

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 947 557**

51 Int. Cl.:

A61K 31/704	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/136	(2006.01) A61P 27/02	(2006.01)
A61K 31/22	(2006.01)	
A61K 31/366	(2006.01)	
A61K 31/405	(2006.01)	
A61K 31/365	(2006.01)	
A61K 31/40	(2006.01)	
A61K 31/44	(2006.01)	
A61K 31/47	(2006.01)	
A61K 31/505	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.09.2014 PCT/US2014/054018**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2015 WO15035002**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2014 E 14766342 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2023 EP 3041479**

54 Título: **Tratamiento de afecciones mediadas por CYR61 y VEGF**

30 Prioridad:

06.09.2013 US 201361874966 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.08.2023

73 Titular/es:

**VANDA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
2200 Pennsylvania Avenue, 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

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 947 557 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 de afecciones mediadas por CYR61 y VEGF

Antecedentes

El gen inductor angiogénico rico en cistina 61 (CYR61) es un miembro de la familia de genes CCN, que codifican proteínas secretadas ricas en cistina implicadas en la diferenciación y el crecimiento celular. Entre otras cosas, se sabe que CYR61 media en la adhesión celular y potencia la angiogénesis. Se ha mostrado que los individuos con retinopatía diabética proliferativa (PDR) tienen niveles incrementados de TGB- β , que induce la expresión de CYR61.

You y cols. han mostrado una capacidad de la proteína CYR61 para inducir la quimiotaxis y la formación de tubos de células endoteliales así como un efecto sinérgico entre la expresión de CYR61 y la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Más específicamente, You y cols. observaron una disminución significativa en la quimiotaxis y la formación de tubos inducidas tanto por CYR61 como por VEGF tras la introducción de un anticuerpo anti-CYR61. TAKESHI IWASE Y COLS.: "Safe and Effective Polymeric-Doxorubicin Conjugate Nanoparticles for Prolonged Antiangiogenic Activity in the Eye", 8 de mayo de 2012 (2012-05-08), <http://www.abstractsonline.com> presenta nanopartículas de un conjugado de doxorubicina-polímero que se encuentra que suprimen eficaz y seguramente la neovascularización coroidal en un modelo en ratones como una simulación de, entre otras cosas, la retinopatía isquémica inducida por oxígeno.

Sumario

La presente invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Cuando las realizaciones descritas posteriormente estén fuera del alcance de las reivindicaciones adjuntas, dichas realizaciones solo sirven para ilustrar y poner en contexto la presente invención.

En la siguiente descripción, cuando se haga referencia a un método para tratar una enfermedad usando un compuesto, se pretende hacer referencia al uso de dichos compuestos para tratar dicha enfermedad.

La presente invención proporciona idarrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma para el uso en el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa, donde el tratamiento da como resultado una disminución de al menos una vez y media en la expresión del gen CYR61.

Adecuadamente, el tratamiento da como resultado una disminución de al menos dos veces en la expresión del gen CYR61.

En algunas realizaciones, el tratamiento incluye la administración intravítrea de la idarrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma.

En algunas realizaciones, el tratamiento incluye la administración oral de la idarrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma.

Se divulga en este documento un método para tratar una afección mediada por CYR61 en un individuo que necesite este tratamiento, comprendiendo el método: administrar al individuo una cantidad eficaz de al menos un regulador a la baja de CYR61 (CYR61DR), donde la cantidad eficaz es una cantidad suficiente para disminuir la expresión del gen CYR61 en el individuo, en particular, aunque no necesariamente, donde este CYR61DR disminuye la transcripción en al menos aproximadamente 1-1/2 veces.

También se divulga en este documento un método para tratar una afección mediada por VEGF en un individuo que necesite este tratamiento, comprendiendo el método: administrar al individuo una cantidad eficaz de al menos un regulador a la baja de CYR61 (CYR61DR), donde la cantidad eficaz es una cantidad suficiente para disminuir la expresión tanto del gen CYR61 como del gen VEGF en el individuo, en particular, aunque no necesariamente, donde este CYR61DR disminuye la transcripción en al menos aproximadamente 2 veces.

Descripción detallada

Los solicitantes han descubierto inesperadamente que miembros de dos clases de compuestos conocidas – las antraciclinas y las estatinas – son capaces de regular a la baja la expresión del gen CYR61, haciéndolos útiles para tratar afecciones mediadas por CYR61. Además, el efecto sinérgico de la expresión de CYR61 y la expresión de VEGF hace a estos compuestos útiles de forma similar en el tratamiento de afecciones mediadas por VEGF.

En la práctica de esta invención, la expresión del gen CYR61 se regula a la baja al menos aproximadamente 1-1/2 veces, p. ej. 2 veces, es decir, la cantidad de ARNm de CYR61 es al menos aproximadamente 1-1/2 veces menor (p. ej., 2 veces menor) en células tratadas que en células no tratadas.

- 5 En un estudio que conducía a realizaciones de la invención, una línea celular epitelial de pigmento retiniano humano (ARPE-19/HPV16) se trató separadamente con una antraciclina (doxorrubicina o daunorrubicina), una estatina (simvastatina o lovastatina) o vehículo durante 24 horas y la expresión génica para 22.238 grupos de sondas que cubrían 12.490 genes se generó usando un instrumento Affymetrix. Los efectos de estos compuestos sobre la expresión de CYR61 se muestran posteriormente en la Tabla 1.

10

Tabla 1 – Regulación a la baja de CYR61

Sonda	Rango	amplitud	CYR61DR	conc.	Vehículo	Veces
210764_s_at	22272	-1,92489	HCl de doxorrubicina	10 uM	agua	-52,25522567
201289_at	22282	-1,96653	HCl de doxorrubicina	10 uM	agua	-118,510009
201289_at	22255	-1,37773	Simvastatina	10 uM	DMSO	-5,428077844
210764_s_at	22262	-1,3931	Simvastatina	10 uM	DMSO	-5,590871643
210764_s_at	22239	-1,8272	HCl de daunorrubicina	10 uM	agua	-22,14814815
201289_at	22278	-1,92127	HCl de daunorrubicina	10 uM	agua	-49,80655405
210764_s_at	22264	-1,29662	Lovastatina	10 uM	Etanol	-4,686826466
201289_at	22271	-1,41167	Lovastatina	10 uM	Etanol	-5,798905376
210764_s_at	22267	-1,87549	HCl de idarrubicina	10 uM	Metanol	-31,12593366
201289_at	22273	-1,89929	HCl de idarrubicina	10 uM	Metanol	-38,71800218

- 15 Como se puede observar a partir de la Tabla 1, las antraciclinas y las estatinas son capaces de una regulación a la baja significativa de CYR61. Dentro de estos resultados, la regulación a la baja de las antraciclinas es aproximadamente un orden de magnitud o más mayor que la regulación a la baja de las estatinas. No obstante, las diferencias en los efectos secundarios y las interacciones farmacológicas potenciales, así como el grado deseado de regulación a la baja de CYR61, hacen a cualquiera o ambas clases de compuestos deseables en algunas circunstancias.

- 20 Antraciclinas adecuadas para el uso en métodos de la presente divulgación incluyen, por ejemplo, doxorrubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina, valrubicina y mitoxantrona. Estatinas adecuadas para el uso en métodos de la presente divulgación incluyen, por ejemplo, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atrovastatina, cerivastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina y rosuvastatina.

- 25 Una o más antraciclinas y/o una o más estatinas se pueden administrar a un individuo en una cantidad suficiente para afectar a la regulación a la baja de CYR61 y/o VEGF. Por ejemplo, a un individuo se le pueden administrar doxorrubicina, daunorrubicina o ambas. A un individuo se le pueden administrar doxorrubicina, una estatina o ambas.

- 30 Afecciones que se pueden tratar con uno o más CYR61DR incluyen las afecciones que implican neovascularización y/o inflamación, incluyendo, por ejemplo, retinopatía diabética proliferativa, glaucoma neovascular, degeneración macular, neovascularización inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, neovascularización retiniana, trastornos vasculares retinianos, vascularización tumoral, angiogénesis cancerosa, metástasis, artritis reumatoide y fibrosis.

- 35 Los CYR61DR se pueden administrar al individuo que se va a tratar en la forma de una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas para ser usadas en el método de la presente divulgación comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de CYR61DR o un metabolito activo de un CYR61DR, o una sal farmacéuticamente aceptable u otra forma (p. ej., un solvato) del mismo, 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 formas de dosificación, cantidades de dosificación y vías de administración apropiadas para un paciente particular están dentro del nivel de experiencia normal de las técnicas farmacéutica y médica.

- 45 La administración puede ser oral, pero también se pueden emplear otras vías de administración, p. ej., intravítrea, 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 algínico, ciertos silicatos complejos y carbonato sódico, (e) retardadores de la solución, como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de la absorción, como por ejemplo compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes hidratantes, 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 mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores. 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 bien conocidos en la técnica. La forma de dosificación sólida también puede contener agentes opacificantes, y también pueden ser de una composición tal que liberen el compuesto o los compuestos activos en una cierta parte del tracto intestinal de un modo retardado. Ejemplos de composiciones de imbibición 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 adecuadas 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. Los CYR61DR se pueden formular, p. ej., en una forma de dosificación unitaria que es una cápsula que tiene 1-500 mg de sustancia activa además de los 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 comúnmente usados en la técnica, 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 trigo, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahydrofurfurílico, 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 hidratantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

En algunas realizaciones de la invención, se proporcionan CYR61DR en forma líquida y se administran a un individuo intravítreamente.

REIVINDICACIONES

1. Idarrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma para el uso en el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa,
- 5 donde el tratamiento da como resultado una disminución de al menos una vez y media en la expresión del gen CYR61.
2. Idarrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma para el uso según la reivindicación 1, donde el tratamiento da como resultado una disminución de al menos dos veces en la expresión del gen CYR61.
- 10 3. Idarrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma para el uso según la reivindicación 1, donde el tratamiento incluye la administración intravítrea de la idarrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma.
- 15 4. Idarrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma para el uso según la reivindicación 1, donde el tratamiento incluye la administración oral de la idarrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma.