(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 695 102**

(51) Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)
A61K 38/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2012** **PCT/US2012/056492**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2013** **WO13043973**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2012** **E 12834301 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018** **EP 2750709**

(54) Título: **Tratamiento para la caquexia**

(30) Prioridad:

23.09.2011 US 201161538309 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.01.2019

(73) Titular/es:

XBIOTECH, INC (100.0%)
1055 West Hastings Street, Suite 300
Vancouver, British Columbia V6E 2E9, CA

(72) Inventor/es:

SIMARD,JOHN

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 695 102 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento para la caquexia

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere generalmente a los campos de la medicina, oncología, metabolismo e inmunología. En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar la caquexia asociada al cáncer en un sujeto humano, comprendiendo dicha composición farmacéutica un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un Ab anti-IL-1α.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la pérdida de masa corporal magra o anorexia asociada al cáncer.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método para incrementar la esperanza de vida del sujeto humano que padece caquexia asociada al cáncer.

Los rasgos preferidos se exponen en las reivindicaciones dependientes de la presente.

ANTECEDENTES

La caquexia es una afección caracterizada por la pérdida de peso, atrofia muscular, anorexia, fatiga y debilidad. Se observa comúnmente en pacientes con enfermedades crónicas progresivas tales como el SIDA, deficiencia hormonal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), tuberculosis (TB) y cáncer. En la caquexia, un descenso en el consumo de alimentos respecto al gasto energético conlleva una pérdida de peso. Incluso con un aporte nutricional adecuado, las anomalías en el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas provocan una movilización continua y una reposición ineficaz del tejido del hospedador. La comprensión de los mecanismos fisiológicos que causan la caquexia es todavía poco satisfactoria, aunque la caquectina/TNF u otras citocinas inflamatorias están implicadas. Fong et al. divulgaron que la exposición crónica a caquectina/TNF o IL-1α induce la caquexia con redistribución de proteínas corporales (1989 American Journal of Physiology 256(3) R659-R665). Kumar et al. (2003, American Journal of Pathology 163(6) 2531-2541) descubrieron que las citocinas derivadas de células cancerosas tales como IL-1α inducen la caquexia al afectar a rutas metabólicas dependientes de leptina.

El aporte nutricional puede ayudar a mantener el peso corporal de los pacientes con caquexia, pero no previene la pérdida de masa muscular magra. Los esteroides (concretamente los fármacos de tipo progesterona) pueden aumentar el apetito e invertir la pérdida de peso, aunque de nuevo no hay evidencia de que esto invierta la pérdida de masa muscular. Madeddu y Mantovani revisaron prometedores agentes y estrategias combinadas para tratar la caquexia (2009, Current opinion in supportive and palliative care, 3(4) 258-262). Se evaluó un anticuerpo anti-IL-6 humanizado como un tratamiento para la caquexia en un ensayo clínico en el que participaron pacientes con carcinomas broncopulmonares. Aparentemente el anticuerpo se toleró bien y resultó ser seguro, mejoró la puntuación de los síntomas pulmonares, anuló la fatiga y redujo la velocidad de pérdida de masa corporal magra. Sin embargo, no invirtió este proceso.

El documento WO2009/148575 describe anticuerpos monoclonales totalmente humanos que incluyen una región de unión al antígeno que muestra afinidades de unión muy elevadas para IL-1α y una región constante que es eficaz tanto para activar el sistema del complemento como para unirse a varios receptores de Fc diferentes.

COMPENDIO

La invención se basa en el descubrimiento de que un agente que actúa específicamente sobre la IL-1α puede mejorar los síntomas de la caquexia en pacientes humanos – incluida la inversión de la pérdida de masa corporal magra (o tejido corporal magro, LBT, por sus siglas en inglés) - y aumentar la supervivencia en pacientes con cáncer que sufren una pérdida de la masa corporal magra asociada con la caquexia. Se cree que esta es la primera muestra de que un agente que actúa sobre una citocina puede incrementar la masa corporal magra en un sujeto humano con caquexia e incrementar la supervivencia de pacientes con cáncer que tienen una pérdida de masa corporal magra asociada con la caquexia.

En consecuencia, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar la caquexia asociada al cáncer en un sujeto humano, comprendiendo dicha composición farmacéutica un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de Ab anti-IL-1α. También está comprendida en la invención una composición farmacéutica para su uso en un método para extender la supervivencia de un sujeto humano con caquexia administrando al sujeto una composición farmacéutica que incluye un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad de un agente que actúa sobre la IL-1α eficaz para extender la supervivencia del sujeto.

El agente que actúa sobre la IL-1α es un Ab anti-IL-1α tal como un Ab monoclonal anti-IL-1α (mAb, por sus siglas en inglés). El Ab anti-IL-1α puede ser el mAb designado MABp1 (remítase a la solicitud de patente de los EE. UU. 13/225.029 presentada el 2 de septiembre de 2011 para una consultar descripción de este anticuerpo) o un mAb que incluye una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés) de MABp1.

La composición farmacéutica se puede administrar al sujeto mediante inyección, subcutánea, intravenosa o intramuscularmente. En el método, la dosis administrada al paciente puede ser de al menos 0.05 (p. ej., al menos 0.05, 0.10, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4 o 5) mg/kg de peso corporal.

A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos utilizados en la presente tienen el significado habitual que les concederá un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. El significado habitual de las definiciones de los términos biológicos se puede encontrar en Rieger *et al.*, Glossary of Genetics: Classical and Molecular, 5.ª edición, Springer-Verlag: Nueva York, 1991; y Lewin, Genes V, Oxford University Press: Nueva York, 1994. El significado habitual de las definiciones de los términos médicos se puede encontrar en Stedman's Medical Dictionary, 27.ª edición Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.

Tal como se utiliza en la presente, un "Ab" o "Ab" es una inmunoglobulina (Ig), una solución de Ig idénticas o heterogéneas, o una mezcla de Ig. Un "Ab" también puede referirse a fragmentos y versiones modificadas de Ig tales como fragmentos Fab, Fab' y $F(ab')_2$; y scFv', Ab heteroconjugados y moléculas artificiales similares que emplean CDR derivadas de Ig para conferir una especificidad antigénica. Un "mAb" o "mAb" es un Ab expresado por una línea clonal de linfocitos B o una población de moléculas de Ab que contienen únicamente una especie de un sitio de unión al antígeno capaz de dar lugar a una reacción inmunológica con un epítopo concreto de un antígeno concreto. Un "Ab policlonal" o "Ab policlonal" es una mezcla de Ab heterogéneos. Normalmente, un Ab policlonal incluirá una infinidad de moléculas de Ab diferentes que se unen a un antígeno concreto donde al menos algunos de los diferentes Ab dan lugar a una reacción inmunológica con un epítopo diferente del antígeno. Tal como se emplea en la presente, un Ab policlonal puede ser una mezcla de dos o más mAb.

La "porción de unión al antígeno" de un Ab está contenida en la región variable de la porción Fab de un Ab y es la porción del Ab que confiere especificidad antigénica respecto al Ab (es decir, normalmente el hueco tridimensional formado por las CDR de las cadena ligera y pesada del Ab). Una "porción Fab" o "región Fab" es el fragmento proteolítico de una Ig digerida con papaína que contiene la porción de unión al antígeno de esa Ig. Una "porción no Fab" es la porción de un Ab que no está comprendida en la porción Fab, p. ej., una "porción Fc" o "región Fc". Una "región constante" de un Ab es la porción del Ab que está fuera de la región variable. La "porción efectora" de un Ab se encuentra comprendida normalmente en la región constante, que es la porción de un Ab que es responsable de la unión a otros componentes del sistema inmunitario que facilitan la respuesta inmunitaria. Por lo tanto, por ejemplo, el sitio de un Ab que se une a los componentes del complemento o a los receptores de Fc (no mediante su porción de unión al antígeno) es una porción efectora de ese Ab.

Cuando se hace referencia una molécula proteica tal como un Ab, el término "purificado" se refiere a que está separado de los componentes que acompañan de manera natural a las moléculas de ese tipo. Normalmente, un Ab o proteína está purificado cuando está exento en al menos aproximadamente un 10% (p. ej., un 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99.9% y 100%) en peso de las proteínas que no son Ab o de otras moléculas orgánicas que están presentes de manera natural y con las que se asocia de manera natural. La pureza puede determinarse mediante cualquier método apropiado, p. ej., cromatografía en columna, electroforesis en gel de poliacrilamida o análisis por HPLC. Una proteína sintetizada químicamente u otra proteína recombinante producida en un tipo celular diferente del tipo celular en el cual está presente de manera natural está "purificada".

Con los términos y expresiones "unir", "se une" o "reacciona con" se da a entender que una molécula reconoce y se adhiere a una segunda molécula concreta en una muestra, pero no reconoce ni se adhiere sustancialmente a otras moléculas en la muestra. Generalmente, un Ab que "se une específicamente" a otra molécula tiene una K_d mayor de aproximadamente 10^5, 10^6, 10^7, 10^8, 10^9, 10^{10}, 10^{11} o 10^{12} litros/mol para esa otra molécula.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad que es capaz de producir un efecto médicamente deseable en un ser humano o animal tratado (p. ej., mejorar o prevenir una enfermedad o un síntoma de una enfermedad, o aumentar la supervivencia o esperanza de vida).

Aunque se pueden utilizar materiales y métodos similares o equivalentes a los descritos en la presente en la práctica o evaluación de la presente invención, a continuación se describen materiales y métodos adecuados. En caso de contradicción prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones. Además, las realizaciones concretas que se exponen más adelante tienen fines meramente ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

La FIG.1 es una curva de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia entre pacientes cribados y con un seguimiento DEXA (n=18) de acuerdo con la evidencia de un aumento de LBT.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La invención proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en un método para mejorar uno o más síntomas de la caquexia en un sujeto y/o aumentar la supervivencia de un sujeto que padece caquexia. Las siguientes realizaciones descritas preferidas muestran la adaptación de estas composiciones y métodos. No obstante, a partir de la descripción de estas realizaciones, se pueden realizar y/o poner en práctica otros aspectos de la invención en función de la descripción proporcionada a continuación.

Metodología general

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

Tratamiento de la caquexia

Las composiciones y métodos descritos en la presente son útiles para tratar la caquexia en un sujeto mamífero administrando al sujeto una composición farmacéutica que incluya una cantidad eficaz de un agente que actúe sobre la IL-1α para mejorar al menos una característica de la caquexia en el sujeto y/o aumentar la supervivencia de un sujeto mamífero con caquexia (concretamente, caquexia asociada al cáncer). El sujeto mamífero puede ser cualquiera que padezca caquexia, incluidos los seres humanos, perros, gatos, caballos, ganado, ovejas, cabras y cerdos. Los sujetos humanos pueden ser varones, mujeres, adultos, niños o ancianos (de 65 años y mayores). El sujeto mamífero puede ser uno con cáncer (en particular cáncer metastásico; cáncer con tumores sólidos; y cáncer en estadio II, III o IV), infección por VIH, TB, EPOC, ICC, insuficiencia renal crónica, un desequilibrio hormonal, traumatismo grave (p. ej., quemaduras), hipermetabolismo (p. ej., una elevación prolongada de la frecuencia cardíaca de al menos 6 ppm por encima de lo que es normal para un individuo dado), actividad nerviosa simpática excesiva, estado hiperinflamatorio (p. ej., niveles elevados de CRP, niveles aumentados de IL-6, niveles aumentados de TNFα y/o niveles aumentados de IFNγ), una pérdida de peso > 5 lb en los dos meses anteriores y/o un aporte calórico diario estimado de < 20 cal/kg. Los sujetos con cáncer pueden ser aquellos con una esperanza de vida inferior a 24, 18, 12 o 6 meses. El sujeto también puede ser uno que está siendo tratado, o ha sido tratado con esteroides suplementos nutricionales y/o estimulantes del apetito.

Cualquier síntoma de caquexia susceptible de mejorar mediante la administración de un agente que actúe sobre la IL-1α puede ser el objetivo. Los ejemplos de tales síntomas incluyen la debilidad, fatiga, malestar gastrointestinal, perturbación del sueño/vigilia, dolor, apatía, disnea, letargo, depresión, malestar general, anorexia, pérdida de peso, atrofia muscular y pérdida de la masa corporal magra. La mejora, si es cuantificable en un porcentaje, puede ser de al menos un 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90%. Los síntomas tales como debilidad, fatiga, dolor, apatía, depresión y malestar general pueden cuantificarse mediante técnicas de uso común en la técnica (p. ej., utilizando ensayos tales como el de EORTC para determinar la calidad de vida global, el Inventario de Depresión de Beck, la Escala de Autoevaluación para la Depresión de Zung, la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos, la Escala de Evaluación de Hamilton para la Depresión y el autoinforme del paciente). Para evaluar la anorexia, la masa muscular o la evaluación de la masa corporal magra, se pueden utilizar la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA, por sus siglas en inglés), el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA, por sus siglas en inglés), la calorimetría indirecta, diarios nutricionales y métodos similares conocidos.

El aumento de la supervivencia de un sujeto mamífero con caquexia puede ser de al menos un 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 o 200% respecto a la esperanza de vida que cabría esperar en el sujeto. La esperanza de vida que cabría esperar en un sujeto con una enfermedad concreta asociada con la caquexia se puede calcular mediante métodos conocidos, p. ej., promediando los datos de las historias. Los tiempos de supervivencia esperados en pacientes que padecen cáncer pueden determinarse mediante métodos conocidos, p. ej., tal como los descritos en Llobera *et al.*, *Eur. J. Cancer*, 36:2036, 2000 y McCusker *et al.*, *J. Chron. Dis.*, 37:377, 1984.

Anticuerpos y otros agentes que actúan sobre la IL-1α

Cualquier tipo adecuado de Ab o de otro agente biológico (p. ej., una proteína de fusión que incluye un componente de unión a la IL-1α tal como un receptor de la IL-1) que se une específicamente a la IL-1α y reduce una característica de la caquexia en un sujeto y/o aumenta la supervivencia de un sujeto mamífero con caquexia puede emplearse en esta invención. Por ejemplo, el Ab anti-IL-1α utilizado puede ser un mAb, un Ab policlonal, una mezcla

de mAb, o un fragmento de un Ab o una molécula similar a un Ab modificada tal como un scFv. La Ka del Ab es preferentemente de al menos 1 x10^9 M^{-1} o superior (p. ej., superior a 9 x10^{10} M^{-1}, 8 x10^{10} M^{-1}, 7 x10^{10} M^{-1}, 6 x10^{10} M^{-1}, 5 x10^{10} M^{-1}, 4 x10^{10} M^{-1}, 3 x10^{10} M^{-1}, 2 x10^{10} M^{-1} o 1 x10^{10} M^{-1}). La invención utiliza preferentemente un mAb totalmente humano que incluye (i) una región variable de unión al antígeno que exhibe una afinidad de unión sumamente elevada (p. ej., de al menos nano o picomolar) por la IL-1α humana y (ii) una región constante. El Ab humano es preferentemente una IgG1, aunque puede ser de un isotipo diferente tal como una IgM, IgA o IgE o una subclase diferente tal como IgG2, IgG3 o IgG4. Un ejemplo de un mAb particularmente útil es el MABp1, un mAb de tipo IgG1 específico para la IL-1α descrito en la solicitud de patente de los EE. UU. con número de serie 12/455.458 presentada el 1 de junio de 2009, publicada como US2009/0298096. Otros mAb útiles son aquellos que incluyen al menos una de las CDR del MABp1 y preferentemente todas ellas. Las CDR pueden determinarse de acuerdo con métodos conocidos tales como los descritos en Ofran *et al.*, *J. Immunol.*, 181:6230, 2008; y Antibody Engineering Volumen 2, 2.ª edición, Konterman y Dubel (eds), Springer, 2010.

Debido a que los linfocitos B que expresan una Ig específica para la IL-1α humana están presentes de manera natural en los seres humanos, un método actualmente preferido para generar mAb consiste en aislar en primer lugar un linfocito B de este tipo a partir de un sujeto y a continuación inmortalizarlo de modo que pueda replicarse de manera continua en un cultivo. Los sujetos que carecen de números elevados de estos linfocitos B que están presentes de manera natural y que expresan una Ig específica para la IL-1α humana pueden inmunizarse con uno o más antígenos de la IL-1α humana para aumentar el número de los linfocitos B de ese tipo. Los mAb humanos se preparan inmortalizando una célula secretora de Ab humana (p. ej., una célula plasmática humana). Remítase a, p. ej., la patente de los EE. UU. n.º 4.634.664.

En un método ilustrativo, se criban uno o más (p. ej., 5, 10, 25, 50, 100, 1000 o más) sujetos humanos para detectar la presencia de un Ab específico de la IL-1α humana de este tipo en su sangre. Aquellos sujetos que expresan el Ab deseado se pueden utilizar a continuación como donantes de linfocitos B. En un método posible, la sangre periférica se obtiene a partir de un donante humano que posee linfocitos B que expresan el Ab específico de la IL-1α humana. A continuación se aíslan tales linfocitos b a partir de la muestra sanguínea, p. ej., mediante una clasificación celular (p. ej., clasificación celular activada por fluorescencia, “FACS”; o clasificación celular por microesferas magnéticas) para seleccionar linfocitos B que expresen una Ig específica de la IL-1α humana. A continuación, estas células pueden inmortalizarse mediante una transformación vírica (p. ej., utilizando EBV) o mediante fusión con otra célula inmortalizada tal como un mieloma humano de acuerdo con técnicas conocidas. Los linfocitos B comprendidos en esta población que expresan una Ig específica para la IL-1α humana pueden aislarse a continuación mediante métodos de dilución limitante (p. ej., las células en pocillos de una placa de microvaloración que dan positivo para una Ig específica de la IL-1α humana se seleccionan, se subcultivan y se repite el proceso hasta que se puede aislar una línea clonal deseada). Remítase a, p. ej., Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, págs. 59-103, Academic Press, 1986. Se prefieren aquellas líneas celulares clonales que expresan una Ig que tiene al menos afinidades de unión por la IL-1α humana del orden de nanomolar o picomolar. Los mAb secretados por esas líneas celulares clonales se pueden purificar a partir del medio de cultivo o de un fluido corporal (p. ej., ascitis) mediante procedimientos de purificación de Ig convencionales tales como cortes salinos, exclusión por tamaño, separación por intercambio iónico y cromatografía por afinidad.

Aunque se pueden utilizar linfocitos B inmortalizados en cultivos *in vitro* para producir directamente mAb, en ciertos casos puede ser deseable utilizar sistemas de expresión heteróloga para producir mAb. Remítase, p. ej., a los métodos descritos en la solicitud de patente de los EE. UU. número 11/754.899; publicada como US2008/0050310. Por ejemplo, los genes que codifican un mAb específico para la IL-1α humana se pueden clonar e introducir en un vector de expresión (p. ej., un vector de expresión de base plasmídica) para la expresión en una célula hospedadora heteróloga (p. ej., células CHO, células COS, células de mieloma y células de *E. coli*). Debido a que las Ig incluyen cadenas pesadas (H, por su sigla en inglés) y ligeras (L, por su sigla en inglés) en una configuración H_2L_2, los genes que codifican cada una se pueden aislar por separado y expresar en vectores diferentes.

Aunque en general son menos preferidos debido a la mayor probabilidad de que un sujeto desarrolle una respuesta contra los Ab, los mAb quiméricos (p. ej., mAb “humanizados”), que son moléculas que se unen a antígenos que tienen diferentes porciones derivadas de diferentes especies animales (p. ej., la región variable de una Ig de ratón fusionada con la región constante de una Ig humana), pueden utilizarse en la invención. Los Ab quiméricos de este tipo pueden prepararse mediante métodos de uso común en la técnica. Remítase, p. ej., a Morrison *et al.*, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, 81:6851, 1984; Neuberger *et al.*, *Nature*, 312:604, 1984; Takeda *et al.*, *Nature*, 314:452, 1984. De manera similar, los Ab pueden humanizarse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, diversos proveedores comerciales pueden humanizar los mAb con una especificidad de unión deseada o estos pueden humanizarse tal como se describe en las patentes de los EE. UU. N.ºs 5.693.762; 5.530.101; o 5.585.089.

Los mAb descritos en la presente pueden someterse a un proceso de maduración de la afinidad para aumentar o alterar su especificidad de unión mediante métodos conocidos tales como la mezcla del dominio VL y el VH (Marks *et al. Biotechnology* 10:779-783, 1992), mutagénesis aleatoria de las regiones hipervariables (HVR, por sus siglas en inglés) y/o los residuos estructurales (Barbas *et al. Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813, 1994; Schier *et al. Gene* 169:147-155, 1995; Yelton *et al. J. Immunol.* 155:1994-2004, 1995; Jackson *et al.*, *J. Immunol.* 154(7):3310-9, 1995; y Hawkins *et al*, *J. Mol. Biol.* 226:889-896, 1992). Las variantes de secuencias de aminoácidos de un Ab se pueden

preparar introduciendo cambios apropiados en la secuencia de nucleótidos que codifica el Ab. Además, las modificaciones de las secuencias de ácido nucleico que codifican los mAb se pueden alterar (p. ej., sin cambiar la secuencia de aminoácidos del mAb) para favorecer la producción del mAb en ciertos sistemas de expresión (p. ej., eliminación de intrones y/o optimización de codones para un sistema de expresión dado). Los mAb descritos en la presente también pueden modificarse por conjugación a otra molécula proteica (p. ej., otro mAb) o no proteica. Por ejemplo, un mAb se puede conjugar con un polímero hidrosoluble tal como polietilenglicol o un nanotubo de carbono (remítase, por ejemplo, a Kam *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605, 2005). Remítase a la solicitud de patente de los EE. UU. número 11/754.899; publicada como US2008/0050310.

Preferentemente, para garantizar que se puedan administrar a un sujeto valores cuantitativos elevados de un mAb específico para la IL-1α humana con mínimos efectos adversos, las composiciones de mAb de la invención tienen una pureza de al menos un 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99.9 por ciento en peso o más (excluido cualquier excipiente). Las composiciones de mAb de la invención pueden incluir solamente un único tipo de mAb (es decir, uno producido a partir de una única línea clonal de linfocitos B) o puede incluir una mezcla de dos o más (p. ej., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) tipos diferentes de mAb.

Los Ab específicos para la IL-1α descritos anteriormente son los preferidos para su uso en la invención. Se describen otros agentes que actúan específicamente sobre la IL-1α que se podrán utilizar siempre y cuando su administración conlleve una mejora de una característica de la caquexia. Estos otros agentes pueden incluir moléculas orgánicas de bajo peso molecular, aptámeros, péptidos y proteínas que se unan específicamente a la IL-1α (p. ej., anakinra o rilonacept).

Composiciones farmacéuticas y métodos

Las composiciones de Ab anti-IL-1α se pueden administrar a animales o seres humanos en portadores farmacéuticamente aceptables (p. ej., solución salina estéril) que se seleccionan de acuerdo con el modo y la vía de administración y la práctica farmacéutica estándar. En Remington's Pharmaceutical Sciences, un texto de referencia en esta materia, y en USP/NF se pueden encontrar una lista de portadores farmacéuticamente aceptables así como formulaciones farmacéuticas. Se pueden añadir otras sustancias a las composiciones y se pueden llevar a cabo otras etapas para estabilizar y/o preservar las composiciones y/o facilitar su administración a un sujeto.

Por ejemplo, las composiciones de Ab pueden liofilizarse (remítase a Draber *et al.*, *J. Immunol. Methods*. 181:37, 1995; y PCT/US90/01383 publicada como WO90/11091); disolverse en una solución que incluya iones cloruro y sodio; disolverse en una solución que incluya uno o más agentes estabilizantes tales como albúmina, glucosa, maltosa, sacarosa, sorbitol, polietilenglicol y glicina; filtrarse (p. ej., utilizando un filtro de 0.45 y/o 0.2 micras); ponerse en contacto con beta-propiolactona; y/o disolverse en una solución que incluya un microbiocida (p. ej., un detergente, un disolvente orgánico y una mezcla de un detergente y un disolvente orgánico).

Las composiciones de Ab se pueden administrar a los animales o seres humanos mediante cualquier técnica adecuada. Normalmente, tal administración será parenteral (p. ej., introducción intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal). Las composiciones también se pueden administrar directamente a un sitio diana mediante, por ejemplo, inyección. Otros métodos de suministro, p. ej., suministro por liposomas o difusión desde un dispositivo impregnado con la composición, son de uso común en la técnica. La composición puede administrarse mediante una inyección intravenosa rápida única, múltiples inyecciones o mediante una infusión continua (p. ej., por vía intravenosa o mediante diálisis peritoneal).

Una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad que es capaz de producir un resultado médicamente deseable en un animal o ser humano tratado. Una cantidad eficaz de composiciones de Ab anti-IL-la es una cantidad que muestra una eficacia clínica en pacientes según se determina por la mejora de una o más características de la caquexia descritas anteriormente. Como es bien conocido en las ciencias médicas, la posología para un animal o ser humano cualquiera depende de muchos factores, incluidos el tamaño, área superficial corporal, edad, género y salud general del sujeto, la composición particular que se ha de administrar, momento y vía de administración, y otros fármacos que se estén administrando simultáneamente. Las dosis preferidas están comprendidas entre aproximadamente 0.2 y 20 (p. ej., 0.05, 0.10, 0.15, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 o 40) mg/kg de peso corporal. La dosis puede administrarse repetidamente, p. ej., cada hora, diariamente, dos veces por semana, semanalmente, quincenalmente, cada tres semanas o mensualmente. Preferentemente, se administran 2 o más dosis (p. ej., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más).

Ejemplos

Ejemplo 1 - Xilonix™

Xilonix™ es una formulación líquida inyectable estéril de 15 mg/mL de MABp1 en un tampón isotónico estabilizante (pH 6.4). Cada vial para suero de vidrio borosilicatado de tipo I de 10 mL contenía 4, 5 o 10 mL de la formulación y se selló con un tapón de caucho butilo de 20 mm de Daikyo Flurotec y un sello de aluminio de tipo "*flip-off*". El

producto se almacenó a 5±3 ºC y se permitió la exposición a temperatura ambiente. La composición exacta del producto farmacéutico se muestra a continuación:

Composición del producto farmacéutico (Xilonix™)			
Ingrediente	Calidad	Productor	Concentración
Ab MABp1	GMP	XBiotech	15 mg/mL
fosfato sódico dibásico	compendiado	JT Baker	12 mg/mL
ácido cítrico monohidratado	compendiado	JT Baker	2 mg/mL
trehalosa.2H_2O (pureza elevada, baja en endotoxinas)	compendiado	Ferro- Pfanstiehl	60 mg/mL
polisorbato 80	compendiado	JT Baker	0.2 mg/mL
ácido fosfórico, para ajustar el pH	compendiado	JT Baker	0.04 mg/mL
agua para inyección	compendiado	Microbix	c. b. p.

Método de administración:

Se retira el volumen calculado del o de los viales que contienen el fármaco (mAb) utilizando una jeringa adecuada. A continuación se inyecta el fármaco en una pequeña bolsa i.v. que contiene 100 mL de solución salina normal (NaCl al 0.9%) y se mezcla por inversión. El producto farmacéutico diluido se puede almacenar a temperatura ambiente durante 3 horas antes de la administración y se infunde a lo largo de un período de 1 hora, monitorizando al sujeto para detectar señales de una reacción a la infusión. La infusión se arrastró con 30 mL como mínimo de solución salina normal para suministrar cualquier producto que se hubiera quedado retenido en el equipo de infusión.

Ejemplo 2 – Mejoras en la composición corporal, aporte nutricional y calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado en un estudio de fase I de MABp1, un anticuerpo monoclonal totalmente humano contra la IL-1α.

Antecedentes: La citocina proinflamatoria IL-1α desempeña un papel importante en el síndrome de anorexia-caquexia, un trastorno metabólico complejo asociado con la pérdida de masa muscular y la respuesta inflamatoria patológica. El MABp1 es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humano con una elevada afinidad respecto a la IL-1α. Se determinó el efecto de MABp1 sobre la composición corporal, aporte nutricional y calidad de vida en una cohorte de pacientes de fase I.

Métodos: Se realizó un ensayo clínico de fase I de MABp1 sin enmascaramiento, el primero realizado en el ser humano, en pacientes con una enfermedad metastásica resistente con la que habían fracasado una mediana de 5 regímenes de tratamiento previos. Se definieron los pacientes como resistentes debido a que todas las pautas de los tratamientos asistenciales habían fracasado y no quedaban opciones terapéuticas de las que cupiera esperar que proporcionasen ningún beneficio. A los pacientes se les administró MABp1 por vía intravenosa uno de los 4 niveles de la dosis (0.25, 0.75, 1.25, 3.75 mg/kg) una vez cada 3 semanas. Para la evaluación de la anorexia-caquexia se utilizaron datos en serie de la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA), la calorimetría indirecta, el diario nutricional y el Cuestionario sobre la Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30). Se compararon la composición corporal, aporte nutricional y la calidad de vida entre el estado inicial y el ciclo 3.

Resultados iniciales: Las características iniciales de los 36 pacientes que tomaron parte fueron las siguientes:

edad promedio 60, 20 mujeres (56%), 14 tumores malignos colorrectales (40%), peso mediano 61 kg (amplitud intercuartílica 57-80 kg), índice de masa corporal mediano 24 (21-29 kg/m^2) y 32/33 (97%) fueron hipermetabólicos. De los 24 pacientes reestadificados, se logró una tasa de respuesta global de un 37% (9/24) de acuerdo con el criterio RECIST (definido como enfermedad estable o mejoría durante ≥ 3 meses). De estos 24, 18 pacientes cumplieron con la programación de las exploraciones DEXA tanto en la evaluación de cribado como en la de seguimiento de las 8 semanas. Los análisis de las exploraciones DEXA inicial y de seguimiento mostraron el notable hallazgo de que la mayoría de los pacientes habían experimentado un retroceso de su caquexia. En el seguimiento, un 67% (12/18) de los pacientes habían experimentado un aumento objetivo en su tejido corporal magro (LBT). Remítase a la Tabla 1 a continuación. Los pacientes que respondieron al tratamiento mostraron una mejora de LBT promedio de 1.57±1.95 kg (p=0.017) en comparación con sus valores iniciales. Por otra parte, el cambio de LBT promedio entre los 6 pacientes que no respondieron al tratamiento fue de -0.82±0.47 kg. El aumento de LBT para los pacientes que respondieron al tratamiento respecto a los que no respondieron a él fue de 2.39±1.7 kg (p=0.001).

Tabla 1

Resultados Dexa según el sujeto de estudio individual								
					Tejido corporal magno total (kg)			
Sujeto	**Dosis**	**GÉNERO**	**Tipo de cáncer**	**Edad**	**Cribado**	**Ciclo 3**	**Cambio**	**% de Cambio**
1	0.25 mg/kg	Varón	Células renales	55	55.91	54.72	-1.19	-2.1%
2	0.25 mg/kg	Mujer	KRAS+CR	63	35.98	36.50	0.52	1.4%
3	0.75 mg/kg	Mujer	de Castleman	55	42.87	42.98	0.11	0.3%
4	0.75 mg/kg	Mujer	No microcítico	75	37.98	40.79	2.81	7.4%
5	0.75 mg/kg	Varón	Colorrectal	64	57.97	59.16	1.19	2.1%
6	1.25 mg/kg	Varón	KRAS+ CR	81	43.75	43.52	-0.23	-0.5%
7	1.25 mg/kg	Mujer	KRAS+ CR	58	28.84	31.06	2.22	7.7%
8	3.75 mg/kg	Mujer	No microcítico	83	36.23	35.67	-0.57	-1.6%
9	3.75 mg/kg	Varón	Rectal	72	49.82	50.31	0.48	1.0%
10	3.75 mg/kg	Varón	Medular tiroideo	48	48.17	46.77	-1.40	-2.9%
11	3.75 mg/kg	Varón	Neuroendocrino	65	56.71	63.64	6.93	12.2%
12	3.75 mg/kg	Mujer	KRAS+ CR	58	25.02	27.74	2.73	10.9%
13	3.75 mg/kg	Mujer	Colorrectal KRAS+	62	35.80	35.09	-0.72	-2.0%
14	3.75 mg/kg	Mujer	*Pseudomyxoma peritonei*	60	48.96	49.29	0.32	0.7%
15	3.75 mg/kg	Varón	EBV+ NPC	44	53.10	53.12	0.02	0.0%
16	3.75 mg/kg	Mujer	Folicular tiroideo	50	27.34	28.12	0.78	2.8%
17	3.75 mg/kg	Mujer	CA adenoide de pulmón	52	40.54	39.84	-0.70	-1.7%
18	3.75mg/kg	Mujer	de Pecho	54	36.86	37.62	0.76	2.1%

Conclusiones: no se sabe de ningún retroceso en la pérdida de LBT que tenga lugar en pacientes con una enfermedad metastásica resistente. No hay informes en la bibliografía de un agente capaz de facilitar un aumento de LBT en una enfermedad metastásica resistente. En el presente estudio, la mayoría de los pacientes que entraron en el estudio habían experimentado una pérdida de peso corporal considerable antes de tomar parte en este. No

obstante, varios de los pacientes que respondieron al tratamiento ganaron suficiente LBT a lo largo del tratamiento de 8 semanas para lograr un peso corporal superior al observado 26 semanas antes del comienzo del estudio.

De manera interesante, los pacientes que ganaron LBT durante el tratamiento también perdieron, en promedio, 0.4 kg de masa grasa. El aumento de tejido corporal magro junto con la pérdida concomitante de masa grasa sugiere en gran medida un cambio profundo en el control del uso de energía metabólica – desde la movilización de músculo como una fuente de energía hasta la utilización de grasa y la síntesis de tejido muscular.

Otros resultados: 7/14 (50%) de los pacientes con datos BIA también experimentaron un aumento de masa muscular (mediana de 1.4 kg, Q1-Q3 1.1-1.8 kg). El aporte calórico promedio diario aumentó en 8/13 (62%) pacientes en 362 kcal de mediana (Q1-Q3 234-922 kcal). Entre la situación inicial y el ciclo 3, el apetito-EORTC mejoró en 5/20 (25%) pacientes (mejora mediana de 33/100, Q1-Q3 33-33) y permaneció invariante en el resto de pacientes 15/20 (75%). La calidad de vida global-EORTC mejoró en 7/20 (36%) (mejora mediana de 20/100, Q1-Q3 8-25) y permaneció invariante en 8/20 (40%) pacientes.

Ejemplo 3 – Análisis de una cohorte colorrectal

La mayoría de los pacientes que tomaron parte y fueron tratados en el ensayo descrito en el Ejemplo 2 padecían un cáncer colorrectal metastásico resistente (14 de 42). De los 18 sujetos evaluados con DEXA, 7 padecían un carcinoma colorrectal metastásico y 5 de estos 7 respondieron con un aumento de LBT. El aumento promedio de LBT para todos estos 7 sujetos fue de un 3%, y para aquellos que respondieron, el aumento promedio fue de un 4.6%. También se evaluó la respuesta tumoral en los sujetos que tomaron parte en este ensayo utilizando RECIST 1.1. Debido a esto, algunos sujetos abandonaron debido a evidencia radiográfica del avance de la enfermedad. Entre los 14 sujetos con carcinoma colorrectal, la duración mediana de la supervivencia fue de 129 días (4.3 meses), donde 4 de estos puntos correspondientes a datos fueron objeto de censura estadística. Para los 10/14 (71%) pacientes que recibieron al menos 3 dosis del fármaco de estudio, la duración de la supervivencia mediana fue de 224 días (7.5 meses). La duración de la supervivencia mediana también mostró una fuerte correlación con un aumento de LBT. Para los 5 (36%) pacientes que presentaron una evidencia objetiva de un aumento de LBT desde el estado inicial hasta la semana 8, la duración de la supervivencia mediana fue de 474 días (15.8 meses). Por otra parte, los 9 que no mostraron evidencia de un aumento de LBT únicamente mostraron una supervivencia mediana de 72 días (2.4 meses). En función de estudios realizados en poblaciones similares, la supervivencia global esperada para los pacientes colorrectales resistentes es de aproximadamente 4.6 meses (Jonker, D., *et al*. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2006;357:2040-8).

Ejemplo 4 – Resumen de los resultados de supervivencia en un punto temporal posterior

Un total de 42 pacientes (57% mujeres, edad mediana de 61 años) con cáncer avanzado, resistente a una mediana de 5 tratamientos de quimioterapia sistémica previos tomaron parte en el estudio descrito en el Ejemplo 2. Se observó que el carcinoma colorrectal fue el tumor maligno más común y representó un tercio (14/42) de la población total del estudio. Aunque 23 (55%) pacientes habían completado 3 o más ciclos, estuvieron disponibles las mediciones DEXA iniciales y al final del ciclo 3 para 18 pacientes. Se informó de un total de 18/42 (43%) fallecimientos en la fecha del análisis. La duración de la supervivencia promedio fue de 278±38 días con una supervivencia mediana de 161 días.

Ejemplo 5 – Supervivencia en pacientes que respondieron al tratamiento frente a pacientes que no respondieron al tratamiento

En el estudio descrito en el Ejemplo 2, un total de 18 pacientes tuvieron mediciones DEXA disponibles en el cribado y en el día 15 del 3.er ciclo, de los cuales 12/18 (67%) fueron pacientes que respondieron al tratamiento (≥ kg de cambio en LBT). Tal como se muestra en la Fig. 1, la duración de la supervivencia global entre los pacientes que respondieron al tratamiento fue de 377±286 (mediana 339) días y 313±226 (mediana 277) días para los pacientes que no respondieron al tratamiento. En el grupo de los pacientes que respondieron al tratamiento, 8 pacientes fueron objeto de censura estadística y tuvieron lugar 4 fallecimientos. Entre los pacientes que no respondieron al tratamiento fallecieron 5/6 pacientes (p de orden logarítmico = 0.143).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar la caquexia asociada al cáncer en un sujeto humano, comprendiendo dicha composición farmacéutica un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un Ab anti-IL-1α.

2. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 1, donde el Ab anti-IL-1α es un mAb.

3. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 2, donde el mAb es una IgG1.

4. La composición farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la masa corporal magra del sujeto aumenta después de la administración de la composición farmacéutica.

5. La composición farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el peso corporal del sujeto aumenta después de la administración de la composición farmacéutica.

6. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 1, donde el apetito del sujeto mejora después de la administración de la composición farmacéutica.

7. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 1, donde el sujeto tiene cáncer en estadio terminal.

8. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 1, donde la masa muscular del sujeto aumenta después de la administración de la composición farmacéutica.

9. La composición farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, donde la masa corporal magra del sujeto aumenta después de la administración de la composición farmacéutica.

10. Una composición farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde se trata la pérdida de masa corporal magra o anorexia asociada al cáncer.

11. Una composición farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde aumenta la esperanza de vida del sujeto humano que tiene caquexia asociada al cáncer.

12. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 10, donde el sujeto tiene cáncer en estadio terminal.

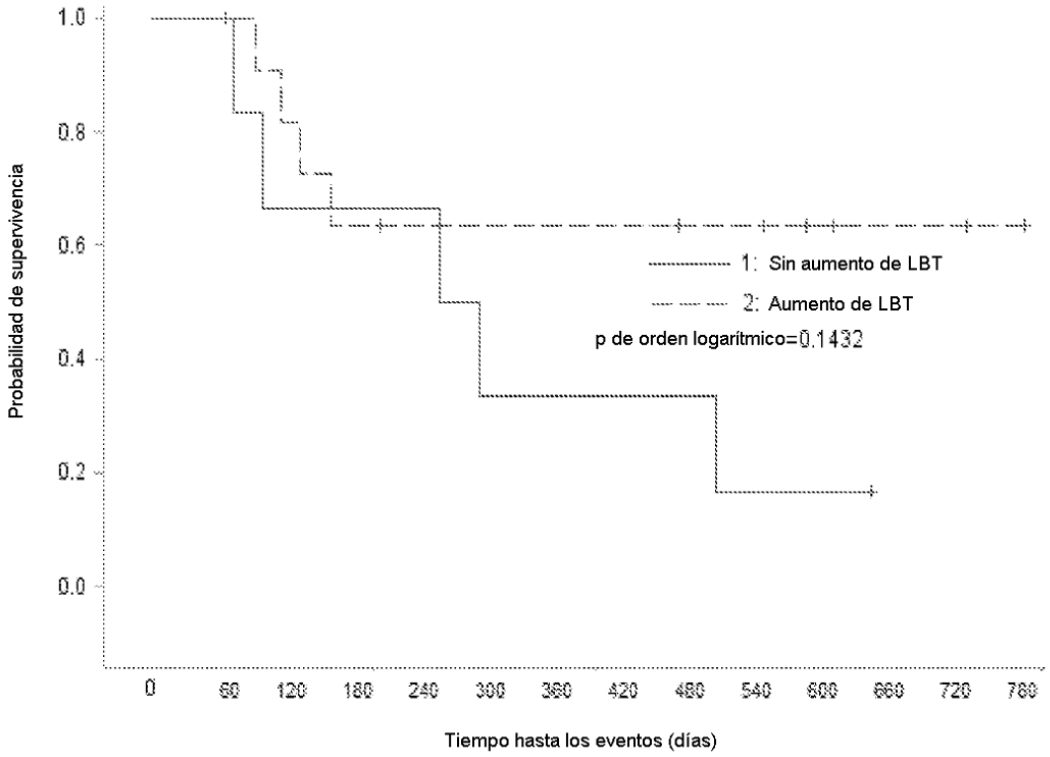
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Probabilidad de supervivencia
1: Sin aumento de LBT
2: Aumento de LBT
p de orden logarítmico=0.1432
0
60
120
180
240
300
360
420
480
540
600
660
720
780
Tiempo hasta los eventos (días)

Fig. 1