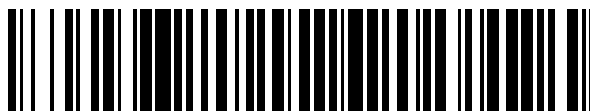


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 482**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 38/20 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 16/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.08.2011 PCT/US2011/048747**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2012 WO12027324**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2011 E 11820492 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017 EP 2608808**

54 Título: **Tratamiento de enfermedades neoplásicas**

30 Prioridad:

29.04.2011 US 201161480635 P

23.08.2010 US 376097 P

08.11.2010 US 411183 P

26.10.2010 US 406759 P

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

06.07.2017

73 Titular/es:

XBIOTECH, INC (100.0%)

1055 West Hastings Street, Suite 300

Vancouver, British Columbia V6E 2E9, CA

72 Inventor/es:

SIMARD, JOHN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 622 482 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

Tratamiento de enfermedades neoplásicas

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La invención se relaciona generalmente con los campos de la medicina, la oncología y la inmunología. Más particularmente, la invención se relaciona con el uso de anticuerpos (Ab), que específicamente se unen a la interleucina-1 α para tratar una enfermedad asociada con tumores y otras patologías asociadas con tumores.

ANTECEDENTES

10 A pesar de los avances realizados, las enfermedades asociadas con los tumores como el cáncer, siguen siendo una de las principales causas de muerte y morbilidad en los países desarrollados. A pesar de que muchos de los mecanismos moleculares de la tumorigénesis han sido revelados, el tratamiento estándar de la mayoría de los tumores agresivos sigue siendo la resección quirúrgica, la quimioterapia, y la radioterapia. Aunque son cada vez más exitosos, cada uno de estos tratamientos sigue generando varios efectos secundarios indeseados. Por ejemplo, la cirugía resulta en dolor, heridas traumáticas del tejido saludable y cicatrización. La radioterapia y la quimioterapia ocasionan náuseas, inmunosupresión, ulceración gástrica y tumorigénesis secundaria.

15 En los últimos años se ha logrado un gran progreso utilizando agentes biológicos como Ab para tratar tumores cancerígenos. Los Ab pueden actuar directamente sobre tipos específicos de células tumorales a fin de aprovechar la respuesta inmune del paciente para matar el tumor. De forma alternativa, pueden actuar sobre los factores de crecimiento celular para interferir en el crecimiento de células tumorales. Al igual que con agentes quimioterapéuticos convencionales, no todos los Ab antitumorales son útiles en el tratamiento de todos los tipos de neoplasias y muchos anticuerpos inicialmente efectivos pierden posteriormente la potencia. Por lo tanto, se necesitan nuevos Ab antitumorales. El documento US2010/0040574 describe el uso de anticuerpos anti-IL-1 α o inmunización anti-IL-1 α como un tratamiento contra el cáncer, en particular contra el cáncer de mama o de próstata metastásico.

SUMARIO

25 La invención se basa en el descubrimiento de que un mAb que se une específicamente con IL-1 α es útil para tratar varias enfermedades asociadas con tumores.

30 Por consiguiente, la invención se refiere a un anticuerpo anti-IL-1 α para su uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica en un sujeto humano; donde la enfermedad neoplásica se selecciona de linfoma de Burkitt, cáncer nasofaríngeo o enfermedad de Castleman. El tratamiento puede ponerse en práctica mediante la administración a un individuo de una composición farmacéutica que incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad de un Ab anti-IL-1 α efectivo para mitigar un síntoma de una patología asociada con un tumor y/o reducir el tamaño de un tumor en el individuo en al menos aproximadamente 10 % (por ejemplo, al menos un 8, 9, 10, 15, 17, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, o 100 %). El Ab anti-IL-1 α puede ser un mAb como un IgG1. El Ab anti-IL-1 α puede ser el mAb designado como MABp1 o mAb que incluye una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) de MABp1.

35 La composición farmacéutica puede administrarse a un individuo mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o directamente en un tumor. En el método, la dosis puede ser de al menos 0,25 (por ejemplo, al menos, 0,2, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4 o 5) mg/ml.

40 Salvo que se determine lo contrario, todos los términos técnicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que suelen comprender los entendidos en la técnica a la cual se refiere la presente invención. Se pueden encontrar definiciones comúnmente comprendidas de términos biológicos en Rieger et al., Glossary of Genetics: Classical and Molecular, 5^a edición, Springer-Verlag: Nueva York, 1991; y Lewin, Genes V, Oxford University Press: Nueva York, 1994. Las definiciones comúnmente aceptadas de los términos médicos pueden encontrarse en Stedman's Medical Dictionary, 27^a edición, Lippincott, Williams and Wilkins, 2000.

45 Como se utiliza en la presente, un "Ab" es una inmunoglobulina (Ig), una solución de Igs idénticos o heterogéneos o una mezcla de Igs. Un "Ab" también puede referirse a fragmentos y versiones ordenadas de Igs como fragmentos Fab, Fab', y F(ab')₂; y scFv, Ab heteroconjugados, y moléculas artificiales similares que emplean CDR derivadas de Ig para impartir especificidad de antígeno. Un "mAb" o "mAb" es un Ab expresado por una línea celular clonar B o una población de moléculas de Ab que contiene únicamente una especie de un sitio de unión a antígeno capaz de inmunorreaccionar con un epítipo particular de un antígeno particular. Un "Ab policlonal" o "Ab policlonal" es una mezcla de Ab heterogéneos. Generalmente, un Ab policlonal incluirá diferentes moléculas de Ab que se unen a un antígeno particular con al menos

algunos de los Ab diferentes que inmunorreaccionan con un epítipo diferente del antígeno. Como se utiliza en la presente, un Ab policlonal puede ser una mezcla de dos o más mAb.

Una "porción de unión a antígeno" de un Ab se encuentra dentro de la región variable de la porción Fab de un Ab y es la porción del Ab que confiere al Ab especificidad de antígeno (es decir, generalmente la parte tridimensional formada por las CDR de las cadenas pesada y ligera del Ab). Una "porción Fab" o una "región Fab" es el fragmento proteolítico de un Ig digerido por papaína que contiene la porción de unión a antígeno de dicho Ig. Una "porción no Fab" es aquella porción de un Ab que no se encuentra dentro de la porción Fab, por ejemplo, una "porción Fc" o "región Fc". Una "región constante" de un Ab es aquella porción del Ab fuera de la región variable. Incluida generalmente dentro de la región constante se encuentra la "porción electora" de un Ab, que es la porción de un Ab que es responsable de unirse a otros componentes del sistema inmune que facilitan la respuesta inmune. Por lo tanto, por ejemplo, el sitio en un Ab que se une a componentes complementarios o receptores de Fc (no mediante su porción de unión a antígeno) es una porción electora de dicho Ab.

Cuando se hace referencia a una molécula de proteína, como un Ab, "purificado" significa separado de los componentes que acompañan naturalmente dichas moléculas. Generalmente, un Ab o una proteína se purifica cuando se encuentra en al menos aproximadamente un 10 % (por ejemplo, 9 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 %, 99,9 % y 100 %) en peso, libre de proteínas no Ab u otras moléculas orgánicas que ocurren naturalmente con las que se asocia naturalmente. La pureza puede medirse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante cromatografía de columna, electroforesis en gel de poliacrilamida o análisis de HPLC. Una proteína sintetizada químicamente u otra proteína recombinante producida en un tipo celular diferente al tipo celular en que ocurre naturalmente está "purificada".

"Unen", "se une", o "reacciona con" significan que una molécula reconoce y se adhiere a una segunda molécula particular en una muestra, pero no reconoce o se adhiere sustancialmente a otras moléculas en la muestra. Generalmente, un Ab que "se une específicamente" a otra molécula tiene una K_d mayor que aproximadamente 10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 , 10^9 , 10^{10} , 10^{11} o 10^{12} litros/mol para aquella otra molécula.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad capaz de producir un efecto médicamente deseado en un animal o persona tratada (por ejemplo, la mitigación o prevención de una enfermedad o un síntoma de una enfermedad).

A pesar de que se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en la presente en la práctica o en el ensayo de la invención, a continuación se describen los métodos y materiales adecuados. En el caso de conflicto, la presente memoria descriptiva, incluso las definiciones, prevalecerá. Asimismo, las realizaciones particulares descritas a continuación son meramente ilustrativas y no pretenden ser limitantes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La invención abarca composiciones para su uso para tratar y mitigar uno o más síntomas de una patología asociada con tumores en un individuo. Las realizaciones preferidas descritas a continuación ilustran la adaptación de estas composiciones. Sin embargo, a partir de la descripción de estas realizaciones se pueden analizar y/o poner en práctica otros aspectos de la invención basándose en la descripción proporcionada a continuación.

Metodología general

En la presente se describen los métodos que involucran técnicas biológicas moleculares e inmunológicas convencionales. Los métodos inmunológicos (por ejemplo, ensayos para la detección y localización de complejos antígeno-Ab, inmunoprecipitación, inmunotransferencia y similares) son conocidos en la técnica y se describen en tratados de metodología como *Current Protocols in Immunology*, Coligan et al, ed., John Wiley and Sons, Nueva York. Las técnicas de biología molecular se describen con detalle en tratados como *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2^a ed., vol. 1-3, Sambrook et al, ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 2001; y *Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel et al, ed., Greene Publishing and Wiley-Interscience, Nueva York. Los métodos de Ab se describen en *Handbook of Therapeutic Abs*, Dubel, S., ed., Wiley -VCH, 2007. Los métodos generales del tratamiento médico se describen en *McPhee and Papadakis, Current Medical Diagnosis and Treatment 2010*, 49^a edición, McGraw-Hill Medical, 2010; y *Fauci et al, Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17^a edición, McGraw-Hill Professional, 2008.

Tratamiento de una enfermedad asociada con tumores

Las composiciones descritas en la presente son útiles para tratar una enfermedad asociada con tumores en un mamífero mediante la administración de una composición farmacéutica que incluye una cantidad de un Ab anti-IL-1 α efectiva para mejorar al menos una característica de la enfermedad asociada con tumores en el individuo. El mamífero

podría ser cualquiera que sufra de una enfermedad asociada con tumores que incluye, seres humanos, perros, gatos, caballos, ganado, ovejas, cabras y cerdos. Los seres humanos pueden ser hombres, mujeres, adultos, niños, personas mayores (de 65 años y más) y personas con otras enfermedades. Los individuos particularmente preferidos son aquellos cuya enfermedad ha progresado después del tratamiento con quimioterapia, radioterapia, cirugía y/o agentes biológicos. Se podría actuar sobre cualquier tipo de enfermedad asociada con tumores susceptible de tratamiento con Ab anti-IL-1 α . Se cree que la administración de Ab anti-IL-1 α es particularmente efectiva para actuar sobre cáncer nasofaríngeo o linfoma de Burkitt y neoplasias de glóbulos sanguíneos como la enfermedad de Castleman. También se podría actuar sobre una enfermedad con tumores que expresa IL-1 α o tumores infiltrados con células inflamatorias IL-1 α . La característica particular de una enfermedad asociada con tumores que se desea mejorar puede ser el tamaño del tumor (por ejemplo, T0, Tis o T1-4), el estado de la metástasis (por ejemplo, M0, M1), el número de tumores observables, la involucración de nódulos (por ejemplo, N0, N1-4, Nx), el grado (es decir, grados 1, 2, 3 o 4), el estado (por ejemplo, 0, I, II, III o IV), la presencia o concentración de algunos marcadores en las células o en fluidos corporales (por ejemplo, AFP, B2M, beta-HCG, BTA, CA 15-3, CA 27.29, CA 125, CA 72.4, CA 19-9, calcitonina, CEA, cromagrainina A, EGFR, receptores de hormonas, HER2, HCG, inmunoglobulinas, NSE, NMP22, PSA, PAP, PSMA, S-100, TA-90 y tiroglobulina), y/o patologías asociadas (por ejemplo, ascitis o edema) o síntomas (por ejemplo, caquexia, fiebre, anorexia o dolor). La mejora, mensurable en porcentaje, puede ser de al menos el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 % (por ejemplo, volumen o dimensiones lineales del tumor).

Anticuerpos y otros agentes que actúan sobre IL-1 α

Cualquier tipo adecuado de Ab u otro agente biológico (por ejemplo, una proteína de fusión que incluye un componente de unión a IL-1 α como un receptor de IL-1) que se une específicamente a IL-1 α y reduce una característica de una enfermedad asociada con tumores en un individuo podría ser útil en la invención. Por ejemplo, el Ab anti-IL-1 α utilizado podría ser mAb, un Ab policlonal, una mezcla de mAb, o un fragmento de Ab o una molécula similar a Ab ordenada como un scFv. El Ka del Ab es preferentemente al menos $1 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ o mayor (por ejemplo, mayor que $9 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, $8 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, $7 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, $6 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, $5 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, $4 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, $3 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, $2 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, o $1 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$). En una realización preferida, la invención utiliza un mAb completamente humano que incluye (i) una región variable de unión a antígeno que exhibe una afinidad de unión alta (por ejemplo, al menos nano o picomolar) para IL-1 α -humano y (ii) una región constante. El Ab humano es preferentemente un IgG1, aunque podría ser de un isotipo diferente como IgM, IgA o IgE, o una subclase como IgG2, IgG3 o IgG4. Un ejemplo de un mAb particularmente útil es MABp1, un mAb IgG1 específico para IL-1 α descrito en la solicitud de patente de los EE.UU. número de serie 12/455,458, presentada el 1 de junio de 2009 (publicada como US2009/0298096). Otros mAb útiles son aquellos que incluyen al menos una pero preferentemente todas las CDR de MABp1.

Dado que los linfocitos B, que expresan Ig específico para IL-1 α humano, se producen naturalmente en los seres humanos, un método actualmente preferido para aumentar los mAb es aislar en primer lugar dicho linfocito B de un individuo y posteriormente immortalizarlo para que pueda reproducirse continuamente en cultivo. Las personas que carecen de altos números de linfocitos B que se producen naturalmente y que expresan Ig específico para IL-1 α humano pueden inmunizarse con uno o más antígenos IL-1 α humanos para aumentar el número de dichos linfocitos B. Los mAb humanos se preparan immortalizando una célula secretora de Ab humano (por ejemplo, una célula plasmática humana). Ver, por ejemplo, la patente de los EE.UU. no. 4,634,664.

En un método ejemplar, se analizan una o más (por ejemplo, 5, 10, 25, 50, 100, 1000 o más) personas para verificar la presencia de dicho Ab humano específico para IL-1 α en su sangre. Estas personas que expresan el Ab deseado pueden ser posteriormente utilizadas como donantes de linfocito B. En un método posible, la sangre periférica se obtiene de un donante humano que posee linfocitos B que expresan Ab humano específico para IL-1 α . Dichos linfocitos B se aíslan posteriormente de la muestra de sangre, por ejemplo, mediante clasificación de células (por ejemplo, clasificación celular activada por fluorescencia, "FACS"; o clasificación celular por cuentas magnéticas) para seleccionar linfocitos B que expresan Ig específico para IL-1 α . Estas células pueden immortalizarse posteriormente mediante transformación viral (por ejemplo, utilizando EBV) o mediante fusión con otra célula immortalizada como un mieloma humano de conformidad con técnicas conocidas. Los linfocitos B dentro de esta población que expresa Ig específico para IL-1 α humano puede aislarse posteriormente limitando métodos de dilución (por ejemplo, células en pozos de una placa de microtitulación que son positivas para Ig específico para IL-1 α humano se seleccionan y subcultivan y el proceso se repite hasta que puede aislarse una línea clonar deseada). Ver, por ejemplo, Coding, MABs: Principles and Practice, pp. 59-103, Academic Press, 1986. Se prefieren estas líneas celulares clonales que expresan Ig que tiene al menos afinidades vinculantes nanomolares o picomolares para IL-1 α humano. Los MAb secretados por estas líneas celulares clonales pueden purificarse de medios de cultivo o un fluido corporal (por ejemplo, ascitis) mediante procedimientos de purificación de Ig convencionales como cortes de sal, exclusión de tamaño, separación e intercambio de iones y cromatografía de afinidad.

A pesar de que los linfocitos B immortalizados podrían utilizarse en cultivos in vitro para producir directamente mAb, en algunos casos podría desearse utilizar sistemas de expresión heterólogos para producir mAb. Ver, por ejemplo, los métodos descritos en la solicitud de patente de los EE.UU. número de serie 11/754,899 (patente de los EE.UU. 8,524,865). Por ejemplo, los genes codificadores de un mAb específico para IL-1 α humano podrían clonarse e

introducirse en un vector de expresión (por ejemplo, un vector de expresión a base de plásmido) para la expresión en una célula huésped heteróloga (por ejemplo, células de CHO, células de COS, células de mieloma y células de E.coli). Dado que los Igs incluyen cadenas pesadas (H) y livianas (L) en una configuración H2L2, los genes codificadores de cada una pueden aislarse en forma independiente y expresarse en diferentes vectores.

5 Aunque existe menor preferencia debido a la mayor probabilidad de que un individuo desarrolle una respuesta anti-Ab, los mAb quiméricos (por ejemplo, los mAb "humanizados"), que son moléculas de unión a antígeno que tienen porciones diferentes derivadas de diferentes especies animales (por ejemplo, una región variable de un Ig de ratón fusionada con la región constante de un Ig humano) podrían utilizarse en la invención. Dichos Ab quiméricos pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Morrison et al, Proc. Nat'l. Acad. Sel. USA, 81:6851, 1984; Neuberger et al., Nature, 312:604, 1984; Takeda et al, Nature, 314:452, 1984. De manera similar, los Ab pueden humanizarse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los mAb con una especificidad de unión deseada pueden humanizarse mediante varios proveedores o como se describe en las patentes de los EE.UU. no. 5,693,762; 5,530,101; o 5,585,089.

15 Los mAb descritos en la presente podrían tener madurez de la afinidad para mejorar o alterar su especificidad vinculante mediante métodos conocidos como arrastre de dominio de VH y VL (Marks et al. Bio/Technology 10:779-783, 1992), mutagénesis aleatoria de regiones hipervariables (HVRs) y/o residuos marco (Barbas et al. Proc Nat. Acad. Sci. USA 91:3809-3813, 1994; Schier et al. Gene 169: 147-155, 1995; Yelton et al. J. Immunol. 155: 1994-2004, 1995; Jackson et al, J. Immunol. 154 (7): 3310-9, 1995; y Hawkins et al, J. Mol. Biol. 226:889-896, 1992). Las variantes de la secuencia de aminoácidos de un Ab pueden prepararse introduciendo cambios adecuados en la secuencia codificadora de nucleótidos de Ab. Asimismo, las modificaciones de las secuencias de ácido nucleico codificadoras de mAb podrían alterarse (por ejemplo, sin cambiar la secuencia de aminoácido del mAb) para mejorar la producción del mAb en algunos sistemas de expresión (por ejemplo, eliminación de intrones y/u optimización de codones para un sistema de expresión dado). Los mAb descritos en la presente también pueden modificarse mediante la conjugación de otra proteína (por ejemplo, otro mAb) o molécula no proteica. Por ejemplo, un mAb podría conjugarse con un polímero soluble en agua como un polietilenglicol o un nanotubo de carbono (ver, por ejemplo, Kam et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 11600-11605, 2005). Ver la solicitud de patente de los EE.UU. número de serie 11/754,899 (patente de los EE.UU. 8,524,865).

25 Preferentemente, para garantizar la administración de altas titulaciones de mAb específico para IL-1 α a un individuo con efectos adversos mínimos, las composiciones de mAb de la invención son al menos 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99,9 o más por ciento en peso puras (sin incluir los excipientes). Las composiciones de mAb de la invención podrían incluir únicamente un solo tipo de mAb (es decir, uno producido a partir de una línea de linfocitos B clonales única) o podrían incluir una mezcla de dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) tipos diferentes de mAb.

35 Para modificar o mejorar sus funciones, los mAb IL-1 α humanos podrían conjugarse con otra molécula como una citotoxina. Un mAb humano específico para IL-1 α podría conjugarse con una o más citotoxinas para matar con mayor efectividad las células que expresan IL-1 α . Las citotoxinas para uso en la invención pueden ser cualquier agente citotóxico (por ejemplo, una molécula que puede matar una célula después de contactar la célula) que puede conjugarse con un mAb humano específico para IL-1 α . Los ejemplos de citotoxinas incluyen, a modo no taxativo, radionúclidos (por ejemplo, ³¹S, ¹⁴C, ³²P, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁹⁰Y, ⁸⁹Zr, ²⁰¹Tl, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ⁵⁷Cu, ²¹³Bi y ²¹¹At), radionúclidos conjugados y agentes quimioterapéuticos. Otros ejemplos de citotoxinas incluyen, a modo no taxativo, antimetabolitos (por ejemplo, 5-fluorouracilo (5-FU), metotrexato (MTX), fludarabina, etc.), agentes antimierotubulares (por ejemplo, vincristina, vinblastina, colchicina, taxanos (como paclitaxel y docetaxel), etc.), agentes alquilantes (por ejemplo ciclofosfamida, melfalán, biscloroetilnitrosureas (BCNU), etc.), agentes de platino (por ejemplo, cisplatino (también denominado cDDP), carboplatino, oxaliplatino, JM-126, CI-973, etc.), antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, daunorubicina, etc.), agentes antibióticos (por ejemplo, mitomicina-C), inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, etoposida, tenoposida y camptoteínas) u otros agentes citotóxicos como ricino, toxina de difteria (DT), exotoxina A de Pseudomonas (PE), PE40, abrina, saporina, proteína viral de hierba carmín, bromuro de etidio, glucocorticoide, toxina del ántrax y otros. Ver, por ejemplo, la patente de los EE.UU. no. 5,932,188.

50 Aunque los Ab específicos para IL-1 α descritos anteriormente son para uso en la invención, se describen otros agentes que actúan específicamente sobre IL-1 α y se podrían utilizar en la medida en que su administración derive en la mejora de una característica de una enfermedad asociada con tumores. Estos otros agentes podrían incluir moléculas orgánicas pequeñas, aptámeros, péptidos y proteínas que se vinculan específicamente con IL-1 α (por ejemplo, anakinra o riloncept).

Composiciones farmacéuticas y métodos

55 Las composiciones de anti-IL-1 α pueden administrarse a animales o seres humanos en vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, solución salina estéril), que se seleccionan sobre la base del modo y la vía de administración y

de la practica farmacéutica estándar. Una lista de vehículos farmacéuticamente aceptables y de formulaciones farmacéuticas puede encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, un texto estándar en este campo y en USP/NF. Se pueden agregar otras sustancias a las composiciones y se pueden seguir otras etapas para estabilizar y/o preservar las composiciones y/o facilitar su administración a un individuo.

5 Por ejemplo, las composiciones de Ab podrían liofilizarse (ver Draber et al., J. Immunol. Methods. 18:37, 1995; y WO 90/011091); disolverse en una solución que incluye iones de sodio y cloruro; disolverse en una solución que incluye uno o más agentes estabilizantes como albúmina, glucosa, maltosa, sacarosa, sorbitol, polietilenglicol y glicina; filtrarse (por ejemplo, utilizando un filtro de micrones de 0,45 y/o 0,2); contactarse con beta-propiolactona; y/o disolverse en una solución que incluye un microbicida (por ejemplo, un detergente, un disolvente orgánico, y una mezcla de un detergente y un disolvente orgánico).

10 Las composiciones de Ab pueden administrarse a animales o seres humanos mediante cualquier técnica adecuada. Generalmente, dicha administración será parenteral (por ejemplo, introducción intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal). Las composiciones pueden administrarse directamente a un sitio de destino (por ejemplo, de manera intratumoral), mediante, por ejemplo, inyección. Otros métodos de administración, por ejemplo, administración liposomal o difusión de un dispositivo impregnado con la composición, se conocen en la técnica. La composición puede administrarse en un bolo único, en inyecciones múltiples o mediante infusión continua (por ejemplo, de manera intravenosa o por diálisis peritoneal).

15 Una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad capaz de producir un resultado médicamente deseable en un animal o ser humano tratado. Una cantidad efectiva de composiciones de Ab anti-IL-1 α es una cantidad que demuestra eficacia clínica en pacientes como se mide por la mejora en una o más características de enfermedades asociadas con tumores. Como es conocido en la técnica médica, la dosificación para cualquier animal o ser humano depende de muchos factores, que incluyen el tamaño del individuo, el área de superficie corporal, la composición particular que se desea administrar, el sexo, tiempo y vía de administración, la salud general, y otros fármacos que se administran concurrentemente. Las dosis preferidas oscilan entre aproximadamente 0,2 y 20 (por ejemplo, 0,15, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 50 o 100) mg/kg del peso corporal. La dosis puede administrarse repetidamente, por ejemplo, por hora, día, dos veces por semana, una vez por semana, cada dos semanas, cada tres semanas o mensualmente.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Xilonix™

30 Xilonix™ es una formulación líquida inyectable de 15 mg/mL de MABp1 en un tampón isotónico estabilizante (pH 6.4). Cada ampolla de vidrio de borosilicato tipo 1 de 10-mL contiene 5 mL de la formulación y se sella con un tapón de hule de butilo Daikyo Flurotec de 20-mm y un sello de aluminio a presión. El producto se almacena a 5 \pm 3°C, y se permite pasar a temperatura ambiente. La composición exacta del producto farmacéutico se muestra a continuación:

Composición del producto farmacéutico (Xilonix™)			
Ingrediente	Grado	Fabricante	Concentración
Ab MABp1	GMP	XBiotech	15 mg/mL
Fosfato de sodio dibásico	Compendio	JT Baker	12 mg/mL
Monohidrato de ácido cítrico	Compendio	JT Baker	2 mg/mL
Trehalosa.2H2O (baja endotoxina de alta pureza)	Compendio	Ferro- Pfanstiehl	60 mg/mL
Polisorbato 80	Compendio	JT Baker	0,2 mg/mL
Ácido fosfórico, para ajustar pH	Compendio	JT Baker	0,04 mg/mL
Agua para inyección	Compendio	Microbix	q. s.

Método de administración:

35 El volumen calculado se retira de la ampolla que contiene fármaco (mAb) utilizando una jeringa adecuada. El fármaco se inyecta posteriormente en una bolsa IV pequeña que contiene 100 mL de solución salina normal (0,9 % de NaCl) y se mezcla por inversión. El producto farmacéutico diluido puede almacenarse a temperatura ambiente durante 3 horas antes de la administración y se infunde por un periodo de 1 hora, y el individuo se monitorea para verificar señales de una reacción a la infusión. La infusión termina con un mínimo de 30 mL de solución salina normal para administrar cualquier producto que pueda quedar en el equipo de infusión.

40 Ejemplo 2 - Tratamiento de cáncer colorrectal con MAb específico para IL-1 α (Xilonix™) (Ejemplo comparativo)

El individuo era una mujer de 63 años de edad a la que se le diagnosticó un cáncer colorrectal metastásico (mutación positiva del gen KRAS). Antes del tratamiento con Xilonix™, se sometió al individuo a una hemicolectomía lado derecho y se le asignó T3N1MX, según los informes. Posteriormente, recibió quimioterapia adyuvante con FOLFOX durante un total de 12 ciclos durante aproximadamente seis meses. Una PET/TC realizada cerca de dos meses después de la finalización de FOLFOX reveló una masa en su pelvis. El individuo fue hospitalizado para colocar un stent ureteral debido a una hidronefrosis obstructiva aparentemente del tumor. Comenzó con FOLFIR1 y avastina poco después y recibió 8 ciclos de terapia. Posteriormente, el individuo se sometió a una PET/TC de etapa que confirmó la enfermedad en la pelvis y también reveló pequeños nódulos pulmonares consistentes con la enfermedad metastásica. Una TC del pecho, abdomen y pelvis reveló una masa pélvica de 12 cm, una masa omental de 2 cm y la hidronefrosis en el lado derecho asociada con el stent ureteral. El individuo recibió 2 ciclos adicionales de FOLFIR1 y avastina. Una PET/TC posterior demostró el avance de los nódulos pulmonares bilaterales. El individuo comenzó una terapia con irinotecán y Erbitux® (Cetuximab). Una PET/TC de seguimiento demostró una progresión de la enfermedad en los pulmones.

El individuo inició en un ensayo de fase 1 con Doxil® (doxorubicina liposomal), Velcade® (bortezomib) y Gemzar® (gemcitabina) pero desafortunadamente la primera reevaluación sugirió el avance de la enfermedad. También completó otro ensayo de fase 1 con oxaliplatino en combinación con azacitidina y completó 2 ciclos antes de la progresión de la enfermedad. Al finalizar su participación en este último ensayo de fase 1 clínico, el individuo se inscribió en el ensayo clínico actual.

La paciente se inscribió en el primer cohorte de dosificación (0,25 mg/ml) y completó ciclos de entre 5 y 21 días en el protocolo, con lo que recibió un total de cinco infusiones de MABp1 (0,25 mg/kg) cada 21 días. La dosis aumentó a 0,75 mg/kg en el día 1 del ciclo 6. Una PET/TC inicial reveló una reducción de aproximadamente el 17 % en la suma de los diámetros en los tumores controlados de la paciente. Una TC de pecho demostró que un ganglio linfático paratraqueal que anteriormente medía 3,5 cm se redujo a 2,9 cm al final del ciclo 5. Una metástasis del pulmón izquierdo disminuyó de 2,2 cm a 1,9 cm, y un implante del musculo recto izquierdo disminuyó de 3,2 cm a 2,7 cm. El marcador tumoral CEA en la base era de 81, disminuyó a 69,2 al final del ciclo 3, y era de 27,9 al día 1 del ciclo 7. Este individuo continuó en terapia durante más de 71 semanas y la enfermedad se mantuvo estable.

Ejemplo 3 - Tratamiento del cáncer nasofaríngeo con MAb específico para IL-1 α (Xilonix™).

El individuo era un hombre de origen chino de 47 años de edad que tenía un carcinoma nasofaríngeo por EBV+ (virus de Epstein-Barr) con el linfioepitelioma del subtipo histológico (terminología anterior) o carcinoma no queratinizante. El individuo fue previamente tratado con cisplatino, 5-FU, radioterapia, Taxotere® (docetaxel), Gemzar® (gemcitabina), Xeloda® (capecitabina), transferencia adoptiva de células T dirigida a EBV y Cymevene® (ganciclovir) en combinación con Gemzar® (gemcitabina). Antes de comenzar con la terapia, el paciente tenía fatiga, fiebre y sudor, y recibía paracentesis terapéutica frecuente para ascitis.

El individuo comenzó un tratamiento con MABp1 el día 0 en una dosis de 1,25 mg/kg IV cada dos semanas. Al 3^{er} y 4^o día, se notó una marcada disminución en la fatiga, la fiebre y el sudor del paciente. La ascitis también se resolvió. Las nomografías computadas abdominales demostraron una reducción en el tamaño de un tumor de hígado metastásico de 50,4 mm en el día 1 a 35,8 mm para el día 36 (casi 30 %) de una de las masas. Otras múltiples lesiones en el hígado disminuyeron de tamaño y las lesiones óseas parecían estables.

Ejemplo 4 - Tratamiento del síndrome de Castleman con MAB específico para IL-1 α (Xilonix™).

El individuo era una mujer de 55 años de edad que sufría de enfermedad de Castleman (la variante conocida como síndrome de POEMS). Sus síntomas incluyeron fatiga, edema y dolor nervioso. El tratamiento anterior con Rituxan® (rituximab) y una terapia de investigación anti-IL-6 falló. El individuo recibió un total de cuatro infusiones de MABp1 (0,75 mg/kg) cada 21 días. La dosis aumentó a 1,25 mg/kg en el ciclo siguiente.

Este individuo tuvo una enfermedad estable en el curso de 2 re-evaluaciones y ha sido tratado durante más de 4 meses. Durante aproximadamente 2 semanas después de cada inyección, sus síntomas de fatiga, edema y dolor nervioso mejoraron significativamente y posteriormente regresaron gradualmente hasta la siguiente inyección. Sus criterios de evaluación RECIST demostraron un aumento del 2 % del tamaño del ganglio linfático desde la base en la primera re-evaluación, y un aumento del 4 % del tamaño del ganglio linfático desde la base en la segunda etapa.

Después de completar 7 ciclos, la paciente retiró su consentimiento para terapia con el objeto de intentar otro tratamiento experimental. Después de un estudio aislado durante 8 semanas, el médico de la paciente solicitó que se reiniciara la terapia con MABp1 debido a un "rápido avance de la enfermedad". Desde que se reinició el tratamiento, la enfermedad de la paciente se encuentra estabilizada y la paciente ha estado bajo estudio durante más de 58 semanas.

Ejemplo 5 - Tratamiento de NSCLC con un MAB específico para IL-1 α (Xilonix™) (Ejemplo comparativo)

5 El individuo era una mujer de 84 años de edad con una historia de cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico diagnosticado mediante aspiración con aguja fina. Tres meses después del diagnóstico, la paciente comenzó un tratamiento con Tarceva® (Erlotinib) durante 8 meses cuando se notó un avance de la enfermedad. La paciente fue tratada con 11 ciclos de Alimta® (permetrexed) durante más de 8 meses, cuando se detuvo el tratamiento debido al desarrollo de una falla renal de etiología indeterminada. Seis meses después, se notó la enfermedad progresiva y la paciente volvió a ser tratada con Tarceva® (erlotinib) durante 3 meses. En ese momento, su tomografía axial computada demostró mayor enfermedad progresiva en los pulmones con un aumento en el tamaño de una masa del lóbulo superior derecho, nódulos pulmonares consistentes con metástasis y mayor adenopatía intratorácica.

10 La paciente fue posteriormente inscrita en un ensayo que utiliza Xilonix™. Se le inyectó MABp1 (3,75 mg/kg) por vía intravenosa cada 21 días durante 9 ciclos. Después del tratamiento, se notó una estabilización de la enfermedad durante aproximadamente 30 días y en la etapa más reciente, la lesión en el pulmón derecho parecía estar formando cavidades.

Ejemplo 6 - Tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas con un MAb específico para IL-1 α (Xilonix™) (Ejemplo comparativo)

15 El individuo era una mujer de 52 años de edad a quien el día 0 se diagnosticó cáncer de pulmón de células no pequeñas (adenocarcinoma) KRAS-positivo. Una PET/TC del día 14 reveló una masa del lóbulo superior izquierdo de 4 x 3,5 cm, con una metástasis de la enfermedad a los pulmones, ganglios hilares, ganglios inguinales derechos, glándula suprarrenal derecha, 4ª costilla derecha y articulación sacroiliaca. La paciente comenzó el tratamiento con carboplatino, Paclitaxel y Bevacizumab pocas semanas después de la tomografía. La paciente demostró una buena respuesta inicial
20 y completó cinco ciclos antes de progresar a los 5 meses del primer tratamiento. Durante los seis meses siguientes, la paciente fue tratada con 3 ciclos de docetaxel y un ciclo de carboplatino más pemetrexed. A pesar de esta terapia, la enfermedad siguió avanzando.

25 Posteriormente, la paciente comenzó un tratamiento con MABp1. Después de solo 4 días, comenzó a experimentar un empeoramiento de los dolores de cabeza. Inicialmente, se atribuyeron a la sinusitis, pero una MRI reveló metástasis cerebral. El investigador creyó que estaban presentes antes de comenzar con la terapia. Sin embargo, la paciente salió del estudio después de solo una dosis de MABp1 para recibir radioterapia con bisturí de rayos gama. La paciente fue vista en seguimiento 21 días después de la dosis inicial de MABp1 y presentó una mejora subjetiva en los síntomas con una disminución del dolor de pecho. Debido a ello, el investigador verificó una radiografía de tórax que demostró "una
30 disminución evidente del tamaño de las lesiones pulmonares" después de una sola dosis. Se emitió una exención, y la paciente reinició la terapia. 46 días después de la dosis inicial de MABp1, la paciente fue reevaluada y mostró una disminución del 6 % en el diámetro total de las lesiones según los criterios RECIST.

Otras realizaciones

35 Se debe entender que mientras que la invención ha sido descrita en conjunto con su descripción detallada, la presente descripción pretende ilustrar y no restringir el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, otras ventajas y modificaciones se encuentran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-IL-1 α para uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica en un sujeto humano; donde la enfermedad neoplásica se selecciona entre linfoma de Burkitt, cáncer nasofaríngeo o enfermedad de Castleman.
- 5 2. El anticuerpo anti-IL-1 α para uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anticuerpo anti-IL-1 α es un anticuerpo monoclonal.
3. El anticuerpo anti-IL-1 α para uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el anticuerpo monoclonal es una IgG1.
4. El anticuerpo anti-IL-1 α para uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la enfermedad neoplásica es cáncer nasofaríngeo.
- 10 5. El anticuerpo anti-IL-1 α para uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la enfermedad neoplásica es la enfermedad de Castleman.
6. Un anticuerpo anti-IL-1 α para uso con el fin de disminuir el tamaño de un tumor en un sujeto humano.