

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 608**

51 Int. Cl.:

A61K 31/55	(2006.01)
A61K 39/395	(2006.01)
A61P 35/02	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
C07K 16/28	(2006.01)
C07K 16/32	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2011 PCT/US2011/033500**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2011 WO11133819**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2011 E 11772735 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2560658**

54 Título: **Aumento de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos**

30 Prioridad:

21.04.2010 US 326406 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.07.2017

73 Titular/es:

**VENTIRX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
12651 High Bluff Drive Suite 200
San Diego, CA 92130, US**

72 Inventor/es:

HERSHBERG, ROBERT

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 625 608 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

Aumento de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

5 Campo de la divulgación

La presente divulgación se refiere a compuestos para aumentar la citotoxicidad de anticuerpos monoclonales terapéuticos para el tratamiento de cáncer y otras enfermedades celulares.

10 Antecedentes de la divulgación

15 Los anticuerpos monoclonales (MAb) han demostrado eficacia clínica en una variedad de neoplasias malignas. Los anticuerpos monoclonales se utilizan actualmente comúnmente como agentes terapéuticos para el tratamiento y/o la prevención de cánceres, enfermedades autoinmunes, trombosis, inflamación e infección. Sin embargo, hay algunos casos de baja actividad de anticuerpos que contribuyen a efectos terapéuticos insuficientes sobre cánceres, enfermedades autoinmunes, inflamación e infección. Dicha acción insuficiente del fármaco puede conducir a un aumento de las dosis y del coste requerido para el tratamiento. Bajo estas circunstancias, el aumento de la actividad terapéutica de los anticuerpos monoclonales es un objetivo importante.

20 Los anticuerpos monoclonales terapéuticos son preferiblemente capaces de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), particularmente cuando se usan en el tratamiento de cánceres u otras enfermedades celulares. Es decir, los MAb terapéuticos ejercen preferiblemente efectos citotóxicos contra sus células diana, tales como células cancerosas o linfocitos diana. Dichos anticuerpos se unen a antígenos en la superficie de las células diana, a través de su dominio Fc, a receptores Fc en la superficie de células efectoras tales como células NK y macrófagos, ejerciendo de este modo daño en las células diana. Este mecanismo es la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Alternativamente, los anticuerpos dañan las células activando el complemento a través del dominio Fc. Esto se llama citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Tales actividades de los anticuerpos ejercidas a través de dominios Fc se denominan actividades efectoras.

30 Se han realizado diversos intentos para potenciar la función efectora de los anticuerpos con el objetivo de aumentar su actividad terapéutica. Varios tipos de células efectoras, tales como monocitos, neutrófilos y células asesinas naturales (NK), tienen receptores de superficie que se unen a la porción Fc de las inmunoglobulinas. Las células efectoras para inducir ADCC contra una célula diana incluyen leucocitos humanos, macrófagos, monocitos, neutrófilos activados, y posiblemente células asesinas naturales activadas (NK) y eosinófilos. Las células efectoras preferidas expresan FcγRI e incluyen, por ejemplo, monocitos y neutrófilos activados. Se ha encontrado que la expresión de FcγRI está sobrerregulada por el interferón gamma (IFN-γ). Esta expresión potenciada aumenta la actividad citotóxica de monocitos y neutrófilos frente a células diana.

40 Un receptor Fc es una proteína que se encuentra en la superficie de ciertas células-incluyendo células asesinas naturales, macrófagos, neutrófilos y mastocitos-que contribuyen a las funciones protectoras del sistema inmune. Los receptores Fc se unen a anticuerpos que se unen a células infectadas, patógenos invasores o células cancerosas. Su actividad estimula células fagocíticas o citotóxicas para destruir microbios, células infectadas o células cancerosas mediante fagocitosis mediada por anticuerpos o ADCC. Algunos virus como los flavivirus usan los receptores Fc para ayudarlos a infectar las células, por un mecanismo conocido como aumento de la infección dependiente de anticuerpos. Los receptores Fc están implicados en el proceso de ADCC. Por ejemplo, durante la ADCC los receptores FcγRIII en la superficie de las células asesinas naturales (NK) estimulan las células NK para liberar moléculas citotóxicas de sus gránulos para matar las células diana cubiertas con anticuerpos.

50 Existen varios tipos diferentes de receptores Fc, que se clasifican con base en el tipo de anticuerpo que reconocen. Un grupo de receptores Fc de IgG, los FcγR pertenecen a la superfamilia de inmunoglobulinas y son los receptores Fc más importantes para inducir fagocitosis de microorganismos opsonizados (recubiertos). Se expresan en leucocitos y se componen de 3 clases distintas: FcγRI, FcγRII (FcγRIIa y FcγRIIb), FcγRIII (FcγRIIIa y FcγRIIIb). Los receptores también se distinguen por su afinidad por la IgG. FcγRI exhibe una alta afinidad por IgG, mientras que FcγRII y FcγRIII muestran una afinidad más débil. FcγRIIa y FcγRIIIa son activadores de los FcγR que se expresan en monocitos / macrófagos y monocitos / macrófagos / células NK, respectivamente, y pueden desencadenar la citotoxicidad de dianas humanas.

60 Se han identificado dos polimorfismos funcionales del gen FcγR, FcγR3a-V158F y FcγR2a-H131R, que afectan la unión de IgG, modifican la función de ADCC y afectan la respuesta clínica del tumor. El polimorfismo FcγR2a-H131R se localiza en el dominio de unión al ligando extracelular. O bien tiene un alelo de histidina (H) o arginina (R) en la posición de aminoácido 131. El genotipo FcγR2a-131H/H tiene una mayor afinidad por IgG2 humana en un ensayo *in vitro*. El polimorfismo FcγR3a-V158F codifica ya sea una valina (V) o una fenilalanina (F) en la posición del aminoácido 158. Estudios *in vitro* han mostrado que el alelo FcγR3a V tiene una mayor afinidad de unión a IgG1 humana que el alelo F, indicando células efectoras inmunes que portan el alelo FcγR3a V que media la ADCC más eficazmente (Zhang et al., J. of Clinical Oncology, 25: 3712-3718, 2007).

65

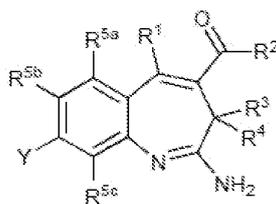
El documento US 2010/0029585 A1 describe composiciones farmacéuticas que contienen al agonista del receptor tipo toll (TLR) benzo[b]azepina para uso en el tratamiento de cáncer.

5 Existe una necesidad adicional de mejorar la eficacia terapéutica de los anticuerpos monoclonales. Hay una necesidad de mejorar la función efectora de los anticuerpos, por ejemplo, aumentando la función de ADCC y/o CDC de los anticuerpos.

Resumen de la divulgación

10 La presente divulgación se refiere a métodos para potenciar la actividad de ADCC de anticuerpos terapéuticos en el tratamiento de enfermedades celulares tales como cáncer y enfermedades o trastornos mediados por células inmunes. La invención se define de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. En general, la actividad de ADCC de anticuerpos terapéuticos puede potenciarse mediante la coadministración del anticuerpo terapéutico con una molécula potenciadora de ADCC, con la fórmula I:

15



en donde

20 Y es un anillo arilo sustituido con C(=O)R8, y en el que dicho anillo arilo está opcionalmente más sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, CF3, CF3O-, HCF2O-, alquilo C1-C6, heteroalquilo C1-C6 y ArO-;

25 R1, R3 y R4 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, heteroalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, cicloalquenilo C3-C6, heterocicloalquilo con 3 a 8 átomos en el anillo, en donde un átomo se selecciona entre nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo y heteroarilo de 5 a 7 miembros, en el que dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, F, Cl, Br, I, CN, OR6, NR6R7, C(=O)R6, C(=O)OR6, OC(=O)R6, C(=O)NR6R7, (alquil C1-C6)amino, CH3OCH2O-, R6OC(=O)CH=CH-, NR6SO2R7, SR6 y SO2R6;

30

o R3 y R4 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico C3-C6 saturado o parcialmente insaturado, en donde dicho anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, F, Cl, Br, I, CN, OR6, NR6R7, C(=O)R6, C(=O)OR6, OC(=O)R6, C(=O)NR6R7, (alquil C1-C6)amino, CH3OCH2O-, R6OC(=O)CH=CH-, NR6SO2R7, SR6 y SO2R6;

35

40 R2 y R8 se seleccionan independientemente entre H, OR6, NR6R7, alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, heteroalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, cicloalquenilo C3-C6, heterocicloalquilo con 3 a 8 átomos en el anillo en el que un átomo se selecciona entre nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo y heteroarilo de 5 a 7 miembros, en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, F, Cl, Br, I, CN, OR6, NR6R7, C(=O)R6, C(=O)OR6, OC(=O)R6, C(=O)NR6R7, (alquil C1-C6)amino, CH3OCH2O-, R6OC(=O)CH=CH-, NR6SO2R7, SR6 y SO2R6;

45

R5a, R5b y R5c se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I, OMe, CH3, CH2F, CHF2 y CF3 y

50 R6 y R7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, heteroalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, cicloalquenilo C3-C6, heterocicloalquilo con 3 a 8 átomos en el anillo en el que un átomo se selecciona entre nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo y heteroarilo de 5 a 7 miembros, en el que dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, F, Cl, Br, I, CN, O-alquilo, NH2, -C(=O)alquilo, C(=O)H, C(=O)OH, C(=O)O-alquilo, OC(=O)H, OC(=O)alquilo, (alquil C1-C6)amino, (alquil C1-C6)2-amino CH3OCH2O- y alquil-OC(=O)CH=CH-,

55

o R6 y R7 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado con 3 a 8 átomos en el anillo en el que un átomo se selecciona entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, F, Cl, Br, I, CN, OR6, NH2, -C(=O)-alquilo, C(=O)H, C(=O)OH, C(=O)O-alquilo, OC(=O)H, OC(=O)-alquilo, (alquil C1-C6)amino, (alquil C1-C6)2-amino CH3OCH2O- y alquil-OC(=O)CH=CH-.

60

La divulgación se refiere también a un metabolito, solvato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

5 Por ejemplo, R2 es OR6.

Por ejemplo, R6 es alquilo C1-C6, tal como etilo.

10 Por ejemplo, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en la que R2 es NR6R7.

Por ejemplo, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en la que R2 es NR6R7 y R6 y R7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C6 y heteroalquilo C1-C6 tal como, por ejemplo, R6 y R7 son H, etilo, propilo o CH2CH2OCH3.

15 Por ejemplo, la divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, en la que Y es fenilo.

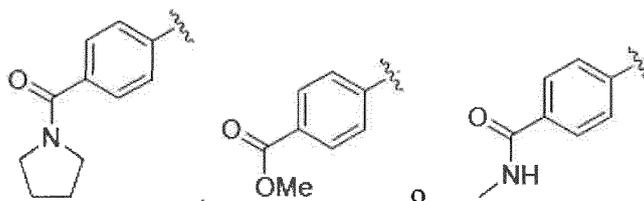
Por ejemplo, la divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, en la que R8 se selecciona entre OR6, NR6R7 y heterocicloalquilo con 3 a 8 átomos en el anillo, en el que un átomo se selecciona entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

20 Por ejemplo, la divulgación se refiere a un compuesto de fórmula I, en la que R8 es heterocicloalquilo con 5 o 6 átomos en el anillo, en el que un átomo se selecciona entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Por ejemplo, R8 es pirrolidina.

Por ejemplo, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en el que R6 y R7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C1-C6.

25

La invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en el que Y es



30 En algunos compuestos de la invención, cada uno de R1, R3, R4, R5a, R5b y R5c es hidrógeno.

La divulgación se refiere a un compuesto seleccionado de

35 (1E,4E)-etil-2-amino-8-(4-pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato;

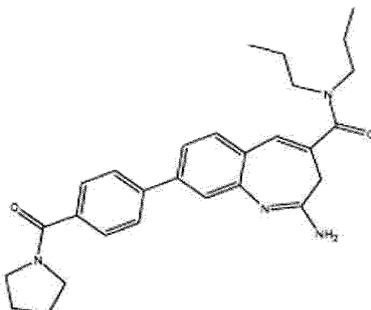
(1E,4E)-etil-2-amino-8-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato;

(1E,4E)-etil-2-amino-8-(4-(metilcarbamoil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato;

40 (1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 En una realización preferida, la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención es {2-amino-8-[4-(pirrolidinil-carbonil)fenil]}-(3H-benzo[f]azepin-4-il)-N,N-dipropilcarboxamida, con la estructura química siguiente:



La molécula potenciadora de ADCC potencia o mejora la actividad efectora de un anticuerpo. De este modo, independientemente de la actividad de unión al antígeno, los métodos de la presente divulgación pueden aumentar el efecto terapéutico de un anticuerpo aumentando la actividad efectora exhibida por el anticuerpo. La molécula potenciadora de ADCC puede mejorar la ADCC activando células NK o células CD56⁺ ya sea directa o indirectamente. Además, tener una mayor proporción de células NK activadas puede ayudar a superar la pobre ADCC observada en un subconjunto de pacientes que tienen receptores Fc de baja afinidad.

Se prefieren los MAb terapéuticos capaces de ADCC. Estos incluyen rituximab anti-CD20 (Rituxan®), trastuzumab anti-Her2 (Herceptin®), cetuximab anti-EGFR (Erbix®) y panitumumab anti-EGFR (Vectibix®).

De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para aumentar la ADCC en un sujeto que recibe tratamiento con anticuerpos monoclonales terapéuticos. En algunas divulgaciones, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo terapéutico y una molécula potenciadora de ADCC en una cantidad suficiente para aumentar la ADCC. Alternativamente, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo terapéutico, una molécula potenciadora de ADCC en una cantidad suficiente para aumentar la ADCC y uno o más agentes quimioterapéuticos.

De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para mejorar la muerte de células diana sensibles a NK. En algunas divulgaciones, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo terapéutico y una molécula potenciadora de ADCC en una cantidad suficiente para aumentar la muerte de células diana sensibles a NK.

De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para potenciar la actividad efectora de células NK o células CD56⁺. En algunas divulgaciones, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo terapéutico y una molécula potenciadora de ADCC en una cantidad suficiente para aumentar la actividad efectora de células NK o células CD56⁺.

De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para mejorar la ADCC en células de pacientes. En algunas divulgaciones, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo terapéutico y una molécula potenciadora de ADCC en una cantidad suficiente para aumentar la ADCC. Los sujetos que de otro modo no serían buenos candidatos terapéuticos para la terapia de MAb porque expresan sólo niveles bajos de antígenos tumorales contra los que está dirigido el anticuerpo monoclonal o porque tienen polimorfismos de nucleótidos individuales en sus receptores Fc que disminuyen su afinidad por el anticuerpo monoclonal.

De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para mejorar la eficacia terapéutica de anticuerpos monoclonales. De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para aumentar la eficacia de un anticuerpo monoclonal terapéutico. En algunas divulgaciones, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo terapéutico y una molécula potenciadora de ADCC en una cantidad suficiente para aumentar la ADCC. Alternativamente, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo terapéutico, una molécula potenciadora de ADCC en una cantidad suficiente para aumentar la ADCC y uno o más agentes quimioterapéuticos.

De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para aumentar la eficacia clínica de un anticuerpo monoclonal terapéutico anti-ErbB2 que comprende administrar a un sujeto que lo necesite el anticuerpo monoclonal terapéutico anti-ErbB2 en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención. Alternativamente, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite el anticuerpo monoclonal terapéutico anti-ErbB2 en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención y uno o más agentes quimioterapéuticos. En realizaciones preferidas, el anticuerpo monoclonal anti-ErbB2 es trastuzumab.

De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para tratar cáncer de mama que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un anticuerpo monoclonal terapéutico anti-ErbB2 en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención. Alternativamente, el método de la presente divulgación comprende administrar a un sujeto que lo necesite un anticuerpo monoclonal terapéutico anti-ErbB2 en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención y uno o más agentes quimioterapéuticos. En realizaciones preferidas, el anticuerpo monoclonal anti-ErbB2 es trastuzumab.

De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para aumentar la eficacia clínica de un anticuerpo monoclonal terapéutico anti-CD20 que comprende administrar a un sujeto que lo necesite el anticuerpo monoclonal terapéutico anti-CD20 en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención. En realizaciones preferidas, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 es rituximab.

De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para tratar un trastorno de células B que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un anticuerpo monoclonal terapéutico anti-CD20 en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención. En realizaciones preferidas, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 es rituximab. En algunas realizaciones, el trastorno de células B es linfoma, leucemia o artritis reumatoide.

- 5 De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para aumentar la eficacia clínica de un anticuerpo monoclonal terapéutico anti-EGFR que comprende administrar a un sujeto que lo necesite el anticuerpo monoclonal terapéutico anti-EGFR en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención. Los métodos de la presente divulgación también comprenden administrar a un sujeto que lo necesite el anticuerpo monoclonal terapéutico anti-EGFR en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención y uno o más agentes quimioterapéuticos. En realizaciones preferidas, el anticuerpo monoclonal anti-EGFR es panitumumab, cetuximab, necitumumab o zalutumumab.
- 10 De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para tratar carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un anticuerpo monoclonal terapéutico anti-EGFR en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención. De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para tratar el cáncer de cabeza y cuello que expresa EGFR, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un anticuerpo monoclonal terapéutico anti-EGFR en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención. La presente divulgación también incluye métodos para tratar el carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un anticuerpo monoclonal terapéutico anti-EGFR en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención y uno o más agentes quimioterapéuticos. De acuerdo con algunas divulgaciones, también se proporcionan métodos para tratar el cáncer de cabeza y cuello que expresa EGFR, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un anticuerpo monoclonal terapéutico anti-EGFR en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención y uno o más agentes quimioterapéuticos. En realizaciones preferidas, el anticuerpo monoclonal anti-EGFR es panitumumab, cetuximab, necitumumab o zalutumumab.
- 20 De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para tratar el cáncer colorrectal mutante *KRAS* que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un anticuerpo monoclonal terapéutico en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención. En realizaciones preferidas, el anticuerpo monoclonal terapéutico es panitumumab o cetuximab.
- 25 De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para tratar el cáncer que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo terapéutico y una molécula potenciadora de ADCC en una cantidad suficiente para aumentar la ADCC. La presente divulgación incluye también métodos de tratamiento de cáncer que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo terapéutico, una molécula potenciadora de ADCC en una cantidad suficiente para aumentar la ADCC y uno o más agentes quimioterapéuticos.
- 30 De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para tratar una neoplasia de células B o trastorno de células B que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo terapéutico y una molécula potenciadora de ADCC en una cantidad suficiente para aumentar la ADCC.
- 35 De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para evitar una recaída tumoral en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo terapéutico y una molécula potenciadora de ADCC en una cantidad suficiente para aumentar la ADCC.
- 40 De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para evitar una recaída tumoral en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo terapéutico y una molécula potenciadora de ADCC en una cantidad suficiente para aumentar la ADCC. En algunas realizaciones, el trastorno autoinmune es artritis reumatoide.
- 45 En algunas divulgaciones, los anticuerpos terapéuticos tienen una IgG1 de murino, de primate humano o no humano o una porción Fc de IgG3. En algunas realizaciones, el anticuerpo terapéutico es un anticuerpo quimérico, humano o humanizado o un fragmento del mismo.
- 50 En la presente divulgación, se proporcionan métodos para seleccionar un régimen terapéutico apropiado para un sujeto que lo necesite, que comprende determinar un SNP de FcgR3a en la posición del aminoácido 158, en el que una valina homocigótica en la posición del aminoácido 158 de FcgR3a indica que se predice que el sujeto es más sensible al régimen terapéutico que un sujeto sin la valina homocigótica en la posición del aminoácido 158 de FcgR3a.
- 55 En esta divulgación, se proporcionan también métodos para seleccionar un régimen terapéutico apropiado para un sujeto que lo necesite, que comprende determinar un SNP de FcgR2a en la posición del aminoácido 131, en el que una histidina homocigótica en la posición del aminoácido 131 de FcgR2a indica que se predice que el sujeto es más sensible al régimen terapéutico que un sujeto sin histidina homocigótica en la posición del aminoácido 131 de FcgR2a.
- 60 La presente divulgación proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que contienen una molécula potenciadora de ADCC líquida o liofilizada, opcionalmente un anticuerpo terapéutico, y/o uno o más agentes quimioterapéuticos.
- 65

Breve descripción de los dibujos

5 La Figura 1 es un gráfico lineal que muestra la lisis de células diana K562. Las células diana K562 marcadas con Calceína AM se incubaron con células efectoras PBMC que habían sido previamente estimuladas con el potenciador de ADCC. El porcentaje de lisis específica de células diana se evaluó en un intervalo de relaciones de células efectoras:diana.

10 La Figura 2 muestra que el potenciador de ADCC mejora la ADCC con Rituxan. Las células HS-Sultan marcadas con Calceína AM recubiertas con Rituxan se incubaron con células efectoras PBMC que habían sido previamente estimuladas con el potenciador de ADCC. El porcentaje de lisis específica de células diana se evaluó en un intervalo de relaciones de células efectoras:diana.

15 La Figura 3 muestra que el potenciador de ADCC mejora la ADCC con Herceptin tanto en la línea celular SKBR3 que expresa altos niveles del antígeno tumoral Her2neu como en la línea celular MDA-MB-231 que expresa niveles más bajos del antígeno tumoral. Se incubaron células SKBR3 marcadas con Calceína AM (Panel A) o células MDA-MB-231 (Panel C) recubiertas con Herceptin con células efectoras PBMC que habían sido estimuladas previamente con el potenciador de ADCC. El porcentaje específico de lisis de células diana se evaluó en un intervalo de relaciones células efectoras:diana. La expresión de Her2neu se cuantificó por citometría de flujo usando herceptina conjugada con PE (línea verde) o controles (# 1 y # 2) en líneas de células de cáncer de mama SKBR3 (Panel B) y MDA-MB-231 (Panel D).

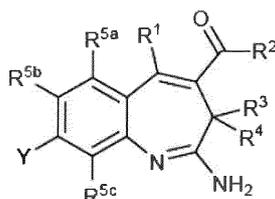
20 La Figura 4 muestra que el potenciador de ADCC aumenta la ADCC mediada por Rituxan en células de pacientes con receptores Fc de alta afinidad y receptores Fc de baja afinidad. Se muestra el porcentaje específico de lisis para las células HS-Sultan recubiertas con Rituxan incubadas con células efectoras PBMC a una relación E:T de 50:1. Se evaluaron las PBMC de un paciente con el genotipo de alta afinidad FcγR2a131 H/H y FcγR3a V/V (rectángulos rellenos) o un paciente con el genotipo de menor afinidad FcγR2a131 A/A y FcγR3a V/V (rectángulos sin relleno) para ADCC después de la estimulación con regulador de control (línea de base) o estimulación con potenciador de ADCC de 500 nM.

25 La Figura 5 muestra que los pacientes con FcγR3a FF o FcγR3a FV han reducido significativamente la actividad de ADCC mediada por rituximab comparado con los individuos con el fenotipo FcγR3a VV.

Descripción detallada de la invención

35 La invención se basa en el descubrimiento de que una molécula potenciadora de ADCC aumenta la actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) de los anticuerpos. De acuerdo con ello, la invención proporciona un anticuerpo monoclonal terapéutico y una molécula potenciadora de ADCC, un compuesto de fórmula I para uso en métodos de tratamiento de enfermedades celulares tales como cáncer y enfermedades o trastornos mediados por células inmunitarias como sigue:

40



donde,

45 Y es un anillo arilo sustituido con C(=O)R8, y en el que dicho anillo arilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, CF3, CF3O-, HCF2O-, alquilo C1-C6, heteroalquilo C1-C6 y ArO-;

50 R1, R3 y R4 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, heteroalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, cicloalqueno C3-C6, heterocicloalquilo con 3 a 8 átomos en el anillo en donde un átomo se selecciona entre nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo y heteroarilo de 5 a 7 miembros, en donde dichos grupos alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, F, Cl, Br, I, CN, OR6, NR6R7, C(=O)R6, C(=O)OR6, OC(=O)R6, C(=O)NR6R7, (alquil C1-C6)amino, CH3OCH2O-, R6OC(=O)CH=CH-, NR6SO2R7, SR6 y SO2R6;

55

o R3 y R4 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico C3-C6 saturado o parcialmente insaturado, en el que dicho anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, F, Cl, Br, I, CN, OR6, NR6R7, C(=O)R6,

C(=O)OR6, OC(=O)R6, C(=O)NR6R7, (alquil C1-C6)amino, CH3OCH2O-, R6OC(=O)CH=CH-, NR6SO2R7, SR6 y SO2R6;

5 R2 y R8 se seleccionan independientemente entre H, OR6, NR6R7, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, heteroalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, cicloalqueno C3-C6, heterocicloalquilo con 3 a 8 átomos en el anillo en donde un átomo se selecciona entre nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo y heteroarilo de 5 a 7 miembros, en donde dicho alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre un alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, F, Cl, Br, I, CN, OR6, NR6R7, C(=O)R6, C(=O)OR6, OC(=O)R6, C(=O)NR6R7, (alquil C1-C6)amino, CH3OCH2O-, R6OC(=O)CH=CH-, NR6SO2R7, SR6 y SO2R6;

10 R5a, R5b y R5c se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I, OMe, CH3, CH2F, CHF2 y CF3 y

15 R6 y R7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, heteroalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, cicloalqueno C3-C6, heterocicloalquilo con 3 a 8 átomos en el anillo en donde un átomo se selecciona entre nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo y heteroarilo de 5 a 7 miembros, en donde dichos grupos alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, F, Cl, Br, I, CN, O-alquilo, NH2, -C(=O)-alquilo, C(=O)H, C(=O)OH, C(=O)O-alquilo, OC(=O)H, OC(=O)alquilo, (alquil C1-C6)amino, (alquil C1-C6)2-amino CH3OCH2O- y alquil-OC(=O)CH=CH-,

20 o R6 y R7 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado con 3 a 8 átomos en el anillo en el que un átomo se selecciona entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, F, Cl, Br, I, CN, OR6, NH2, -C(=O)-alquilo, C(=O)H, C(=O)OH, C(=O)O-alquilo, OC(=O)H, OC(=O)alquilo, (alquil C1-6)amino, (alquil C1-C6)2-amino CH3OCH2O- y alquil-OC(=O)CH=CH-.

25 La divulgación también se refiere a un metabolito, solvato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

30 Por ejemplo, R2 es OR6.

Por ejemplo, R6 es alquilo C1-C6, tal como etilo.

35 Por ejemplo, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en la que R2 es NR6R7.

40 Por ejemplo, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en la que R2 es NR6R7 y R6 y R7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C6 y heteroalquilo C1-C6, tal como, por ejemplo, R6 y R7 son H, etilo, propilo o CH2CH2OCH3.

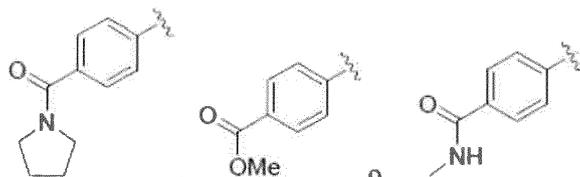
45 Por ejemplo, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en la que Y es fenilo.

Por ejemplo, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en la que R8 se selecciona entre OR6, NR6R7 y heterocicloalquilo con 3 a 8 átomos en el anillo, en el que un átomo se selecciona entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

50 Por ejemplo, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en la que R8 es heterocicloalquilo con 5 o 6 átomos en el anillo, en el que un átomo se selecciona entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Por ejemplo, R8 es pirrolidina.

Por ejemplo, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en la que R6 y R7 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C1-C6.

Por ejemplo, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en la que Y es



55 En algunos compuestos de la invención, cada uno de R1, R3, R4, R5a, R5b y R5c es hidrógeno.

Por ejemplo, la divulgación proporciona un compuesto seleccionado entre

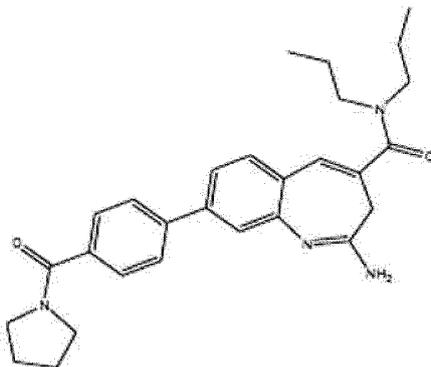
60 (1E,4E)-etil-2-amino-8-(4-pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato;

(1E,4E)-etil-2-amino-8-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo;

(1E,4E)-etil-2-amino-8-(4-(metilcarbamoil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de etilo;

(1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otros mejoradores de ADCC adecuados se describen en el documento WO2007/024612.

En una realización preferida, la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención es {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo [f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida con la estructura química como sigue:



La molécula potenciadora de ADCC refuerza o mejora la actividad efectora de un anticuerpo. De este modo, independientemente de la actividad de unión al antígeno, los métodos de la presente invención pueden aumentar el efecto terapéutico de un anticuerpo mejorando la actividad efectora exhibida por el anticuerpo. Por lo tanto, los métodos de la divulgación son generalmente útiles para tratar o aliviar un síntoma de cualquier trastorno en el que se desea una actividad efectora mejorada del anticuerpo en un sujeto que lo necesite. La molécula potenciadora de ADCC puede mejorar la ADCC activando células NK o células CD56⁺ ya sea directa o indirectamente. Además, tener una mayor proporción de células NK activadas puede ayudar a superar la pobre ADCC observada en un subconjunto de pacientes que tienen receptores Fc de baja afinidad.

Un sujeto con necesidad de la misma incluye sujetos con cáncer que han sido identificados por tener una mutación KRAS o un polimorfismo FcγR, o previamente identificados por no responder al tratamiento con anticuerpos terapéuticos o que tienen una función de ADCC alterada.

En otra realización, la molécula potenciadora de ADCC de la invención se administra en combinación con uno o más anticuerpos terapéuticos. En algunas realizaciones, los anticuerpos tienen usos terapéuticos y/o profilácticos *in vivo* contra el cáncer y otras enfermedades celulares.

En ciertas realizaciones, la molécula potenciadora de ADCC se administra antes de, simultáneamente con, o posteriormente a la administración de uno o más anticuerpos terapéuticos. En una realización, la molécula potenciadora de ADCC se formula con uno o más anticuerpos terapéuticos. En otra realización, se administran uno o más anticuerpos terapéuticos en una composición farmacéutica separada. De acuerdo con esta realización, se pueden administrar uno o más anticuerpos terapéuticos a un sujeto por las mismas o diferentes vías de administración que las usadas para administrar la molécula potenciadora de ADCC.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para matar una célula cancerosa que comprende administrar una cantidad de una molécula potenciadora de ADCC de la presente invención en combinación con un anticuerpo monoclonal terapéutico para matar una célula cancerosa. Los tipos de anticuerpos monoclonales terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, rituximab, cetuximab, panitumumab y trastuzumab.

Anticuerpos terapéuticos

Dentro del contexto de esta invención, el término "anticuerpo o anticuerpos terapéuticos" designa más específicamente cualquier anticuerpo que actúe para agotar las células diana en un paciente. Ejemplos específicos de tales células diana incluyen células tumorales, células infectadas con virus, células alogénicas, células inmunocompetentes patológicas (por ejemplo, linfocitos B, linfocitos T, células que presentan antígeno, etc.) implicadas en cánceres, alergias, enfermedades autoinmunes, reacciones alogénicas. Las células diana más preferidas dentro del contexto de esta invención son células tumorales y células infectadas con virus. Los anticuerpos terapéuticos pueden, por ejemplo, mediar un efecto citotóxico o lisis celular, particularmente por citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC).

La ADCC requiere receptores de leucocitos para la porción Fc de IgG (FcγR) cuya función es vincular los antígenos sensibilizados con IgG a células citotóxicas que contienen FcγR y hacer funcionar la maquinaria de activación celular. Aunque este mecanismo de acción no se ha evidenciado *in vivo* en seres humanos, puede explicar la eficacia de tales anticuerpos terapéuticos que agotan las células. Por lo tanto, el anticuerpo terapéutico es capaz de formar un complejo inmune. Por ejemplo, un complejo inmune puede ser un objetivo tumoral recubierto por anticuerpos terapéuticos. Los anticuerpos terapéuticos pueden ser policlonales o, preferiblemente, monoclonales. Pueden producirse mediante hibridomas o por células recombinantes manipuladas para expresar los dominios variables y constantes deseados. Los anticuerpos pueden ser anticuerpos de cadena sencilla u otros derivados de anticuerpo que retengan la especificidad del antígeno y la región inferior de bisagra o una variante de la misma. Estos pueden ser anticuerpos polifuncionales, anticuerpos recombinantes, anticuerpos humanizados, fragmentos o variantes de los mismos. Dicho fragmento o un derivado del mismo se selecciona preferiblemente entre un fragmento Fab, un fragmento Fab'2, un CDR y un ScFv. Los anticuerpos terapéuticos son específicos para antígenos de superficie, por ejemplo, antígenos de membrana. Los anticuerpos terapéuticos más preferidos son específicos para antígenos tumorales (por ejemplo, moléculas expresadas específicamente por células tumorales), tales como CD20, CD52, ErbB2 (o HER2/Neu), CD33, CD22, CD25, MUC-1, CEA, KDR, αVβ33, particularmente antígenos de linfoma (por ejemplo, CD20). Los anticuerpos terapéuticos tienen preferiblemente una porción Fc de IgG1 o IgG3Fc de primate humano o no humano, más preferiblemente IgG1 humana.

Ejemplos típicos de anticuerpos terapéuticos de esta invención son rituximab, cetuximab, panitumumab y trastuzumab. Dichos anticuerpos se pueden usar de acuerdo con protocolos clínicos que han sido autorizados para uso en sujetos humanos. Ejemplos específicos adicionales de anticuerpos terapéuticos incluyen, por ejemplo, alemtuzumab, epratuzumab, basiliximab, daclizumab, labetuzumab, sevimab, tuvurimab, palivizumab, infliximab, omalizumab, efalizumab, natalizumab y clenoliximab. Un experto en la técnica reconocería que otros anticuerpos terapéuticos son útiles en los métodos de la invención.

En algunas realizaciones, la dosis para el anticuerpo terapéutico está preferiblemente entre 200-600 mg/m². Esto incluye 200 mg/m², 250 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 450 mg/m², 500 mg/m², 600 mg/m² y puntos intermedios. Preferiblemente, el anticuerpo terapéutico se administra por infusión intravenosa (por ejemplo, como una infusión de 30 min, 45 min, 60 min, 90 min o 120 min). Por ejemplo, la dosis del anticuerpo terapéutico puede ser de 400 mg/m² administrada como una infusión intravenosa de 120 minutos (por ejemplo, a una velocidad de infusión máxima de 10 mg/min).

En algunas realizaciones, la dosis para el anticuerpo terapéutico está preferiblemente entre 1-10 mg/kg. Esto incluye 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg y puntos intermedios. Preferiblemente, el anticuerpo terapéutico se administra por infusión intravenosa (por ejemplo, como una infusión de 30 min, 45 min, 60 min, 90 min o 120 min). Por ejemplo, la dosis del anticuerpo terapéutico puede ser de 6 mg/kg administrada como una infusión intravenosa de 30, 60 o 90 minutos.

ERBITUX® (cetuximab)

En algunas realizaciones, el anticuerpo terapéutico es un anticuerpo monoclonal anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). En alguna realización, el anticuerpo terapéutico es un anticuerpo monoclonal humano o humanizado anti-EGFR. En alguna realización, el anticuerpo terapéutico es un anticuerpo monoclonal anti-EGFR quimérico. Preferiblemente, el anticuerpo monoclonal es ERBITUX® (cetuximab), un anticuerpo monoclonal quimérico (ratón/humano) y un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

El cetuximab puede usarse en combinación con el potenciador de ADCC de la presente invención para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico y cáncer de cabeza y cuello. El cáncer colorrectal incluye la definición médica bien aceptada que define el cáncer colorrectal como una condición médica caracterizada por el cáncer de las células del tracto intestinal por debajo del intestino delgado (es decir, el intestino grueso (colon), incluyendo el ciego, el colon ascendente, colon transversal, colon descendente y colon sigmoideo y recto). En algunas realizaciones, la molécula potenciadora de ADCC se usa en combinación con cetuximab para el tratamiento de carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR. En algunas realizaciones, la molécula potenciadora de ADCC se usa en combinación con cetuximab para el tratamiento de carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR en pacientes que son refractarios a la quimioterapia basada en irinotecano.

La sección de cabeza y cuello es un conjunto de una pluralidad de órganos, y los focos primarios de cáncer de cabeza y cuello incluyen el seno paranasal, la epifaringe, la orofaringe, la cavidad oral, la hipofaringe, la laringe y las glándulas salivales. El cáncer de cabeza y cuello incluye cánceres de la región de la cabeza o del cuello del cuerpo. La mayoría de los cánceres de cabeza y cuello son carcinomas de células escamosas, pero algunos pueden ser exofílicos o endofílicos. Ejemplos de cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, labio, cavidad oral (boca), lengua, garganta, tráquea, cavidad nasal, senos paranasales, faringe, laringe, tiroides, glándulas salivales y ganglios cervicales del cuello y similares.

En algunas realizaciones, la molécula potenciadora de ADCC se usa en combinación con cetuximab para el tratamiento de carcinoma de células escamosas local o regionalmente avanzado de la cabeza y el cuello. En algunas realizaciones,

la molécula potenciadora de ADCC se usa en combinación con cetuximab para el tratamiento de carcinoma de células escamosas recurrente o metastásico de la cabeza y el cuello que progresa después de terapia basada en platino.

5 La descripción proporciona métodos para aumentar la eficacia de cetuximab en el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico o cáncer de cabeza y cuello. Por lo tanto, algunas divulgaciones proporcionan un método para aumentar la eficacia clínica de cetuximab, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, cetuximab en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención.

10 La dosis para cetuximab está preferiblemente entre 200-600 mg/m². Esta incluye 200 mg/m², 250 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 450 mg/m², 500 mg/m², 600 mg/m² y puntos intermedios. Preferiblemente, el cetuximab se administra por infusión intravenosa (por ejemplo, como una infusión de 30 min, 45 min, 60 min, 90 min o 120 min). Por ejemplo, la dosis de cetuximab puede ser de 400 mg/m² administrada como una infusión intravenosa de 120 minutos (por ejemplo, a una velocidad de infusión máxima de 10 mg/min).

15 El cetuximab se puede administrar con una dosis inicial más alta seguida de dosis posteriores más bajas. La frecuencia de administración es preferiblemente una vez por semana. Por ejemplo, después de una dosis inicial de cetuximab de 400 mg/m² administrada en infusión intravenosa de 120 minutos (por ejemplo, velocidad máxima de infusión de 10 mg/min), las dosis semanales posteriores pueden ser de 250 mg/m² infundidas durante 60 minutos (por ejemplo, velocidad máxima de infusión de 10 mg/min) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

20 HERCEPTIN® (trastuzumab)

25 En algunas realizaciones, el anticuerpo terapéutico es un anticuerpo monoclonal anti-ErbB2 (HER2/neu). En alguna realización, el anticuerpo terapéutico es un anticuerpo monoclonal anti-ErbB2 humano o humanizado. En alguna realización, el anticuerpo terapéutico es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-ErbB2.

30 En algunas realizaciones, el anticuerpo terapéutico es HERCEPTIN® (trastuzumab), un anticuerpo monoclonal humanizado que interfiere con el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (receptor HER2/neu). El receptor HER2/neu es un miembro de la familia de proteínas ErbB, más comúnmente conocida como la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Trastuzumab invierte los efectos de un receptor HER2 hiperactivo.

35 En algunas realizaciones, el trastuzumab se administra en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención para el tratamiento del cáncer de mama. En algunas realizaciones, la molécula potenciadora de ADCC se usa en combinación con cetuximab para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2.

40 La descripción proporciona métodos para aumentar la efectividad del trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama. Por lo tanto, algunas divulgaciones proporcionan un método para aumentar la eficacia clínica de trastuzumab que comprende administrar trastuzumab a un sujeto que lo necesite en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención.

45 La dosis para trastuzumab está preferiblemente entre 1-10 mg/kg. Esto incluye 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg y puntos intermedios. Preferiblemente, el trastuzumab se administra por infusión intravenosa (por ejemplo, como una infusión de 30 min, 45 min, 60 min, 90 min o 120 min). Por ejemplo, la dosis de trastuzumab puede ser de 6 mg/kg administrada como infusión intravenosa de 30, 60 o 90 minutos.

50 Trastuzumab puede administrarse con una dosis inicial más alta seguida por dosis posteriores más bajas o dosis de mantenimiento. La frecuencia de administración es preferiblemente una vez por semana. Por ejemplo, después de una dosis inicial de trastuzumab a 4 mg/kg administrada como una infusión intravenosa de 90 minutos, las dosis semanales posteriores pueden ser de 2 mg/kg infundidas durante 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

RITUXAN® (Rituximab)

55 En algunas realizaciones, el anticuerpo terapéutico es un anticuerpo monoclonal anti-CD20. En alguna realización, el anticuerpo terapéutico es un anticuerpo monoclonal humano o humanizado anti-CD20. En alguna realización, el anticuerpo terapéutico es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20.

60 Preferiblemente, el anticuerpo monoclonal contra la proteína CD20 es RITUXAN® (Rituximab). Por lo tanto, algunas realizaciones proporcionan un método para aumentar la eficacia clínica del trastuzumab que comprende administrar a un sujeto que lo necesite trastuzumab en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención.

65 El rituximab puede usarse en combinación con el potenciador de ADCC de la presente invención para el tratamiento de trastornos de células B, tales como linfomas, leucemias y algunos trastornos autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoide).

- 5 El rituximab destruye tanto células B normales como malignas que tienen CD20 en sus superficies. El rituximab puede usarse en combinación con el potenciador de ADCC de la presente invención para tratar enfermedades que se caracterizan por tener demasiadas células B, células B hiperactivas o células B disfuncionales. De acuerdo con algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para aumentar la eficacia de rituximab en el tratamiento de trastornos de células B, tales como linfomas, leucemias y algunos trastornos autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoide). Por lo tanto, algunas realizaciones proporcionan un método para aumentar la eficacia clínica de rituximab que comprende administrar a un sujeto que lo necesite rituximab en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención.
- 10 En algunas realizaciones, puede usarse rituximab en combinación con el potenciador de ADCC de la presente invención para tratar neoplasmas hematológicos tales como leucemias y linfomas.
- 15 El rituximab puede usarse en combinación con el potenciador de ADCC de la presente invención para tratar enfermedades autoinmunes, incluyendo, pero sin limitación, anemia hemolítica autoinmune idiopática, aplasia pura de glóbulos rojos, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), síndrome de Evans, vasculitis (por ejemplo, granulomatosis de Wegener), trastornos de piel bullosa (por ejemplo, pénfigo, penfigoide), diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Sjogren y enfermedad de Devic.
- 20 De acuerdo con algunas realizaciones, el rituximab puede usarse en combinación con el potenciador de ADCC de la presente invención para tratar neoplasias malignas hematológicas. Tales neoplasias malignas hematológicas incluyen, por ejemplo, linfoma de células B, leucemia mielógena aguda y leucemia linfocítica crónica. Dicho tratamiento da como resultado, por ejemplo, una regresión del tumor en un modelo animal o en un humano. La regresión tumoral puede incluir, por ejemplo, la muerte de una célula cancerosa.
- 25 En consecuencia, en un aspecto la divulgación proporciona un método para matar una célula cancerosa que comprende administrar una cantidad de rituximab y el potenciador de ADCC de la presente invención en cantidades eficaces para matar una célula cancerosa de un cáncer hematopoyético. Los tipos de cáncer hematopoyético incluyen, pero no se limitan a, linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica y leucemia mielógena aguda.
- 30 En algunas realizaciones, rituximab se administra en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin, de células B, positivos para CD20, de bajo grado o folicular, con recaída o refractarios.
- 35 En algunas realizaciones, se administra rituximab en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención para el tratamiento de primera línea de linfoma no Hodgkin de células B folicular, CD20-positivo, en combinación con quimioterapia CVP.
- 40 En algunas realizaciones, rituximab se administra en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención para el tratamiento de la artritis reumatoide. El metotrexato puede añadirse adicionalmente a la combinación. De acuerdo con esto, en algunas realizaciones, rituximab se administra en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención y con metotrexato para reducir signos y síntomas en pacientes adultos con artritis reumatoide moderadamente a severamente activa. En algunas realizaciones, se administra rituximab en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención y con metotrexato para reducir signos y síntomas en pacientes adultos con artritis reumatoide moderadamente a severamente activa que han tenido una respuesta inadecuada a una o más terapias antagonistas de TNF.
- 45 La dosis para rituximab está preferiblemente entre 200 y 1200 mg/m². Esto incluye 200 mg/m², 250 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 375 mg/m², 400 mg/m², 450 mg/m², 500 mg/m², 600 mg/m², 700 mg/m², 800 mg/m², 900 mg/m², 1.000 mg/m², 1.100 mg/m², 1.200 mg/m² y puntos intermedios. Preferiblemente, el rituximab se administra por infusión intravenosa (por ejemplo, como una infusión de 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 90 minutos o 120 minutos). Por ejemplo, la dosis de rituximab puede ser de 375 mg/m² administrada como infusión intravenosa de 120 minutos, preferiblemente en 4 horas.
- 50 La frecuencia de administración de rituximab es preferiblemente una vez semanal o mensual y puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. En algunas realizaciones, se administran 2-16 dosis de rituximab (por ejemplo, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 dosis). En algunas realizaciones, rituximab se administra en una infusión intravenosa de 375 mg/m² una vez por semana en 4 u 8 dosis. En algunas realizaciones, la administración de rituximab es de 4 dosis cada 6 meses en hasta 16 dosis. En algunas realizaciones, rituximab se administra como dos infusiones intravenosas de 1.000 mg separadas por 2 semanas.
- 60 VECTIBIX® (panitumumab)
- 65 En algunas realizaciones, el anticuerpo terapéutico es Vectibix® (panitumumab). Vectibix® (panitumumab) es un anticuerpo monoclonal kappa IgG2 humano recombinante que se une específicamente al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR). Vectibix® está indicado como un único agente para el tratamiento de

carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR con progresión de la enfermedad en o siguiendo regímenes de quimioterapia que contienen fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecano.

La descripción proporciona métodos para incrementar la efectividad del panitumumab en el tratamiento del carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR. Por lo tanto, algunas divulgaciones proporcionan un método para aumentar la eficacia clínica del panitumumab que comprende administrar a un sujeto que lo necesite panitumumab en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención. Otras descripciones proporcionan un método para aumentar la eficacia clínica del panitumumab en el tratamiento de carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR que comprende administrar a un sujeto que lo necesite panitumumab en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención.

En algunas realizaciones, el panitumumab se administra en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención para el tratamiento del carcinoma colorrectal metastásico. En algunas realizaciones, el panitumumab se administra en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención para el tratamiento del carcinoma colorrectal metastásico con progresión de la enfermedad en o después de los regímenes de quimioterapia con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecano.

La dosis para panitumumab está preferiblemente entre 1-10 mg/kg. Esto incluye 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 10 mg/kg y puntos intermedios. Preferiblemente, el panitumumab se administra por infusión intravenosa (por ejemplo, como una infusión de 30 min, 45 min, 60 min, 90 min o 120 min). Por ejemplo, la dosis de panitumumab puede ser de 4 mg/kg administrada como una infusión intravenosa de 30, 60 o 90 minutos. Las dosis superiores a 1.000 mg deben administrarse durante 90 minutos. La frecuencia de administración puede ser una vez cada 7 a 21 días (por ejemplo, una vez cada 10, 14, 18, etc. días). La frecuencia de administración es preferiblemente una vez cada 14 días.

El panitumumab se puede administrar con una dosis inicial más alta seguida por dosis posteriores más bajas o dosis de mantenimiento. Por ejemplo, después de una dosis inicial de panitumumab de 6 mg/kg, administrada como una infusión intravenosa de 90 minutos, las dosis semanales posteriores pueden ser de 2-4 mg/kg infundidas durante 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Combinación con anticuerpos terapéuticos y agentes quimioterapéuticos

En ciertas realizaciones, la molécula potenciadora de ADCC de la invención se administra en combinación con uno o más anticuerpos terapéuticos y uno o más agentes quimioterapéuticos. Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, independientemente del mecanismo de acción. Los agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos de compuestos: antibióticos citotóxicos, antimetabolitos, agentes antimetabólicos, agentes alquilantes, compuestos que contienen platino, compuestos de arsénico, inhibidores de topoisomerasa de ADN, taxanos, análogos de nucleósidos, alcaloides de plantas y toxinas, y sus derivados sintéticos. Los siguientes son ejemplos no limitativos de compuestos particulares dentro de estos grupos. Los agentes alquilantes incluyen mostazas de nitrógeno tales como ciclofosfamida, ifosfamida, trefosfamida y clorambucilo; nitrosoureas tales como carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU); sulfonatos de alquilo tales como busulfán y treosulfano; y triazenos tales como dacarbazina. Los compuestos que contienen platino incluyen cisplatino, carboplatino, aroplatino y oxaliplatino. Los alcaloides vegetales incluyen los alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina; y taxoides tales como paclitaxel y docetaxel. Los inhibidores de ADN topoisomerasa incluyen epipodofilinas tales como etopósido, tenipósido, topotecano, 9-aminocamptotecina, camptotecina y crisnatol; y mitomicinas tales como mitomicina C. Los antifolatos incluyen inhibidores de DHFR tales como metotrexato y trimetrexato; inhibidores de IMP deshidrogenasa tales como ácido micofenólico, tiazofurina, ribavirina, hidroxiurea y EICAR; e inhibidores de ribonucleótido reductasa tales como deferoxamina. Los análogos de pirimidina incluyen análogos de uracilo tales como 5-fluorouracilo, floxuridina, doxifluridina y raltitrexed; y análogos de citosina tales como citarabina (ara C), arabinósido citosina y fludarabina. Los análogos de la purina incluyen mercaptopurina y tioguanina. Los antimetabolitos de ADN incluyen 3-HP, 2'-desoxi-5-fluorouridina, 5-HP, alfa-TGDR, glicinato de afidicolina, ara-C, 5-aza-2'-desoxicidina, beta-TGDR, ciclocitidina, guanazol, glicodialdehído de inosina, macebecina II, y pirazoloimidazol. Los agentes antimetabólicos incluyen alocolchicina, halicondrina B, colchicina, derivado de colquicina, dolstatina 10, maitansina, rizoxina, tiocolchicina y tritil cisteína.

Otros ejemplos de agentes quimioterapéuticos para usar con la molécula potenciadora de ADCC de la invención incluyen inhibidores de isoprenilación; neurotoxinas dopaminérgicas tales como el ión 1-metil-4-fenilpiridinio; inhibidores del ciclo celular tales como estaurosporina; actinomicinas tales como actinomicina D y dactinomicina; bleomicinas tales como bleomicina A2, bleomicina B2 y peplomicina; antraciclinas tales como daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), idarrubicina, epirubicina, pirarrubicina, zorrubicina y mitoxantrona; inhibidores de MDR tales como verapamilo; y los inhibidores de Ca²⁺ ATPasa tales como la taspigargina.

En una realización, la molécula potenciadora de ADCC se administra en combinación con uno o más de los siguientes: IFN α , IL-2, Dacarbazina (Bayer), Temozolomida (Schering), Tamoxifeno (AZ), Carmustina (BMS), Melfalán (GS), Procarbrazina (Sigma-Tau), Vinblastina, carboplatino, cisplatino, taxol, ciclofosfamida, doxorubicina, Rituxan (Genentech /

Roche), Herceptin (Genentech / Roche), Gleevec, Iressa (AZ), Avastina (Genentech / Roche), Erbitux (Im-Clon / Merck KGaA), o Tarceva (Genentech / Roche).

5 En otra realización, la molécula potenciadora de ADCC de la invención se administra en combinación con uno o más de los siguientes: una enediina tal como calicheamicina y esperamicina; duocarmicina, metotrexato, doxorubicina, melfalán, clorambucilo, Ara-C, vindesina, mitomicina C, cis-platino, etopósido, bleomicina y 5-fluorouracilo.

10 Las toxinas y agentes quimioterapéuticos adecuados que pueden usarse en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de esta invención se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19 Ed. (Mack Publishing Co. 1995), y en Goodman y Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, 7ª Ed. (MacMillan Publishing Co., 1985). Otras toxinas y/o agentes quimioterapéuticos adecuados son conocidos por los expertos en la técnica.

15 En ciertas realizaciones, la molécula potenciadora de ADCC se administra antes, simultáneamente con, o posteriormente a la administración de uno o más agentes quimioterapéuticos. En una realización, la molécula potenciadora de ADCC se formula con uno o más agentes quimioterapéuticos. En otra realización, se administran uno o más agentes quimioterapéuticos en una composición farmacéutica separada. De acuerdo con esta realización, se pueden administrar uno o más agentes quimioterapéuticos a un sujeto por la misma o diferentes vías de administración que las usadas para administrar la molécula potenciadora de ADCC.

20 ERBITUX® (cetuximab)

Cáncer de cabeza y cuello

25 En alguna realización, la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención se utiliza antes, simultáneamente con, o posteriormente a la administración de uno o más agentes quimioterapéuticos y un anticuerpo terapéutico. El anticuerpo terapéutico es un anticuerpo monoclonal anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). En alguna realización, el anticuerpo terapéutico es un anticuerpo monoclonal humano o humanizado anti-EGFR. En alguna realización, el anticuerpo terapéutico es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-EGFR. Preferiblemente, el anticuerpo monoclonal es ERBITUX® (cetuximab), un anticuerpo monoclonal quimérico (ratón / humano) y un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

35 El Cetuximab puede usarse en combinación con el potenciador de ADCC de la presente invención y uno o más agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. En algunas realizaciones, la molécula potenciadora de ADCC se utiliza antes, simultáneamente o después de la administración de uno o más agentes quimioterapéuticos y cetuximab para el tratamiento de carcinoma de células escamosas local o regionalmente avanzado de la cabeza y el cuello. En algunas realizaciones, la molécula potenciadora de ADCC se utiliza antes, simultáneamente con, o posteriormente a la administración de uno o más agentes quimioterapéuticos y cetuximab para el tratamiento de carcinoma de células escamosas, recurrente o metastásico, de la cabeza y el cuello que progresa después de la terapia con base en platino.

40 La descripción proporciona métodos para aumentar la eficacia de cetuximab en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Por lo tanto, algunas divulgaciones proporcionan un método para aumentar la eficacia clínica de cetuximab que comprende administrar a un sujeto que lo necesite cetuximab en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos y la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención.

45 Cáncer colorrectal

50 El Cetuximab puede usarse en combinación con el potenciador de ADCC de la presente invención y uno o más agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. El cáncer colorrectal incluye la definición médica bien aceptada que define el cáncer colorrectal como una condición médica caracterizada por el cáncer de las células del tracto intestinal por debajo del intestino delgado (es decir, el intestino grueso, incluyendo el ciego, el colon ascendente, el colon transversal, el colon descendente y el colon sigmoideo y el recto). En algunas realizaciones, la molécula potenciadora de ADCC se usa antes, simultáneamente con, o posteriormente a la administración de cetuximab y uno o más agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR.

55 En algunas realizaciones, la molécula potenciadora de ADCC se usa antes, simultáneamente o después de la administración de cetuximab y uno o más agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR en pacientes que son refractarios a la quimioterapia basada en irinotecano.

60 La descripción también proporciona métodos para aumentar la efectividad del cetuximab en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Por lo tanto, algunas divulgaciones proporcionan un método para aumentar la eficacia clínica de cetuximab que comprende administrar a un sujeto que lo necesite cetuximab en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos y la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención.

65 HERCEPTIN® (trastuzumab)

5 El trastuzumab puede usarse con el potenciador de ADCC de la presente invención y uno o más agentes quimioterapéuticos. En alguna realización, la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención se utiliza antes, simultáneamente con, o posteriormente a la administración de uno o más agentes quimioterapéuticos y un anticuerpo terapéutico. El anticuerpo terapéutico es un anticuerpo monoclonal anti-ErbB2 (HER2/neu). En alguna realización, el anticuerpo terapéutico es un anticuerpo monoclonal anti-ErbB2 humano o humanizado. En alguna realización, el anticuerpo terapéutico es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-ErbB2.

10 En algunas realizaciones, el anticuerpo terapéutico es HERCEPTIN® (trastuzumab), un anticuerpo monoclonal humanizado que interfiere con el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (receptor HER2/neu). El receptor HER2/neu es un miembro de la familia de proteínas ErbB, más comúnmente conocida como la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico. Trastuzumab invierte los efectos de un receptor HER2 hiperactivo.

15 En algunas realizaciones, el trastuzumab se administra en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención y uno o más agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer de mama. En algunas realizaciones, la molécula potenciadora de ADCC se utiliza antes, simultáneamente con o posterior a la administración de cetuximab y uno o más agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2.

20 La divulgación proporciona métodos para aumentar la efectividad del trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama. Por lo tanto, algunas divulgaciones proporcionan un método para aumentar la eficacia clínica del trastuzumab que comprende administrar a un sujeto que lo necesite trastuzumab en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención y uno o más agentes quimioterapéuticos.

25 Tumores sólidos

De acuerdo con algunas divulgaciones, se proporcionan métodos para controlar el crecimiento de tumores sólidos (por ejemplo, mama, próstata, melanoma, renal, colon, crecimiento de tumor cervical) y/o metástasis que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es humano.

30 El término "tumor" se usa para denotar un crecimiento neoplásico que puede ser benigno (por ejemplo, un tumor que no forma metástasis y destruye el tejido normal adyacente) o maligno / cáncer (por ejemplo, un tumor que invade los tejidos circundantes y es normalmente capaz de producir metástasis, puede reaparecer después de la retirada intencionada, y es probable que cause la muerte del huésped a menos que se trate adecuadamente). Tal como se usa en la presente memoria, los términos tumor, crecimiento tumoral o tejido tumoral pueden usarse indistintamente y se refieren a un crecimiento anormal de tejido que resulta de una multiplicación progresiva no controlada de células y que no cumple ninguna función fisiológica.

40 Cánceres hematológicos

45 Los cánceres hematológicos son el tipo de cáncer que afecta a la sangre, la médula ósea o los ganglios linfáticos. Como los tres están íntimamente conectados a través del sistema inmunológico, una enfermedad que afecta a uno de los tres a menudo afectará a los demás también. Los cánceres hematológicos pueden derivarse de cualquiera de los dos linajes de células sanguíneas principales: las líneas celulares mieloides y linfoides. La línea celular mieloides produce normalmente granulocitos, eritrocitos, trombocitos, macrófagos y mastocitos; la línea celular linfoides produce células B, T, NK y de plasma. Los linfomas, las leucemias linfocíticas y el mieloma son de la línea linfoides, mientras que la leucemia mielógena aguda y crónica, los síndromes mielodisplásicos y las enfermedades mieloproliferativas son de origen mieloides.

50 Los cánceres hematológicos que pueden tratarse o mejorarse usando composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, linfoma no Hodgkin (por ejemplo, linfoma linfocítico pequeño, linfoma de células centrales foliculares, linfoma linfoplasmocitóide, linfoma de zona marginal, linfoma de células de manto, linfoma inmunoblástico, linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico, linfoma de células T periféricas, linfoma de células grandes anaplásicas y linfoma de células T intestinal), leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica y neoplasmas de células plasmáticas, incluyendo mieloma múltiple.

55 La presente descripción proporciona procedimientos para tratar o mejorar los cánceres hematológicos que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un sujeto que lo necesite.

60 Cánceres mutantes KRAS

65 El protooncogén KRAS codifica la proteína G de K-ras. Este protooncogén es un homólogo del oncogén de Kirsten ras de la familia del gen ras de mamífero. Una sola sustitución de aminoácidos, y en particular una sola sustitución de nucleótidos, es responsable de una mutación activadora. La proteína KRAS mutante está implicada en diversas neoplasias, incluyendo adenocarcinoma de pulmón, adenoma mucinoso, carcinoma ductal del páncreas y carcinoma colorrectal. Se ha encontrado que varias mutaciones de la línea germinal KRAS están asociadas con el síndrome de

Noonan y el síndrome cardio-facio-cutáneo. Las mutaciones somáticas de KRAS se encuentran en altos niveles en leucemias, cáncer de colon, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón. Los pacientes con mutación KRAS son predictivos de una respuesta muy pobre a algunos anticuerpos terapéuticos en el tratamiento de cánceres, como el cáncer colorrectal y el cáncer de pulmón.

La descripción también proporciona métodos para aumentar la eficacia clínica de un anticuerpo monoclonal terapéutico en el tratamiento del cáncer mutante KRAS que comprende administrar a un sujeto que lo necesite el anticuerpo monoclonal terapéutico, en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención. El anticuerpo terapéutico es, por ejemplo, panitumumab o cetuximab. Un sujeto que lo necesita incluye sujetos con cáncer que han sido identificados por tener una mutación KRAS o previamente identificados porque que no responden al tratamiento con anticuerpos terapéuticos. Los sujetos que tienen mutación KRAS se identifican mediante métodos conocidos en la técnica tales como la secuenciación de nucleótidos, genotipificación, ribonucleasa, electroforesis en gel de gradiente desnaturalizante, carbodiimida, escisión química, polimorfismo de conformación de una sola hebra, heterodúplex y métodos de secuenciación (Ogino et al. *Journal of Molecular Diagnostics*, 7: 413 - 421, 2005).

Cáncer colorrectal mutante KRAS

El protooncogén KRAS codifica la proteína G de K-ras, que desempeña un papel clave crítico en la ruta de señalización de proteína quinasa activada por Ras/mitógeno (MAPK) situada secuencia abajo de muchos receptores del factor de crecimiento incluyendo EGFR y que está implicada en la carcinogénesis de cáncer colorrectal (CRC). El reclutamiento de K-ras por el EGFR activado es responsable de la activación de una cascada de serina-treonina quinasas desde la superficie celular hasta el núcleo. Las mutaciones KRAS (en el exón 2, codones 12 y 13) están presentes en más de un tercio de los pacientes con CRC y conducen a la activación de uno de las rutas más importantes para la proliferación celular, la ruta Ras/MAPK, mediante la inducción de la síntesis de ciclina D1. Por consiguiente, en presencia de una mutación KRAS, esta activación de la ruta no puede ser inhibida significativamente por un moAb anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) que actúa secuencia arriba de la proteína K-ras. La mutación KRAS también está implicada en otras neoplasias, incluyendo adenocarcinoma de pulmón, adenoma mucinoso y carcinoma ductal del páncreas.

Cáncer de pulmón mutante KRAS

El cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos y se espera que cause 162.000 muertes en los Estados Unidos en 2006. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un receptor tirosina quinasa, se expresa en la mayoría de los cánceres de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Se ha reportado que la mutación KRAS, que ocurre en el 20 al 30% de los NSCLC, principalmente en adenocarcinomas (30%) y fumadores, está asociada con una respuesta deficiente a los inhibidores de tirosina quinasa específicos de EGFR. Los pacientes con NSCLC mutante KRAS mostraron resultados clínicos más pobres cuando se trataron con erlotinib (Tarceva, OSI-774, OSI Pharmaceuticals), inhibidores de moléculas pequeñas que se dirigen al dominio de tirosina quinasa del EGFR y quimioterapia.

Polimorfismos del gen FcγR

La descripción también proporciona métodos para aumentar la eficacia clínica de un anticuerpo monoclonal terapéutico en sujetos con una función ADCC alterada, tales como sujetos con sujetos con polimorfismos FcγR administrando a un sujeto que lo necesite el anticuerpo monoclonal terapéutico, en combinación con la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención. Un sujeto que lo necesita incluye sujetos que han sido identificados porque tienen un polimorfismo FcγR tal como FcγR3a-V158F y FcγR2a-H131R, o identificados previamente porque no responden al tratamiento con anticuerpos terapéuticos. Los sujetos que tienen un polimorfismo FcγR se identifican mediante métodos conocidos en la técnica tales como hibridación específica del alelo dinámico (DASH), electroforesis en gel diagonal de matriz de microplaca (MADGE), pirosecuenciación, ligación específica de oligonucleótido, el sistema TaqMan, así como diversas tecnologías de "chip" de ADN tales como los chips SNP de Affymetrix. Estos métodos requieren la amplificación de la región genética diana, típicamente por PCR. Todavía otros métodos recientemente desarrollados, basados en la generación de pequeñas moléculas de señal por escisión invasiva seguida de espectrometría de masas o sondas de candado inmovilizadas y amplificación en círculo rodante, podrían eliminar la necesidad de PCR.

FcγR3a-V158F

rs396991 es un SNP en el fragmento Fc del gen FcγR3a receptor (CD16a), IIIa de baja afinidad, de IgG. rs396991 (T) codifica el alelo de fenilalanina (F), con el alelo (G) que codifica la variante valina (V). En esta invención, se proporcionan métodos para seleccionar un régimen terapéutico apropiado para un sujeto que lo necesite, que comprende determinar un SNP de FcγR3a en la posición del aminoácido 158, en el que una valina homocigótica en la posición del aminoácido 158 de FcγR3a indica que el sujeto es más sensible al régimen terapéutico que un sujeto sin la valina homocigótica en la posición del aminoácido 158 de FcγR3a.

FcγR2a-H131R

rs1801274 es un SNP en el fragmento Fc del gen FcγR2a del receptor IIa de IgG (CD32). El SNP (rs1801274) 131G>A (o H131R) en la posición 131 del exón 4 del gen FcγRIIIa que conduce a la sustitución de una arginina por una histidina. En esta descripción, se proporcionan métodos para seleccionar un régimen terapéutico apropiado para un sujeto que lo necesite, que comprende determinar un SNP de FcγR2a en la posición del aminoácido 131, en el que una histidina homocigótica en la posición del aminoácido 131 de FcγR2a indica que el sujeto es más sensible al régimen terapéutico que un sujeto sin histidina homocigótica en la posición del aminoácido 131 de FcγR2a.

Administración de la molécula potenciadora de ADCC

La molécula potenciadora de ADCC de la invención se formula preferiblemente para inyección, lo más preferiblemente mediante inyección subcutánea. En ciertas realizaciones, la molécula potenciadora de ADCC de la invención se formula para administración por vía intradérmica, transdérmica, subcutánea o intramuscular. En una realización, la molécula potenciadora de ADCC se formula para administración intravenosa. Sin embargo, la molécula potenciadora de ADCC puede formularse para cualquier vía de administración adecuada, incluyendo, a modo de ejemplo, una administración tópica nasal (por ejemplo, a través de un aerosol), bucal (por ejemplo, sublingual), tópica (es decir, administración ya sea a través de las superficies de la piel y/o mucosas, incluyendo superficies de las vías respiratorias), intratecal, intraarticular, intrapleural, intracerebral, intraarterial, intraperitoneal, oral, intralinfática, intranasal, rectal o vaginal, por perfusión a través de un catéter regional o por inyección intralesional directa.

Las formulaciones de la presente invención contienen una cantidad de una molécula potenciadora de ADCC que es eficaz para el uso pretendido. Las dosis particulares también se seleccionan con base en una serie de otros factores que incluyen la edad, sexo, especie y/o estado del paciente. Las cantidades efectivas también se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o de modelos animales.

En ciertas realizaciones, la dosis de la molécula potenciadora de ADCC se mide en unidades de mg/kg de peso corporal. En otras realizaciones, la dosis se mide en unidades de mg/kg de peso corporal magro (es decir, peso corporal menos contenido de grasa corporal). En otras realizaciones, la dosis se mide en unidades de mg/m² de superficie corporal. En otras realizaciones, la dosis se mide en unidades de mg por dosis administrada a un paciente. Cualquier medición de la dosis puede usarse conjuntamente con las composiciones y métodos de la invención y las unidades de dosificación pueden convertirse mediante medios estándar en la técnica.

En algunas realizaciones, la dosis para la molécula potenciadora de ADCC está entre 0,1-10 mg/m² (por ejemplo, 0,1-3,9 mg/m², 0,1-1 mg/m², 0,1-2 mg/m², 0,1-4 mg/m², 2-4 mg/m², 2-6 mg/m², 2-8 mg/m²). Esta incluye 0,003 mg/m², 0,1 mg/m², 1 mg/m², 2 mg/m², 3 mg/m², 4 mg/m², 5 mg/m², 6 mg/m², 7 mg/m², 8 mg/m² y puntos intermedios. La frecuencia de administración es preferiblemente una vez cada 7 a 21 días (por ejemplo, una vez cada 7, 10, 14, 18, 21 días).

En algunas realizaciones, la frecuencia de administración es preferiblemente 1, 2 o 3 veces cada 7 a 21 días (por ejemplo, una vez cada 7, 10, 14, 18, 21 días). La molécula potenciadora de ADCC puede administrarse hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. En algunas realizaciones, se administran 2-20 dosis (por ejemplo, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 dosis). La vía de administración preferida es subcutánea.

Ejemplos de regímenes de dosificación que pueden usarse en los métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, diariamente, tres veces por semana (intermitente), semanal o cada 14 días. En ciertas realizaciones, los regímenes de dosificación incluyen, pero no se limitan a, dosificación mensual o dosificación cada 6-8 semanas. En una realización preferida, una formulación de molécula potenciadora de ADCC de la presente invención se administra por inyección subcutánea semanal o quincenal en combinación con una modalidad de tratamiento adecuada para el tratamiento de cáncer o enfermedad infecciosa en un sujeto, preferiblemente un sujeto humano.

Los ejemplos de dosis de una molécula potenciadora de ADCC incluyen cantidades de miligramos por kilogramo del sujeto. En una realización, la dosis es de aproximadamente 0,02 a 10 mg/kg de peso corporal o de aproximadamente 0,04 a 5 mg/kg de peso corporal. En una realización específica, la dosificación es de aproximadamente 0,05 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, o aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal del sujeto.

En ciertas divulgaciones de los métodos para tratar cáncer o enfermedad infecciosa, la molécula potenciadora de ADCC se administra al sujeto en una dosis de aproximadamente 0,02 a 10 mg/kg de peso corporal o de aproximadamente 0,04 a 5 mg/kg de peso corporal del sujeto. En realizaciones particulares, la molécula potenciadora de ADCC se administra en una dosis de aproximadamente 0,05 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg o aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del sujeto. En ciertas realizaciones adicionales, la formulación de la molécula potenciadora de ADCC se administra al sujeto cada semana o cada dos semanas. En realizaciones específicas, una dosis diaria es de al menos 0,05 mg, 0,50 mg, 1,0 mg, 5,0 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg o al menos 50 mg.

Las dosificaciones recomendadas para la administración intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, epidural o intravenosa están en el intervalo de aproximadamente 0,02 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis adecuadas para la administración tópica están en el intervalo de aproximadamente 0,001 miligramos a

aproximadamente 50 miligramos por kilogramo de peso corporal al día, dependiendo del área de administración. Los expertos en la técnica apreciarán que las dosificaciones son generalmente más altas y/o frecuentes de administración mayor para el tratamiento inicial en comparación con los regímenes de mantenimiento.

5 Kits

La presente invención proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos con una molécula potenciadora de ADCC líquida o liofilizada. En realizaciones preferidas, la formulación líquida o liofilizada es estéril. En una realización, el kit comprende una formulación líquida o liofilizada de la molécula potenciadora de ADCC, en uno o más recipientes, y uno o más agentes profilácticos o terapéuticos útiles para el tratamiento de trastornos de cáncer o de células B. Los uno o más de otros agentes profilácticos o terapéuticos pueden estar en el mismo recipiente que la molécula potenciadora de ADCC o en uno o más recipientes. Preferiblemente, la molécula potenciadora de ADCC se formula a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml o de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml, y la formulación es adecuada para administración por vía intradérmica, transdérmica, subcutánea o intramuscular. Alternativamente, la molécula potenciadora de ADCC se formula para administración intravenosa. La molécula potenciadora de ADCC puede formularse también para cualquier vía de administración adecuada, incluyendo, a modo de ejemplo, una administración nasal (por ejemplo, a través de un aerosol), bucal (por ejemplo, sublingual), tópica (es decir, administración a través de superficies mucosas, incluyendo superficies de las vías respiratorias), intratecal, intraarticular, intrapleural, intracerebral, intraarterial, intraperitoneal, oral, intralinfática, intranasal, rectal o vaginal, por perfusión a través de un catéter regional o por inyección intralesional directa. Preferiblemente, el kit contiene la molécula potenciadora de ADCC en forma de dosificación unitaria. Más preferiblemente, la forma de dosificación unitaria está en una forma adecuada para proporcionar una dosis unitaria de aproximadamente 0,02 a 10 mg/kg o aproximadamente 0,04 a 5 mg/kg de peso corporal del sujeto a tratar.

En ciertas realizaciones, el kit comprende además uno o más anticuerpos monoclonales terapéuticos, por ejemplo, pero sin limitación, rituximab, cetuximab, panitumumab, trastuzumab, alemtuzumab, epratuzumab, basiliximab, daclizumab, labetuzumab, sevimab, tuvurimab, palivizumab, Infliximab, omalizumab, efalizuab, natalizumab y clenoliximab. El kit también puede comprender uno o más agentes quimioterapéuticos. El kit de la presente invención comprende además instrucciones para uso en el tratamiento de cáncer (por ejemplo, usando las formulaciones líquidas de la invención solas o en combinación con otro agente profiláctico o terapéutico), así como efectos secundarios e información de dosificación para uno o más rutas de administración. Opcionalmente asociado con dicho contenedor o contenedores es un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, que refleja la aprobación por la agencia para la fabricación, uso o venta para administración humana.

35 Composiciones

También se incluyen en la invención composiciones que contienen una molécula potenciadora de ADCC y un anticuerpo terapéutico. El anticuerpo terapéutico es, por ejemplo, pero no limitado a, rituximab, cetuximab, panitumumab, trastuzumab, alemtuzumab, epratuzumab, basiliximab, daclizumab, labetuzumab, sevimab, tuvurimab, palivizumab, infliximab, omalizumab, efalizuab, natalizumab o clenoliximab.

Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica al que pertenece esta invención. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos aquí en la práctica o ensayo de la presente invención, se describen a continuación métodos y materiales adecuados. En el caso de conflicto, la presente especificación, incluyendo las definiciones, dominará. Además, los materiales, los métodos y los ejemplos son ilustrativos y no pretenden ser limitativos. Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

El término "administración", "que administra", "coadministración" o "que coadministra" se refiere tanto a la administración simultánea como secuencial de los agentes activos.

Un "sujeto" o "paciente" en el contexto de la presente invención es preferiblemente un mamífero. El mamífero puede ser un primate humano, no humano, ratón, rata, perro, gato, caballo o vaca, pero no se limitan a estos ejemplos. Un sujeto puede ser macho o hembra.

"Actividad de ADCC" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una actividad para dañar una célula diana (por ejemplo, célula tumoral) mediante la activación de una célula efectora a través de la unión de la región Fc de un anticuerpo a un receptor Fc existente en la superficie de una célula efectora tal como una célula asesina, una célula asesina natural, un macrófago activado o similar. Una actividad de anticuerpos de la presente invención incluye actividad de ADCC. Las mediciones de la actividad de ADCC y los experimentos antitumorales pueden llevarse a cabo de acuerdo con cualquier ensayo conocido en la técnica.

El término "mejora la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos", "mejora la ADCC" (por ejemplo, referente a células) o "aumento de ADCC" pretende incluir cualquier aumento mensurable en la lisis celular cuando se pone en contacto con un anticuerpo terapéutico y la molécula potenciadora de ADCC en comparación con la muerte celular de la misma célula en contacto con el anticuerpo terapéutico solo. Por ejemplo, un aumento en la lisis celular puede ser de al menos aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 325%, 400%, o 500%.

El término "anticuerpo monoclonal" o "composición de anticuerpo monoclonal" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una preparación de moléculas de anticuerpo de composición molecular única. Una composición de anticuerpo monoclonal muestra una única especificidad de unión y afinidad por un epítipo particular.

El término "anticuerpo humano", tal como se utiliza en la presente memoria, se pretende que se refiera a anticuerpos que tienen regiones variables en las que tanto las regiones marco como CDR se derivan de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. Además, si el anticuerpo contiene una región constante, la región constante también se deriva de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica del sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*).

El término "anticuerpo monoclonal humano" se refiere a anticuerpos que muestran una única especificidad de unión que tienen regiones variables en las que tanto las regiones marco como CDR se derivan de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. En una realización, los anticuerpos monoclonales humanos son producidos por un hibridoma que incluye una célula B obtenida de un animal transgénico no humano, por ejemplo, un ratón transgénico, que tiene un genoma que comprende un transgén de cadena pesada humana y un transgén de cadena ligera fusionados a una célula inmortalizada. El término "anticuerpo monoclonal humano", tal como se utiliza aquí, también incluye todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes, tales como (a) anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico o (b) anticuerpos aislados a partir de una célula huésped transformada para expresar el anticuerpo humano, por ejemplo, a partir de un transfectoma, (c) anticuerpos aislados de una biblioteca de anticuerpos humanos recombinantes combinatorios, recombinantes, y (d) anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que implique el empalme de secuencias génicas de inmunoglobulina humana a otras secuencias de ADN. Dichos anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables en las que las regiones marco y CDR se derivan de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. Sin embargo, en ciertas realizaciones, tales anticuerpos humanos recombinantes pueden someterse a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para secuencias de Ig humanas, mutagénesis somática *in vivo*) y por tanto las secuencias de aminoácidos de las regiones V_H y V_L de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque derivadas de y relacionadas con las secuencias V_H y V_L de línea germinal humana, no pueden existir naturalmente dentro del repertorio de la línea germinal del anticuerpo humano *in vivo*.

El término "anticuerpo humanizado" pretende referirse a anticuerpos en los que se han injertado secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otras especies de mamíferos, tales como ratón, en secuencias marco humanas. Pueden realizarse modificaciones adicionales de la región marco dentro de las secuencias marco humanas.

El término "anticuerpo quimérico" pretende referirse a anticuerpos en los que las secuencias de regiones variables se derivan de una especie y las secuencias de regiones constantes se derivan de otra especie, tal como un anticuerpo en el que las secuencias de región variable se derivan de un anticuerpo de ratón y las secuencias de región constante se derivan de un anticuerpo humano.

Un "gen mutado" o "mutación" o "mutación funcional" o "mutante" se refiere a una forma alélica de un gen, que es capaz de alterar el fenotipo de un sujeto que tiene el gen mutado con respecto a un sujeto que no tiene el gen mutado. El fenotipo alterado causado por una mutación puede ser corregido o compensado por ciertos agentes. Si un sujeto debe ser homocigótico para que esta mutación tenga un fenotipo alterado, se dice que la mutación es recesiva. Si una copia del gen mutado es suficiente para alterar el fenotipo del sujeto, se dice que la mutación es dominante. Si un sujeto tiene una copia del gen mutado y tiene un fenotipo que es intermedio entre el de un homocigoto y el de un sujeto heterocigótico (para ese gen), se dice que la mutación es codominante.

El término "polimorfismo" se refiere a la coexistencia de más de una forma de un gen o porción (por ejemplo, una variante alélica). Una porción de un gen de la que hay al menos dos formas diferentes, es decir, dos secuencias de nucleótidos diferentes, se denomina una "región polimórfica de un gen". Una secuencia genética específica en una región polimórfica de un gen es un alelo. Una región polimórfica puede ser un solo nucleótido, cuya identidad difiere en diferentes alelos. Una región polimórfica también puede tener varios nucleótidos de longitud.

El término "alelo de tipo silvestre" se refiere a un alelo de un gen que, cuando está presente en dos copias en un sujeto, da como resultado un fenotipo de tipo silvestre. Puede haber varios alelos de tipo silvestre diferentes de un gen específico, ya que ciertos cambios de nucleótidos en un gen pueden no afectar el fenotipo de un sujeto que tiene dos copias del gen con los cambios de nucleótidos.

5 Tal como se utiliza a lo largo de esta descripción, las formas singulares "un", "uno, una" y "el, la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, una referencia a "una composición" incluye una pluralidad de tales composiciones, así como una composición única, y una referencia a "un agente terapéutico" es una referencia a uno o más agentes terapéuticos y/o farmacéuticos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente. Por lo tanto, por ejemplo, una referencia a "una célula huésped" incluye una pluralidad de tales células huésped, y una referencia a "un anticuerpo" es una referencia a uno o más anticuerpos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, etc. Además, el uso de la palabra "un" o "uno, una" cuando se usa junto con el término "que comprende" en las reivindicaciones y/o la especificación puede significar "uno", pero también es consistente con el significado de "uno o más", "al menos uno" y "uno o más de uno".

10 A lo largo de esta solicitud, el término "aproximadamente" se utiliza para indicar que un valor incluye la desviación estándar de error para el dispositivo o método que se emplea para determinar el valor.

15 El uso del término "o" en las reivindicaciones se utiliza para significar "y/o" a menos que se indique explícitamente que se refieren sólo a alternativas o las alternativas son mutuamente excluyentes, aunque la descripción apoya una definición que se refiere sólo a alternativas e "y/o".

20 Tal como se utiliza en esta memoria descriptiva y en la reivindicación o reivindicaciones, las palabras "que comprende" (y cualquier forma de, que comprende, tal como "comprende"), "que tiene" (y cualquier forma de, que tiene, tal como "tiene"), "que incluye" (y cualquier forma de, que incluye, tal como "incluye") o "que contiene" (y cualquier forma de, que contiene, tal como "contiene") son inclusivas o abiertas y no excluyen elementos adicionales, no mencionados o etapas del método.

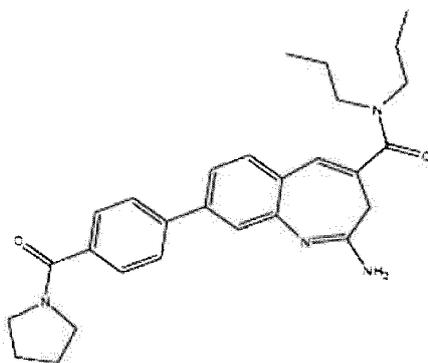
25 El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para proporcionar el efecto anticancerígeno deseado, efecto antitumoral o efecto contra la enfermedad en un animal, preferiblemente un ser humano, que sufre de cáncer o una enfermedad celular. Los efectos antitumorales deseados incluyen, sin limitación, la modulación del crecimiento tumoral (por ejemplo, el retraso del crecimiento tumoral), el tamaño del tumor o la metástasis, la reducción de la toxicidad y los efectos secundarios asociados con un agente anticancerígeno particular, la mejora o minimización del deterioro clínico o síntomas de cáncer, extendiendo la supervivencia del sujeto más allá de lo que de otro modo se esperaría en ausencia de tal tratamiento, y la prevención del crecimiento tumoral en un animal que carece de cualquier formación de tumor antes de la administración, es decir, administración profiláctica.

35 Ejemplos

Se entiende que también se proporcionan modificaciones que no afectan sustancialmente a la actividad de las diversas realizaciones de esta invención dentro de la definición de la invención proporcionada aquí. Por consiguiente, los siguientes ejemplos pretenden ilustrar, pero no limitar, la presente invención. Aunque la invención reivindicada ha sido descrita en detalle y con referencia a realizaciones específicas de la misma, será evidente para un experto en la técnica que se pueden hacer diversos cambios y modificaciones a la invención. Así, por ejemplo, los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar, utilizando no más que la experimentación rutinaria, numerosos equivalentes para las sustancias y procedimientos específicos descritos en la presente memoria.

40 Ejemplo 1. Aumento de la eficacia terapéutica de la terapia con anticuerpos monoclonales potenciando la actividad de NK y ADCC incluyendo ADCC en poblaciones genéticamente resistentes.

45 Para los experimentos se usó una formulación subcutánea que comprende el potenciador de ADCC {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida. La estructura para la {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo [f] azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida es la siguiente:



50 Estimulación de las PBMC: Se aislaron células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) mediante centrifugación con gradiente de densidad de Ficoll^{MR} y se resuspendieron en RPMI que contenía FBS inactivado por

calor al 2%. Se incubaron las PBMC a una concentración de 1 a 3 millones de células por mL con potenciador de ADCC de 10-500 nM en una incubadora de CO₂ humidificada durante 18-72 horas. Las PBMC activadas se utilizaron entonces como células efectoras en ensayos NK y ADCC.

5 Ensayos de NK y ADCC: Se ensayaron las PBMC activadas con el potenciador de ADCC para determinar la capacidad para mejorar la muerte de la línea de células diana K562 sensible a NK o diversas células tumorales recubiertas con anticuerpos monoclonales. Las células diana se marcaron con el colorante fluorescente Calceína AM durante 1 hora a 37°C en una incubadora de CO₂ humidificada oscura. Los blancos marcados (2 x 10⁵ células/ml) se incubaron a continuación con anticuerpos monoclonales tales como Herceptin, Rituxan y Erbitux a una concentración de 5 microgramos/mL durante 30 minutos a 4°C, después de lo cual se eliminó por lavado cualquier anticuerpo no unido. Las células efectoras activadas y las células diana marcadas se incubaron en placas de cultivo de tejidos de 96 pozos durante 4 horas a 37°C en una incubadora de CO₂ humidificada oscura en un regulador de ensayo que contenía HBSS + Ca/Mg + FBS al 5%. La relación de células efectoras a células diana (relación E:T) se varió, por ejemplo, de 1:3 a 1:100. Al final de la incubación se sedimentaron las células por centrifugación y se transfirieron 100 microlitros de sobrenadante a placas negras de 96 pozos de fondo plano (Microfluor 1 Black Flat Bottom Microtiter Plates - Thermo / Fisher # 7605). La fluorescencia se cuantificó con un lector de placas de microtitulación de fluorescencia. El % de lisis específica se calculó como (fluorescencia de la muestra - fluorescencia espontánea) * 100/(100% de fluorescencia - espontánea). Se determinó la fluorescencia al 100% a partir de pozos que contenían células diana marcadas y detergentes tales como Tween-20 o Triton X-100 al 0,1%. La fluorescencia espontánea se determinó a partir de pozos que contenían regulador de ensayo y células diana, pero no células efectoras.

Resultados

25 Para determinar si se aumentó la función lítica de las células NK por el potenciador de ADCC, se llevó a cabo una serie de estudios de citotoxicidad. Se estimularon células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) con el potenciador de ADCC y luego se ensayó la capacidad de lisar las células diana K562 sensibles a NK. Como se muestra en la Figura 1, el potenciador de ADCC aumentó la lisis de las células diana K562 de una forma dependiente de la dosis. Las células efectoras PBMC que se incubaron con control de regulador lisaron menos del 20% de las células diana mientras que las PBMC que habían sido estimuladas con potenciador de ADCC de 167 nM mataron hasta 45% de las células diana y las PBMC que habían sido estimuladas con potenciador de ADCC 500 nM lisaron más del 90% de las células diana.

35 Además de la lisis directa de dianas sensibles a NK, las PBMC estimuladas con el potenciador de ADCC aumentaron la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Como se muestra en la Figura 2, el potenciador de ADCC aumentó la ADCC mediada por Rituxan de la línea celular de linfoma de células B HS-Sultan. Cuando las células HS-Sultan recubiertas con Rituxan se incubaron con PBMC no estimuladas, la muerte celular varió de 9% hasta aproximadamente 40% en un intervalo de relaciones de células efectoras:diana (relación E:T). Por el contrario, la muerte celular fue tan alta como del 80 y 90% cuando las células diana recubiertas con Rituxan se incubaron con PBMC que habían sido activadas por el potenciador ADCC. El aumento de ADCC fue dependiente de la dosis y aumentó a medida que aumentaba la relación E:T.

40 Para algunos pacientes que expresan sólo niveles bajos de antígenos tumorales, ADCC es menos eficiente. Como se muestra en la Figura 3, el potenciador de ADCC aumentó la lisis de las células diana recubiertas de Herceptin tanto de la línea celular de cáncer de mama SKBR3 que expresa altos niveles del antígeno tumoral Her2neu como de la línea celular MDA-MB-231 de cáncer de mama que expresa niveles más bajos del antígeno tumoral. Cuando las células recubiertas con Herceptin se incubaron con PBMC no estimuladas, la muerte celular fue tan alta como del 40% en la línea celular SKBR3, pero sólo menos del 15% en la línea celular MDA-MB-231. La activación de las PBMC con el potenciador de ADCC aumentó el ADCC mediado por Herceptin en ambas líneas celulares, matando más del 80% de las células diana SKBR3 y aproximadamente del 40-60% de las células diana MDA-MB-231. Las respuestas dependían de la concentración del potenciador de ADCC utilizado para estimular las células efectoras y de la relación de células efectoras con respecto a las células diana.

Ejemplo 2. Polimorfismos de FcγR y tratamiento del cáncer

55 La ADCC es mediada a través de células efectoras inmunes incluidas células NK que se acoplan a la porción Fc del anticuerpo monoclonal a través de receptores específicos. Los pacientes con polimorfismos de nucleótido único en estos receptores tales como la posición 158 de FcRγ3a y la posición 131 de FcRγ2a tienen un pronóstico clínico más pobre presumiblemente a partir de una ADCC pobre debido a una menor afinidad del receptor por el anticuerpo monoclonal. Estudios anteriores han encontrado que un polimorfismo en la molécula FcγR3A (158F/V) que altera la afinidad de la molécula para IgG1 es un factor importante que determina la eficacia clínica observada con algunos anticuerpos monoclonales (mAb) utilizados en el tratamiento del cáncer. Para determinar si este polimorfismo común afecta a la respuesta basal de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y/o a la respuesta a la molécula potenciadora de ADCC de la presente invención (compuesto VTX-2337), se genotipificaron las PBMC de donantes para los dos alelos que codifican las isoformas F y V, respectivamente, y se ensayaron *in vitro*. Se analizó la ADCC mediada por rituximab utilizando PBMC no estimuladas o PBMC estimuladas con VTX-2337 de 15 donantes, incluyendo 10 donantes con fenotipo FF o FV y 5 donantes con fenotipo VV.

5 Se recogió sangre de donantes sanos y se aislaron las PBMC usando un gradiente de Ficoll. Las PBMC se activaron cultivándolas en presencia de VTX-2337 500 nM a 37°C en una incubadora de CO₂ al 5% humidificada durante 48 horas. Las PBMC activadas se incubaron a continuación con células HS-Sultan recubiertas con rituximab cargadas en una relación de 100:1 durante 4 horas. La lisis se determinó midiendo la liberación del colorante fluorescente Calceína AM de las células HS-Sultan.

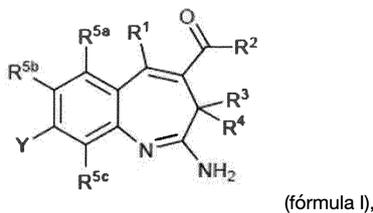
10 Como se muestra en la Figura 4, el ADCC basal en las células de un paciente con un genotipo de alta afinidad fue de aproximadamente 30%, mientras que el ADCC basal en las células de un paciente con un genotipo de afinidad más bajo fue del 10%. La estimulación de las PBMC con el potenciador de ADCC mejoró la ADCC en ambos pacientes. En el paciente con genotipo de baja afinidad, ADCC aumentó de 10% a 30%. Por lo tanto, el potenciador de ADCC "rescató" el genotipo pobre y aumentó la ADCC hasta los niveles basales del genotipo de tipo silvestre.

15 La Figura 5 muestra que los donantes FF o FV tienen una actividad de ADCC mediada por rituximab significativamente más reducida que los individuos con el fenotipo VV ($20,5 \pm 2,5\%$ de lisis específica para FF / FV frente a $31,7 \pm 2,9\%$ de lisis específica para VV, $p = 0,017$). Cuando se estimularon PBMC con VTX-2337 antes de mezclar con células tumorales diana, los niveles de ADCC resultantes aumentaron significativamente, tanto en el grupo FF / FV como en el grupo VV. La ADCC aumentó de $20,5 \pm 2,5\%$ a $40,0 \pm 4,1\%$ en el grupo FF / FV de baja afinidad ($p = 0,0007$) y de $31,7 \pm 2,9\%$ a $55,5 \pm 2,6$ en el grupo VV de alta afinidad ($p = 0,0003$). No hay diferencia significativa entre las PBMC estimuladas de donantes FF / FV y PBMC no estimuladas de donantes VV, lo que indica que la presencia de VTX-2337 puede potenciar la ADCC a partir de donantes con SNP de baja afinidad hasta un nivel normalmente alcanzado únicamente por PBMC de donantes de alta afinidad.

20

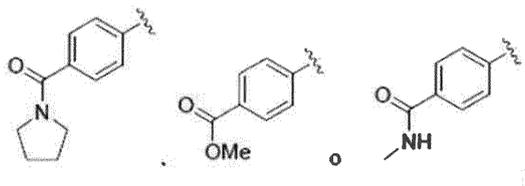
Reivindicaciones

5 1. Un anticuerpo monoclonal terapéutico y un compuesto de fórmula I como una molécula potenciadora de ADCC para uso en un método para aumentar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) en un sujeto que recibe tratamiento terapéutico de anticuerpo monoclonal, en el que el compuesto está en una cantidad suficiente para aumentar la ADCC en el sujeto y el compuesto está representado por la estructura:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
donde

15 Y es



R¹, R³ y R⁴ son H;

20 R² es OR⁶ o NR⁶R⁷;

R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} son H, y

25 R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y heteroalquilo C₁-C₆.

2. El anticuerpo monoclonal terapéutico y el compuesto de fórmula I para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo monoclonal terapéutico es un anticuerpo monoclonal terapéutico anti-CD20, un anticuerpo monoclonal terapéutico anti-Her2 o un anticuerpo monoclonal terapéutico anti-EGFR.

30 3. El anticuerpo monoclonal terapéutico y el compuesto de fórmula I para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo monoclonal terapéutico es rituximab, trastuzumab, cetuximab o panitumumab.

35 4. El anticuerpo monoclonal terapéutico y el compuesto de fórmula I para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

i) el sujeto tiene un polimorfismo FcγR o una mutación KRAS, o en el que

ii) se ha identificado previamente que el sujeto no responde al tratamiento con anticuerpos terapéuticos, o en donde

40 iii) el sujeto tiene una función de ADCC deteriorada.

45 5. El anticuerpo monoclonal terapéutico y el compuesto de fórmula I para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la molécula potenciadora de ADCC se administra antes, simultáneamente con, después de la administración del anticuerpo terapéutico.

6. El anticuerpo monoclonal terapéutico y el compuesto de fórmula I para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

50 (i) dicho anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal anti-ErbB2 cuando el sujeto tiene cáncer de mama;

(ii) dicho anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 cuando el sujeto tiene un trastorno de células B; o

- (iii) dicho anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal anti-EGFR cuando el sujeto tiene carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR, cáncer de cabeza y cuello que expresa EGFR o cáncer mutante KRAS.
- 5 7. El anticuerpo monoclonal terapéutico y el compuesto de fórmula I para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el anticuerpo monoclonal anti-ErbB2 es trastuzumab.
8. El anticuerpo monoclonal terapéutico y el compuesto de fórmula I para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el anticuerpo monoclonal anti-CD20 es rituximab.
- 10 9. El anticuerpo monoclonal terapéutico y el compuesto de fórmula I para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el trastorno de células B es linfoma, leucemia o artritis reumatoide.
10. El anticuerpo monoclonal terapéutico y el compuesto de fórmula I para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el anticuerpo monoclonal anti-EGFR es cetuximab o panitumumab.
- 15 11. El anticuerpo monoclonal terapéutico y el compuesto de fórmula I para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer mutante KRAS es cáncer colorrectal.
- 20 12. El anticuerpo monoclonal terapéutico y el compuesto de fórmula I para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto es {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida.
- 25 13. El anticuerpo monoclonal terapéutico y el compuesto de fórmula I para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anticuerpo monoclonal es cetuximab o panitumumab, y en donde el compuesto de fórmula I es {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N dipropilcarboxamida.
- 30 14. El anticuerpo monoclonal terapéutico y el compuesto de fórmula I para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes quimioterapéuticos.
- 35 15. Una combinación que comprende {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida y un anticuerpo terapéutico seleccionado de cetuximab y panitumumab para uso en un método para aumentar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) en un sujeto que recibe tratamiento con anticuerpos monoclonales terapéuticos, en donde la {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepina-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida está en una cantidad suficiente para aumentar la ADCC en el sujeto.
- 40 16. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende además uno o más agentes quimioterapéuticos.
- 45 17. Un kit que comprende {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]-(3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida y uno o más anticuerpos monoclonales terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en cetuximab y panitumumab para su uso en un método para aumentar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) en un sujeto que recibe tratamiento con anticuerpos monoclonales terapéuticos, en donde la {2-amino-8-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]3H-benzo[f]azepin-4-il)}-N,N-dipropilcarboxamida está en una cantidad suficiente para aumentar la ADCC en el sujeto.
- 50 18. El kit para uso de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende además uno o más agentes quimioterapéuticos.
19. El kit para uso de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende además instrucciones de uso en el tratamiento del cáncer.

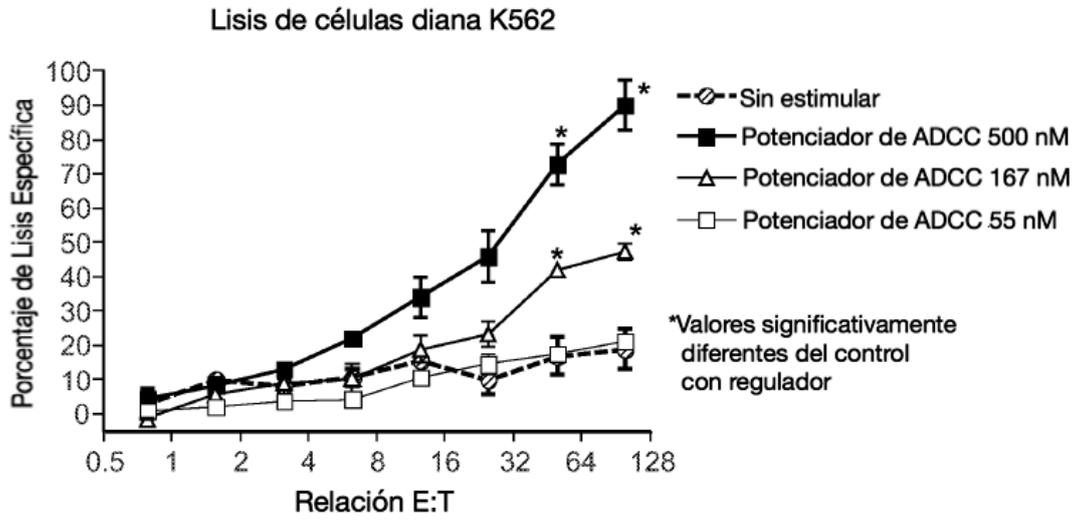


FIG. 1

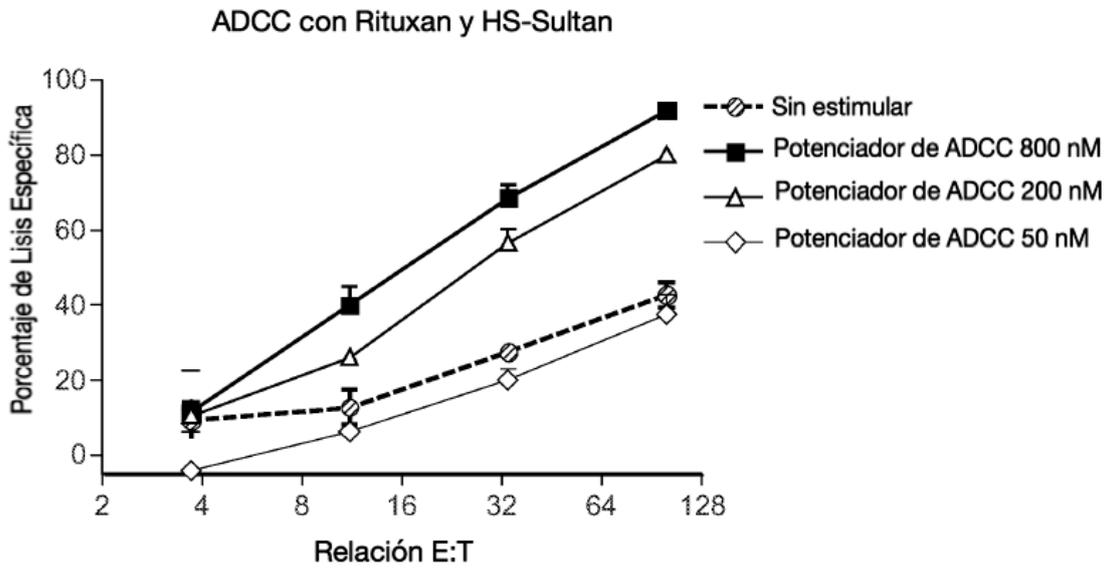


FIG. 2

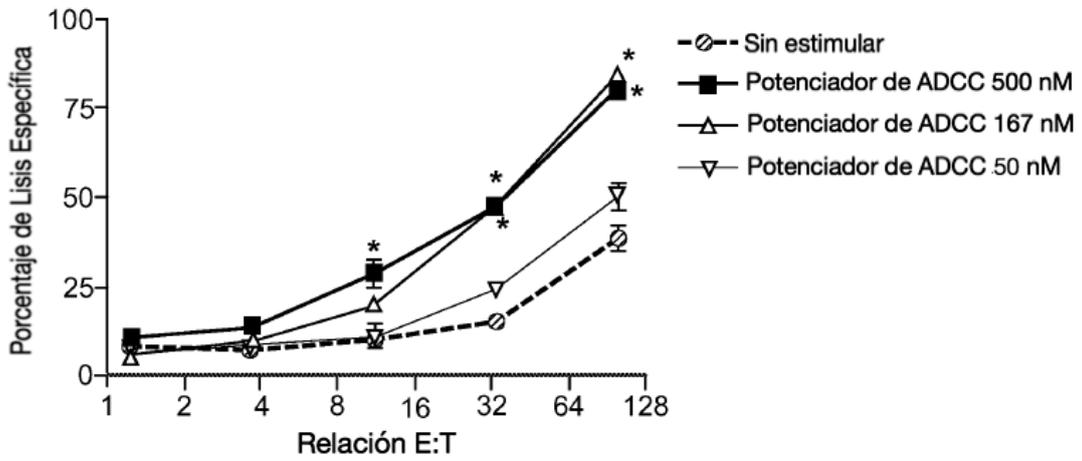


FIG. 3A

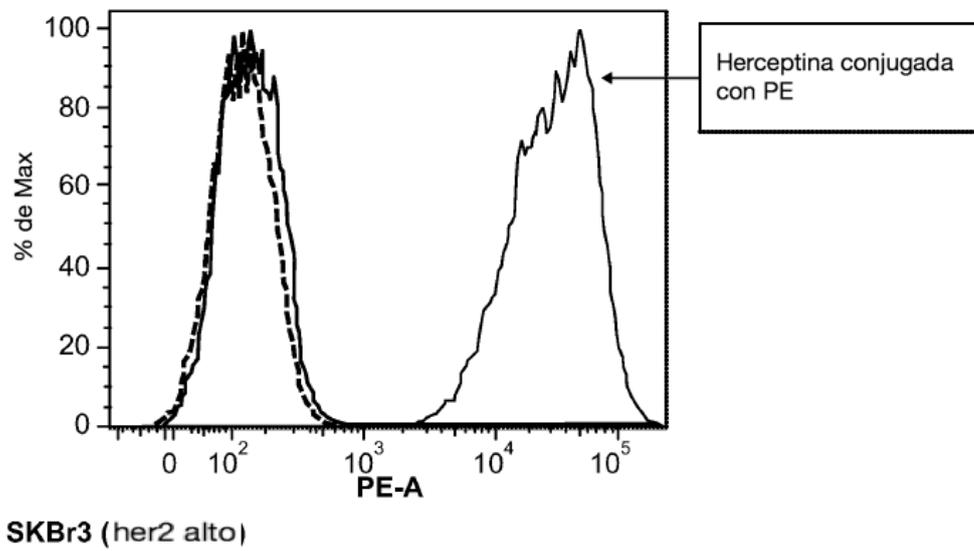


FIG. 3B

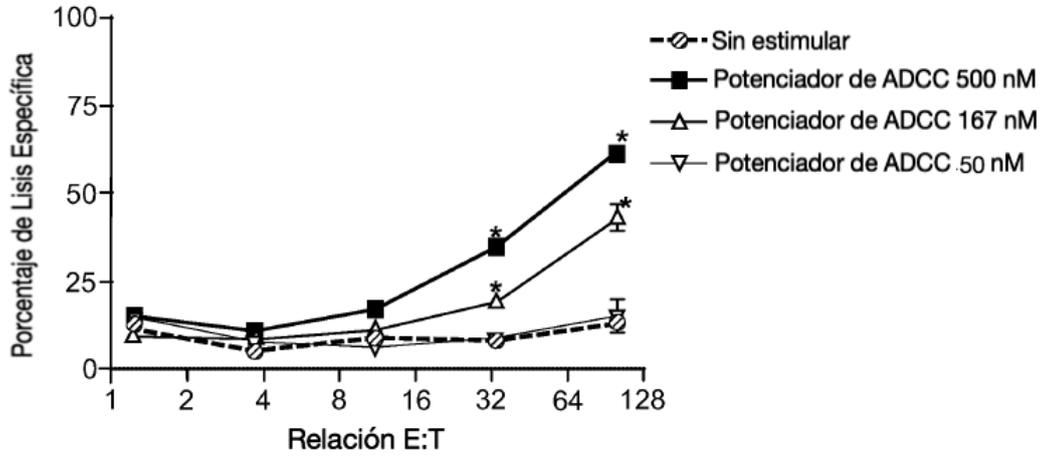


FIG. 3C

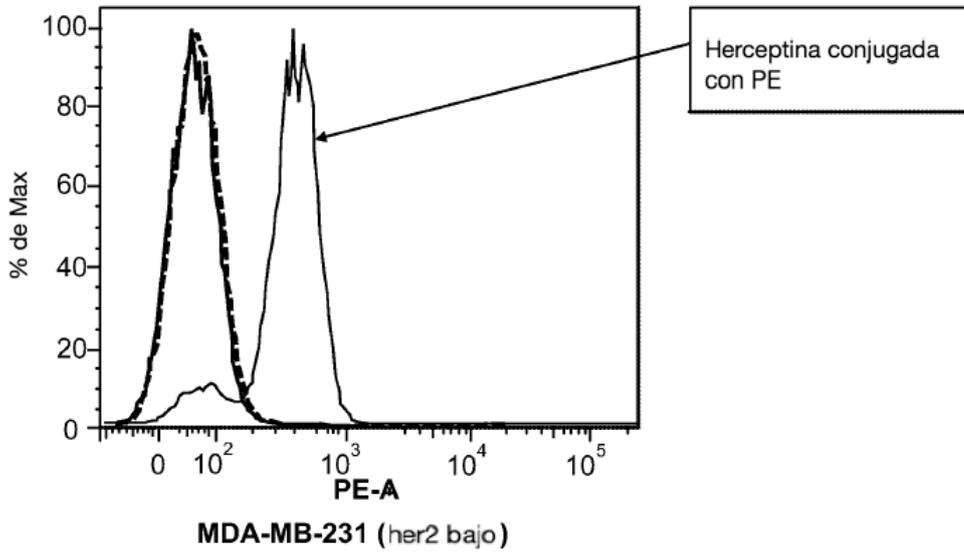


FIG. 3D

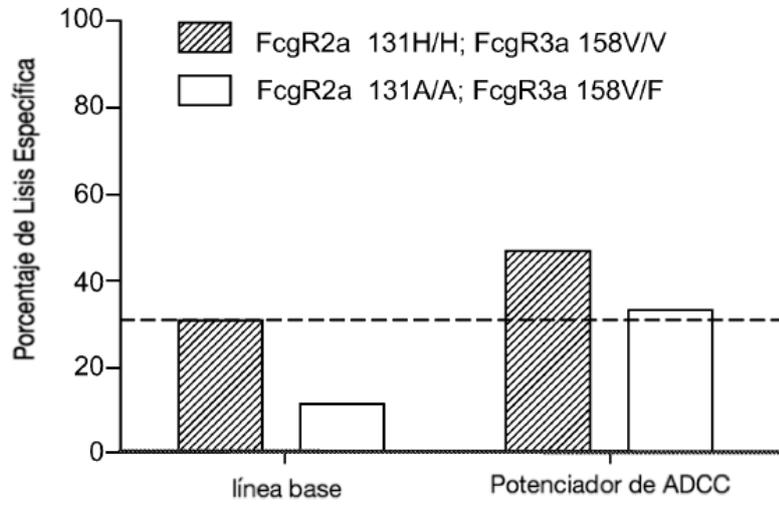


FIG. 4

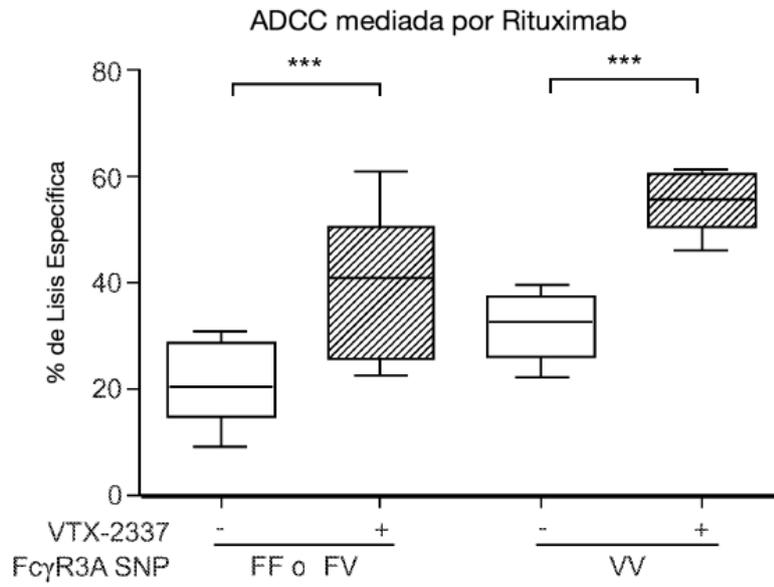


FIG. 5