriasis inversa o flexural; psoriasis eritrodérmica. Además, en el contexto de la presente invención, cuando se hace referencia a "*psoriasis*", se entiende que incluye cualquier grado de psoriasis, incluyendo, psoriasis leve, moderada y grave.

30 En el contexto de la presente descripción, el término "*tratamiento*" incluye cualquier mejora en uno o más parámetros objetivos que se usan para evaluar un estado psoriásico (gravedad) en ensayos clínicos, concretamente, enrojecimiento, grosor y escoriación de lesiones psoriásicas. En base a estos parámetros, se han desarrollado varias herramientas para evaluar la eficacia del tratamiento de la psoriasis. Las herramientas de evaluación incluyen herramientas de evaluación tradicionales tales como el índice de gravedad y área de psoriasis (PASI), la evaluación global médica (PGA), así como herramientas de evaluación más recientes, como la puntuación de la psoriasis de la Fundación Nacional de Psoriasis (NPF-PS), la evaluación global estática física (PSGA) y evaluación global de la lesión (OLA) [S.R. Feldman y G.G. Krueger Psoriasis assessment tools in clinical trials, Ann Rheum. Dis. 64 (Supl. II): ii65-ii68 (2005)].

40 PASI y PGA son las dos herramientas más utilizadas comúnmente en la evaluación de la actividad de la psoriasis y en la respuesta clínica posterior al tratamiento. La herramienta de evaluación PASI evalúa el grado de eritema, el espesor y la descamación de las placas psoriásicas y estima el grado de implicación de cada uno de estos componentes en cuatro áreas corporales separadas (cabeza, tronco, extremidades superiores e inferiores). La puntuación compuesta PASI varía de 0-72. La herramienta de evaluación PGA es una puntuación de seis puntos que resume el eritema general, la descamación y el espesor y la extensión de las placas en relación con una evaluación inicial, incluyendo las puntuaciones peor, pobre (0-24 %), justa (25-49 %), buena (50-74 %), excelente (75-99 %) y despejada (100 %). [Alice B Gottlieb et al. The National Psoriasis Foundation Psoriasis Score System versus the Psoriasis Area Severity Index and Physician's Global Assessment: a comparison, Journal of Drugs in Dermatology June 2003].

50 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende como principio activo IB-MECA, el uso de IB-MECA en el tratamiento y un procedimiento para el tratamiento de la psoriasis, estando la composición, el uso y el procedimiento caracterizados por que el principio activo, es decir IB-MECA, se administra para lograr una dosis diaria total de aproximadamente 4 mg.

En una realización preferida, el principio activo, concretamente, IB-MECA, se formula en una forma adecuada para administración oral. Sin embargo, en algunas realizaciones, la composición puede formularse para administración

nasal, puede estar en forma de una formulación inhalada, puede estar en forma de un supositorio o incluso puede formularse para administración parenteral.

La administración oral, en el contexto de la presente invención, incluye una cualquiera de (a) soluciones líquidas, tal como una cantidad eficaz de IB-MECA disuelta en diluyentes, tales como agua, solución salina o incluso zumo de naranja; B) formas sólidas y semi-sólidas; (C) polvos; (D) suspensiones en un líquido apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. La IB-MECA se formulará típicamente a una dosificación adecuada para conseguir la dosis diaria deseada de 4 mg.

Las formas líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y los alcoholes polietilénicos, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable.

Las formas sólidas, que son una forma de administración preferida en el contexto de la invención, pueden incluir, sin limitarse a las mismas, píldoras, comprimidos, incluyendo comprimidos de liberación inmediata y modificada (controlada), comprimidos no revestidos y revestidos (incluyendo recubrimiento entérico), comprimidos masticables, comprimidos bi o multicapa; gránulos; cápsulas, incluidas cápsulas de gelatina blanda y cápsulas de gelatina dura; polvos que incluyen gránulos y polvos orales para reconstitución, pastillas, sobres.

Las cápsulas pueden incluir, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico y almidón de maíz. Los comprimidos pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, goma arábica, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes disgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes saporíferos y vehículos farmacológicamente compatibles. Las pastillas pueden comprender IB-MECA en un sabor, tal como sacarosa y acacia o tragacanto, así como pastillas que comprenden IB-MECA en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, emulsiones, geles y similares, que contienen, además de IB-MECA, tales vehículos que se conocen en la técnica.

La composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para facilitar la administración oral de IB-MECA.

En una realización, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido. Se puede fabricar una tableta por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más de dichos excipientes. Los comprimidos hechos por compresión se pueden preparar por compresión en una máquina adecuada con IB-MECA en una forma de flujo libre, por ejemplo, un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con el excipiente o excipientes, por ejemplo, aglutinantes, lubricantes, diluyentes inertes, tensioactivos o agentes dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada, una mezcla de la IB-MECA en polvo con cualquier vehículo adecuado.

En una realización, el comprimido incluye los componentes mostrados en la Tabla 1 proporcionada en lo sucesivo en el presente documento en la descripción de un ejemplo no limitante.

Un experto en la técnica de la farmacia y las tecnologías de formulación de ingredientes farmacéuticos será capaz de diseñar una miríada de diferentes formulaciones para administración oral u otra forma de administración.

De acuerdo con la presente divulgación, IB-MECA puede administrarse una vez, dos veces o varias veces al día. En una realización, IB-MECA se administra una vez al día, incluyendo la forma de dosificación aproximadamente 4 mg de IB-MECA. En otra realización, IB-MECA se administra dos veces al día, incluyendo cada administración de la forma de dosificación aproximadamente 2 mg de IB-MECA (para conseguir la cantidad diaria total de 4 mg).

La presente divulgación también proporciona el uso de IB-MECA en el tratamiento o en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la psoriasis, formulándose la administración en una forma adecuada para una administración diaria de aproximadamente 4 mg de IB-MECA.

Finalmente, la presente divulgación proporciona IB-MECA para su uso en el tratamiento de la psoriasis, administrándose dicha IB-MECA a un sujeto que tiene psoriasis a una cantidad de dosis diaria de aproximadamente 4 mg.

Descripción de un ejemplo no limitante

Se realizó un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo de fase 2, en hombre y mujeres adultos, con edades de 18 a 70 años, con un diagnóstico de psoriasis en placas crónica de moderada a grave.

Los criterios de inclusión y exclusión incluían los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Hombre o mujer, de 18 a 70 años, inclusive;
- Diagnóstico de psoriasis de tipo en placas crónica de moderada a grave con una afectación del área de la superficie corporal $\geq 10\%$, según se determinó por el investigador;
- 5 - Duración de la psoriasis de al menos 6 meses;
- Puntuación PASI ≥ 10 ;
- Peso corporal ≤ 100 kg;
- Candidato para tratamiento sistémico o fototerapia para la psoriasis;
- El electrocardiograma (ECG) es normal o muestra anomalías que, a juicio del investigador, no son clínicamente significativas;
- 10 - Las mujeres en edad fértil deben tener una prueba de embarazo en suero negativa en la selección;
- Las mujeres en edad fértil deben estar dispuestas a usar 2 métodos de anticoncepción que el investigador considere adecuados (por ejemplo, píldoras anticonceptivas orales y un método de barrera) para ser aptas y seguir participando en el estudio;
- 15 - Capacidad para completar el estudio de acuerdo con el protocolo; y
- Capacidad para comprender y proporcionar el consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión:

- Psoriasis eritrodérmica, guttata, palmar, plantar, o pustulosa generalizada;
- Tratamiento con retinoides sistémicos, corticosteroides, o inmunosupresores (por ejemplo, metotrexato, ciclosporina) dentro de las 6 semanas posteriores de la Visita inicial;
- 20 - Tratamiento con corticosteroides tópicos de alta potencia (Clase I-III), queratolíticos o alquitrán de hulla (excepto en el cuero cabelludo, las palmas, la ingle y/o las plantas de los pies) dentro de las 2 semanas posteriores a la Visita inicial;
- Terapia con UV o del Mar Muerto dentro de las 4 semanas posteriores a la Visita inicial, o necesidad anticipada de cualquiera de estas terapias durante el período de estudio;
- 25 - Tratamiento con un agente biológico (incluyendo etanercept, adalimumab, efalizumab, infliximab, o alefacept) en un periodo de tiempo igual a 5 veces su semivida en circulación, o 30 días, lo que sea mayor, antes de la Visita inicial;
- Antecedentes de mala respuesta clínica a metotrexato después de un régimen y duración del tratamiento adecuados;
- 30 - Tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos sistémicos, betabloqueantes, litio, hidroxiclороquina, cloroquina o terbinafina sistémica dentro de las 2 semanas posteriores a la Visita inicial, o necesidad anticipada de dichos fármacos durante el período de estudio;
- Presencia o antecedentes de asma no controlada;
- 35 - Presencia o antecedentes de hipertensión arterial no controlada o hipotensión sintomática;
- Arritmia cardíaca significativa o bloqueo de conducción, insuficiencia cardíaca congestiva (New York Heart Association, Clase 3-4), o cualquier otra evidencia de enfermedad cardíaca clínicamente significativa o hallazgos clínicamente significativos en la ECG de selección;
- Nivel de hemoglobina $< 9,0$ g/l;
- 40 - Recuento plaquetario $< 125.000/\text{mm}^3$;
- Recuento leucocitario (WBC) $< 3500/\text{mm}^3$;
- Nivel de creatinina sérica superior a 1,5 veces el límite superior de normalidad del laboratorio
- Niveles de aminotransferasa hepática superiores a 2 veces el límite superior de normalidad del laboratorio;
- Conocimiento o sospecha de inmunodeficiencia o positividad del virus de la inmunodeficiencia humana;
- 45 - Tuberculosis conocida activa o no tratada;
- Infección conocida con hepatitis B o C;
- Embarazo, embarazo planificado, lactancia o anticoncepción inadecuada, según lo determine el investigador
- Antecedentes de dependencia de drogas o alcohol;
- Antecedentes de alergia o sensibilidad grave a fármacos o al yodo;
- 50 - Haber recibido anteriormente IB-MECA;
- Antecedentes de neoplasia dentro de los últimos 5 años (excluyendo carcinoma de células basales de la piel y ≤ 3 carcinomas de células escamosas cutáneas, todos los cuales han sido completamente extirpados);
- Enfermedad médica o psiquiátrica aguda o crónica significativa que, a juicio del investigador, pudiera comprometer la seguridad del paciente, limitar la capacidad del paciente para completar el estudio y/o comprometer los objetivos del estudio;
- 55 - Participación en otro ensayo de investigación de fármacos o vacunas simultáneamente o dentro de 30 días; o dentro de 5 semividas posteriores a un producto biológico de investigación, lo que sea mayor;
- Otras afecciones que confundan las evaluaciones del estudio o pongan en peligro la seguridad del paciente.

60 Los pacientes aptos se asignaron aleatoriamente para recibir placebo o una 1-[N⁶-(3-yodobencil)-adenin-9-il]- β -D-ribofuronamida de grado clínico, IB-MECA (nombre codificado por el patrocinador del estudio, Can-Fite Biopharma, el Cesionario de esta solicitud, como "CF101") a dosis de 1 mg, 2 mg y 4 mg, tomadas por vía oral dos veces a diario (concretamente, dosis diaria totales de 2 mg, 4 mg y 8 mg, respectivamente). IB-MECA se formuló en una

formulación de comprimido como se detalla en la Tabla 1 que se indica a continuación. Los pacientes recibieron instrucciones de tomar la formulación con el estómago vacío. La duración del estudio fue de 12 semanas.

Tabla 1: Formulación de IB-MECA

	Ingrediente	Comprimido de 1 mg	Comprimido de 2,0 mg	Comprimido de 4,0 mg
Intragranular	Sustancia farmacológica en bruto de IB-MECA	0,1000	1,000	4,000
	Almidón pregelatinizado	10,00	10,00	10,00
	Croscarmelosa sódica	2,000	2,000	2,000
	Lactosa Monohidrato 310	64,25	63,25	61,25
	Celulosa microcristalina	20,00	20,00	20,00
Extragranular	Croscarmelosa sódica	2,000	2,000	2,000
	Estearato de magnesio	0,7500	0,7500	0,7500
	Total	100,00	100,00	100,00
Revestimiento	Blanco Opadry	3,000	3,000	3,000
	Total	103,0	103,0	103,0

5 El estudio se realizó en cohortes:

Cohorte 1: 1 mg de IB-MECA o placebo.

Cohorte 2: 2 mg de IB-MECA o placebo.

Cohorte 3: 4 mg de IB-MECA o placebo.

En cada cohorte, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a IB-MECA o placebo en una relación de 3:1.

10 La enfermedad se evaluó utilizando el índice de gravedad y área de psoriasis (PASI).

Se evaluaron sesenta y dos (62) pacientes que pertenecían a los siguientes grupos de tratamiento (administración dos veces al día):

Placebo: 15 pacientes

Un mg de IB-MECA: 14 pacientes

15 Dos mg de IB-MECA: 17 pacientes

Cuatro mg de IB-MECA: 16 pacientes.

Los resultados se muestran en las **figuras 1 y 2**.

20 La **figura 1** muestra el cambio en la puntuación PASI desde el inicio a lo largo del período de estudio del grupo de IB-MECA de 4 mg en total (2 mg administrados dos veces al día) frente a placebo, lo que demuestra una mejora continua en la afección de los pacientes a lo largo del estudio en el grupo de IB-MECA de 4 mg sin o con muy poco cambio en el grupo de placebo.

Como puede observarse en la **figura 2**, el grupo de dosis de 2 mg (total de 4 mg/día) de IB-MECA tenía una ventaja profunda y previamente inesperada en la generación de una respuesta considerablemente mayor sobre los otros dos grupos de dosis ensayados.

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la psoriasis que comprende como un principio activo 1-[N⁶-(3-yodobencil)-adenin-9-il]-β-D-ribofuronamida (IB-MECA) en una cantidad adecuada para una administración de dosis diaria de aproximadamente 4 mg.
- 5 2. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en una forma de dosificación adecuada para una administración oral.
3. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 o 2, en una forma de dosificación adecuada para una administración una o dos veces al día, siendo la dosis diaria total aproximadamente 4 mg.
4. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 o 2 en una forma de dosificación sólida oral.
- 10 5. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que la forma de dosificación sólida comprende 2 mg de IB-MECA que se administra dos veces al día.
6. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en una forma de dosificación seleccionada de píldoras, comprimidos y cápsulas.
- 15 7. IB-MECA para su uso en el tratamiento de la psoriasis en una cantidad adecuada para proporcionar a un sujeto que necesita el tratamiento una dosis diaria total de IB-MECA que es de aproximadamente 4 mg.
8. IB-MECA para su uso según la reivindicación 7, en la que la dosis diaria se formula para una administración de una o dos veces al día.
9. IB-MECA para su uso según la reivindicación 7 u 8, en la que la dosis diaria se formula en una forma adecuada para una administración oral.
- 20 10. IB-MECA para su uso según la reivindicación 9, formulada en una forma de administración de dosificación sólida.
11. IB-MECA para su uso según la reivindicación 10, en la que la forma de dosificación sólida se selecciona entre el grupo que consiste en píldoras, comprimidos y cápsulas.
12. IB-MECA para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en una forma de dosificación adecuada para una administración de 2 mg de IB-MECA, que se administra dos veces al día.
- 25 13. Un envase que comprende una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 e instrucciones para la administración de la composición farmacéutica a un sujeto que necesita tratamiento de la psoriasis a una dosis diaria de IB-MECA de aproximadamente 4 mg.
14. El envase según la reivindicación 13, en el que la composición farmacéutica comprende 2 mg de IB-MECA y dichas instrucciones comprenden la administración de la composición farmacéutica al sujeto dos veces al día.

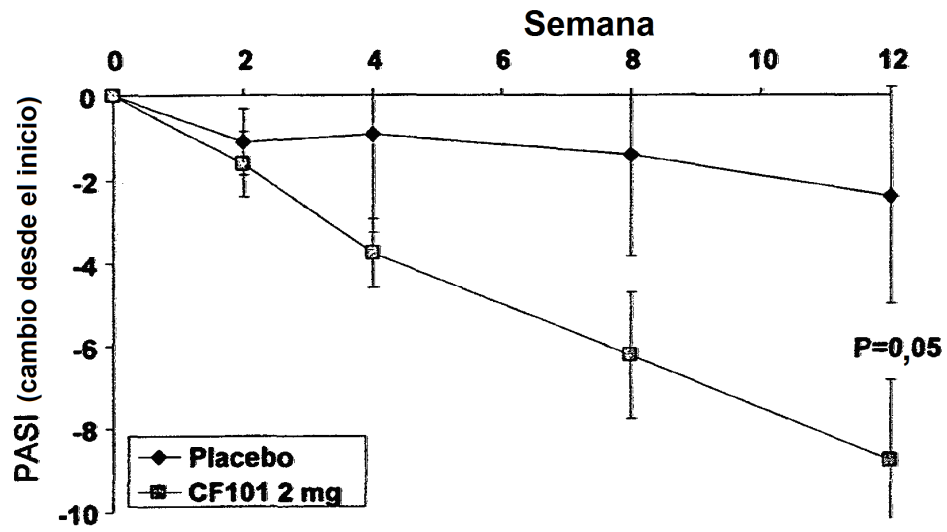


Figura 1

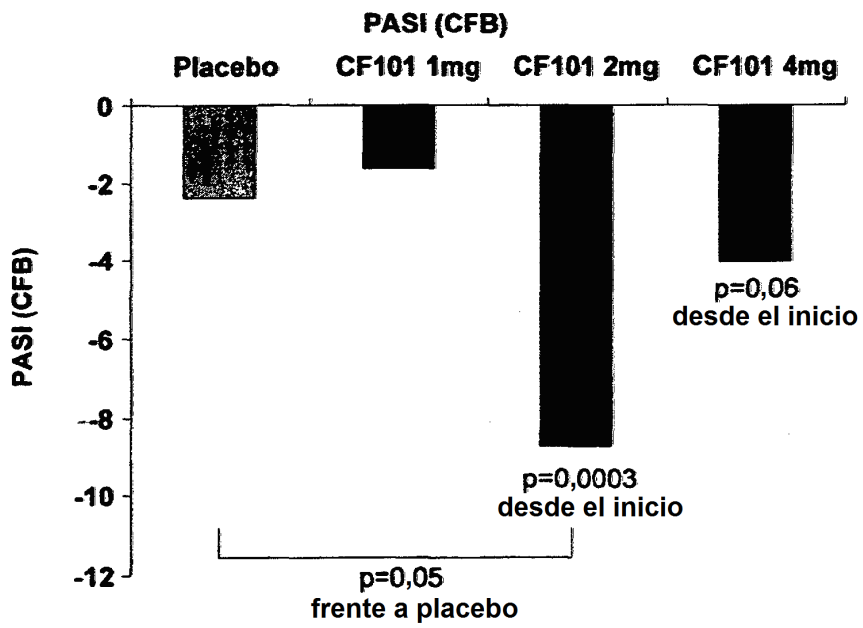


Figura 2