

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 983**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/107 (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/US2014/052209**
87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2015** **WO15027121**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2014** **E 14789436 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019** **EP 3036007**

54 Título: **Tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

22.08.2013 US 201361869039 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
24.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 755 983 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 del cáncer

5 ANTECEDENTES

Los inhibidores de histona desacetilasas (HDAC) han sido investigados para su uso en terapias contra el cáncer debido a su capacidad para inhibir el crecimiento de células tumorales con una toxicidad comparativamente baja. Los inhibidores de HDAC conocidos incluyen, por ejemplo, rocinostat (ACY-1215), Zolinza (vorinostat), clorhidrato de abexinostat (PCI-24781), ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), ácido valpórico (VPA), Pracinostat (SB939), PCI-24781 (CRA-024781), JNJ-26481585, Mocetinostat (MGCD0103, MG0103), Droxinostat, MC1568, Givinostat (ITF2357), Tubastatina A HCl, PCI-34051, Tacedinalina (CI994) y Panobostat (LBH589, NVP-LBH589).

La aurora cinasa A (AURKA) es un miembro de una familia de serina y treonina cinasas de la que existe constancia que es importante a la hora de mantener una segregación cromosómica mitótica normal. Su proteína se localiza en los centrosomas de células de la interfase y en el husillo de células mitóticas. La sobreexpresión de AURKA se ha relacionado con la carcinogénesis en seres humanos y se ha detectado en tumores de mama, tejidos gástricos, tejido colorrectal, vejiga, páncreas, ovarios, próstata y pulmón. Sin embargo, es posible que cualquier cáncer sobreexpresara AURKA, lo cual se puede determinar, por ejemplo, evaluando un tumor para determinar la sobreexpresión de AURKA. Se ha demostrado que la inhibición de la expresión de AURKA reduce la invasión celular *in vivo*. En este sentido, AURKA, también, es una diana para el tratamiento del cáncer, normalmente mediante la inhibición de moléculas de bajo peso molecular. Los inhibidores de AURKA conocidos incluyen, por ejemplo, VE465, tozasertib (VX-680), MK-0457, MK-5108, Alisertib (MLN8237).

Debido a la eficacia de los inhibidores de HDAC y los inhibidores de AURKA a la hora de bloquear el avance del cáncer por sí solos, varios estudios han evaluado el efecto de su administración combinada en modelos de cáncer no humanos. Por ejemplo, Li y cols. observaron que el cotratamiento con VPA y VE465 inducía más apoptosis que cada compuesto por sí solo. De forma similar, Okabe y cols. observaron un efecto inhibitor sinérgico en la proliferación de células cancerosas mediante la administración de o bien vorinostat o pracinostat combinado con tozasertib. Los estudios que llevaron al descubrimiento de la presente invención se emprendieron debido a que, aunque el efecto bloqueador de HDAC and AURKA dual era deseable en el tratamiento del cáncer, por lo general no se conoce ninguna entidad individual que posea este efecto dual.

SUMARIO

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

En una realización, se proporciona un método para tratar el cáncer en un individuo, comprendiendo el método: administrar al individuo una cantidad eficaz de tricostatina A (TSA).

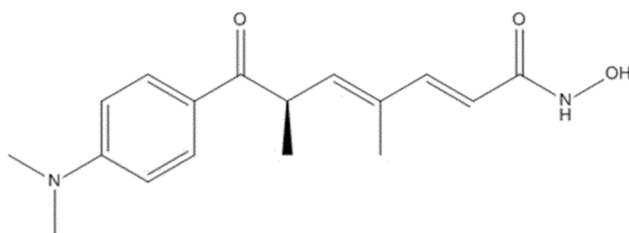
En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende: tricostatina A (TSA) como único inhibidor principal de aurora cinasa A (AURKA); y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, se proporciona un método para tratar el cáncer en un individuo, comprendiendo el método: determinar, a partir de una muestra del tumor obtenida del cuerpo del individuo, un nivel de expresión de aurora cinasa A (AURKA); y, en el caso de que el nivel de expresión de AURKA sea indicativo de sobreexpresión, administrar al individuo una cantidad eficaz de tricostatina A (TSA).

En otras realizaciones más, el tratamiento con TSA se combina con uno o más tratamientos contra el cáncer diferentes. Tales tratamientos diferentes pueden incluir, por ejemplo, la inhibición de AURKA por parte de moléculas de bajo peso molecular. Un tratamiento combinado de este tipo puede, en algunos casos, reducir el nivel de AURKA hasta casi cero.

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 y un inhibidor de HDAC de clase I y II conocido. 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 HDAC, también es capaz de inhibir la expresión de AURKA. En este sentido, la TSA se puede utilizar como inhibidor de AURKA único o principal en el tratamiento de varios tipos de cáncer. Los tipos de cáncer que se pueden tratar de acuerdo con las realizaciones incluyen, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer hematológico, cáncer de piel y neoplasias.

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 AURKA se muestra posteriormente en la Tabla 1, e indica una clara reducción de la expresión de AURKA de más de 10 veces.

Tabla 1

ID Caso	Sonda	Rango	Cambio en el factor de expresión	Nombre del Gen	Gen
10005532	208079_s_at	22253	-20.0837023	aurora cinasa A	AURKA
10005533	208079_s_at	22245	-18.95510102	aurora cinasa A	AURKA
10005533	204092_s_at	22238	-17.32256882	aurora cinasa A	AURKA
10005532	204092_s_at	22227	-15.79825298	aurora cinasa A	AURKA
10005542	204092_s_at	22222	-14.33801143	aurora cinasa A	AURKA
10005542	208079_s_at	22221	-14.19814583	aurora cinasa A	AURKA

Estos resultados apoyan el uso de TSA en el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, un individuo puede ser tratado de cáncer al administrar al individuo una dosis eficaz de TSA, en donde la cantidad eficaz es una cantidad suficiente para inhibir la expresión de AURKA en el individuo. Esta cantidad también puede ser suficiente para inhibir la actividad de HDAC en el individuo. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz está entre aproximadamente 0,1 mg/kg/día y 10 mg/kg/día, p. ej., entre aproximadamente 0,5 mg/kg/día y aproximadamente 5 mg/kg/día.

En algunas realizaciones, tratar al individuo puede comprender además determinar, a partir de una muestra del tumor obtenida del cuerpo del individuo, un nivel de expresión de AURKA. 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.

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 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 arábiga, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes desintegrantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, 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 aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 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., en una forma de dosificación unitaria que es una cápsula que tiene 1-500 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, la TSA se proporciona en una forma líquida y se administra a un individuo intravenosamente.

Aunque esta invención se ha descrito anteriormente, es evidente que muchas alternativas, modificaciones y variaciones serán obvias para los expertos en la técnica o se pretende de otro modo que estén incluidas. Por consiguiente, se pretende que las realizaciones tal como se han expuesto anteriormente sean ilustrativas, no limitantes. Se pueden realizar varios cambios sin alejarse de la naturaleza y el alcance de la invención tal como se define en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Tricostatina A (TSA) para uso en el tratamiento del cáncer en un individuo, comprendiendo el régimen de dosificación:
- 5 determinar, a partir de una muestra del tumor obtenida del cuerpo del individuo, un nivel de expresión de aurora cinasa A (AURKA); y
- 10 en caso de que el nivel de expresión de AURKA sea indicativo de sobreexpresión, administrar al individuo tricostatina A (TSA) para reducir el nivel de AURKA en un individuo.
- 15 2. Tricostatina A para uso según la reivindicación 1, en donde la TSA inhibe además la actividad de histona desacetilasa (HDAC).
- 15 3. Tricostatina A para uso según la reivindicación 1, en donde la cantidad eficaz está entre aproximadamente 0,1 mg/kg/día y aproximadamente 10 mg/kg/día o entre aproximadamente 0,5 mg/kg/día y aproximadamente 5 mg/kg/día.
- 20 4. Tricostatina A para uso según la reivindicación 1, en donde la TSA es el único inhibidor de AURKA que se administra al individuo.
- 25 5. Tricostatina A para uso según la reivindicación 1, en donde el cáncer incluye al menos un cáncer seleccionado de un grupo que consiste en: cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer hematológico, cáncer de piel y neoplasias.
6. Tricostatina A para uso según la reivindicación 1, en donde la TSA se administra oralmente o intravenosamente.