

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 044**

51 Int. Cl.:

C07K 14/735 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2013 PCT/EP2013/072631**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO14067959**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2013 E 13783920 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2914623**

54 Título: **Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad autoinmunitaria, o ambas**

30 Prioridad:

30.10.2012 US 201213663527
31.10.2012 KR 20120122658

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.07.2017

73 Titular/es:

SUPREMOL GMBH (100.0%)
Am Klopferspitz 19
82152 Martinsried, DE

72 Inventor/es:

BUCKEL, PETER;
SONDERMANN, PETER;
TILLMANN, SASCHA y
BERGER, INGRID

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 625 044 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

Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad autoinmunitaria, o ambas

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad autoinmunitaria, o ambas, en un paciente. Dicha composición farmacéutica sirve para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un receptor Fcγ soluble (RFcγ). Las pautas y los momentos de administración específicos permiten un tratamiento o prevención
10 sorprendentemente eficaz de la enfermedad en un paciente.

De manera específica, la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad autoinmunitaria, o ambas, en la que la composición farmacéutica comprende un receptor Fcγ soluble (RFcγ) como principio activo; y en la que la composición
15 farmacéutica está diseñada para la administración de una primera dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de RFcγ soluble, seguido de un período de seguridad de varias semanas, seguido de un posterior ciclo de tratamiento de al menos otras dos administraciones, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es eficaz para tratar o prevenir dicha enfermedad en dicho paciente.

20 El documento WO 00/32767 describe receptores Fc solubles (RFc) que se componen tan solo de la parte extracelular del receptor y no están glicosilados. Debido a la ausencia del dominio transmembrana y del péptido señal, estas proteínas están presentes en una forma soluble y no se unen a células. Asimismo, los RFc descritos en el documento WO 00/32767 se pueden producir por recombinación y se han sugerido para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias debido a su capacidad para unirse a la parte Fc de los anticuerpos sin interferir con
25 los demás componentes del sistema inmunitario. El documento WO 00/32767 describe además la estructura cristalina de ciertos RFc y la posibilidad de encontrar sustancias que inhiban la interacción de las IgG con los RFc con la ayuda de estas estructuras cristalinas. La aclaración de la estructura cristalina permite encontrar dichos inhibidores explorando las bases de datos utilizando programas informáticos disponibles.

30 La invención que se definió en el documento WO 03/043648 siguió desarrollando los hallazgos del documento WO 00/32767 y proporciona métodos de tratamiento, sobre todo para enfermedades como esclerosis múltiple (EM), lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR), así como enfermedades con un nivel elevado de linfocitos citolíticos naturales. Cuando se produjeron dichos receptores por recombinación en procariotas y, por tanto, no estuvieron glicosilados, los inventores del documento WO 03/043648 observaron sorprendentemente que,
35 aunque era de esperar que las proteínas sin glicosilar fueran escasamente solubles, se pudieron purificar los receptores con altas concentraciones de RFcγ en forma soluble.

40 Cuando se produjeron dichos receptores por recombinación en procariotas y, por tanto, no estuvieron glicosilados, los inventores del documento WO 03/043648 observaron sorprendentemente que, aunque era de esperar que las proteínas sin glicosilar fueran escasamente solubles, se pudieron purificar los receptores con altas concentraciones de RFcγ en forma soluble.

45 En el documento WO 03/043648 y en otros documentos de publicación se describe que los RFc desempeñan un importante papel en las reacciones de defensa del sistema inmunitario. Cuando los patógenos entran en la circulación sanguínea, se unen a las inmunoglobulinas, también conocidas como anticuerpos. Dado que la respuesta inmunitaria a un patógeno es policlonal, se unen multitud de anticuerpos a un patógeno, lo que lleva a la formación del llamado inmunocomplejo (IC). Los IC son fagocitados posteriormente por células efectoras especializadas (por ejemplo fagocitos o macrófagos) del sistema inmunitario y retirados de este modo de la circulación. La fagocitosis está mediada por la unión de la parte Fc de los anticuerpos, que forma el IC con el patógeno, a los RFc en las
50 células efectoras que se han mencionado anteriormente. Otras células efectoras del sistema inmunitario, como los linfocitos citolíticos naturales, los eosinófilos y los mastocitos, llevan también RFc en sus superficies que, tras la unión de los inmunocomplejos, liberan mediadores almacenados tales como factores de crecimiento o toxinas que soportan la respuesta inmunitaria.

55 Los RFc de estas células efectoras funcionan también como moléculas de transducción de señal que se unen específicamente a inmunoglobulinas de diversos isotipos durante la respuesta inmunitaria humoral. Además, los RFc expresados en los linfocitos citolíticos naturales desempeñan un papel fundamental en la destrucción de células diana recubiertas con anticuerpo ("citotoxicidad celular mediada por anticuerpos", CCDA).

60 Sin embargo, además de los efectos positivos de los RFc en la defensa contra patógenos, también pueden tener lugar reacciones de sobreproducción causadas por la presencia de auto-anticuerpos en pacientes, que provocan una estimulación no deseada del sistema inmunitario que se manifiesta de por sí sobre todo en las enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias. Dichas reacciones inmunitarias dirigidas contra las sustancias del propio organismo siguen constituyendo un importante problema médico y, aunque existen enfoques para su tratamiento, dichos
65 enfoques no son igual de eficaces en todos los pacientes.

5 Todos los miembros de la familia RFcy son glicoproteínas integrales de membrana que poseen dominios extracelulares relacionados con un grupo C2 de dominios relacionados con inmunoglobulina que tienen un solo dominio transmembrana y un dominio intracitoplásmico de longitud variable. Existen tres formas de receptor Fcy conocidas que se denominan RFcyl (CD64), RFcylI (CD32) y RFcylIII (CD16). La presente invención dirige su punto de mira específicamente a los RFcylI (CD32).

10 Las proteínas RFcylI son glicoproteínas integrales de membrana de 40 KDa que unen solamente a las IgG complejadas. Estos receptores son los RFcy más expresados de forma generalizada, presentes en todas las células hematopoyéticas, incluyendo monocitos, macrófagos, linfocitos T, células NK, neutrófilos, mastocitos y plaquetas. Existen tres genes RFcylI humanos (RFcylI-a, RFcylI-b, RFcylI-c), y todos ellos se unen a IgG formando agregados o inmunocomplejos.

15 La inflamación es un proceso en virtud del cual los leucocitos del organismo reaccionan a la infección por sustancias extrañas, como bacterias y virus. Se caracteriza generalmente por dolor, inflamación, calor y eritema del tejido afectado. Las sustancias efectoras conocidas como citocinas y prostaglandinas controlan este proceso y se liberan hacia la sangre y los tejidos afectados en una cascada ordenada y auto-limitante. La liberación de dichas sustancias efectoras aumenta el flujo sanguíneo hacia el área de la lesión o la infección. Algunas de las sustancias efectoras provocan la filtración de fluido hacia los tejidos, causando inflamación. Este proceso de protección puede estimular los nervios y provocar dolor. Estos cambios, cuando tienen lugar durante un período de tiempo limitado en la zona correspondiente, actúan en beneficio del organismo.

25 En las enfermedades autoinmunitarias, el sistema inmunitario del paciente ha perdido la capacidad de discriminar entre las proteínas propias del organismo ("auto") y las extrañas. En consecuencia, se generan anticuerpos que reconocen "auto"-proteínas y forman inmunocomplejos que activan de manera continua el sistema inmunitario ya que la "auto"-proteína se produce permanentemente y es reconocida como extraña. Esta afección crónica puede persistir durante años y desembocar finalmente en una lesión orgánica grave y es posible que el fallecimiento del paciente. Existen muchos trastornos autoinmunitarios diferentes que afectan al organismo de diversas formas. Por ejemplo, en los individuos con esclerosis múltiple, el órgano afectado es el cerebro, en los individuos con enfermedad de Crohn está afectado el intestino y en los individuos que padecen artritis reumatoide están afectados la sinovia, el hueso y el cartílago de varias articulaciones. A medida que progresan los trastornos autoinmunitarios, puede tener lugar una destrucción de uno o más tipos de tejido del organismo, un crecimiento anómalo de un órgano o cambios de la función del órgano. El trastorno autoinmunitario puede afectar a un solo tipo de órgano o tejido o puede afectar a varios órganos y tejidos. Los órganos y tejidos afectados normalmente por trastornos autoinmunitarios incluyen los glóbulos rojos, los vasos sanguíneos, los tejidos conectivos, las glándulas endocrinas (por ejemplo tiroides o páncreas), los músculos, las articulaciones y la piel.

40 Entre los ejemplos de trastornos inflamatorios y/o autoinmunitarios se incluyen, pero sin limitación, trombocitopenia inmunitaria primaria (TIP), lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), anemias hemolíticas autoinmunitarias (AHA), diabetes, púrpura vulgar, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad autoinmunitaria del oído interno, miastenia grave, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, dermatomiositis, esclerosis múltiple, síndrome de Reiter, enfermedad de Graves, hepatitis autoinmunitaria, poliposis adenomatosa familiar y colitis ulcerosa.

45 La trombocitopenia inmunitaria primaria (TIP) es un trastorno autoinmunitario caracterizado por un recuento plaquetario bajo (trombocitopenia) de etiología desconocida. El sistema inmunitario de los pacientes con TIP produce anticuerpos dirigidos contra sus propias plaquetas. Estos auto-anticuerpos forman inmunocomplejos con plaquetas que son reconocidos posteriormente por receptores Fc-gamma (RFcy) expresados en las células inmunitarias. Esta interacción desencadena una amplia gama de respuestas que incluyen captación, procesamiento, presentación de antígeno, así como inicio de la citotoxicidad celular y liberación de mediadores inflamatorios e inmunitarios. Como consecuencia de ello disminuye el recuento plaquetario en la sangre y los pacientes empiezan a sufrir hematomas y hemorragias espontáneas potencialmente letales (púrpura). La razón por la que el organismo reacciona contra sus propias plaquetas se desconoce actualmente.

55 La trombocitopenia inmunitaria primaria se define por un recuento plaquetario $< 100.000/\mu\text{l}$ ⁱ y se caracteriza clínicamente por una mayor tendencia a los hematomas. Clínicamente, la TIP se presenta frecuentemente como una hemorragia espontánea en individuos con un recuento plaquetario inferior a $20.000/\mu\text{l}$. Los pacientes con un recuento plaquetario $< 10.000/\mu\text{l}$ pueden presentar hemorragias cutáneas graves, sangrado gingival, epistaxis, hematuria o menorragia. Existe cierto riesgo de hemorragia en pacientes con recuentos plaquetarios entre $30.000/\mu\text{l}$ y $50.000/\mu\text{l}$ dependiendo de los factores coexistentes con la hemorragiaⁱⁱ.

60 La trombocitopenia inmunitaria primaria afecta a entre 1 y 4 personas de cada 10.000 en la Unión Europea, que corresponde a un total de 50.000-200.000 personasⁱⁱⁱ. Aproximadamente la mitad de los casos afectan a niños. En los Estados Unidos, se estima que la prevalencia de la TIP es de 1 a 2,4 de cada 10.000, que corresponde hasta 72.300 pacientes en total^{iv,v}. Los niños que desarrollan TIP experimentan un dolor agudo seguido de una remisión espontánea completa, en la mayoría de los casos. En cambio, los adultos suelen desarrollar una TIP crónica, enfermedad que se caracteriza por una trombocitopenia moderada a grave persistente que los expone al riesgo de

hemorragia con traumatismo y que puede desembocar también en hemorragia espontánea de diversa gravedad.

El diagnóstico de TIP en adultos se basa en la confirmación de trombocitopenia junto con la exclusión de otras causas de la trombocitopenia sobre la base de un examen físico, un hemograma completo y los resultados de un frotis de sangre^{vi}. Los ensayos para determinar los anticuerpos antiplaquetarios no son suficientemente sensibles o específicos como para justificar su uso rutinario en el diagnóstico de TIP^{vii}.

La American Society of Hematology y la British Society for Hematology han recomendado un tratamiento inicial que consiste en un tratamiento con esteroides o inmunoglobulina intravenosa. El tratamiento inicial en adultos con TIP grave es prednisona, normalmente a una dosis de 1 mg/kg/día durante 2 a 4 semanas. Los pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento de primera línea son candidatos para una esplenectomía. Las dos terceras partes de los pacientes con TIP sometidos a esplenectomía consiguen un recuento plaquetario normal^{viii}. Aunque la esplenectomía es un procedimiento quirúrgico rutinario, está asociado a un 0,8 % de riesgo de mortalidad quirúrgica y una tasa de complicaciones del 12 %^{ix}. En términos globales, el uso de la esplenectomía para TIP está en descenso.

Los pacientes que no responden ni al tratamiento de primera ni al de segunda línea se clasifican como pacientes con TIP crónica resistente y esto se da en un 11-35 % de los pacientes con TIP. Las opciones de tratamiento disponibles son:

Una alta dosis de esteroides: dexametasona oral de corta duración en ciclos y metilprednisolona parenteral. La respuesta a la última es más rápida, por lo que está indicada en los casos en los que es necesario aumentar el recuento plaquetario como prioridad. Esta respuesta es transitoria y requiere una terapia de mantenimiento en forma de esteroides orales.

Dosis altas de IgIV (inmunoglobulina intravenosa): un reducido número de estudios ha demostrado que la IgIV es eficaz y eleva el recuento plaquetario más deprisa que los esteroides en adultos con TIP. Las dosis utilizadas variaron, si bien se recomendó de forma general 1 mg/kg/día durante 2 días. La respuesta es normalmente transitoria aunque se pueden repetir las infusiones de IgIV.

Anti-D intravenoso: en un estudio, se ha demostrado que esta terapia eleva el recuento plaquetario en un 79-90 % de los adultos y que duró hasta 3 semanas en un 50 % de los pacientes que respondieron^x. Este tratamiento solamente es eficaz en pacientes a los que no se les ha extirpado el bazo Rh D-positivos.

Alcaloides de la vinca: la vincristina o la vinblastina, administradas i.v., pueden causar un aumento del recuento plaquetario que dura 1-3 semanas. Respondió un 50 % de los pacientes a los que se les había extirpado el bazo. Esta respuesta se mantuvo solamente en una reducida proporción de los pacientes^{xii}.

Danazol: Cuando se administró a 200 mg, 2-4 veces al día durante más de 2 meses, tuvo como resultado un 60 % de tasa de respuesta. Se puede continuar a lo largo de un año con menos toxicidad que los esteroides a largo plazo. Influyen en la respuesta la edad, el sexo y el estado del bazo^{xiii}.

Agentes inmunosupresores: se han utilizado con éxito azatioprina y ciclofosfamida (en hasta un 25 % de los pacientes se mantuvo la respuesta), sin embargo su actuación es lenta y requieren una administración a largo plazo. La ciclosporina A se puede administrar en solitario o con prednisona, pero va acompañada de un importante riesgo de reacciones adversas graves.

Dapsona: administrada a una dosis de 75 a 100 mg, por vía oral, durante varias semanas, tuvo como resultado la remisión en la mitad de los pacientes tratados, pero fue menos eficaz en pacientes con TIP grave y en los pacientes a los que se les había extirpado el bazo^{xiv}.

Entre los agentes experimentales que se han utilizado con un buen efecto se incluyen agentes trombopoyéticos, así como rituximab o micofenolato mofetilo.

Rituximab, romiplostim y eltrombopag son posibles agentes, ya que se ha demostrado su capacidad para aumentar el recuento plaquetario en pacientes con TIP crónica. De forma muy reciente, la FDA ha aprobado los agonistas de receptor de trombopoyetina romiplostim y eltrombopag para el tratamiento de TIP crónica en pacientes a los que se ha extirpado el bazo. Romiplostim también ha sido aprobado en la UE.

Romiplostim, un análogo de trombopoyetina inyectable por vía subcutánea, y eltrombopag, una molécula no peptídica oral, están indicados en los EE.UU. para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes con TIP crónica que presentan una respuesta insuficiente a los corticoesteroides, las inmunoglobulinas o la esplenectomía.

Se observó la respuesta en pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados, incluyendo aquellos que no presentaron ningún beneficio sostenido derivado de otros múltiples agentes. Es necesario realizar más investigaciones para definir los riesgos del uso a largo plazo de agentes de estimulación trombopoyéticos y el

beneficio de estos nuevos agentes en comparación con otras terapias para proporcionar una respuesta duradera al interrumpir la terapia^{xv}.

5 Micofenolato mofetilo es un nuevo agente inmunosupresor utilizado en TIP. Un estudio ha demostrado que el 39 % de los pacientes consiguió una respuesta sostenida. Este agente puede ser un componente útil de una terapia de combinación en pacientes con TIP resistente^{xvi}.

10 En los pacientes que requieren un tratamiento de urgencia por un recuento plaquetario bajo asociado a hemorragia activa están indicadas dosis altas de corticoides i.v. o IgIV, y puede ser apropiada la transfusión de plaquetas de donante aleatorio.

A pesar de estos diferentes enfoques para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, siguen representando una importante disfunción de la salud y, por lo tanto, siguen siendo necesarios otros enfoques de tratamiento.

15 Por consiguiente, el objeto de la presente invención ha sido proporcionar una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), anemia hemolítica autoinmunitaria (AHAI) y, preferentemente, trombocitopenia inmunitaria primaria (TIP) así como el correspondiente método de tratamiento o prevención.

20 El objeto se ha resuelto con una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y prevención de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad autoinmunitaria, o ambas, en la que la composición farmacéutica comprende un receptor Fcγ soluble (RFcγ) como principio activo; y en la que la composición farmacéutica está diseñada para administrar una primera dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de RFcγ soluble, seguido de un período de seguridad de varias semanas, y seguido de un posterior ciclo de tratamiento de al menos otras dos
25 administraciones más.

30 De acuerdo con la presente invención, la respuesta a la terapia con el uso de la composición farmacéutica y de acuerdo con la pauta de tratamiento mencionada se caracteriza, sorprendentemente, por un aumento del recuento plaquetario medio en pacientes con TIP que persiste durante el período de seguimiento de 3 meses al final de la terapia. En el caso de que el recuento plaquetario no aumente lo suficiente, es posible repetir la administración.

35 Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "trastorno" y "enfermedad" se utilizan indistintamente para referirse a una afección de un paciente. En particular, la expresión "enfermedad autoinmunitaria" y la expresión "trastorno autoinmunitario" se utilizan indistintamente para referirse a una afección de un paciente caracterizada por una lesión celular, tisular y/u orgánica causada por una reacción inmunológica del paciente contra sus propias células, tejidos y/u órganos. La expresión "enfermedad inflamatoria" y la expresión "trastorno inflamatorio" se utilizan indistintamente para referirse a una afección de un paciente caracterizada por una inflamación, preferentemente una inflamación crónica. Los trastornos autoinmunitarios pueden estar o no asociados con inflamación. Asimismo, una inflamación puede estar causada o no por un trastorno autoinmunitario. Por lo tanto, ciertos trastornos pueden
40 caracterizarse como trastornos tanto autoinmunitarios como inflamatorios.

45 En una realización preferente, la enfermedad inflamatoria que se puede tratar con la composición farmacéutica es trombocitopenia inmunitaria primaria (TIP), lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) o anemia hemolítica autoinmunitaria (AHAI).

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratamiento" y los términos análogos se refieren a la atención y asistencia sanitaria de un paciente y/o a la forma de proceder para combatir la enfermedad o el trastorno.

50 Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" se refieren a la prevención de la recurrencia o la aparición de uno o más síntomas de un trastorno o enfermedad, sobre todo en individuos que, según se determina mediante análisis, son susceptibles o tienen la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Dichos análisis pueden tener en cuenta, por ejemplo, ciertas sustancias marcadoras en los líquidos corporales de los individuos o una predisposición hereditaria conocida o supuesta o el riesgo de desarrollar dichas enfermedades.

55 Tal como se utiliza en el presente documento, "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del componente o agente activo terapéutico que es suficiente para tratar o mejorar una enfermedad o trastorno, para retrasar el inicio de la enfermedad o que proporciona cualquier beneficio terapéutico en el tratamiento o la atención sanitaria de una enfermedad.

60 La cantidad terapéuticamente eficaz para la administración que se proporciona en el presente documento es de 0,3 a 5000 mg/kg, preferentemente de 0,3 a 1000 mg/kg, preferentemente de 1 a 250 mg/kg, preferentemente de 1 a 100 mg/kg, preferentemente al menos 3 mg/kg, preferentemente de 3 a 50 mg/kg, preferentemente de 5 a 36 mg/kg, preferentemente de 10 a 36 mg/kg, preferentemente de 8 a 25 mg/kg, más preferentemente de 12 a 20 mg/kg, en particular 12 mg/kg.
65

Por lo tanto, es de preferencia que una persona de aproximadamente 100 kg reciba aproximadamente 1200 mg y una persona de aproximadamente 75 kg reciba aproximadamente 900 mg de RFcy soluble, respectivamente.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, un "período de seguridad" se refiere a un período de tiempo durante el cual no se realiza ninguna administración más del principio activo de la composición farmacéutica, es decir, el receptor Fc soluble. El período de seguridad se puede considerar como un período de tiempo que sigue a la primera administración que efectúa el "cebado" o activación de las poblaciones celulares que responden a la administración del principio activo. Dentro de dicho período de seguridad pueden expandirse o estabilizarse las poblaciones celulares cebadas o activadas, sobre todo las poblaciones de linfocitos B y/o linfocitos T. Se puede observar y
10 determinar no solo los cambios dentro de dichas poblaciones celulares, sino también los cambios en los niveles de citocinas u otros cambios en los parámetros hematológicos, tal como conocen los expertos en la materia, por ejemplo activación de trombocitos, etc., a través de pruebas aplicables para un seguimiento inmunitario, tales como por ejemplo análisis FACS para determinar los cambios en la población de linfocitos B o T. De acuerdo con dicho seguimiento inmunitario, considerando la respuesta del paciente a la primera administración del principio activo, se
15 puede fijar o ajustar la dosis aplicable de la composición farmacéutica, así como el período de latencia entre una administración y otra en correspondencia con la enseñanza de la presente patente.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "receptor Fcy soluble" y los términos análogos se refieren a la parte extracelular del receptor Fcy que se puede disolver en un líquido.

La composición farmacéutica utilizada en la presente invención contiene al menos un receptor Fcy soluble en una cantidad adecuada para tratar y/o prevenir dicha enfermedad en un paciente. En una realización, el RFcy soluble se deriva del receptor tipo RFcyIIb. En otra realización, el RFcy soluble es SM101. SM101 es una versión no glicosilada soluble recombinante del RFcyIIb tal como se describe en los documentos WO 00/32767 y WO 03/043648,
25 respectivamente.

30 El receptor Fcy de la presente invención comprende al menos una de las secuencias de aminoácidos presentadas en SEQ ID NO: 1 (SM101) o SEQ ID NO: 3 (RFcyIIb). En un modo de realización preferente no se introducen mutaciones en las construcciones cuando se extienden los extremos N y/o extremos C de las secuencias indicadas con el fin de prevenir antigenicidad. Sin embargo, es también teóricamente posible introducir mutaciones o deleciones en las secuencias extendidas siempre y cuando no tengan como resultado una antigenicidad no deseada.

35 Asimismo, el RFcy soluble es de origen humano. Se caracteriza además por la ausencia de dominios transmembrana y péptido señal, como se describe por ejemplo en el documento WO 00/32767 (A1).

40 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión el "RFcy soluble es de origen humano" y las expresiones análogas se refiere a la parte extracelular del receptor Fcy que se puede disolver en un líquido y que se deriva de un ser humano y no de otra especie.

45 El RFcy soluble de la presente invención está codificado por al menos una de las secuencias de ácido nucleico de acuerdo con SEQ ID NO: 2 (SM101) o SEQ ID NO: 4 (RFcyIIb). Estas secuencias se pueden clonar en un vector de expresión para producir el RFcy soluble correspondiente a través de expresión recombinante.

50 Tal como se utiliza en el presente documento, las expresiones "ácidos nucleicos" y "secuencias de nucleótidos" incluyen moléculas de ADN (por ejemplo, ADNc o ADN genómico), moléculas de ARN (por ejemplo, ARNm), combinaciones de moléculas de ADN y ARN o moléculas de ADN/ARN híbridas y análogos de moléculas de ADN o ARN. Dichos análogos se pueden generar utilizando por ejemplo análogos de nucleótido, entre los que se incluyen, pero sin limitación, inosina o bases tritiladas. Dichos análogos pueden comprender también moléculas de ADN o ARN que comprenden cadenas principales modificadas que imparten atributos beneficiosos a las moléculas, como por ejemplo resistencia a nucleasa o una mayor capacidad para atravesar membranas celulares. Las secuencias de ácido nucleico o nucleótidos pueden ser monocatenarias, bicaternarias, pueden contener tanto porciones monocatenarias como bicaternarias y pueden contener porciones de triple cadena, pero preferentemente es un ADN
55 bicaternario.

60 En un modo de realización, los RFcys pueden ser expresados en procariotas y purificarse posteriormente y replegarse de acuerdo con la descripción del documento WO 00/32767. Los receptores tienen la ventaja de que se pueden concentrar mucho y, en virtud de ello, tan solo son necesarios volúmenes reducidos para administrar adecuadamente cantidades eficaces. Asimismo, el coste de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención es muy bajo ya que su producción a través de expresión recombinante, por ejemplo, en procariotas, es sencilla y tiene como resultado preparaciones de proteínas altamente concentradas y altamente purificadas. Dicho RFcy soluble es por tanto RFcy recombinante, soluble y sin glicosilar.

65 En otra realización se pueden producir RFcy de forma sencilla y económica con una alta pureza en sistemas de expresión eucariotas. Entre los sistemas útiles se incluyen eucariotas con un aparato especializado para la

producción de proteínas extracelulares, por ejemplo, linfocitos B. Otros posibles sistemas de expresión eucariotas incluyen, pero sin limitación, células CHO o HEK. Dicho RFcy soluble es por tanto RFcy recombinante, soluble y glicosilado.

- 5 De acuerdo con la presente invención se administra la composición farmacéutica al menos una vez, en particular, una vez el día 1, seguido de un período de seguridad de varias semanas.

10 El término "varias" se refiere a al menos 2 semanas, preferentemente 3 semanas, más preferentemente 4 semanas, siendo lo más preferente 5 semanas. La expresión "varias semanas" se refiere a al menos 14 días, preferentemente 21 días, más preferentemente 28 días, siendo lo más preferente 35 días.

El período de seguridad es al menos 2 semanas, preferentemente de 2 a 8 semanas, más preferentemente de 4 a 6 semanas y siendo lo más preferente 5 semanas.

- 15 El término "semanalmente" se refiere a un período de tiempo de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 días, preferentemente de 5 a 9 días, más preferentemente 6 a 8 días, siendo lo más preferente 7 días.

20 De acuerdo con la presente invención, el período de seguridad va seguido de posteriores administraciones del RFcy soluble. En una realización preferente de la invención, las administraciones adicionales tras el período de seguridad se realizan diariamente, donde también es preferente realizar de 2 a 8, sobre todo de 4 a 6 administraciones posteriores en días consecutivos. En una realización especialmente preferente, la administración de una primera dosis del receptor va seguida de un período de seguridad de 3 a 5 semanas y va seguido de cinco administraciones más en días consecutivos.

25 En otra realización preferente de la presente invención, el ciclo de tratamiento posterior tras el período de seguridad comprende de 2 a 7 administraciones semanales, preferentemente entre los días 30 y 60, más preferentemente el ciclo de tratamiento posterior tras el período de seguridad consiste en 3 a 5 administraciones semanales entre los días 35 y 60 y siendo lo más preferentemente el ciclo de tratamiento posterior de 4 administraciones semanales entre los días 35 y 56.

30 De acuerdo con la presente invención, se administran de 1 a 250 mg/kg de principio activo en una primera dosis, pero también como dosis de tratamiento posterior (la cantidad para la dosis administrada) al paciente (mg de principio activo por kg de peso corporal).

35 En una realización preferente se administran de 5 a 40 mg/kg el día 1, seguido de un período de seguridad de 4 a 6 semanas, seguido de un ciclo de tratamiento posterior de 3 a 5 administraciones semanales de otros 5 a 40 mg/kg más entre los días 35 y 60.

40 En una realización preferente se administran de 12 a 20 mg/kg el día 1, seguido de un período de seguridad de 5 semanas, seguido de un ciclo de tratamiento posterior de 4 administraciones semanales entre los días 35 y 56.

45 En otra realización preferente más, sobre todo en los casos en los que se administran las dosis en días consecutivos tras el período de seguridad, se administran de 30 a 40 mg/kg, sobre todo de 34 a 38 mg/kg. Preferentemente, dichas dosis se administran como una primera dosis, así como cinco dosis adicionales en días consecutivos tras el período de seguridad.

La composición farmacéutica se inyecta preferentemente. Esta inyección se administra por infusión intravenosa, por vía subcutánea o intramuscular.

50 Asimismo, la composición farmacéutica puede comprender otros vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa la farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales y, más en particular, en seres humanos.

55 El término "vehículo" se refiere a un diluyente, un adyuvante o un vehículo con el que se administra la composición farmacéutica. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, como agua y aceites. Es de preferencia el vehículo agua cuando se administra la composición farmacéutica por vía intravenosa. También se pueden emplear soluciones salinas y dextrosa y glicerol en solución acuosa como vehículos líquidos, en particular para soluciones inyectables.

60 Cuando se va a administrar la composición mediante infusión, se puede dispensar con un frasco de infusión que contiene agua de calidad farmacéutica estéril o solución salina. Cuando se administra la composición por inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina, de manera que se puedan mezclar los ingredientes antes de la administración.

65 Asimismo, la composición farmacéutica se puede administrar en combinación con uno o más agente(s) terapéutico(s) o anticuerpo o anticuerpos adicionales, tales como esteroides o inmunoglobulina intravenosa, en

particular corticoesteroides, profármacos glucocorticoides, por ejemplo prednisona, IgIV, anti-D, alcaloides de la vinca, por ejemplo vincristina o vinblastina, danazol, agentes inmunosupresores, por ejemplo azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina A, dapsona, agentes trombopoyéticos, rituximab, micofenolato mofetilo, romiplostim, eltrombopag, micofenolato mofetilo.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "en combinación" se refiere al uso de más de un agente profiláctico y/o terapéutico. El uso de la expresión "en combinación" no restringe el orden en el que se administran al paciente los agentes profilácticos y/o terapéuticos.

10 La presente invención proporciona kits que se pueden utilizar que incluyen la composición farmacéutica. Los expertos en la materia saben también perfectamente que la composición farmacéutica puede presentarse en forma de kit de múltiples dosis que contienen suficientes cantidades de las dosis de administración de RFcy soluble para tratar o prevenir de manera eficaz enfermedades inflamatorias y/o enfermedades autoinmunitarias en un paciente. En una realización, el envase o kit farmacéutico comprende uno o más recipientes cargados con la composición farmacéutica de la invención. Además se pueden incluir también uno o más agentes profilácticos o terapéuticos adicionales útiles para el tratamiento de la enfermedad en el envase o kit farmacéutico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA Y LAS SECUENCIAS

20 La Figura 1 muestra la respuesta de plaquetas en Fase Ib con 12 mg/kg/semana de SM101 frente a placebo.

La Figura 2 muestra las siguientes secuencias:

25 SEQ ID NO.1 muestra la secuencia de aminoácidos de SM101.

SEQ ID NO.2 muestra la secuencia de ácido nucleico que codifica SM101.

SEQ ID NO.3 muestra la secuencia de aminoácidos de RFcyIIb humano.

30 SEQ ID NO.4 muestra la secuencia de ácido nucleico que codifica RFcyIIb humano.

Ejemplo

Antecedentes

35 La trombocitopenia inmunitaria primaria (TIP) es un trastorno autoinmunitario caracterizado por un bajo recuento plaquetario, por debajo de $100 \times 10^9/l$ y la exclusión de causas secundarias, tales como infecciones bacterianas o neoplasias hemáticas malignas. Los receptores Fcy participan en el aclaramiento de inmunocomplejos, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, la secreción de mediadores e, indirectamente, la regulación de la proliferación y diferenciación de linfocitos B. Se ha investigado con éxito SM101 en modelos autoinmunitarios, estudios de toxicología en pacientes con TIP y lupus eritematoso sistémico (LES).

Objetivos

45 El principal objetivo fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de SM101 a niveles de dosis crecientes en pacientes con TIP crónica. Los objetivos en segundo término incluyeron la eficacia en lo que se refiere al recuento plaquetario y la evaluación farmacocinética (FC) de SM101.

Métodos

50 La parte Ib de la prueba clínica fue concebida como un estudio con aumento escalonado de la dosis, multicéntrico, controlado con placebo, con ocultamiento doble, aleatorizado en 36 pacientes con TIP. Cada cohorte de dosificación consistió en 4 pacientes de principio activo y 2 de placebo. Los principales criterios de inclusión incluyeron un diagnóstico de TIP crónica durante al menos 6 meses y un recuento plaquetario de menos de $30 \times 10^9/l$ antes del estudio. Durante el estudio se permitió la administración de corticoesteroides concomitantes a una dosis constante. Se administró a los pacientes seleccionados una dosis el día 1, con un período de seguridad de 5 semanas, seguido del ciclo de tratamiento dirigido de 4 infusiones semanales entre los días 35 y 56 y un seguimiento de 3 meses al final.

Resultados

65 En total, los 36 pacientes con TIP en los 6 grupos de dosis recibieron 5 infusiones de 0,3 a 12,0 mg/kg/semana de SM101 o placebo. El 56 % de los pacientes eran de sexo femenino, el 39 % de los pacientes habían sido esplenectomizados y el 39 % recibían corticoesteroides concomitantes antes de la asignación aleatoria. En el grupo de placebo, el 42 % de los pacientes recibió medicación de rescate en comparación con 0 a 25 % en los grupos de dosis más altas con SM101. Los niveles de SM101 en plasma aumentaron de forma proporcional a la dosis y la t1/2

media en todos los grupos de dosis fue 42,7 h con un intervalo de 14,0 a 99,9 h. En lo que se refiere a la inmunogenicidad no se observaron anticuerpos anti-fármaco contra SM101. Para los pacientes sin terapia de rescate de TIP, el grupo de dosis más alta, con 12 mg/kg/semana de SM101, presentó una mediana de respuesta plaquetaria sostenida por encima de $50 \times 10^9/l$ en comparación con el placebo tras un ciclo de tratamiento con 4 infusiones (Figura 1). Esta respuesta persistió durante el período de seguimiento de 3 meses con una mediana de recuento plaquetario de aproximadamente $70 \times 10^9/l$ al final de la prueba clínica. La respuesta plaquetaria en el grupo de 12 mg/kg/semana comenzó aproximadamente 20 días después del inicio del ciclo de tratamiento.

Conclusiones

Según los conocimientos de los inventores, es la primera vez que se demuestra la eficacia de un receptor Fc γ soluble en una prueba clínica. En el grupo de 12 mg/kg/semana, SM101 presentó una clara respuesta plaquetaria en los pacientes con TIP.

La duración de la respuesta plaquetaria persistió durante al menos 3 meses tras la última administración de SM101. Las dosis múltiples de SM101 de hasta 12 mg/kg/semana fueron bien toleradas sin que se produjera toxicidad limitante de dosis ni ningún acontecimiento adverso grave.

i Rodeghiero F, S. R. et al, (2009) Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report of an international working group. *Blood*, **113** (11), 2386-2393.

ii Cines D. B. y Bussel J. B, (2005) How I treat: ITP. *Blood*, **106** (7), 2244-2251

iii SuppreMol, Public Summary of Positive Opinion for Orphan Designation of recombinant human soluble FC-gamma receptor IIb, EMEA/COMP/143892/2008, 29 de julio de 2008

iv Segal, J. B. y Powe, N. R., (2006) Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **4**, 2377-2383.

v Feudjo-Tepie, M. A. et al, (2008) Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **6**, 711-712.

vi George, J. N. et al, (1996) Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for the American Society of Hematology.

vii Brighton T. A. et al, (1996) Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in the idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood*, **88** (1), 194-201.

viii British Society for Haematology; Guidelines for the Investigation and Management of Idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *British Journal of Haematology*, 2003, **120**, 574-596

ix Baccharani, U. et al, (1999) Splenectomy in hematology. Current practice and new perspectives. *Haematologica*, **84**, 431-436.

x Godeau, B. et al, (2003) Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood*, **82**, 1415-1421.

xi Scaradavou, A. et al, (1997) Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood*, **89**, 2689-2700.

xii Berchtold, P. y McMillan, R. (1989) Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Blood*, **74**, 2309-2317.

xiii Ahn, Y. S. et al, (1989) Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: unmaintained remission and age-dependent response in women. *Annals of Internal Medicine*, **111**, 723-729.

xiv Godeau, B. et al, (1997) Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *British Journal of Haematology*, **97**, 336-339.

xv Burzynski J., (2009) New options after first-line therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **66**, S11-S21

xvi Provan D. et al, (2006) Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*, **81** (1), 19-25

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria o una enfermedad autoinmunitaria, o ambas, en la que
- 5 la composición farmacéutica comprende receptor Fcγ (RFcγ) soluble como principio activo y en la que la composición farmacéutica está diseñada para administrar una primera dosis de una cantidad terapéuticamente eficaz de RFcγ soluble, seguido de un período de seguridad de varias semanas, seguido de un ciclo posterior de tratamiento de al menos dos administraciones más, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es eficaz para tratar o prevenir dicha enfermedad en dicho paciente.
- 10
2. Composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la enfermedad es trombocitopenia inmunitaria primaria (TIP), lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) o anemia hemolítica autoinmunitaria (AHA).
3. Composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el RFcγ soluble se deriva de receptor tipo RFcγIIb.
- 15
4. Composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el RFcγ soluble es SM101.
- 20
5. Composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz por administración es de 1 a 100 mg/kg, o es al menos 3 mg/kg, o es de 3 a 50 mg/kg, o es de 5 a 30 mg/kg, o
- 25 es de 8 a 25 mg/kg o es de 12 a 20 mg/kg.
6. Composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha administración se realiza el día 1, seguido de un período de seguridad de 2 a 8 semanas, seguido de un ciclo de tratamiento posterior de 2 a 7 administraciones semanales entre los días 30 y 60, o
- 30 se realiza el día 1, seguido de un período de seguridad de 4 a 6 semanas, seguido de un ciclo de tratamiento posterior de 3 a 5 administraciones semanales entre los días 35 y 60, o
- 35 se realiza el día 1, seguido de un período de seguridad de 5 semanas, seguido de un ciclo de tratamiento posterior de 4 administraciones semanales entre los días 35 y 56, o
- 40 se realiza el día 1, seguido de un período de seguridad de 2 a 8 semanas, seguido de un ciclo de tratamiento posterior de 2 a 7 administraciones en días consecutivos.
7. Composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho RFcγ soluble es de origen humano.
8. Composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho RFcγ soluble es RFcγ soluble, recombinante, no glicosilado.
- 45
9. Composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho RFcγ soluble se caracteriza por la ausencia de dominios transmembrana y péptido señal.
- 50
10. Composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho RFcγ soluble contiene los aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3, o en la que dicho RFcγ soluble contiene una secuencia de ácido nucleico tal como se presenta en SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 4.
11. Composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la administración de la composición farmacéutica se realiza por inyecciones o por infusiones.
- 55
12. Composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la administración de la composición farmacéutica se realiza por vía intravenosa, por vía subcutánea o por vía intramuscular.
- 60
13. Composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición farmacéutica comprende vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
14. Composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición farmacéutica se administra en combinación con uno o más agentes farmacéuticos y/o anticuerpos adicionales.
- 65
15. Composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición

farmacéutica está en forma de un kit de múltiples dosis que contiene cantidades suficientes de dosis de administración de RFcy soluble para un tratamiento o una prevención eficaz de enfermedades inflamatorias y/o enfermedades autoinmunitarias en un paciente.

Figura 1

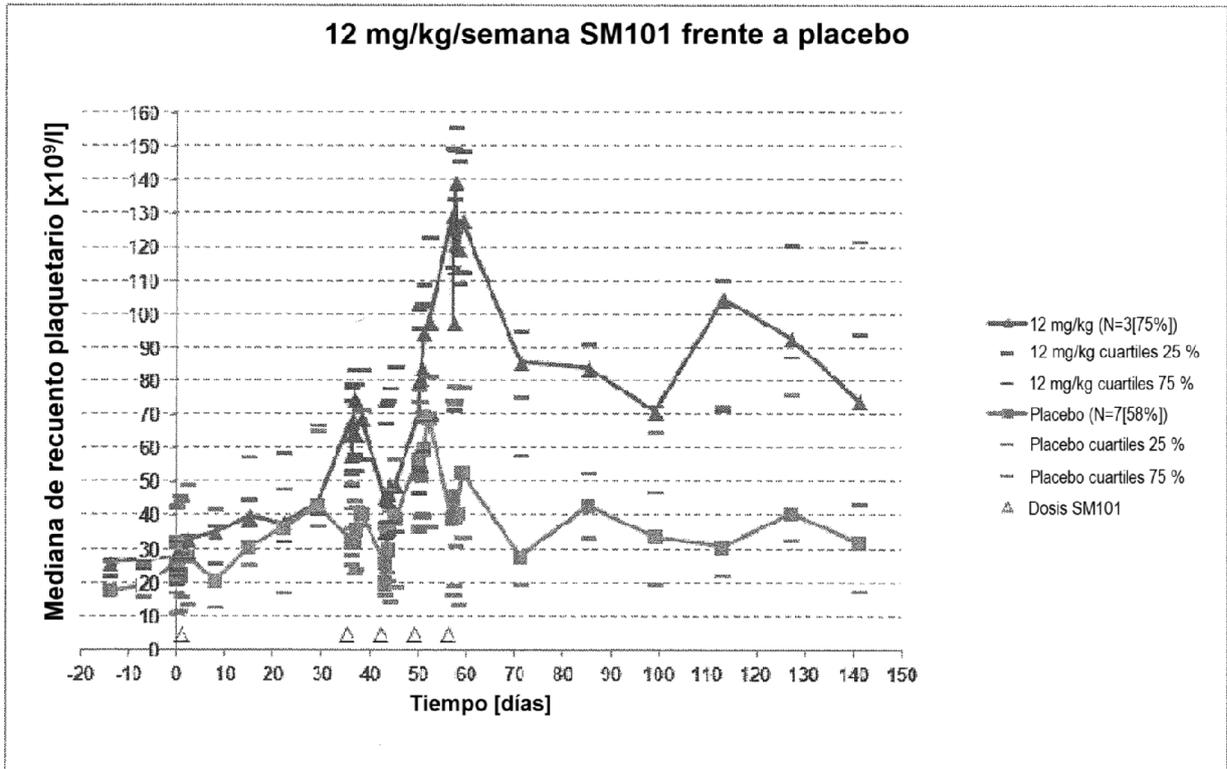


Figura 2

SECUENCIAS

>SEQ ID No. 1 (SM101)

MAPPKAVLKL EPQWINVLQE DSVTLTCRGT HSPESDSIQW FHNGNLIPTH TQPSYRFKAN
NNDSGEYTCQ TGQTSLSDPV HLTVLSEWLV LQTPHLEFQE GETIVLRCHS WKDKPLVKVT
FFQNGKSKKF SRSDPNFSIP QANHSHSGDY HCTGNIGYTL YSSKPVTITV QAPSSSP

>SEQ ID No. 2 (SM101, ADNc)

1 atggcaccgc cgaagcagc tctgaaactg gaaccgcagc ggattaacgt tctgcaggaa
61 gatagcgfta ccctgacctg tctggcacc catagcccg aaagcgatag cattcagtg
121 ttcacaacg gcaatctgat tccgacctat acccagccga gctatcgitt taaagcgaac
181 aacaacgata cggcggaata tacctgtcag accggtcaga ccagcctgag cgatccggtt
241 catctgaccg tctgagcga atggctggtt ctgcagacc cgcatctgga attcaggaa
301 ggcgaaacca ttgtctgctg ttgccacagc tggaaagata aaccgctggt taaagttacc
361 ttctccaga acggcaaaag caaaaaattc agccgtagcg atccgaattt tagcattccg
421 caggcgaatc atagccatag cggcgattat cattgtaccg gcaacattgg ctataccctg
481 tatagcagca aaccggtgac cattaccgtt caggcgccga gcagcagccc gtaa

>SEQ ID No. 3 (FcγRIIB humano)

MGTPAAPPKA VLKLEPQWIN VLQEDSVTLT CRGTHSPESD SIQWFHNGNL IPTHTQPSYR
FKANNNDSGE YTCQTGQTSL SDPVHLTVLS EWLVLQTPHL EFQEGETIVL RCHSWKDKPL
VKVTFQNGK SKKFSRSDPN FSIPQANSHS SGDYHCTGNI GYTLYSSKPV TITVQAPSS
P

>SEQ ID No. 4 (FcγRIIB humano, ADNc)

1 atggggacac ctgcagctcc cccaaaggct gtgctgaaac toagcccca gtggatcaac
61 gtgctccagg aggactctgt gactctgaca tgccggggga ctacagccc tgagagcgac
121 tccattcagt ggtccacaa tgggaatctc attcccaccc acacgcagcc cagctacagg
181 ttcaaggcca acaacaatga cagcggggag tacacgtgcc agactggcca gaccagcctc
241 agcagccctg tgcattgac tgtgcttct gagtggctgg tgctccagac ccctacctg
301 gagtccagg agggagaaac catcgtgctg aggtgccaca gctggaagga caagcctctg
361 gtcaaggta cattctcca gaatgaaaa tccaagaaat ttcccgtc ggatcccaac
421 ttctccatcc cacaagcaaa ccacagtcac agtgggtgatt accactgcac aggaaacata
481 ggctacacgc tgtactcatc caagcctgtg accatcactg tccaagctcc cagctctca
541 ccg