

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 951 232**

21 Número de solicitud: 202230198

51 Int. Cl.:

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

10.03.2022

43 Fecha de publicación de la solicitud:

18.10.2023

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) - DELEGACIÓN ANDALUCÍA
(100.0%)
Avda. Maria Luisa, s/n. Palacio - Pabellón de Perú
41013 SEVILLA (Sevilla) ES**

72 Inventor/es:

**DELGADO BELLIDO, Daniel;
GARCÍA DÍAZ, Ángel;
OLIVER POZO, Francisco Javier y
FERNÁNDEZ CORTÉS, Mónica**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **COMBINACIÓN DE UN ANTIANGIOGÉNICO Y UN INHIBIDOR FAK EN EL TRATAMIENTO DE
MELANOMA UVEAL**

57 Resumen:

Combinación de un antiangiogénico y un inhibidor FAK en el tratamiento de melanoma uveal.

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un agente antiangiogénico, bevacizumab, y un inhibidor de FAK, para su uso en un tipo concreto de cáncer intraocular, melanoma uveal, preferiblemente metastásico. Además, la invención también se relaciona con los usos in vitro de dicha composición farmacéutica, como la inhibición del crecimiento tumoral y mimetismo vasculogénico.

ES 2 951 232 A1

DESCRIPCIÓN

Combinación de un antiangiogénico y un inhibidor FAK en el tratamiento de melanoma uveal

5

La presente invención se encuentra dentro del campo de la biomedicina. En concreto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agente antiangiogénico, bevacizumab, y un inhibidor de la quinasa FAK, para su uso en el tratamiento de melanoma uveal, un tipo concreto de cáncer intraocular. Además, la
 10 invención también se relaciona con los usos *in vitro* de dicha composición farmacéutica.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El melanoma uveal es la neoplasia maligna intraocular primaria más común en los
 15 adultos y presenta una incidencia de aproximadamente 0,7 por cada 100.000 habitantes, por lo que está clasificada como una enfermedad rara. Este tipo de cáncer, además, se asocia con el desarrollo de metástasis en aproximadamente el 50% de los casos y el 40% de los pacientes mueren por la enfermedad metastásica a pesar del tratamiento con éxito del tumor primario.

20

Existen en el estado de la técnica diferentes estudios centrados en terapias dirigidas a melanoma uveal. Por ejemplo, en la revisión de Croce M. *et al.*, se describen moléculas implicadas en la agresividad de este tipo de cáncer como potenciales dianas terapéuticas y se recopilan diferentes ensayos clínicos dirigidos a melanoma uveal
 25 (Croce M. *et al.*, *Targeted Therapy of Uveal Melanoma: Recent Failures and New Perspectives*. *Cancers* (Basel);11(6):846 (2019)).

En US2020323863A1, se divulgan métodos para el tratamiento de melanoma uveal, que comprenden administrar un agente que inhibe la expresión de la quinasa FAK (por sus
 30 siglas en inglés, *focal adhesion kinase*) y un agente que inhibe la quinasa MEK (por sus siglas en inglés, *mitogen-activated protein kinase kinase*).

A pesar de las diferentes aproximaciones terapéuticas conocidas, el melanoma uveal, y en particular el melanoma uveal metastásico, continúa siendo un tipo de cáncer en el
 35 que no existen terapias que hayan mostrado un impacto significativo en la supervivencia hasta ahora.

Por tanto, hay en el estado de la técnica la necesidad de proporcionar aproximaciones terapéuticas alternativas a las existentes para el tratamiento de melanoma uveal, con capacidad de reducir el crecimiento y progresión tumoral de forma significativa.

5

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En la presente invención, los inventores han demostrado que la combinación de PF-271 y bevacizumab, reduce la progresión y crecimiento tumoral en un tipo particular de
10 cáncer, el melanoma uveal. De hecho, la combinación de PF-271 y bevacizumab, que no se encuentra descrita para su uso en melanoma uveal, presentó un efecto mejorado inesperado en la reducción del crecimiento tumoral frente a su administración individual en un modelo animal de xenoinjerto de melanoma uveal humano metastásico (Fig. 2A). Además, los inventores también han demostrado que dicha combinación de PF-271 y
15 bevacizumab reduce de forma aditiva regiones PAS+/CD31- tumorales (Fig. 2C), que son identificadoras de mimetismo vasculogénico, un proceso de abastecimiento sanguíneo de células cancerosas.

La combinación de PF-271 y bevacizumab, presenta como ventajas asociadas un efecto
20 mejorado en la reducción de crecimiento tumoral en melanoma uveal, teniendo potencial aplicación clínica. Además, su efecto frente a mimetismo vasculogénico le otorga a esta combinación un potencial uso terapéutico en casos de mal pronóstico de melanoma uveal, puesto que se trata de un proceso de abastecimiento sanguíneo alternativo a la angiogénesis, que está asociado a fenotipos de tumores altamente invasivos. De hecho,
25 existe una fuerte asociación entre la detección histológica de patrones de mimetismo vasculogénico en melanoma uveal y la posterior muerte por metástasis.

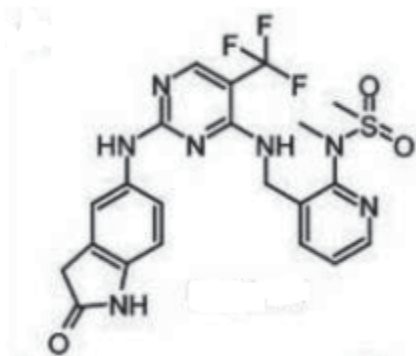
En base a esto, los inventores han desarrollado una serie de aspectos inventivos que serán descritos a continuación:

30

Uso terapéutico de la invención

En un primer aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica, que comprende PF-271 y bevacizumab, de aquí en adelante la “composición farmacéutica
35 de la invención”, para su uso en el tratamiento de melanoma uveal.

El compuesto PF-271 (también conocido como PF-562271 o PF-562,271), es un inhibidor FAK conocido en el estado de técnica, cuya estructura química es la siguiente:



5

La quinasa de adhesión focal o "FAK" (por sus siglas en inglés, *Focal adhesion kinase*), es una tirosina quinasa que regula la señalización en adhesión y la migración celular, y que también puede promover la supervivencia celular en respuesta al estrés. FAK suele estar sobreexpresada en cáncer, siendo una diana farmacológica de gran valor.

10

Por otro lado, "bevacizumab" (también conocido como Avastin), es un agente antiangiogénico. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), una citoquina proangiogénica. Bevacizumab se une al VEGF e inhibe la unión con su receptor, impidiendo así el crecimiento y el mantenimiento de los vasos sanguíneos del tumor.

15

Tal y como se utilizan en el presente documento, los términos "tumor" o "cáncer" se refieren a una condición caracterizada por la rápida proliferación anómala de células anormales de un sujeto. Las células anormales suelen denominarse "células neoplásicas", que son células transformadas que pueden formar un tumor sólido. El término "tumor" se refiere a una masa o población anormal de células (por ejemplo, dos o más células) que resulta de una división celular excesiva o anormal, ya sea maligna o benigna, y a las células precancerosas y cancerosas. Los tumores malignos se distinguen de los crecimientos o tumores benignos en que, además de la proliferación celular incontrolada, pueden invadir los tejidos circundantes y pueden hacer metástasis.

20

25

En la presente invención, PF-271 y bevacizumab, son los agentes o principios activos

de la composición farmacéutica de la invención, para su uso en el tratamiento de melanoma uveal.

5 En la presente invención, se entiende por “tratamiento”, al conjunto de medios que se utilizan para tratar, aliviar o curar una enfermedad, en particular, melanoma uveal. El término “tratar” puede referirse a detener, retrasar la aparición (es decir, el periodo anterior a la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o empeorar una enfermedad de un sujeto.

10 En la presente invención se entiende por “sujeto” a cualquier animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un primate, en particular, un ser humano, de cualquier raza, sexo o edad.

15 El término “melanoma uveal”, también conocido como melanoma ocular, tal y como se usa en la presente invención, se refiere a un tipo de cáncer, en particular, un melanoma del ojo, que afecta al iris, al cuerpo ciliar y/o a la coroides, que colectivamente también se denomina como úvea. En el caso de tumores grandes, el melanoma puede ocupar parte o todas estas regiones del ojo.

20 En una realización preferida, el melanoma uveal afecta al iris, a la coroides, o al cuerpo ciliar del ojo. En otra realización preferida, el melanoma uveal afecta a la coroides y cuerpo ciliar del ojo. En otra realización preferida, el melanoma uveal afecta a la coroides y el iris del ojo. En otra realización preferida, el melanoma uveal afecta al cuerpo ciliar y el iris del ojo.

25 Por otro lado, el melanoma uveal puede referirse a melanoma uveal local, melanoma uveal metastásico, melanoma uveal no metastásico, melanoma uveal primario, melanoma uveal avanzado, o melanoma uveal recurrente.

30 Tal y como se utiliza aquí, “melanoma uveal local”, se refiere a que el melanoma está confinado localmente en el ojo.

Tal como se utiliza aquí, “melanoma uveal avanzado” se refiere a un melanoma uveal que ha progresado después de recibir terapia de primera línea, terapia de segunda línea
35 y/o terapia de tercera línea. La expresión “primera línea” o “segunda línea” o “tercera

línea" se refiere al orden de tratamiento que recibe un paciente. Los regímenes de terapia de primera línea son los tratamientos que se administran en primer lugar, mientras que la terapia de segunda o tercera línea se administra después de la terapia de primera línea o después de la terapia de segunda línea, respectivamente.

5

El término "recurrente", tal y como se usa aquí, en relación a melanoma uveal, se refiere a que la patología está presente en un sujeto después de haber sido tratado y/o tras un periodo de tiempo en el que no se pudo detectar. El cáncer recurrente puede reaparecer en el mismo lugar en el que empezó por primera vez, o puede volver a aparecer en otra

10

parte del cuerpo.

En una realización preferida, el melanoma uveal es un melanoma uveal primario que se desarrolla en iris, coroides y/o cuerpo ciliar.

15

El término "primario", tal y como se usa aquí, se refiere a que el cáncer comenzó en el ojo en lugar de propagarse allí desde otro lugar. Por otro lado, el melanoma uveal primario puede estratificarse en cuatro subtipos moleculares distintos, clínicamente relevantes, con una diferencia significativa en la tasa de metástasis y pronóstico. Los tumores 1A y 1B conservan un fenotipo de melanocitos diferenciados, con una disomía del cromosoma 3. Además, se distinguen por las alteraciones en EIF1AX (factor de iniciación de la traducción eucariota 1A, cromosómico X) o SF3B1 (subunidad 1 del factor de empalme 3b), respectivamente, teniendo el 1A una tasa de metástasis más baja en comparación con el 1B. El melanoma uveal de clase 2 se asocia a un alto riesgo metastásico y se caracteriza por una monosomía del cromosoma 3, seguida de

20

25

30

aberraciones en la expresión de BAP1 (proteína 1 asociada a BRCA1) y la metilación global del ADN. Se puede hacer otra subdivisión en clase 2A y 2B basada en las alteraciones del número de copias del cromosoma 8q, la expresión del ARN y los perfiles de actividad de las vías celulares, teniendo la clase 2B una mayor tasa de metástasis en comparación con la clase 2A.

Como ya se ha mencionado, los inventores han demostrado que la combinación de PF-271 y bevacizumab reduce el crecimiento tumoral en un modelo animal de xenoinjerto de melanoma uveal humano metastásico. Así, en otra realización más preferida, el melanoma uveal es metastásico.

35

El término “metastásico”, tal y como se usa en la presente invención, se refiere a que se ha producido metástasis, es decir, se ha producido la migración o dispersión de células tumorales a otras partes del organismo distintas de donde se originó el cáncer, por ejemplo, sin limitar a, hígado, pulmón y huesos, así como metástasis subcutáneas.

5

Por otro lado, el melanoma uveal de un sujeto puede clasificarse según el tamaño del tumor. En una realización preferida, el melanoma uveal comprende al menos un tumor, en donde el tumor comprende una altura mayor a 10 mm. En otra realización preferida, el melanoma uveal comprende al menos un tumor en donde el tumor comprende una altura de 2,5 a 10 mm. En otra realización preferida, el melanoma uveal comprende al menos un tumor, en donde el tumor comprende una altura menor a 2,5 mm.

10

Además, un mecanismo conocido que puede darse en melanoma uveal, y que de hecho puede contribuir a la progresión de esta tipología de cáncer en un sujeto, es el mimetismo vasculogénico. Los inventores han demostrado que la combinación de PF-271 y bevacizumab, produce una reducción de regiones PAS+/CD31- tumorales, que son identificadoras de la formación de mimetismo vasculogénico.

15

Así en una realización preferida, el melanoma uveal además comprende mimetismo vasculogénico.

20

El término “mimetismo vasculogénico”, tal y como se usa en la presente invención, se refiere a un tipo de suministro o abastecimiento sanguíneo de células cancerosas. Más concretamente, el mimetismo vasculogénico se refiere a la capacidad de las células cancerosas de organizarse en estructuras similares a las vasculares para la obtención de nutrientes y oxígeno independientemente de los vasos sanguíneos normales o angiogénesis. De hecho, el mimetismo vasculogénico puede estar relacionado con una baja supervivencia en sujetos que padecen cáncer.

25

En otra realización preferida, el melanoma uveal además comprende angiogénesis. Más preferiblemente, el melanoma uveal comprende mimetismo vasculogénico y angiogénesis.

30

El término “angiogénesis”, tal y como se usa aquí, se refiere al proceso mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. En la presente

35

invención, se refiere a la angiogénesis tumoral, que es la proliferación de vasos sanguíneos que permite el suministro de nutrientes y oxígeno a las células cancerosas, siendo un proceso clave en el crecimiento tumoral y metástasis.

- 5 Como ya se ha mencionado, en la presente invención, PF-271 y bevacizumab son los agentes o principios activos de la composición farmacéutica de la invención.

Se entiende por "composición farmacéutica" a toda preparación o forma farmacéutica, cuya fórmula de composición expresada en unidades del sistema internacional, está
10 constituida por una sustancia o mezcla de sustancias, con peso, volumen y porcentajes constantes, que puede estar elaborada en laboratorios farmacéuticos legalmente establecidos, envasada o etiquetada para ser distribuida y comercializada como eficaz para diagnóstico, tratamiento, mitigación y profilaxis de una enfermedad, anomalía física o síntoma, o el restablecimiento, corrección o modificación del equilibrio de las funciones
15 orgánicas de los seres humanos y de los animales. La elaboración de la composición farmacéutica puede llevarse a cabo por cualquiera de los métodos descritos en el estado de la técnica.

En una realización preferida, la composición farmacéutica de la invención comprende
20 PF-271 y bevacizumab en una cantidad terapéuticamente efectiva.

Tal y como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de los compuestos PF-271 y bevacizumab, o de la composición farmacéutica de la invención que producen el efecto deseado, que puede
25 venir dada por la naturaleza de los compuestos comprendidos en la composición, así como por el efecto terapéutico a conseguir. La dosificación para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como por ejemplo, la edad, peso, sexo o tolerancia, del mamífero al que le va a ser administrada.

30 Adicionalmente, la composición farmacéutica de la invención puede comprender un adyuvante. Por "adyuvante" se entiende cualquier sustancia que intensifica la efectividad de la composición farmacéutica de la invención. Los ejemplos de adyuvantes incluyen, sin limitar a, adyuvantes formados por sales de aluminio (alum), tales como hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio o sulfato de aluminio, formulaciones de
35 emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite como el Adyuvante Completo de

- Freund (ACF) así como el Adyuvante Incompleto de Freund (AIF), geles minerales; copolímeros en bloque, Avridine™, SEAM62, adyuvantes formados por componentes de la pared celular de bacterias como adyuvantes que incluyan liposacaridos (P.ej. lípido A o Lípido A monofosforil (MLA), trealosa dimicolato (TDM), y componentes del esqueleto de la pared celular (CWS), proteínas *heat shock* o sus derivados, adyuvantes derivados de toxinas bacterianas ADPribosilatinadas, que incluyen toxina de difteria (DT), toxina pertusis (PT), toxina del cólera (CT), las toxinas de *E.coli* lábiles al calor (LT1 y LT2), Endotoxina A y exotoxina de *Pseudomonas*, exoenzima B de *B.cereus*, toxina de *B. sphaerius*, toxinas C2 y C3 de *C. botulinum*, exoenzima de *C. limosum* así como las toxinas de *C. perfringens*, *C. spiriforma* and *C. diffieile*, *S. aureus*, EDIM y mutantes de toxina mutantes como la CRM-197, toxina mutante no toxica de la difteria; saponinas como las ISCOMs (complejos inmunoestimuladores), kemocinas quimioquinas y citoquinas como las interleuquinas (IL-1 IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL- 12, etc), interferones (como el interferon gama) factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), Factor de necrosis tumoral (TNF), defensinas 102, RANTES, MIPI -alfa,y MEP-2, péptidos muramil como los N- acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil normuramil-L-alanil-D-isoglutamina (nor-MDP), N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutaminil- L-alanina-2-(1'-2'-dipalmitoil-s- n-glicero-3 hidroxifosforiloxi)etilamina (MTP-PE) etc; adyuvantes derivados de la familia de moléculas CpG, CpG dinucleótidos y oligonucleótidos sintéticos que comprendan motivos CpG, lisosum exoenzima de *C. Limosum* y adyuvantes sintéticos como PCPP, la toxina del cólera, toxina de Salmonella, alumbre y similares, hidróxido de aluminio, N-acetil-muramil-L-treonil- D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-nor-muramil-L-alanil-D-isoglutamina, MTP-PE y RIBI, que contiene tres componentes extraídos de bacterias, monofosforil lípido A, dimicolato de trehalosa y esqueleto de la pared celular (MPL+TDM+CWS) en una emulsión de escualeno a12%/Tween 80. Otros ejemplos de adyuvantes incluyen DDA (bromuro de dimetildioctadecilamonio), adyuvantes completo e incompleto de Freund, QuilA, microvesículas y exosomas.
- En una realización preferida, la composición farmacéutica de la invención, además comprende un vehículo, preferiblemente un vehículo farmacéuticamente aceptable, y/o un agente quimioterapéutico.

El término "vehículo" se refiere a un diluyente o excipiente con el que se administran los principios activos. Tales vehículos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y

- aceites, incluyendo aquellos de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Se emplean preferiblemente como vehículos agua o disoluciones acuosas de solución salina y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para las
- 5 disoluciones inyectables. Preferiblemente, en el caso de los vehículos farmacéuticos, éstos están aprobados por la agencia reguladora de un gobierno de estado o el federal o están enumerados en la Farmacopea Estadounidense u otra farmacopea reconocida en general para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos. Los vehículos y las sustancias auxiliares necesarios para fabricar la forma farmacéutica
- 10 deseada de administración de la composición farmacéutica de la invención dependerán, entre otros factores, de la forma farmacéutica de administración elegida. Dichas formas farmacéuticas de administración de la composición farmacéutica se fabricarán según métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica.
- 15 El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que el vehículo o el excipiente debe permitir la actividad de los compuestos o agentes de la composición farmacéutica, es decir, que sea compatible con dichos componentes, de modo que no cause daño a los organismos a los que se administra.
- 20 Por "agente quimioterapéutico", se entiende cualquier sustancia que es capaz de reducir la progresión tumoral, por ejemplo, mediante la inhibición de la proliferación celular sin matar a la célula necesariamente, o que es capaz de inducir la muerte celular. Los agentes capaces de inhibir la proliferación celular sin provocar muerte celular se denominan de forma genérica, agentes citostáticos, mientras que aquellos que son
- 25 capaces de inducir la muerte celular normalmente mediante la activación de la apoptosis se denominan de forma genérica agentes citotóxicos. Ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos adecuados para su uso en las composiciones de la invención incluyen (i) agentes estabilizantes de microtúbulos tales como taxanos, paclitaxel, docetaxel, epothilonas y laulimalides, (ii) inhibidores de quinasas tales como Iressa(R),
- 30 Gleevec, Tarceva™, (Erlotinib HCl), BAY-43-9006, (iii) anticuerpos específicos para receptores con actividad quinasa incluyendo, sin limitación, Trastuzumab (Herceptin(R)), Erlotinib, Gefitinib, Cetuximab (Erbix(R)), Rituximab (ritusan(R)), Pertuzumab (Omnitarg™); (iv) inhibidores de la ruta mTOR, tales como rapamicina y CCI-778; (v) Apo2L1Trail, (vi) agentes anti-angiogenicos tales como endostatina,
- 35 combrestatina, angiostatina, trombospondina y el inhibidor del crecimiento endotelial

vascular (VEGI); (vii) vacunas antineoplásicas incluyendo células T activadas, agentes inmunopotenciadores inespecíficos (por ejemplo interferones, interleuquinas) u otros tipos de inmunoterapia; (viii) agentes citotóxicos antibióticos tales como doxorubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, epirubicina, mitomicina y mitozantrona; (ix) agentes alquilantes tales como Melphalan, Carmustina, Lomustina, ciclofosfamida, ifosfamida, Clorambucilo, Fotemustine, Busulfano, Temozolomida y thiotepa; (x) agentes hormonales antineoplásticos tales como Nilutamida, acetato de ciproterona, anastrozol, Exemestano, Tamoxifeno, Raloxifeno, Bicalutamida, Aminoglutetimida, acetato de leuprorelina, citrato de Toremifeno, Letrozol, Flutamida, acetato de Megestrol y acetato de goserelina; (xi) hormonas gonadales tales como acetato de ciproterona y acetato de medoxiprogesterone; (xii) antimetabolitos tales como Citarabina, Fluorouracilo, Gemcitabina, Topotecano, Hidroxyurea, Tioguanina, Metotrexato, Colaspasa, Raltitrexedo y capicitabina; (xiii) agentes anabólicos tales como nandrolone; (xiv) hormonas adrenales esteroideas tales como acetato de metilprednisolona, dexametasona, hidrocortisona, prednisolona y prednisona; (xv) agentes antineoplásicos tales como Temozolamida, Carboplatino, Cisplatino, Oxaliplatino, Etoposido and Dacarbazina e (xvi) inhibidores de topoisomerasa tales como topotecana e irinotecano.

La composición farmacéutica de la invención, y/o sus formulaciones, pueden administrarse a un animal, incluyendo un mamífero y, por tanto, un ser humano, en una variedad de formas, incluyendo, pero sin limitarse a, intraperitoneal, intravenoso, intramuscular, subcutáneo, intratecal, intraventricular, intraarticular, intratumoral, oral, enteral, parenteral, intranasal, ocular o tópica. Vías de administración preferidas de la composición farmacéutica de la invención para el tratamiento de melanoma uveal son la vía intratumoral, intraperitoneal, intraocular u oral. En una realización preferida, la composición de la invención está formulada para su administración oral, intraperitoneal, intraocular, o intratumoral.

El término “administración”, tal y como se usa aquí, se refiere a la introducción de los agentes terapéuticos o principios activos, en la presente invención comprendidos en una composición farmacéutica, en un sujeto.

Las formas de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención para su uso en el tratamiento de melanoma uveal no están limitadas específicamente, y los ejemplos incluyen, sin limitar a, formas de dosificación líquidas, como un

medicamento líquido para inyección, un medicamento líquido para gotas oculares, un medicamento líquido para spray nasal, una loción, cremas, un parche, un comprimido sublingual. Estas formas de dosificación pueden fabricarse y administrarse por métodos bien conocidos por un experto en la materia.

5

Además, como entiende un experto en la materia, un profesional sanitario puede ajustar la concentración de los principios activos de la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de melanoma uveal según, por ejemplo, sin limitar a, criterios terapéuticos y de toxicidad.

10

Así, en una realización preferida, la concentración de PF-271 en la composición farmacéutica de la invención es de 20 a 60 mg/Kg (incluyendo los extremos) y la concentración de bevacizumab en la composición farmacéutica de la invención es de 3,5 a 15 mg/Kg (incluyendo los extremos).

15

En una realización más preferida, la concentración de PF-271 en la composición farmacéutica de la invención es de 25 mg/Kg a 50 mg/Kg (incluyendo los extremos) y la concentración de bevacizumab en la composición farmacéutica de la invención es de 5 a 10 mg/Kg (incluyendo los extremos). Más preferiblemente, la concentración de PF-271 en la composición farmacéutica de la invención es de 25, 30, 35, 40, 45, o 50 mg/Kg, y la concentración de bevacizumab en la composición farmacéutica de la invención es de 5, 6, 7, 8, 9, 10 mg/Kg.

20

25

Aún más preferiblemente, la concentración de PF-271 en la composición farmacéutica de la invención es de 30 mg/Kg y la concentración de bevacizumab en la composición farmacéutica de la invención es de 5 mg/Kg.

30

Se entiende por mg/Kg a la concentración de los agentes comprendidos en la composición farmacéutica de la invención, PF-271 y bevacizumab, dada en mg de agente por Kg del sujeto.

35

En una realización preferida, la composición farmacéutica que comprende bevacizumab y PF-271 es una preparación combinada para su uso simultáneo o secuencial en el tratamiento de melanoma uveal.

En la presente invención, se entiende por “preparación combinada” a que los componentes de la misma, PF-271 y bevacizumab, no necesitan encontrarse como unión para poder encontrarse disponibles para su aplicación secuencial (separada). De esta manera, implica que no resulta necesariamente una combinación verdadera, a la vista de la separación física de los componentes.

En una realización preferida de la preparación combinada, PF-271 y bevacizumab se administran de forma secuencial. Preferiblemente, PF-271 se administra por vía oral y bevacizumab se administra por vía intraperitoneal.

En otra realización más preferida, cuando PF-271 y bevacizumab se administran de forma secuencial, PF-271 se administra cada dos días a una concentración de 30 mg/Kg y bevacizumab se administra dos días por semana de tratamiento a una concentración de 5 a 7,5 mg/Kg (incluyendo los extremos).

En otra realización más preferida, cuando PF-271 y bevacizumab se administran de forma secuencial, PF-271 se administra cada dos días a una concentración de 30 mg/Kg y bevacizumab se administra un día por semana de tratamiento a una concentración de 5 a 7,5 mg/Kg (incluyendo los extremos).

En otra realización más preferida, cuando PF-271 y bevacizumab se administran de forma secuencial, PF-271 se administra cada dos días a una concentración de 30 mg/Kg y bevacizumab se administra un día cada 3 semanas de tratamiento a una concentración de 10 mg/Kg.

En otra realización más preferida, cuando PF-271 y bevacizumab se administran de forma secuencial, PF-271 se administra cada tres días a una concentración de 50 mg/Kg y bevacizumab se administra dos días por semana de tratamiento a una concentración de 5 a 7,5 mg/Kg (incluyendo los extremos).

En otra realización más preferida, cuando PF-271 y bevacizumab se administran de forma secuencial, PF-271 se administra cada tres días a una concentración de 50 mg/Kg y bevacizumab se administra un día por semana de tratamiento a una concentración de 5 a 7,5 mg/Kg (incluyendo los extremos).

En otra realización más preferida, cuando PF-271 y bevacizumab se administran de forma secuencial, PF-271 se administra cada tres días a una concentración de 50 mg/Kg y bevacizumab se administra un día cada 3 semanas de tratamiento a una concentración de 10 mg/Kg.

5

Aún más preferiblemente, se administra PF-271 cada dos días a una concentración de 30 mg/Kg y bevacizumab dos días por semana de tratamiento a una concentración de 5 mg/Kg.

10 Uso de la composición farmacéutica de la invención en la fabricación de un medicamento

Los inventores han demostrado que la combinación de PF-271 y bevacizumab, reduce la progresión y crecimiento tumoral en melanoma uveal. Esto permite el empleo de la
15 composición farmacéutica de la invención, incluyendo la preparación combinada, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de melanoma uveal.

Así, en otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de la composición farmacéutica de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de melanoma
20 uveal. Técnicas y procedimientos para elaborar medicamentos son ampliamente conocidos en la materia.

Los términos “composición farmacéutica”, “tratamiento” y “melanoma uveal”, ya han sido definidos o explicados previamente, y tanto ellos como sus realizaciones preferidas, son
25 aplicables al presente aspecto de la invención.

Así, en una realización preferida, el melanoma uveal es un melanoma uveal primario que se desarrolla en iris, coroides y/o cuerpo ciliar.

30 En otra realización preferida, el melanoma uveal es metastásico.

En otra realización preferida, el melanoma uveal además comprende mimetismo vasculogénico.

35 Los términos empleados para definir el presente aspecto de la invención ya han sido

previamente explicados, y tanto ellos como sus realizaciones preferidas son aplicables al presente aspecto de la invención.

Usos *in vitro* de la invención

5

Además de las aplicaciones terapéuticas mencionadas más arriba, también es posible la aplicación de la composición farmacéutica de la invención en ensayos *in vitro*, de aquí en adelante, los “usos *in vitro* de la invención”.

10 La combinación de PF-271 y bevacizumab mostró la capacidad de reducir el tamaño tumoral en melanoma uveal de forma mejorada respecto a la administración individual de los mismos.

Así, otro aspecto de la invención se refiere al uso de la composición farmacéutica de la
15 invención, para inhibir *in vitro* el crecimiento de células tumorales de melanoma uveal.

Los términos “composición farmacéutica” y “melanoma uveal”, ya han sido explicados, y tanto ellos como sus realizaciones preferidas son aplicables a los usos *in vitro* de la
20 invención.

20

La expresión “inhibir”, referida a “el crecimiento de células tumores”, se refiere a detener, bloquear, reducir, disminuir o atenuar la proliferación de células tumorales, y por tanto, detener e incluso reducir el volumen del tumor del que forman parte, en la presente invención, de melanoma uveal.

25

Preferiblemente, las células tumorales de melanoma uveal son metastásicas. Más preferiblemente, las células tumorales de melanoma uveal metastásicas son células MUM2B.

30 Además, la combinación de PF-271 y bevacizumab reduce regiones PAS+/CD31- tumorales. Así, otro aspecto de la presente invención se relaciona con el uso de la composición farmacéutica de la invención para reducir *in vitro* regiones PAS+/CD31- de un tumor.

35 Como ya se ha explicado previamente, las regiones PAS+/CD31- de un tumor son

identificadoras de mimetismo vasculogénico. Así, otro aspecto de la invención se relaciona con uso de la composición farmacéutica de la invención para inhibir *in vitro* el mimetismo vasculogénico de un tumor, preferiblemente en donde el tumor es melanoma uveal.

5

El término “mimetismo vasculogénico”, ya ha sido explicado previamente en el presente documento, y tanto él como realizaciones preferidas de las mismas son aplicables al presente aspecto de la invención.

- 10 En una realización preferida de los “usos *in vitro* de la invención”, la composición farmacéutica comprende un vehículo y/o un agente quimioterapéutico.

En otra realización preferida de los “usos *in vitro* de la invención”, la concentración de PF-271 en la composición farmacéutica es de 0,50 mg/mL a 2,54 mg/mL (incluyendo los
15 extremos) y la concentración de bevacizumab en la composición farmacéutica es de 0,25 mg/mL a 1 mg/mL (incluyendo los extremos).

Más preferiblemente, la concentración de PF-271 en la composición farmacéutica es de 0,50 mg/mL, 0, 55 mg/mL, 0,60 mg/mL, 0,65 mg/mL, 0,70 mg/mL, 0,75 mg/mL, 0,80
20 mg/mL, 0,85 mg/mL, 0,90 mg/mL, 0,95 mg/mL, 1,00 mg/mL, 1,05 mg/mL, 1,10 mg/mL, 1,15 mg/mL, 1,20 mg/mL, 1,25 mg/mL, 1,30 mg/mL, 1,35 mg/mL, 1,40 mg/mL, 1,45 mg/mL, 1,50 mg/mL, 1,55 mg/mL, 1,60 mg/mL, 1,65 mg/mL, 1,70 mg/mL, 1,75 mg/mL, 1,80 mg/mL, 1,85 mg/mL, 1,90 mg/mL, 2,00 mg/mL, 2,05 mg/mL, 2,10 mg/mL, 2,15 mg/mL, 2,20 mg/mL, 2,25 mg/mL, 2,30 mg/mL, 2,35 mg/mL, 2, 40 mg/mL, 2,45 mg/mL,
25 2,50 mg/mL, o 2,54 mg/mL, y la concentración de bevacizumab es de 0,25 mg/mL, 0,30 mg/mL, 0,35 mg/mL, 0,40 mg/mL, 0,45 mg/mL, 0,50 mg/mL, 0,55 mg/mL, 0,60 mg/mL, 0,65 mg/mL, 0,70 mg/mL, 0,75 mg/mL, 0,80 mg/mL, 0,85 mg/mL, 0,90 mg/mL, 0,95 mg/mL o 1 mg/mL.

30 Método de tratamiento de la invención

En otro aspecto, la invención se relaciona con un método para el tratamiento de melanoma uveal en un sujeto, que comprende la administración de PF-271 y bevacizumab. Preferiblemente, el melanoma uveal es metastásico.

35

En una realización preferida, PF-271 y bevacizumab se administran de forma simultánea o secuencial. Preferiblemente, PF-271 se administra por vía oral y bevacizumab se administra por vía intraperitoneal.

- 5 En otra realización más preferida, cuando PF-271 y bevacizumab se administran de forma secuencial, PF-271 se administra cada dos días a una concentración de 30 mg/Kg y bevacizumab se administra dos días por semana de tratamiento a una concentración de 5 a 7,5 mg/Kg (incluyendo los extremos).
- 10 En otra realización más preferida, cuando PF-271 y bevacizumab se administran de forma secuencial, PF-271 se administra cada dos días a una concentración de 30 mg/Kg y bevacizumab se administra un día por semana de tratamiento a una concentración de 5 a 7,5 mg/Kg (incluyendo los extremos).
- 15 En otra realización más preferida, cuando PF-271 y bevacizumab se administran de forma secuencial, PF-271 se administra cada dos días a una concentración de 30 mg/Kg y bevacizumab se administra un día cada 3 semanas de tratamiento a una concentración de 10 mg/Kg.
- 20 En otra realización más preferida, cuando PF-271 y bevacizumab se administran de forma secuencial, PF-271 se administra cada tres días a una concentración de 50 mg/Kg y bevacizumab se administra dos días por semana de tratamiento a una concentración de 5 a 7,5 mg/Kg (incluyendo los extremos).
- 25 En otra realización más preferida, cuando PF-271 y bevacizumab se administran de forma secuencial, PF-271 se administra cada tres días a una concentración de 50 mg/Kg y bevacizumab se administra un día por semana de tratamiento a una concentración de 5 a 7,5 mg/Kg (incluyendo los extremos).
- 30 En otra realización más preferida, cuando PF-271 y bevacizumab se administran de forma secuencial, PF-271 se administra cada tres días a una concentración de 50 mg/Kg y bevacizumab se administra un día cada 3 semanas de tratamiento a una concentración de 10 mg/Kg.
- 35 Aún más preferiblemente, se administra PF-271 cada dos días a una concentración de

30 mg/Kg y bevacizumab dos días por semana de tratamiento a una concentración de 5 mg/Kg.

5 Las referencias a los métodos de tratamiento *in vivo* mediante terapia de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en dichos métodos.

10 Los términos definidos y explicados para el resto de aspectos de la invención, así como las realizaciones preferidas de los mismos también son aplicables al método de tratamiento de la invención.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

15 **Fig. 1.** Representación de mimetismo vasculogénico (VM) en Matrigel tras el tratamiento de 1 μ M durante 24 h de PF-271 en las células MUM2B. Escala: 50 μ m.

20 **Fig. 2. A:** Representación de la progresión del crecimiento tumoral en diferentes días. Las anotaciones relativas al volumen del tumor fueron cada dos días, siendo el día 12 post-inyección de células MUM2B el inicio de los diferentes tratamientos. **B:** Gráfico que representa el crecimiento tumoral final con los grupos de tratamiento (N=6). **C:** Imágenes representativas y grafico estadístico de regiones PAS+/CD31- de grupo control vs Bevacizumab+PF-271. Los asteriscos indican significancia estadística en una prueba t Students ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$), y las barras de error indican la desviación estándar.

25 **Fig. 3.** Imágenes representativas de diferentes tumores de los grupos de tratamiento.

Fig. 4. Representación tumoral global de los diferentes tumores de los grupos de tratamiento post-fijación. Escala: 1mm.

30 EJEMPLOS

A continuación, se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la efectividad de la invención.

1. Materiales y métodos

Línea celular

5 Células de melanoma uveal metastásico MUM 2B, fueron mantenidas con medio RPMI (por sus siglas en inglés, *Roswell Park Memorial Institute*) suplementado con 10% suero fetal bovino, 2 mM de L-glutamina, y 1% penicilina/estreptomicina (PAA laboratories). Las células se mantuvieron a 37°C y 5% CO₂ en una incubadora de células.

10 Reactivos

Se utilizaron los siguientes reactivos: Avastin/Bevacizumab (Roche) 5mg/Kg intraperitoneal dos días a la semana, PF-271 1 µM durante 24 h en ensayos *in vitro* y 30mg/Kg por sonda oral cada dos días en ensayo de xenoinjerto tumoral.

15

Ensayo de mimetismo vasculogénico *in vitro*

El efecto de PF-271 después de 24 horas en la formación de estructuras similares a tubos en Matrigel (BD Biosciences) se determinó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, las placas de 96 pocillos se recubrieron con 50 µL de BD Matrigel™ Basement Membrane Matrix y se dejaron solidificar a 37 °C en CO₂ al 5 % durante 30 min. Después de 24h de incubación, las imágenes se adquirieron usando un microscopio Olympus CKX41 (lentes 4X y 10X). Las imágenes de formación de estructuras tubulares fueron procesadas por el programa Wimasis.

25

Ensayo de xenoinjerto tumoral

Se adquirieron ratones macho *Swiss Nude* (SwN) de Charles River Laboratories y se mantuvieron en las instalaciones para animales del IPBLN-CSIC de acuerdo con las pautas institucionales (Comité Ético Aprobado). Para la generación de xenoinjertos, se inyectaron por vía subcutánea 2×10^6 células MUM 2B en 100 µL de PBS en el flanco de ratones de 7 semanas de edad. Los animales (n=6 por grupo) se controlaron cada dos días después de la inyección de células hasta el momento final, cuando se sacrificaron y se diseccionaron los tumores para análisis adicionales. El volumen tumoral se calculó como: volumen tumoral en curso = $(\pi \times \text{largo} \times \text{ancho}^2) / 6$ y volumen tumoral

35

final = $(\pi \times \text{largo} \times \text{ancho} \times \text{alto}) / 6$).

2. Resultados

5 Ensayo de mimetismo vasculogénico *in vitro*

El inhibidor PF-271 demostró una reducción de estructuras similares a tubos en Matrigel respecto al control (medio RPMI + suero fetal bovino 10%+ 2 mM de L-glutamina, y 1% penicilina/estreptomicina, sin ningún tratamiento) (Fig. 1).

10

Ensayo de xenoinjerto tumoral

15

El crecimiento tumoral se evaluó durante 26 días después de la inoculación de MUM 2B en modelos de xenoinjerto (N=6 por grupo). La combinación de Bevacizumab más PF-271 redujo globalmente la progresión tumoral, así como el crecimiento tumoral final (Fig. 2A, 2B, 3 y 4). La reducción de las regiones PAS+/CD31- de los tumores, identificadoras de mimetismo vasculogénico, tras el tratamiento con la combinación de bevacizumab más PF-271 se representa en la Fig 2C.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende PF-271 y bevacizumab, para su uso en el tratamiento de melanoma uveal.
- 5 2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en donde el melanoma uveal es un melanoma uveal primario que se desarrolla en iris, coroides y/o cuerpo ciliar.
- 10 3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en donde el melanoma uveal es metastásico.
4. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el melanoma uveal además comprende mimetismo vasculogénico.
- 15 5. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que además comprende un vehículo y/o un agente quimioterapéutico.
6. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición farmacéutica está formulada para su administración oral, intraperitoneal, intraocular, o intratumoral.
- 20 7. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la concentración de PF-271 es de 20 a 60 mg/Kg y la concentración de bevacizumab es de 3,5 a 15 mg/Kg.
- 25 8. Uso de una composición farmacéutica que comprende PF-271 y bevacizumab, para inhibir *in vitro* el crecimiento de células tumorales de melanoma uveal.
- 30 9. Uso según la reivindicación 8, en donde las células tumorales de melanoma uveal son metastásicas.
10. Uso de una composición farmacéutica que comprende PF-271 y bevacizumab, para reducir *in vitro* regiones PAS+/CD31- de un tumor.

35

11. Uso de una composición farmacéutica que comprende PF-271 y bevacizumab, para inhibir *in vitro* el mimetismo vasculogénico de un tumor.

12. Uso según la reivindicación 10 u 11, en donde el tumor es melanoma uveal.

5

13. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde la composición farmacéutica además comprende un vehículo y/o un agente quimioterapéutico.

10 14. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en donde la concentración de PF-271 en la composición farmacéutica es de 0,50 mg/mL a 2,54 mg/mL y en donde la concentración de bevacizumab en la composición farmacéutica es de 0,25 mg/mL a 1 mg/mL.

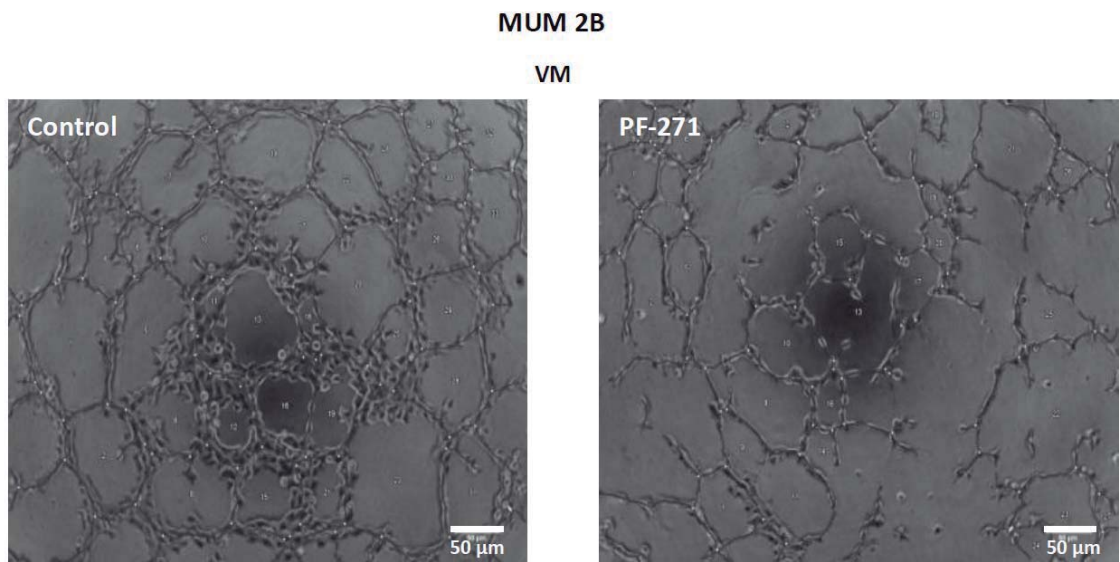


Fig. 1

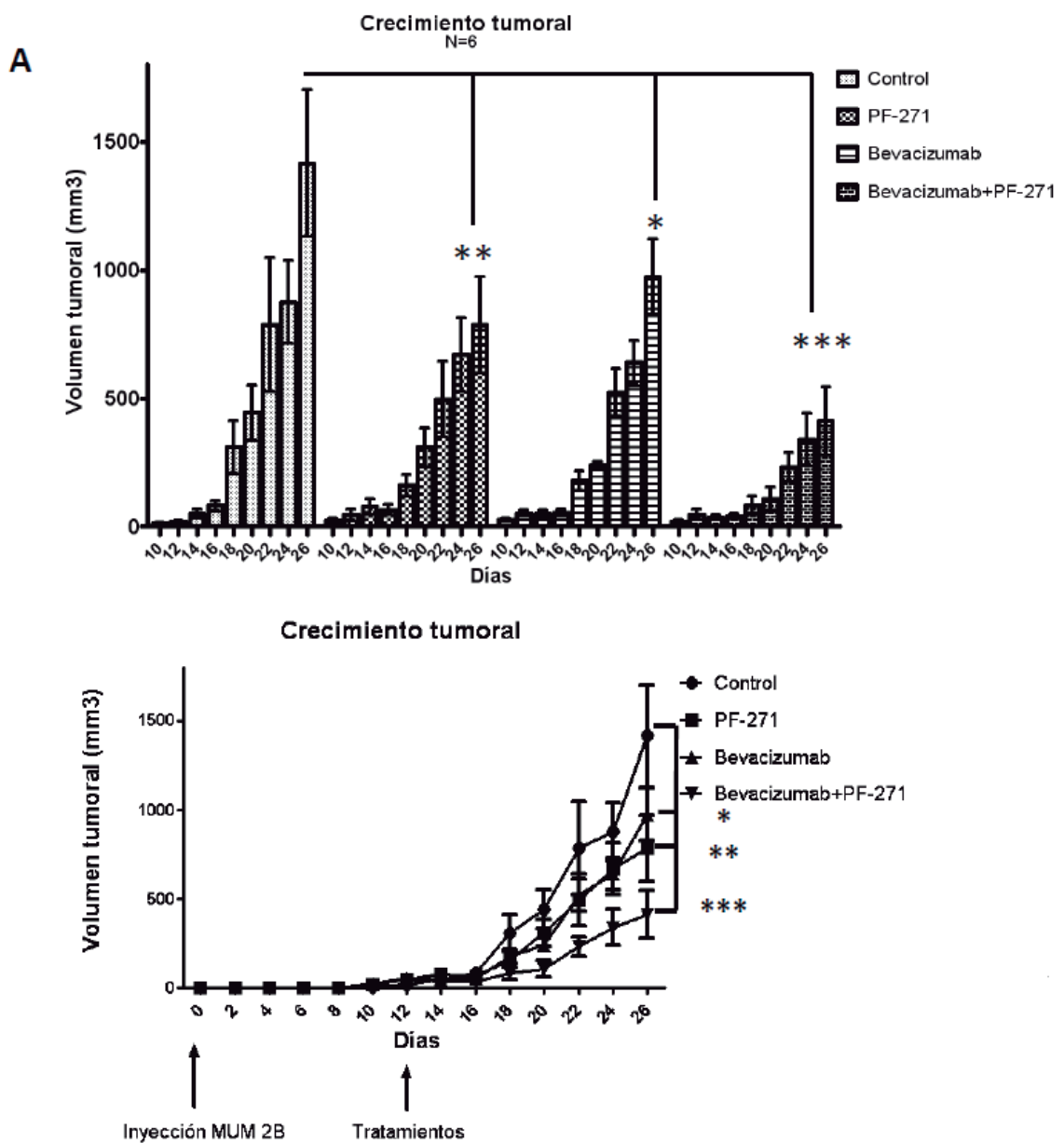


Fig. 2

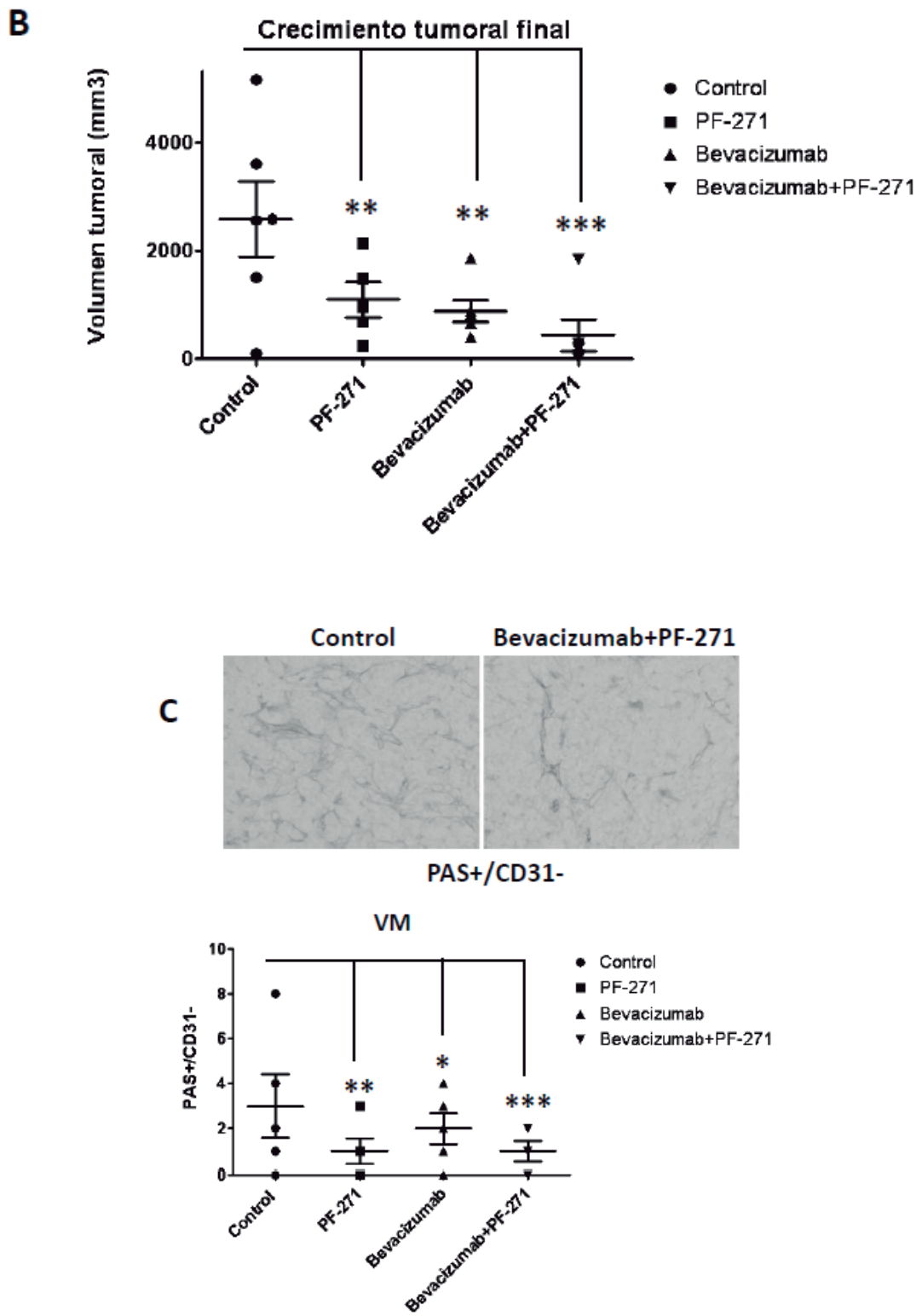


Fig. 2 (cont.)

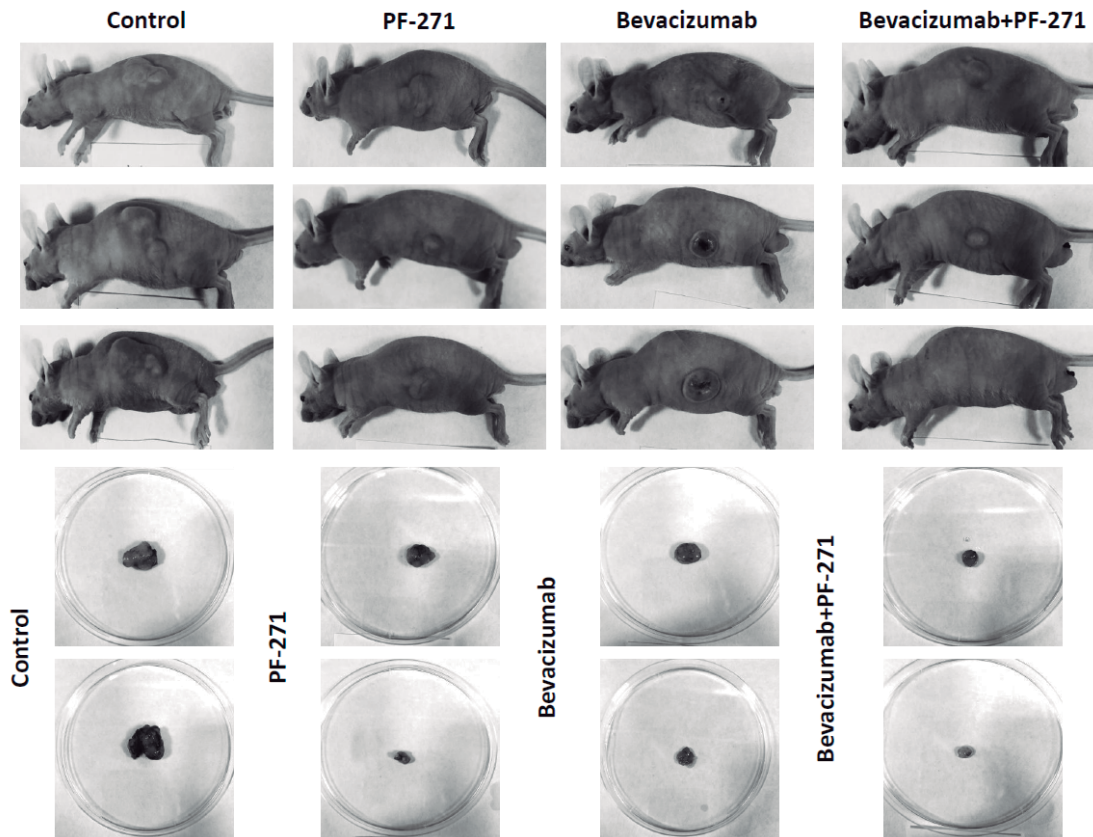


Fig. 3

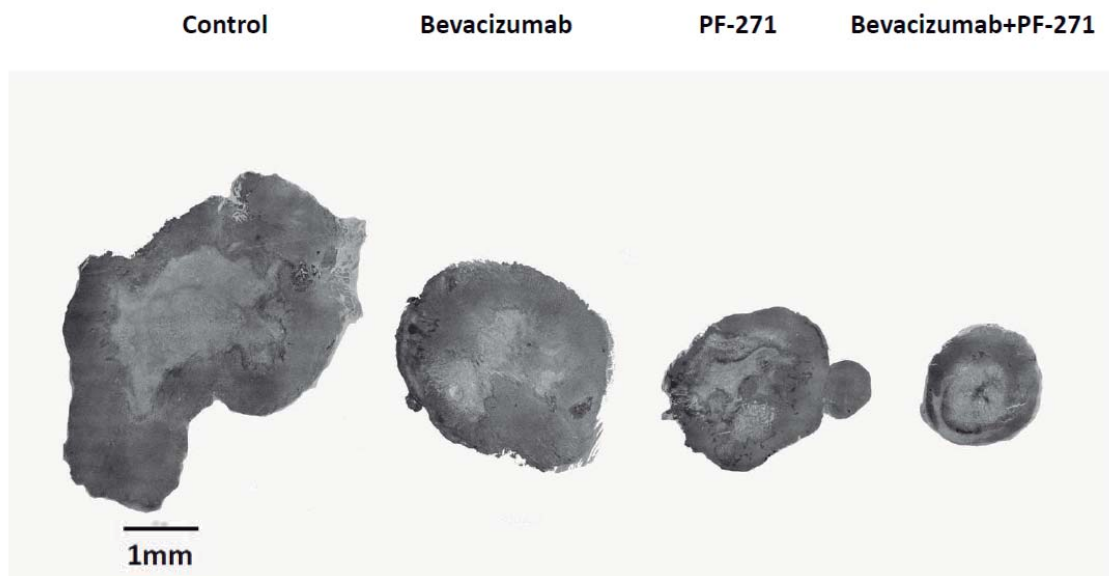


Fig. 4



- ②① N.º solicitud: 202230198
②② Fecha de presentación de la solicitud: 10.03.2022
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	US 2020323863 A1 (GUTKIND JORGE et al.) 15/10/2020, todo el documento.	1-14
Y	TRAINI SARA et al. "Inhibition of tumor growth and angiogenesis by SP-2, an anti-lectin, galactoside-binding soluble 3 binding protein (LGALS3BP) antibody.", Molecular cancer therapeutics (2014), Vol. 13, Nº 4, Páginas 916 - 925, ISSN 1538-8514 (Electronic), <DOI: doi:10.1158/1535-7163.MCT-12-1117 pubmed:24552775>. todo el documento; en particular Figs. 5 y 6	1-14
A	HAEMMERLE MONIKA et al "FAK regulates platelet extravasation and tumor growth after antiangiogenic therapy withdrawal". The Journal of clinical investigation (2016), Vol. 126, Nº 5, Páginas 1885 - 1896, ISSN 1558-8238 (Electronic), <DOI: doi:10.1172/JCI85086 pubmed:27064283>. todo el documento.	1-14
A	ZHANG LEI et al. "Inhibition of integrin beta-1 decreases the malignancy of ovarian cancer cells and potentiates anticancer therapy via the FAK/STAT1 signaling pathway." Molecular medicine reports (2015), Vol. 12, Nº 6, Páginas 7869 - 7876, ISSN 1791-3004 (Electronic), <DOI: doi:10.3892/mmr.2015.4443 pubmed:26497667>. todo el documento.	1-14
A	WO 2011133521 A2 (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP et al.) 27/10/2011, todo el documento.	1-14

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
24.01.2023

Examinador
M. Hernández Cuéllar

Página
1/3



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 202230198

22 Fecha de presentación de la solicitud: 10.03.2022

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	GONG FU-LIAN et al. "DHPAC, a novel microtubule depolymerizing agent, suppresses angiogenesis and vasculogenic mimicry formation of human non-small cell lung cancer", Journal of cellular biochemistry, (2020), Vol. 121, nº 12, páginas 4756-4772 todo el documento.	1-14
A	ZANG MINGDE et al. "CEACAM6 promotes tumor angiogenesis and vasculogenic mimicry in gastric cancer via FAK signaling." Biochimica et biophysica acta (2015), Vol. 1852, Nº 5, Páginas 1020 - 1028, ISSN 0006-3002 (Print), <DOI: doi: 10.1016/j.bbadis.2015.02.005 pubmed:25703140>. todo el documento.	1-14
A	DELGADO-BELLIDO DANIEL et al., "VE-cadherin promotes vasculogenic mimicry by modulating kaiso-dependent gene expression.", Cell death and differentiation (2018), Vol. 26, Nº 2, Páginas 348 - 361, ISSN 1476-5403 (Electronic), <DOI: doi:10.1038/s41418-018-0125-4 pubmed:29786069>. todo el documento.	1-14
A	WANG HAO-FAN et al., "Hypoxia promotes vasculogenic mimicry formation by vascular endothelial growth factor A mediating epithelial-mesenchymal transition in salivary adenoid cystic carcinoma.", Cell proliferation (2019), Vol. 52, Nº 3, Páginas e12600, ISSN 1365-2184 (Electronic), <DOI: doi:10.1111/cpr.12600 pubmed:30945361>. todo el documento.	1-14
A	LIANG ZHENXING et al. "Cyr61 from adipose-derived stem cells promotes colorectal cancer metastasis and vasculogenic mimicry formation via integrin α 5 β 1". Molecular oncology, (2021), Vol. 15, Nº 12, Páginas 3447 - 3467, ISSN 1878-0261 (Electronic), <DOI: doi:10.1002/1878-0261.12998 pubmed:33999512>. todo el documento.	1-14

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
24.01.2023

Examinador
M. Hernández Cuéllar

Página
2/3

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/5025 (2006.01)

A61K31/5355 (2006.01)

A61P35/04 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, WPI, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE.