

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 836**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4704 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2015 PCT/EP2015/075769**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2016 WO16078921**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2015 E 15790143 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 3180005**

54 Título: **Carboxamidas de quinolina para su uso en el tratamiento de leucemia**

30 Prioridad:

19.11.2014 EP 14193776

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

17.04.2018

73 Titular/es:

ACTIVE BIOTECH AB (100.0%)

Box 724

220 07 Lund, SE

72 Inventor/es:

ERIKSSON, HELENA;

SVENSSON, LEIF y

TÖRNGREN, MARIE

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 663 836 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

Carboxamidas de quinolina para su uso en el tratamiento de leucemia

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al compuesto 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida (tasquinimod) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de leucemia.

10

Antecedentes de la invención

Diversas carboxamidas de quinolina terapéuticamente activas y un método para su preparación se describen en las solicitudes internacionales N.º PCT/SE99/00676, publicada como WO 99/55678 y N.º PCT/SE99/01270, publicada como WO 00/03991, cuyas solicitudes describieron la utilidad de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades que resultan de autoinmunidad, tales como esclerosis múltiple, diabetes mellitus dependiente de insulina, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino y psoriasis y, además, enfermedades en las que la inflamación patológica juega un papel importante, tales como asma, aterosclerosis, ictus y enfermedad de Alzheimer.

15

20

Los procesos para preparar las carboxamidas de quinolina terapéuticamente activas también se han descrito en la Solicitud Internacional N.º PCT/SE2003/000780, publicada como WO 03/106424 y en la Solicitud Internacional N.º PCT/EP2011/061490, publicada como WO 2012/004338. Una forma deuterada de una carboxamida de quinolina se describe en la Solicitud Internacional N.º PCT/EP2012/061798, publicada como WO 2012/175541.

25

Las composiciones farmacéuticas que contienen una sal de una carboxamida de quinolina que tienen estabilidad mejorada durante el almacenamiento a largo plazo a temperatura ambiente, métodos para la fabricación de tales composiciones, sales cristalinas de carboxamidas de quinolina y métodos para preparar sales cristalinas de carboxamidas de quinolina se describen en la Solicitud Internacional N.º PCT/EP2005/050485, publicada como WO 2005/074899.

30

El uso de diversas carboxamidas de quinolina para el tratamiento de cáncer, más particularmente cánceres sólidos, tales como cáncer de próstata y cáncer de mama, se describió en la Solicitud Internacional N.º PCT/SE00/02055, publicada como WO 01/30758. Se ha descubierto que estos compuestos se unen a e inhiben las interacciones de una proteína inmunomoduladora (S100A9), cuya proteína promueve el desarrollo de tumores, influye en las células supresoras y pro-angiogénicas en el microambiente tumoral y participa en el establecimiento de nichos pre-metastásicos.

35

El término general "cáncer" abarca un gran número de enfermedades malignas, que pueden clasificarse de dos maneras: por el tipo de tejido en el que se origina el cáncer (tipo histológico) y por el sitio primario, o la ubicación en el cuerpo en donde el cáncer se desarrolló por primera vez. La normativa internacional para la clasificación y nomenclatura de histologías es International Classification of Diseases for Oncology, tercera edición (ICD-O-3). Desde un punto de vista histológico, los cánceres se pueden agrupar en seis categorías principales, es decir, carcinoma, sarcoma, mieloma, leucemia, linfoma y los llamados tipos mixtos.

40

45

Es ahora un hecho bien establecido que la angiogénesis juega un papel importante en el crecimiento, la progresión y metástasis de tumores sólidos (Joyce J.A. et al., Nature Reviews Cancer 9, 239-252 (abril de 2009)). Por ejemplo, tasquinimod, que se ha mostrado que es un agente anti-angiogénico potente (Isaacs J. et al., Prostate 66: 1768-1778, 2006), se encuentra actualmente en desarrollo clínico en fase III para el tratamiento oral de cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) metastásico al hueso.

50

Las malignidades hematológicas son los tipos de cáncer que afectan a la sangre, la médula ósea y los nódulos linfáticos. Contrario a los tumores sólidos, las malignidades hematológicas en general no se consideran dependientes de la angiogénesis para la progresión de la enfermedad.

55

Las malignidades hematológicas pueden derivar de cualquiera de los dos principales linajes de células sanguíneas: líneas celulares mieloides y linfoides. La línea celular mieloides produce normalmente granulocitos, eritrocitos, trombocitos, macrófagos y mastocitos, mientras que la línea celular linfoide produce linfocitos B, T, NK y células plasmáticas. Los linfomas (por ejemplo, el linfoma de Hodgkin), leucemias linfocíticas, y mieloma derivan de la línea linfoide, mientras que la leucemia mieloides aguda y crónica (AML, CML), síndromes de mielodisplasia y enfermedades mieloproliferativas son de origen mieloides. Como la sangre, la médula ósea y los ganglios linfáticos están íntimamente conectados a través del sistema inmune, una enfermedad que afecta a un sistema hematológico también puede afectar a los otros dos.

60

La leucemia es parte de un grupo más amplio de las neoplasias que afectan a la sangre, la médula ósea y el sistema linfoide, conocido como tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides. En la leucemia, los altos números de

65

médula ósea de células blancas de la sangre anormales se producen en la médula ósea, llamados blastos o células de leucemia. En 2012, la leucemia se desarrolló en 352.000 personas en el mundo y causó 265.000 muertes.

5 Los cuatro tipos principales de leucemia son la leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL) y la leucemia mieloide crónica (CML). También hay algunas formas menos comunes de leucemias, que no pertenecen a ninguno de los tipos principales mencionados anteriormente.

10 La ALL es el tipo más común de leucemia en los niños pequeños, pero también afecta a los adultos, especialmente las personas de edad avanzada. Los tratamientos convencionales implican la quimioterapia y la radioterapia. Los subtipos incluyen leucemia linfoblástica aguda de precursor B, leucemia linfoblástica aguda de precursor T, leucemia de Burkitt y leucemia bifenotípica aguda.

15 La CLL afecta más a menudo a los adultos mayores de 55, en su mayoría hombres. Un subtipo agresivo de CLL es la leucemia prolinfocítica de linfocitos B. La leucemia de células pilosas (HCL) también se considera a menudo un subtipo de CLL.

20 La AML también se produce con mayor frecuencia en hombres que en mujeres. Excepto para el subtipo de leucemia promielocítica aguda (APL), que tiene una supervivencia a cinco años de más del 90 %, la tasa de supervivencia de cinco años en la AML es tan baja como el 40 %. Los subtipos de AML, además de la leucemia promielocítica aguda, son la leucemia mieloblástica aguda y leucemia megacarioblástica aguda.

25 Los modos de tratamiento de las malignidades hematológicas a menudo implican el uso de agentes quimioterapéuticos convencionales, tales como clorambucilo, ciclofosfamida, vincristina, etc., en general, en los regímenes de tratamiento con múltiples fármacos con otros tipos de medicamentos, tales como fármacos antimetabolitos o corticosteroides, o en combinación con irradiación y/o trasplante de médula ósea. Además, los inhibidores de la tirosina quinasa, tales como imatinib, se usan para el tratamiento de leucemia, principalmente CLL. Sin embargo, sigue habiendo una necesidad de nuevas opciones de tratamiento.

30 Roquinimex (Linomida), 4-hidroxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-fenil-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida, se ha investigado para su uso en el tratamiento de diversas enfermedades de cáncer, incluyendo malignidades hematológicas.

35 De esta manera, en Bone Marrow Transplant, junio de 2000; 25(11): 1121-7, un estudio se informa en 278 pacientes con AML que recibieron 0,2 mg de Roquinimex/kg de peso corporal o placebo dos veces por semana durante 2 años después de un trasplante autólogo de médula ósea (ABMT). Los pacientes supervivientes fueron seguidos durante un máximo de 6,9 años. Sin embargo, el estudio no mostró ningún beneficio para roquinimex sobre el placebo en cuanto a la recaída o supervivencia después de ABMT para AML en remisión.

40 En Cancer Immunol Immunother., diciembre de 2002; 51 (11-12): 596-602, el efecto de roquinimex se investigó en ratones BALB/c inoculados con células de leucemia de linfocitos B (BCL1) y se encontró que el compuesto no tuvo ningún impacto sobre los efectos de supervivencia del injerto o injerto contra leucemia (GVL).

45 De esta manera, la quinolina carboxamida roquinimex se probó para su uso en el tratamiento de la leucemia, pero se encontró ineficaz. De hecho, en un libro titulado Biotic Type Antioxidants: The Prospective Search Area for Novel Chemical Drugs (VSP BV, 2000; ISBN 90-6764-308-4), el efecto a base de antiangiogénico de roquinimex se menciona como una posible explicación de la carencia de actividad del compuesto contra la leucemia.

50 La solicitud internacional WO 2012/175541 (véase anteriormente) menciona que el Tasquinimod deuterado es útil para el tratamiento de varias enfermedades hiperproliferativas malignas o enfermedades autoinmunes. Mientras que la leucemia se menciona como una de tales enfermedades, no se proporcionan datos para esta enfermedad. Por otro lado, se observa que el compuesto es capaz de inhibir el crecimiento del tumor de próstata a través de un mecanismo que implica una respuesta anti-angiogénica.

55 J M Rowe et al, "Treatment of chronic myelogenous leukemia with autologous bone marrow transplantation followed by roquinimex", Bone Marrow Transplantation, 1999, vol. 24, n.º 10, páginas 1057 - 1063, describe el uso de roquinimex (1,2-Dihidro-4-hidroxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-fenil-3-quinolincarboxamida) en combinación con trasplante autólogo de médula ósea en pacientes que padecen leucemia mieloide crónica.

60 Raymond et al, "Mechanisms of action of tasquinimod on the tumour microenvironment", Cancer Chemotherapy and Pharmacology, Springer Verlag, Berlin, 2013, vol. 73, n.º 1, páginas 1-8, proporciona una revisión del modo de acción de tasquinimod como un agente anti cáncer oral novedoso, indicando el potencial terapéutico clínico del tasquinimod en diversos tumores sólidos.

65 Lettermann et al, "Blood Journal, In Vivo RNAi Screening Identifies HDAC4 As a Mediator Of Chemoresistance In Acute Myeloid Leukemia", Blood, 55th Annual Meeting of the American-Society-of-Hematology, 07-10 de diciembre de 2013, trata de las células de leucemia quimiorresistentes, que difieren del "lote de leucemia quimiosensible" y que pueden ser responsables de que los pacientes de AML recaigan a pesar de la quimioterapia intensiva. Los autores

investigan HDAC4 como una posible diana para mejorar la efectividad de los fármacos anti-leucémicos.

Quintás-Cardama et al, "Histone deacetylase inhibitors for the treatment of myelodysplastic síndrome and acute myeloid leukemia", *Leukemia*, 2011, vol. 25, n.º 2, páginas 226 - 235, es un artículo de revisión que sintetiza los resultados informados con los HDACI en pruebas clínicas realizadas con pacientes con malignidades mieloides.

Bacher et al, "Recent advances in diagnosis, molecular pathology and therapy of chronic myelomonocytic leukaemia", *British Journal of Haematology*, 2011, vol. 153, n.º 2, páginas 149 - 167, es un artículo de revisión dirigido a la farmacoterapia y el trasplante en Leucemia mielomonocítica crónica.

Showel et al, "Advances in treating acute myeloid leukemia", *F1000prime reports*, 2014, 6:96, páginas 1-9, es un artículo de revisión dirigido al tratamiento de AML.

El documento WO2015095833, publicado después de la fecha de prioridad reivindicada, describe un método para tratar o aliviar los efectos de un cáncer hematológico en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un inhibidor de ERK1/2 para tratar o aliviar los efectos del cáncer hematológico. También se menciona el tratamiento del sujeto con una terapia de combinación, por ejemplo con tasquinimod.

Sumario de la invención

Los presentes inventores han descubierto ahora que el compuesto 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida (tasquinimod) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo muestra un efecto sorprendentemente beneficioso contra la leucemia, en particular la leucemia aguda. De esta manera, se proporciona en el presente documento 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida (tasquinimod) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de leucemia seleccionada de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda.

En algunas realizaciones, el tratamiento se realiza mediante la administración a un sujeto mamífero, tal como un humano, de una cantidad de 0,001 mg a 0,2 mg de 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida/kg de peso corporal por día, o de una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preferentemente, la administración es oral, pero también puede ser, por ejemplo rectal o parenteral, por ejemplo por inyección, tal como inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa.

En algunas realizaciones, el tratamiento comprende además terapia de radiación. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende además trasplante de células madre.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un diagrama que muestra la frecuencia de células tumorales en la médula ósea para ratones en un grupo de control (n=11) tratados sólo con vehículo, y para los ratones en un grupo tratado con tasquinimod (n=14).

La Figura 2 es una gráfica que muestra el porcentaje de supervivencia como una función de días después de la inoculación, los ratones inoculados con las células de ALL humanas y tratados solamente con el vehículo o con Tasquinimod, 30 mg/kg.

La Figura 3 es una gráfica que muestra el crecimiento de la carga tumoral, como una función de días después de la inoculación, de ratones inoculados con células de ALL humano, y tratados solamente con el vehículo o con Tasquinimod 30 mg/kg.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Para el propósito de la presente invención, el término leucemia se refiere generalmente a cualquiera de los diversos tipos y subtipos de leucemia, es decir, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL) y leucemia mieloide crónica (CML), y cualquier subtipo de estos, así como cualquiera de los otros tipos menos comunes de leucemia.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede, pero no necesariamente presentarse y que la descripción incluye casos en donde el evento o circunstancia se presenta y casos en los que no.

“Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otra manera indeseable, e incluye que es aceptable para su uso veterinario así como para su uso farmacéutico humano.

5 Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables comprenden sales con (como contraión) un ion de metal alcalino, por ejemplo Li^+ , Na^+ o K^+ , o con un ion alcalinotérreo, por ejemplo, Mg^{2+} o Ca^{2+} , o con cualquier otro ion metálico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, Zn^{2+} o Al^{3+} ; o sales farmacéuticamente aceptables formadas con bases orgánicas, tales como dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina o trometamina.

10 “Cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida o una sal farmacéuticamente de la misma, que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado de enfermedad (en el presente documento: leucemia seleccionada de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda), es suficiente para efectuar dicho tratamiento para el estado de la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo, por ejemplo de la edad y la salud
15 relativa del paciente tratado, el estado de progresión de la leucemia, la ruta y la forma de administración, el posible uso adicional de otros fármacos, por ejemplo, en una terapia de combinación, etc.

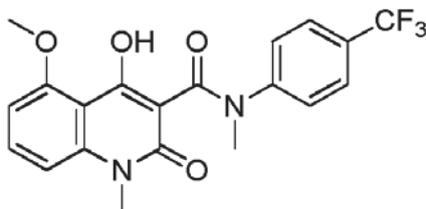
Como se usa en el presente documento, los términos “tratamiento” o “tratar” es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden
20 incluir, pero no se limitan a, alivio o mejora de uno o más síntomas de la leucemia (“la enfermedad”), disminución del grado de la enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de la enfermedad, prevención de la propagación de la enfermedad, retraso o disminución de la progresión de la enfermedad, mejoramiento o paliación del estado de enfermedad, y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. El término también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada sin el tratamiento.

25 Los síntomas de la leucemia incluyen fatiga, malestar, pérdida de apetito, pérdida de peso, fiebre, anemia, sangrado, infecciones frecuentes, vómito, dolor de cabeza, dolor de garganta, sudores nocturnos, dolor de huesos o articulaciones, ganglios linfáticos agrandados en el cuello, axilas, ingle o por encima de la clavícula, molestias abdominales o sensación de plenitud, problemas de visión, llagas en los ojos e inflamación de los testículos.

30 El término “mamífero” se refiere a un humano o cualquier animal mamífero, por ejemplo, un primate, un animal de granja, un animal de compañía o un animal de laboratorio. Preferentemente, el mamífero es un humano.

35 El sujeto mamífero (por ejemplo, humano) que puede tratarse adecuadamente de acuerdo con la presente invención, puede ser uno que padece leucemia, o uno en riesgo (aumentado) de desarrollar leucemia.

El compuesto 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida (tasquinimod) tiene la fórmula estructural:



40 En algunas realizaciones, cualquier referencia a 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida también abarca la forma deuterada de la misma. Como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, una forma deuterada de tasquinimod se describe en el documento WO
45 2012/175541. La persona experta en la materia será capaz de preparar compuestos deuterados de manera análoga a 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida siguiendo la descripción en dicho folleto de WO.

50 En algunas realizaciones particulares, 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida tiene un enriquecimiento de deuterio en el grupo N-metilo de amida de al menos el 70 %, más preferentemente al menos el 90 %.

55 En algunas realizaciones distintas, 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida no está deuterado, con un contenido de deuterio correspondiente a la abundancia natural de deuterio.

La presente invención incluye 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, formulada en una composición farmacéutica de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente

aceptable, por ejemplo un vehículo, para su uso en el tratamiento de leucemia.

En algunas realizaciones, la leucemia es leucemia linfoblástica aguda. En algunas realizaciones, la leucemia es leucemia mieloide aguda.

5 La composición farmacéutica puede ser adecuada para la administración enteral, tal como rectal o administración oral, o para administración parenteral a un mamífero (especialmente un humano) y comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como principio activo, opcionalmente en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad terapéuticamente efectiva del principio activo es como se define anteriormente en el presente documento y depende, por ejemplo, de la especie de mamífero, del peso corporal, la edad, la condición individual, los datos farmacocinéticos individuales y el modo de administración.

15 Para la administración enteral, por ejemplo, administración oral, la 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida puede formularse en una amplia diversidad de formas de dosificación. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, pastillas, cápsulas, trociscos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglomerantes, conservantes, agentes de desintegración de comprimidos, o un material encapsulante. En los polvos, el vehículo en general es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo generalmente se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseado. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

30 Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida que incluyen emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, o preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse poco antes del uso a preparaciones en forma líquida. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tales como lecitina, monooleato de sorbitán o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y adicionando colorantes, aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

45 Las composiciones ejemplares para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante apropiado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas acostumbradas, pero se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

50 El compuesto 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida también se puede administrar parenteralmente, por ejemplo por inyección o infusión, por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intraósea, intramuscular, intracerebral, intracerebroventricular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional, intracraneal, intratumoral, intradérmica y subcutánea o infusión. De esta manera, para la administración parenteral, las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una preparación inyectable o infusible estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginoso estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con las técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable o infusible estéril también puede ser una solución inyectable o infusible o suspensión estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede ser una solución en 1,3-butandiol. Otros ejemplos de vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, manitol, agua, solución de cloruro de sodio y solución isotónica de Ringer. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio solvente o de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo suave puede emplearse incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites farmacéuticamente naturales aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

65

Las soluciones para su uso parenteral también pueden contener agentes estabilizantes adecuados, y si es necesario, sustancias tampón. Los agentes estabilizantes adecuados incluyen agentes antioxidantes, tales como bisulfato de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, solos o combinados, ácido cítrico y sus sales y EDTA de sodio. Las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propilparabeno y clorobutanol.

Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de las formulaciones farmacéuticas adecuadas, por ejemplo, en "Pharmaceutics – The Science of Dosage Form Design", M.B. Aulton, Churchill Livingstone, 2da. ed. 2002 (ISBN 0443055173, 9780443055171). Los excipientes farmacéuticos adecuados, por ejemplo, vehículos, y los métodos de preparación de formas de dosificación farmacéuticas también se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en la técnica de la formulación del fármaco.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 95 %, de preferencia de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 90 % de 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En general, 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida se administrará en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares.

Mientras que, por ejemplo, inyección o administración rectal de 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida puede contemplarse si es necesario, la administración oral generalmente se considera la más conveniente.

El nivel de dosificación y la frecuencia en general serán determinados por el médico tratante, tomando en cuenta factores, tales como el sexo, la edad, el peso corporal y la salud relativa del paciente tratado, el estado de progresión de la leucemia, la ruta seleccionada y forma de administración, el uso adicional de otros fármacos, por ejemplo, en una terapia de combinación.

En general, se contempla una dosis diaria que oscila de un mínimo de 0,001 mg/kg de peso corporal, o 0,002 mg/kg de peso corporal o 0,005 mg/kg de peso corporal o 0,01 mg/kg de peso corporal, hasta un máximo de 0,2 mg/kg de peso corporal, o 0,1 mg/kg de peso corporal, o 0,05 mg/kg de peso corporal, o 0,02 mg/kg de peso corporal.

En una realización, 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida se administra en una cantidad de 0,05 a 0,15 mg/día, o 0,08 a 0,1 mg/día, por ejemplo 0,1 mg/día.

En una realización, 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida se administra en una cantidad de 0,1 a 0,3 mg/día, o 0,15 a 0,25 mg/día, por ejemplo 0,2 mg/día.

En una realización, 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida se administra en una cantidad de 0,1 a 1 mg/día, o 0,2 a 0,8 mg/día, por ejemplo 0,5 mg/día.

En una realización, 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida se administra en una cantidad de 0,2 a 1,5 mg/día, o 0,4 a 1,2 mg/día, por ejemplo 0,8 mg/día.

En una realización, 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida se administra en una cantidad de 0,5 a 2 mg/día, o 0,8 a 1,2 mg/día, por ejemplo 1 mg/día.

En una realización, 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida se administra en una cantidad de 0,8 a 3 mg/día, o 1 a 2,5 mg/día, por ejemplo 2 mg/día.

En una realización, 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida se administra en una cantidad de 1 a 6 mg/día, o de 2 a 4 mg/día, por ejemplo, 3 mg/día.

En algunas realizaciones, la dosificación se puede ajustar gradualmente para alcanzar resultados óptimos, llamada titulación de dosificación. Por ejemplo, la titulación de dosificación puede comprender partir con una dosificación diaria baja de, por ejemplo, 0,25 mg y mantener este nivel de dosis durante un periodo de 1 o 2 semanas. En caso de que no se encuentren efectos secundarios significativos que puedan contraindicar el aumento de la dosis, entonces el nivel se puede aumentar, por ejemplo, a 0,5 mg/día durante 1 o 2 semanas, después de tal periodo puede contemplarse otro aumento, hasta alcanzar una dosis diaria de 1 mg, etcétera. En tal método, si se presentan efectos secundarios significativos después de un aumento gradual de la dosis, la dosis puede reducirse nuevamente a un nivel previo.

Los efectos secundarios que se pueden presentar incluyen los que generalmente se pueden encontrar en este tipo de tratamiento, por ejemplo, problemas gastrointestinales, cansancio y síndrome gripal, que se considera estar relacionado con la dosis.

El compuesto 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida se administra preferentemente sobre una base diaria, por ejemplo, 1-3 veces al día, o 1-2 veces al día, tal como una vez al día. En algunas realizaciones, el fármaco se administra en una base menos frecuente, por ejemplo, cada dos días, una vez a la semana, etc.

5 También hay que señalar que si se administra una sal farmacéuticamente aceptable de 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida, una dosis equivalente sería una que resulte en la dosis indicada del compuesto en forma no salina.

10 La información y las realizaciones anteriores generalmente también se aplican a las sales farmacéuticamente aceptables de 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida, a menos que se indique específicamente lo contrario o sea evidente por el contexto.

Ejemplos

15 A continuación en el presente documento, la invención se ilustrará adicionalmente por una serie de ejemplos no limitantes, en los que se va a probar tasquinimod en tres diferentes modelos de xenoinjerto de leucemia aguda de murino.

20 EJEMPLO 1

Leucemia mieloide aguda (AML)

25 Modelo U937 - Diez millones de células U937 (línea celular humana monocítica, ATCC® CRL-1593.2TM) se inyectaron i.v. en la vena de la cola de ratones hembra C.B.-17 SCID. Los ratones después se distribuyeron al azar en grupos de 10-14 ratones y recibieron tratamiento con vehículo o tasquinimod *ad lib* en el agua para beber. Un grupo de ratones se trató con tasquinimod 30 mg/kg/día y un grupo de ratones se trató con el vehículo, a partir del día de la inyección de las células U937. Los grupos se terminaron en el día 21, antes de los signos clínicos de la carga tumoral, y la carga tumoral se analizó en la médula ósea por citometría de flujo usando un anticuerpo CD45 anti-humano marcado con fluorocromo. La frecuencia de las células tumorales se encontró en la médula ósea, en el grupo tratado con tasquinimod (n=14) y en el grupo control (n=11), respectivamente, se muestra en la Figura 1.

EJEMPLO 2

35 Leucemia linfocítica aguda (ALL)

Tasquinimod se probó en un modelo de xenoinjerto derivado de un paciente (PDX) AL-7015 proporcionado por Crown Bioscience In. (www.crownbio.com). Se usaron células derivadas de un paciente con ALL de células B. En el día 0, los ratones NOD/SCID se inocularon i.v. con 70×10^6 células leucémicas AL-7015-P2 por ratón. A partir del día 40 1, los ratones de terminación se trataron con tasquinimod *ad lib* en el agua para beber a 30 mg/kg. Los ratones se sacrificaron, tan pronto como se observó algún signo de morbilidad. El tiempo medio de supervivencia para el grupo del vehículo fue de 51 días, mientras que fue de 99 días para el grupo de tratamiento ($p < 0.0001$) (Figura 2). En el grupo de tratamiento, la carga tumoral se mantuvo cercana a cero durante al menos 10 semanas, mucho después de que el grupo vehículo hubiera alcanzado el 100 % de carga tumoral (Figura 3).

45

REIVINDICACIONES

- 5 1. El compuesto 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida (tasquinimod) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de leucemia seleccionada de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda.
- 10 2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tratamiento es por administración oral.
- 10 3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el tratamiento es por administración de una cantidad de 0,001 mg a 0,2 mg del compuesto/kg de peso corporal por día, o de una cantidad correspondiente de la sal farmacéuticamente aceptable.
- 15 4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el tratamiento es por administración del compuesto o la sal 1-3 veces al día.
- 20 5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto o la sal se administra en una forma de dosificación sólida o semi-sólida.
- 20 6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la forma de dosificación sólida o semi-sólida es una cápsula, un comprimido o una píldora.
- 25 7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto o la sal se administra disuelto o suspendido en un vehículo líquido.
- 30 8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el tratamiento además comprende terapia de radiación y/o trasplante autólogo de células madre.
- 30 9. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la leucemia es leucemia linfoblástica aguda.
- 35 10. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la leucemia es leucemia mieloide aguda.

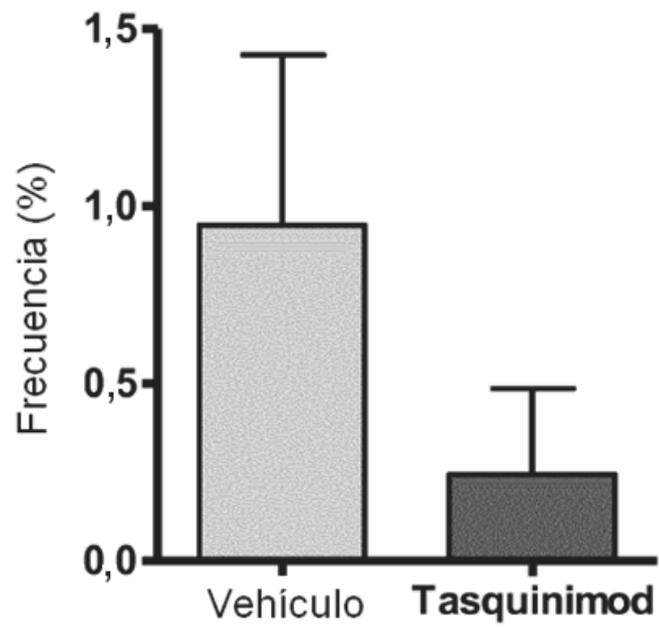


FIGURA 1

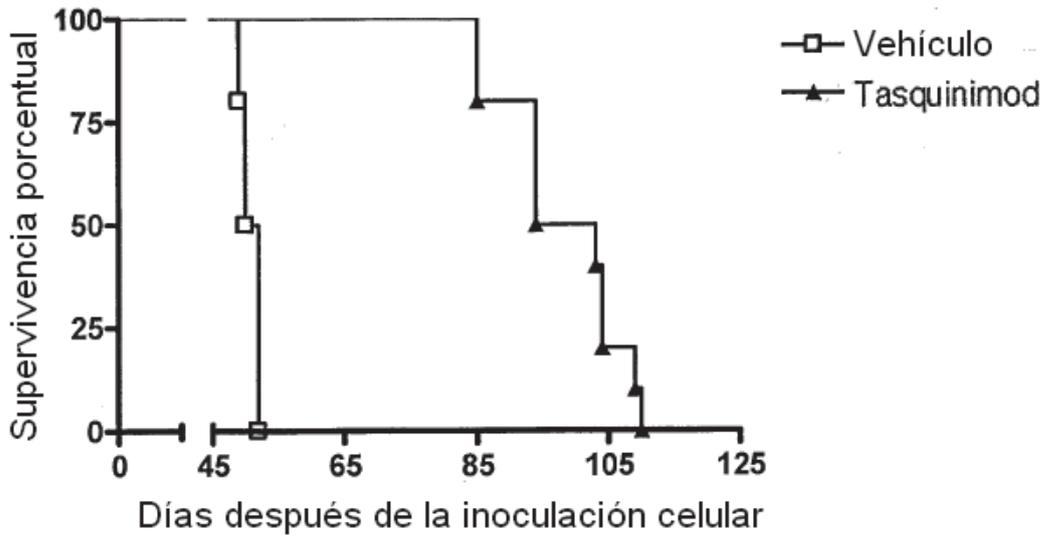


FIGURA 2

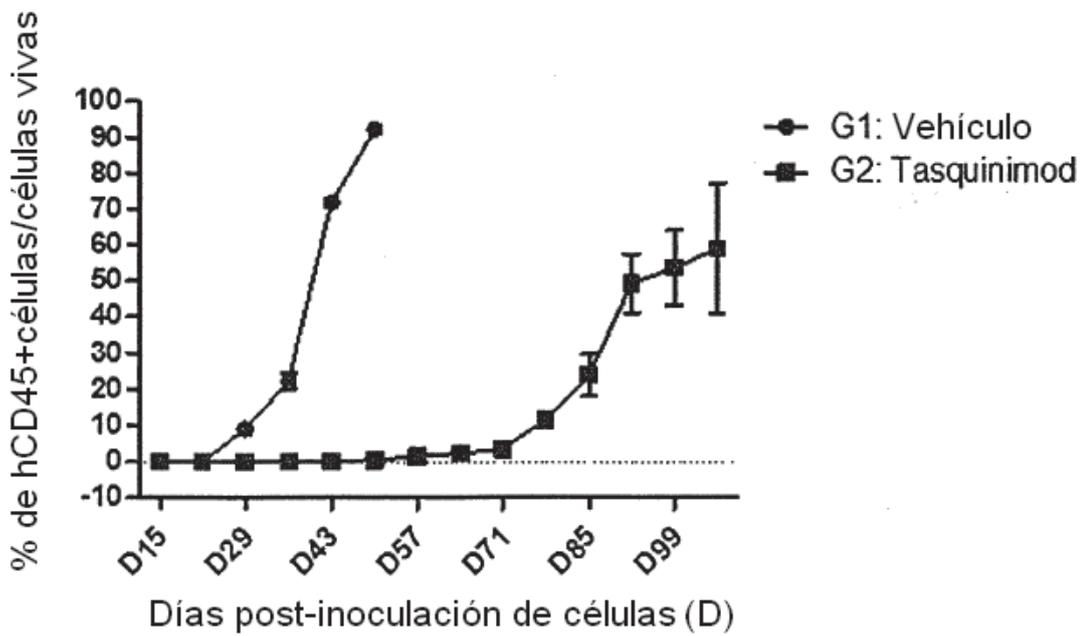


FIGURA 3