

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 199**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2014** **PCT/US2014/052216**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2015** **WO15027125**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2014** **E 14759416 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019** **EP 3036006**

54 Título: **Tricostatina A para el tratamiento del mieloma múltiple**

30 Prioridad:

22.08.2013 US 201361869039 P
27.08.2013 US 201361870747 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
16.04.2020

73 Titular/es:

VANDA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
2200 Pennsylvania Ave NW, Suite 300-E
Washington, DC 20037, US

72 Inventor/es:

POLYMEROPOULOS, MIHAEL, H.;
LICAMELE, LOUIS, WILLIAM y
LAVEDAN, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 754 199 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

Tricostatina A para el tratamiento del mieloma múltiple

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple (MM), a veces denominado mieloma de células plasmáticas, es un cáncer celular multifocal del sistema óseo, que afecta generalmente a individuos ancianos. La mayoría de los individuos son sintomáticos cuando se diagnostican, con el diagnóstico realizado típicamente mediante uno o más de electroforesis de proteínas séricas, ensayo de la cadena ligera kappa/lambda libre de suero, electroforesis de proteínas de la orina (99% de los pacientes con MM exhiben un incremento de los niveles de las clases de inmunoglobulina (Ig) en la sangre y/o las cadenas ligeras en la orina), examen de la médula ósea o análisis por rayos X. Aunque el MM generalmente responde a quimioterapia, la recaída es común, ya que este tratamiento no elige como diana células madre cancerosas.

Nara y cols. han identificado recientemente un número de posibles genes para elegir como diana células de la subpoblación (SP) iniciadoras del tumor MM, es decir, células madre cancerosas. Estos incluyen un número de genes que codifican proteínas asociadas con el ciclo celular y la mitosis, encontrándose que todos ellos eran regulados al alza en células MM. Estos incluyen ciclina B1 (CCNB1), ciclo de división celular 2 (CDC2), IAP baculoviral que contiene repeticiones 5 (BIRC5), homólogo ahusado anormal, asociado a microcefalia (ASPM), topoisomerasa (ADN) II alfa 170 kDa (TOP2A), aurora cinasa B (AURKB), el miembro de la familia de la cinesina 11 (KIF11) y el miembro de la familia de la cinesina 2c (KIF2C).

De forma similar, Shaughnessy y cols. presentan un perfil de alto riesgo de 70 genes para el mieloma múltiple. Dos de los genes regulados al alza en este perfil de alto riesgo son la subunidad 1B reguladora de proteína cinasa CDC28 (CKS1B) y el homólogo WEE1 (*S. pombe*) (WEE1).

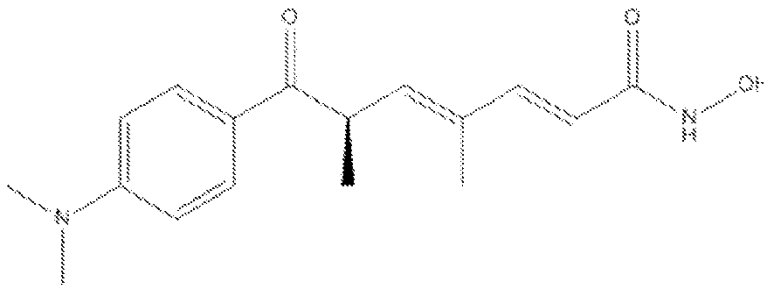
SUMARIO

La invención proporciona tricostatina A para el uso en un método para tratar el mieloma múltiple (MM) en un individuo, comprendiendo el método: determinar, a partir de una muestra biológica obtenida del cuerpo del individuo, un nivel de expresión de al menos un gen seleccionado de un grupo que consiste en: CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B y WEE1; y, en caso de que el nivel de expresión del al menos un gen sea indicativo de sobreexpresión, administrar al individuo una cantidad eficaz de tricostatina A (TSA).

En otras realizaciones de la invención, el tratamiento con TSA se combina con uno o más de otros tratamientos del mieloma múltiple. Estos otros tratamientos pueden incluir, por ejemplo, la inhibición de moléculas pequeñas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La tricostatina A (TSA o 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-hidroxi-4,6-dimetil-7-oxohepta-2,4-dienamida), es un antibiótico antifúngico. La estructura de la TSA se muestra en la Fórmula I posteriormente.



Fórmula I

Los solicitantes han encontrado sorprendentemente que la TSA, aunque previamente conocida como un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC) de clase I y II, también es capaz de inhibir la expresión de CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B y WEE1. Según esto, la TSA se puede usar como un inhibidor principal o único de uno o más de estos genes en el tratamiento del MM.

Una línea celular epitelial pigmentaria retiniana humana se trató con tricostatina o vehículo durante 24 horas y se generó expresión génica para 22.238 grupos de sondas que cubrían 12.490 genes usando un instrumento Affymetrix. El efecto de la tricostatina A sobre la expresión de CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B y WEE1 se muestra posteriormente en la Tabla 1, e indica una regulación a la baja significativa de la expresión de cada gen.

5

Tabla 1				
ID Caso	Sonda	Rango	Expresión de plegamiento Δ	Gen
10005542	219918 s at	22283	-69,97232079	ASPM
10005533	219918 s at	22282	-54,61735261	ASPM
10005532	219918_s_at	22261	-23,24977266	ASPM
10005542	209464 at	22190	-11,52858083	AURKB
10005533	209464 at	22185	-11,04347695	AURKB
10005542	202095 s at	22270	-24,2000252	BIRC5
10005533	202095 s at	22256	-23,02258123	BIRC5
10005533	202094 at	22251	-20,74385736	BIRC5
10005532	202095 s at	22252	-19,95557418	BIRC5
10005542	202094 at	22227	-14,71770993	BIRC5
10005532	202094_at	22219	-14,42912247	BIRC5
10005533	214710 s at	22267	-26,45555632	CCNB1
10005532	214710 s at	22267	-26,32053821	CCNB1
10005542	214710 s at	22251	-20,15506664	CCNB1
10005532	203213 at	22270	-27,14720991	CDC2
10005533	203213 at	22260	-23,81235655	CDC2
10005542	203213_at	22253	-20,26528442	CDC2
10005533	210559 s at	22199	-12,07146825	CDC2
10005532	210559 s at	22192	-11,92448867	CDC2
10005533	203214 x at	22194	-11,8262682	CDC2
10005542	204444 at	22213	-13,12379506	KIF11
10005532	204444 at	22187	-11,4579544	KIF11
10005533	204444 at	22184	-10,96422696	KIF11
10005533	209408 at	22250	-19,89427497	KIF2C
10005532	209408 at	22248	-19,35105571	KIF2C
10005542	209408_at	22224	-14,47328923	KIF2C
10005532	201292 at	22274	-31,9462153	TOP2A
10005533	201291 s at	22270	-28,21627346	TOP2A
10005532	201897 s at	22279	-39,94584911	CKS1B
10005533	201897 s at	22279	-52,93016044	CKS1B
10005542	201897 s at	22268	-23,90194858	CKS1B
10005532	212533_at	22237	-17,0758281	WEE1
10005533	212533 at	22248	-19,46663938	WEE1
10005542	212533 at	22265	-23,63054187	WEE1

Estos resultados apoyan el uso de TSA en el tratamiento del MM. Por ejemplo, un individuo puede ser tratado de MM al administrar al individuo una dosis eficaz de TSA, en donde la cantidad eficaz es una cantidad suficiente para inhibir la expresión de uno o más de CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B y WEE1 en el individuo. Esta cantidad también puede ser suficiente para inhibir la actividad de HDAC en el individuo. En algunas realizaciones de la invención, la cantidad eficaz está entre 0,01 mg/kg/día y 100 mg/kg/día, p. ej., entre 0,1 mg/kg/día y 10 mg/kg/día o entre 0,5 mg/kg/día y 5 mg/kg/día.

10

15

Tratar al individuo comprende determinar, a partir de una muestra biológica obtenida del cuerpo del individuo, un nivel de expresión de uno o más de CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B o WEE1. Esta determinación puede incluir cualquier método o técnica conocido o desarrollado más tarde, incluyendo, por ejemplo, interacciones antígeno-anticuerpo cuantitativas, el uso de sondas nucleotídicas marcadas, etc.

20

En otras realizaciones de la invención, tratar al individuo puede incluir diagnosticar o haber diagnosticado al individuo de MM antes de administrar TSA al individuo. Este diagnóstico puede incluir una o más técnicas o métodos para realizar este diagnóstico, incluyendo, por ejemplo, electroforesis de proteínas séricas, ensayo de la cadena ligera kappa/lambda libre de suero, electroforesis de proteínas de la orina, examen de la médula ósea o análisis por rayos X

La TSA se puede administrar al individuo que se va a tratar en la forma de una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas para ser usadas según diversas realizaciones de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de TSA o un metabolito activo de TSA, o una de sus sales u otra forma (p. ej., un solvato) farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición adecuada para la administración en un uso médico. Se debe apreciar que las determinaciones de las formas de dosificación, las cantidades de dosificación y las vías de administración apropiadas para un paciente particular están dentro del nivel de experiencia normal en las especialidades farmacéutica y médica.

La administración puede ser oral pero también se pueden emplear otras vías de administración, p. ej., parenteral, nasal, bucal, transdérmica, sublingual, intramuscular, intravenosa, rectal, vaginal, etc. Formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas, el compuesto se mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable inerte tal como (a) cargas o extendedores, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes desintegrantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos y carbonato sódico, (e) retardadores de la disolución, como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de la absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (h) adsorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita, y (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, o sus mezclas. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores. Las formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos también se pueden preparar con revestimientos y envueltas, tales como revestimientos entéricos y otros muy conocidos en la técnica. La forma de dosificación sólida también puede contener agentes opacificantes, y también pueden ser de tal composición que liberen el compuesto o los compuestos activos en una cierta parte del tracto intestinal de un modo retardado. Ejemplos de composiciones embebedoras que se pueden usar son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los susodichos excipientes. Estas formas de dosificación sólidas pueden contener generalmente de 1% a 95% (p/p) del compuesto activo. En ciertas realizaciones, el compuesto activo varía de 5% a 70% (p/p).

Las composiciones sólidas para administración oral se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de 0,1 mg a 5000 mg de ingrediente activo. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto deseado a lo largo del transcurso de un período de tratamiento, en asociación con el portador farmacéutico requerido. La TSA se puede formular, p. ej., e una forma de dosificación unitaria que es una cápsula que tiene 0,1-5000 mg de principio activo además de excipientes.

Formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto o la composición, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la especialidad, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitano o mezclas de estas sustancias. Además de estos diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

En algunas realizaciones de la invención, la TSA se proporciona en una forma líquida y se administra a un individuo intravenosamente. Según algunas realizaciones de la invención, la TSA se proporciona en una formulación de liberación sostenida o controlada.

REIVINDICACIONES

1. Tricostatina A (TSA) para el uso en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) en un individuo, comprendiendo el tratamiento:

5 determinar, a partir de una muestra biológica obtenida del cuerpo del individuo, un nivel de expresión de uno o más genes en el individuo, el uno o más genes seleccionados de un grupo que consiste en: CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B y WEE1; y

en caso de que el nivel de expresión del uno o más genes sea indicativo de sobreexpresión, administrar al individuo una cantidad eficaz de tricostatina A (TSA).

10 2. Tricostatina A para el uso según la reivindicación 1, en donde la cantidad eficaz disminuye la expresión de al menos un gen en el individuo, seleccionándose el al menos un gen de un grupo que consiste en: CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B y WEE1.

3. Tricostatina A para el uso según la reivindicación 2, en donde la cantidad eficaz disminuye la expresión de:

a) cualquiera o ambos de CCNB1 y AURKB;

15 b) cualquiera o ambos de CKS1B y WEE1; o

c) cada uno de CCNB1, AURKB, CDC2, BIRC5, KIF11, KIF2C, TOP2A, ASPM, CKS1B y WEE1.

4. Tricostatina A para el uso según cualquier reivindicación precedente, en donde la cantidad eficaz está entre 0,01 mg/kg/día y 100 mg/kg/día, entre 0,1 mg/kg/día y 10 mg/kg/día; o entre 0,5 mg/kg/día y 5 mg/kg/día.

20 5. Tricostatina A para el uso según cualquier reivindicación precedente, en donde la tricostatina A se administra oralmente o intravenosamente.

25 6. Tricostatina A para el uso según cualquier reivindicación precedente, en donde el tratamiento comprende además diagnosticar o haber diagnosticado al individuo incluye efectuar o haber efectuado al menos una prueba diagnóstica al individuo, seleccionándose la al menos una prueba diagnóstica de un grupo que consiste en: electroforesis de proteínas séricas, ensayo de la cadena ligera kappa/lambda libre de suero, electroforesis de proteínas de la orina, examen de la médula ósea o análisis por rayos X.