

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 018 476**

51 Int. Cl.:

A61K 31/553 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2020 PCT/IB2020/054854**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2020 WO20234830**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2020 E 20730737 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2025 EP 3972609**

54 Título: **Dióxido de oxatiazina para el tratamiento, prevención, inhibición o reducción de la liberación de citoquinas.**

30 Prioridad:

22.05.2019 US 201962851409 P

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

16.05.2025

73 Titular/es:

**GEISTLICH PHARMA AG (100.00%)
Bahnhofstrasse 40
6110 Wolhusen, CH**

72 Inventor/es:

**COSTIN, JAMES C.;
MOEHLER, HANNS y
MUELLER, THOMAS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 3 018 476 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

Dióxido de oxatiazina para el tratamiento, prevención, inhibición o reducción de la liberación de citoquinas

5 Campo de la exposición

La presente exposición se refiere a composiciones para la utilización en métodos para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) o una tormenta de citoquinas en un sujeto.

10 Antecedentes

Las citoquinas son pequeñas proteínas secretadas que son necesarias para la señalización de las células inmunitarias, y la activación y reclutamiento de otras células inflamatorias. Las citoquinas pueden ser secretadas por diversos tipos de células en respuesta a diversas afecciones, enfermedades, trastornos, tratamientos y agentes. Las citoquinas son pequeñas proteínas secretadas que son liberadas por las células y presentan un efecto específico sobre las interacciones y comunicaciones entre las células. El término "citoquina" es un nombre general; entre otros nombres se incluyen "infoquina" (citoquinas producidas por linfocitos), "monoquina" (citoquinas producidas por monocitos), "quimioquina" (citoquinas con actividades quimiotácticas) e "interleuquina" (citoquinas producidas por un leucocito y que actúan sobre otros leucocitos). Las citoquinas pueden actuar sobre las células que las secretan (acción autocrina), sobre células cercanas (acción paracrina) o, en algunos casos, sobre células distantes (acción endocrina). Existen tanto citoquinas proinflamatorias como citoquinas antiinflamatorias. Determinadas citoquinas/quimioquinas participan en diversas enfermedades, trastornos y afecciones.

El síndrome de liberación de citoquinas (SLC) es una respuesta inflamatoria sistémica que puede ser inducida por una variedad de factores, tales como infecciones y determinados fármacos. La inmunoterapia del cáncer puede incluir la transferencia adoptiva de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés) con diana en células de cáncer (p. ej., células B con antígeno CD19 en la leucemia de células B), anticuerpos biespecíficos con diana en células de cáncer (p. ej., BlinCyto que une CD3 de células T con CD19 de células B para el tratamiento de la leucemia de células B) o dosis alta de IL2 (p. ej., para el tratamiento del melanoma). Estas inmunoterapias con frecuencia están acompañadas por toxicidad a corto plazo o potencialmente un SLC, así como neurotoxicidad. El SLC resulta de la activación de las células mieloides por células T activadas. Se ha observado SLC al introducir el anticuerpo anticélulas T muromonab-CD3 (OKT3) en la clínica como tratamiento inmunosupresor para el trasplante de órgano sólido. Posteriormente, se ha descrito SLC tras la infusión de varias terapias basadas en anticuerpos, tales como globulina antitimocito (GAT), el superagonista de CD28 TGN1412, rituximab, obinutuzumab, alemtuzumab, brentuximab, dacetuxumab y nivolumab. También se ha observado SLC tras la administración de fármacos para el cáncer no basados en proteínas, tales como oxaliplatino y lenalidomida. Además, se ha informado de SLC en el contexto del trasplante de células madre donantes haploidénticas y en la enfermedad del injerto contra el huésped.

Aunque los tratamientos de referencia para el cáncer son la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, actualmente se están desarrollando y probando terapias inmunitarias dirigidas. Una técnica prometedora utiliza la transferencia adoptiva de células (TAC), en la que se modifican células inmunitarias para que reconozcan y ataquen los tumores. En un ejemplo de TAC las propias células T del paciente, o las de un donante, se modifican genéticamente para que expresen un receptor de antígeno quimérico (p. ej., células T CAR) con diana en un antígeno específico tumoral que se expresa sobre la superficie de las células tumorales. Con el éxito de los más recientes agentes inmunoterapéuticos de activación de células T, ha crecido el interés en la SLC, ya que representa uno de los efectos adversos graves más frecuentes de estas terapias. Entre las terapias de activación de células T se incluyen los constructos de anticuerpos biespecíficos y las terapias de células T de receptores de antígenos quiméricos (CAR). Estas dos estrategias inmunoterapéuticas han pasado recientemente a la aplicación clínica y han mostrado una impresionante actividad terapéutica en varias neoplasias malignas hemáticas, tales como la leucemia de células B linfoblástica aguda (LLA-B), la leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG).

Recientemente, las primeras dos terapias celulares CAR-T tisagenlecleucel y axicabtagene citoleucel han recibido la autorización de la FDA para la LLA-B en recaída o refractario. Actualmente se encuentran en desarrollo clínico otros múltiples constructos de anticuerpo biespecífico y células T CAR con diana en una variedad de antígenos. Además, hay varios enfoques inmunoterapéuticos relacionados de activación de células T y otras células inmunitarias en fases más tempranas de desarrollo clínico. Entre ellas se incluyen los anticuerpos de redirección de doble afinidad (DART, por sus siglas en inglés), receptores de células T (RCT) monoclonales inmunomovilizadores contra el cáncer (ImmTAC) y otras estrategias basadas en RCT.

Los estudios de las primeras terapias de activación de células T, es decir, el blinatumomab y las células T CAR con diana en CD19, revelaron que la SLC es un acontecimiento adverso grave de estas terapias. De esta manera, la mayoría de los datos de SLC actuales se derivan de estudios de células T CAR y del blinatumomab en neoplasias malignas hemáticas en las que se ha informado de SLC en hasta el 100 % de las pruebas con células T CAR con diana en CD19, en ocasiones con desenlace fatal. En el SLC, las células T activadas que se han infundido producen una respuesta inflamatoria sistémica en la que se produce una liberación rápida y masiva de citoquinas al torrente sanguíneo, que conduce a una presión sanguínea peligrosamente baja, fiebre alta y temblores.

En casos graves de SLC, los pacientes experimentan una “tormenta de citoquinas” (también conocida como “cascada de citoquinas” o “hipercitoquinemia”), en la que se produce un bucle de retroalimentación positiva entre las citoquinas y los glóbulos blancos con niveles muy elevados de citoquinas. Ello puede llevar a complicaciones potencialmente mortales, incluyendo disfunción cardíaca, síndrome del distrés respiratorio adulto, toxicidad neuronal, fallo renal y/o hepático, edema pulmonar y coagulación intravascular diseminada.

Las tormentas de citoquinas también son un problema después de otros estímulos infecciosos o no infecciosos.

En el SLC o en una tormenta de citoquinas, se liberan numerosas citoquinas proinflamatorias, tales como interleuquina-1 (IL-1), IL-6, interferón gamma (g-IFN, IFN-g o IFN-γ) y factor α de necrosis tumoral (TNF-α, por sus siglas en inglés), resultando en hipotensión, hemorragia y, en última instancia, fallo multiorgánico. Los síntomas causados por las tormentas de citoquinas van desde una erupción o fiebre a neurotoxicidad. También es conocido que este síndrome ocurra en casos avanzados o terminales de síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), linfocitosis hemofagocítica asociada a virus de Epstein-Barr, sepsis gram-negativa, gripe, paludismo y otras numerosas enfermedades infecciosas, incluyendo la infección del ébola. La liberación de citoquinas, las tormentas de citoquinas o SLC también pueden aparecer por causas no infecciosas, tales como una pancreatitis aguda, quemaduras o traumatismos graves, o síndrome de distrés respiratorio agudo.

Actualmente se están evaluando terapias biológicas, tales como las terapias anti-IL6 y fármacos antiinflamatorios para controlar el síndrome de liberación de citoquinas y la tormenta de citoquinas en pacientes en los que se administra inmunoterapia, tal como la terapia de células T CAR. Sin embargo, normalmente se ha encontrado que dichos agentes afectan negativamente a las tasas de respuesta a las terapias de activación de células T y eventualmente llevan a recaída. Los esteroides pueden afectar a la actividad y/o proliferación de las células T CAR y suponer un riesgo para los pacientes de sepsis e infecciones oportunistas. Los fármacos antiinflamatorios podrían no resultar eficaces en el control de los síndromes de liberación de citoquinas o las tormentas de citoquinas, debido a que la tormenta de citoquinas incluye un número muy elevado de citoquinas, mientras que la capacidad de infundir al paciente con fármacos antiinflamatorios es limitada.

La FDA ha expandido las indicaciones del tocilizumab (ACTEMRA®) de su designación original de tratamiento de la artritis reumatoide (AR) para incluir el tratamiento del SLC en pacientes sometidos a tratamiento de linfocitos T CAR. El tocilizumab funciona mediante el bloqueo del receptor de interleuquina-6 (IL-6), una citoquina inflamatoria, pero no inhibe la liberación de las citoquinas. De esta manera, el tocilizumab proporciona alivio de algunos síntomas en algunos sujetos, aunque hay mucho espacio de mejora. La aprobación de tocilizumab para el tratamiento del SLC grave o potencialmente letal inducido por células T CAR en adultos y en pacientes pediátricos de dos años de edad y mayores en un análisis de datos retrospectivos de dos cohortes, mostrando tasas de respuesta de entre 53 % y 69 %. La aprobación de la FDA para el tocilizumab se apoyó únicamente en una revisión de la literatura. Además, el tocilizumab es un anticuerpo monoclonal contra un solo receptor de citoquina: IL-6, aunque el SLC y las tormentas de citoquinas implican múltiples citoquinas, incluyendo, aunque sin limitación, p. ej., TNF-α, interferón gamma, interleuquinas, p. ej., IL-1β, IL-2, IL-8 e IL-10 además de IL-6.

De esta manera, hay una necesidad antigua y todavía no satisfecha de nuevas composiciones y métodos para tratar, inhibir, controlar, reducir y prevenir la liberación de citoquinas, incluyendo en afecciones tales como el síndrome de liberación de citoquinas y las tormentas de citoquinas. Existe una necesidad antigua y no satisfecha de un inhibidor de amplio espectro de la liberación de citoquinas, y particularmente de un inhibidor de liberación de citoquinas que no reduzca la citotoxicidad de células tumorales diana de las terapias anticáncer.

El documento n.º WO 2017/158570 da a conocer un método de tratamiento de un paciente que sufre de cáncer de mama triple negativo, que comprende el tratamiento del paciente con taurolidina, taurultam o uno o más compuestos de tipo oxatiazina, o el tratamiento del paciente con una pluralidad de los tratamientos siguientes: i) uno o más inhibidores de punto de control, ii) tratamiento de hipertermia, iii) quimioterapia de dosis baja, iv) coterapia de IL-2 con taurolidina, taurultam o uno o más compuestos de tipo oxatiazina. El documento n.º WO 2016/098054 da a conocer compuestos similares a oxatiazina, procedimientos para prepararlos y procedimientos de tratamiento de pacientes mediante la administración de compuestos similares a oxatiazina. Buchholz et al. (BMC Cancer, 2017, 17(216), 1-13) dan a conocer un derivado de taurultam como agente antineoplásico altamente prometedor en el carcinoma pancreático maligno. Kichkoet et al. (Pharmac. Res. Pers., 2016, 4, e204) dan a conocer que la taurolidina y afines activan los canales hTRPA1 pero no los canales hTRPV1 y estimulan la liberación de CGRP de nervios sensoriales traqueales de ratón.

Descripción resumida de la invención

La presente exposición proporciona el compuesto 2250, tal como se define en la reivindicación 1, o una sal, hidrato, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en un método de tratamiento de un síndrome de liberación de citoquinas (SLC) o una tormenta de citoquinas en un sujeto.

El método puede reducir la neurotoxicidad de una terapia de células T CAR, terapia de anticuerpos o una terapia de anticuerpo biespecífico en el sujeto.

En algunos aspectos, la causa del síndrome de liberación de citoquinas o tormenta de citoquinas puede incluir un estímulo, afección o síndrome infeccioso. En algunos aspectos, la causa del síndrome de liberación de citoquinas o tormenta de citoquinas puede incluir un estímulo, afección o síndrome no infeccioso. En algunos aspectos, la causa del síndrome de liberación de citoquinas o tormenta de citoquinas puede incluir una combinación de un estímulo, afección o síndrome infeccioso y un estímulo, afección o síndrome no infeccioso.

En algunos aspectos, la causa del síndrome de liberación de citoquinas o tormenta de citoquinas puede incluir por lo menos un agente vírico, bacteriano, fúngico, helmíntico, protozooario o infeccioso.

Puede reducirse por lo menos uno de IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IP-10, IFN- α , IFN- γ , G-CSF y TNF- α en el sujeto. Otros elementos y características de la materia objeto de la presente exposición, así como los métodos de funcionamiento, las funciones de elementos relacionados de la estructura y la combinación de partes, y economía de la fabricación, resultarán más evidentes a partir de la consideración de la descripción siguiente y las reivindicaciones adjuntas en referencia a los dibujos adjuntos, la totalidad de los cuales forma una parte de la presente especificación, en donde números iguales designan partes correspondientes en las diversas figuras.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos, que se incorporan en la presente memoria y forman parte de la especificación, ilustran diversos aspectos de ejemplo y no limitativos de la materia objeto de la presente exposición.

La FIG. 1A muestra PBMC humanas estimuladas con LPS a las 48 horas, IL-1 β . La FIG. 1B muestra PBMC humanas estimuladas con LPS a las 48 horas, IL-6. La FIG. 1C muestra PBMC humanas estimuladas con LPS a las 48 horas, TNF- α .

Las FIGS. 2A-2C muestran los resultados del ensayo de cocultivo de CAR CD19 con células tumorales CD19 (Raji) a las 6 horas; se muestran células tumorales diana mediadas por CAR-T en la presencia de concentraciones crecientes de C-2250 (proporciones E:D de 5:1, 10:1 y 20:1 en las FIGS. 2A, 2B y 2C, respectivamente).

Las FIGS. 3A-3C muestran los resultados del ensayo de cocultivo de CAR-T C19 con células tumorales CD19 (Raji) a las 24 hora; se muestran células tumorales diana mediadas por CAR-T en la presencia de concentraciones crecientes de C-2250 (proporciones E:D de 5:1, 10:1 y 20:1 en las FIGS. 3A, 3B y 3C, respectivamente).

La FIG. 4 muestra el efecto de C-2250 sobre la liberación de citoquinas IL-2 mediada por células CAR-T CD19 bajo diferentes proporciones de células efectoras a diana.

La FIG. 5 muestra el efecto de C-2250 sobre la liberación de citoquinas TNF- α mediadas por células CAR-T CD19 bajo diferentes proporciones de células efectoras a diana.

La FIG. 6 muestra el efecto de C-2250 sobre la liberación de citoquinas IFN- γ mediada por células CAR-T CD19 bajo diferentes proporciones de células efectoras a diana.

La FIG. 7 muestra la citotoxicidad sobre las células diana de BLINCYTO[®] en células Ramos de donantes sometidos a ensayo.

La FIG. 8 muestra el efecto de C-2250 sobre la citotoxicidad para las células tumorales diana CD19⁺ mediada por BLINCYTO[®].

La FIG. 9A muestra el efecto de BLINCYTO[®] sobre la liberación de citoquinas IL-1 β en los donantes sometidos a ensayo. La FIG. 10B muestra el efecto de C-2250 sobre la liberación de citoquinas IL-1 β mediada por células T BLINCYTO[®] en los donantes sometidos a ensayo.

La FIG. 10A muestra el efecto de BLINCYTO[®] sobre la liberación de citoquinas IL-2 en los donantes sometidos a ensayo. La FIG. 10B muestra el efecto de C-2250 sobre la liberación de citoquinas IL-2 mediada por células T BLINCYTO[®] en los donantes sometidos a ensayo.

La FIG. 11A muestra el efecto de BLINCYTO[®] sobre la liberación de citoquinas IL-6 en los donantes sometidos a ensayo. La FIG. 11B muestra el efecto de C-2250 sobre la liberación de citoquinas IL-6 mediada por células T BLINCYTO[®] en los donantes sometidos a ensayo.

La FIG. 12A muestra el efecto de BLINCYTO[®] sobre la liberación de citoquinas TNF- α en los donantes sometidos a ensayo. La FIG. 12B muestra el efecto de C-2250 sobre la liberación de citoquinas TNF- α mediada por células T BLINCYTO[®] en los donantes sometidos a ensayo.

La FIG. 13A muestra el efecto de BLINCYTO® sobre la liberación de citoquinas IFN- γ en los donantes sometidos a ensayo. La FIG. 13B muestra el efecto de C-2250 sobre la liberación de citoquinas IFN- γ mediada por células T BLINCYTO® en los donantes sometidos a ensayo.

La FIG. 14 muestra el efecto de C-2250 sobre la citotoxicidad para células tumorales en la ausencia de BLINCYTO®.

Descripción detallada

Aunque algunos aspectos de la materia objeto de la presente exposición pueden realizarse en una variedad de formas, la descripción siguiente y dibujos adjuntos meramente pretende dar a conocer algunas de dichas formas a modo de ejemplos específicos de la materia comprendida en la presente exposición. De acuerdo con lo anterior, la materia objeto de la presente exposición no pretende estar limitada a las formas o aspectos descritos e ilustrados de esta manera.

Con el fin de facilitar la comprensión de la presente invención, se definen varios términos posteriormente. Los términos definidos en la presente memoria presentan los significados entendidos habitualmente por el experto habitual en la materia en las áreas relevantes a la presente invención. Términos tales como "un" o "una" y "el" o "la" no pretenden referirse a únicamente una entidad singular, sino que incluyen la clase general de la que puede utilizarse un ejemplo específico a modo de ilustración. La terminología en la presente memoria se utiliza para describir aspectos específicos de la invención, aunque su uso no delimita la invención, excepto tal como se describe en las reivindicaciones.

Las citoquinas son pequeñas proteínas secretadas que resultan necesarias para la señalización de células inmunitarias, y la activación y reclutamiento de otras células inflamatorias. Entre algunos ejemplos de citoquinas se incluyen IL-1 β , IL-1RA, IL-2R α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, IP-10, IFN- α , IFN- γ , MCP-3, MCP-1, M-CSF, G-CSF, MIP-1a y TNF- α . Entre algunos ejemplos de quimioquinas se incluyen CCL5, CXCL8, CXCL1, CXCL2, CXCL10, CCL2, CCL7, CXCL6, CXCL11, CCL2, CCL3, CCL4, CCL7, CCL8 y CCL20. Determinadas citoquinas/quimioquinas participan en diversas enfermedades, trastornos y afecciones.

El síndrome de liberación de citoquinas es una forma de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que aparece como una complicación de algunas enfermedades o infecciones, y también es un efecto adverso de algunos fármacos, así como inmunoterapia, de anticuerpos monoclonales, tales como las terapias de células T adoptivas. El síndrome de liberación de citoquinas es una afección que puede ocurrir después del tratamiento con algunos tipos de inmunoterapia, tal como los anticuerpos monoclonales y las células CAR-T. El síndrome de liberación de citoquinas está causado por una gran liberación rápida de citoquinas en la sangre desde células inmunitarias afectadas por la inmunoterapia. Las citoquinas son sustancias inmunitarias que presentan muchas acciones diferentes en el cuerpo. Entre los signos y síntomas del síndrome de liberación de citoquinas se incluyen fiebre, náusea, cefalea, erupciones, taquicardia, hipotensión y dificultad respiratoria. La mayoría de pacientes presentan una reacción leve, pero en ocasiones, la reacción puede ser grave o potencialmente mortal.

Los criterios comunes de terminología para las clasificaciones de acontecimientos adversos para el SLC son los siguientes: grado 1: reacción leve, no está indicada la interrupción de la infusión; no está indicada la intervención; grado 2: está indicada la interrupción del tratamiento o infusión, aunque responde rápidamente al tratamiento sintomático (p. ej., antihistamínicos, AINE, opioides y líquidos i.v.); medicamentos profilácticos indicados durante ≤ 24 horas; grado 3: prolongada (p. ej., no responde con rapidez a la medicación sintomática y/o a una breve interrupción de la infusión); recurrencia de síntomas tras una mejora inicial; hospitalización indicada por secuelas clínicas (p. ej., deterioro renal e infiltrados pulmonares); grado 4: consecuencias potencialmente mortales; está indicado el soporte presor o ventilatorio; grado 5: muerte.

El National Cancer Institute ha desarrollado un esquema de clasificación de la gravedad del SLC: el grado 1 incluye fiebre y síntomas constitucionales; el grado 2 incluye hipotensión que responde a líquidos/vasopresores a dosis baja y toxicidades orgánicas de grado 2; el grado 3 incluye choque que requiere dosis altas/múltiples vasopresores, hipoxia ≥ 40 % de fracción de oxígeno inspirado (FI O_2) y toxicidades orgánicas de grado 3, y el grado 4 incluye la necesidad de ventilación mecánica y toxicidades orgánicas de grado 4.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "tormenta de citoquinas" se refiere a la desregulación de las citoquinas proinflamatorias que conduce a acontecimientos adversos, toxicidad y enfermedad, y se ha denominado "tormenta de citoquinas", "síndrome de liberación de citoquinas" o "cascada inflamatoria". Con frecuencia, se hace referencia a una tormenta o cascada de citoquinas como parte de una secuencia, ya que una citoquina normalmente conduce a la producción de otras múltiples citoquinas que pueden reforzar y amplificar la respuesta inmunitaria. Generalmente, estos mediadores proinflamatorios han sido divididos en dos subgrupos: mediadores tempranos y mediadores tardíos. Los mediadores tempranos, tales como, p. ej., el factor de necrosis tumoral, la interleuquina-1 y la interleuquina-6, no son dianas terapéuticas suficientes para reestablecer el equilibrio homeostático debido a que se resuelven dentro del marco temporal del desplazamiento del paciente a una clínica para recibir atención médica. En

contraste, los denominados “mediadores tardíos” se han convertido en dianas porque es durante esta tardía “cascada inflamatoria” cuando el paciente advierte que ha caído enfermo.

Entre las enfermedades infecciosas asociadas habitualmente a una “tormenta de citoquinas” se incluyen, aunque sin limitación, paludismo, gripe aviar, viruela, gripe pandémica, síndrome del distrés respiratorio en el adulto (SDRA), y el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG). Entre determinados agentes infecciosos específicos se incluyen, aunque sin limitación, se seleccionan enfermedades infecciosas de por lo menos uno de ébola, virus Marburg, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC), fiebre hemorrágica sudamericana, dengue, fiebre amarilla, fiebre del valle del Rift, virus de fiebre hemorrágica de Omsk, fiebre de la selva de Kyasanur, virus Junín, virus Machupo, Sabiá, Guaranito, Garissa, Ilesha o virus de la fiebre de Lassa.

Entre las afecciones patológicas asociadas habitualmente a una “tormenta de citoquinas” se incluyen, aunque sin limitación, sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), caquexia, síndrome de choque séptico, lesión cerebral traumática (p. ej., tormenta de citoquinas cerebrales), enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), o el resultado del tratamiento mediante terapia inmunitaria, p. ej., células inmunitarias activadas, células T activadas por IL-2, células T activadas con células T portadoras de receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19.

Generalmente, una tormenta de citoquinas es una expresión sistémica saludable de un sistema inmunitario vigoroso. La presente invención puede utilizarse, entre otras cosas, para tratar, prevenir, inhibir, reducir o eliminar algunos o la mayor parte de una respuesta inmunitaria exagerada causada por, p. ej., células T o células asesinas naturales (NK) en rápida proliferación y altamente activadas que resulta en la liberación de la “tormenta de citoquinas”, que puede incluir más de 150 mediadores inflamatorios (citoquinas, radicales libres de oxígeno y factores de coagulación). Ambas citoquinas proinflamatorias (tales como el factor α de necrosis tumoral, y las interleuquina 1 y 6) y las citoquinas antiinflamatorias (tal como interleuquina-10 y antagonista de receptor de interleuquina-1 (IL-1RA)) se incrementaron a niveles muy elevados en, p. ej., el suero, antes o durante una tormenta de citoquinas. Es esta liberación excesiva de mediadores inflamatorios que inducen la “tormenta de citoquinas”.

En ausencia de una rápida intervención, tal como la proporcionada por la presente invención, una tormenta de citoquinas puede resultar en un daño pulmonar permanente y, en muchos casos, la muerte. Entre los síntomas de estadio terminal de la tormenta de citoquinas se incluyen, aunque sin limitación: hipotensión, taquicardia, disnea, fiebre, isquemia o perfusión insuficiente de los tejidos, hemorragia incontrolable, desregulación grave del metabolismo y fallo multiorgánico.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “vulnerable a la liberación no deseada de citoquinas, síndrome de liberación de citoquinas o tormenta de citoquinas” se refiere a un sujeto que ha entrado en contacto, está entrando en contacto o entrará en contacto con uno o más agentes ambientales, contaminantes, compuestos químicos, fármacos, alimentos, enfermedades, regímenes de tratamiento, trastornos y afecciones que inducen una liberación no deseada de citoquinas, síndrome de liberación de citoquinas o tormenta de citoquinas en el sujeto.

Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos “sustancialmente” y “sustancial” se refiere a un grado o medida considerable. Al utilizarlos junto con, por ejemplo, un acontecimiento, circunstancia, característica o propiedad, los términos pueden referirse a casos en los que el acontecimiento, la circunstancia, característica o propiedad ocurre exactamente, así como a casos en los que el acontecimiento, circunstancia, característica o propiedad ocurre en estrecha aproximación, tal como considerar los niveles de tolerancia o variabilidad típicos de los ejemplos descritos en la presente memoria.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “aproximadamente” se utiliza para proporcionar flexibilidad a un extremo de un intervalo numérico al permitir que un valor dado pueda estar “un poco por encima” o “un poco por debajo” del extremo. El grado de flexibilidad de este término puede estar dictado por la variable particular y podría estar comprendido en los conocimientos del experto en la materia su determinación, basándose en la experiencia y la descripción asociada en la presente memoria. Por ejemplo, en un aspecto, el grado de flexibilidad puede estar dentro de aproximadamente ± 10 % del valor numérico. En otro aspecto, el grado de flexibilidad puede estar dentro de aproximadamente ± 5 % del valor numérico. En un aspecto adicional, el grado de flexibilidad puede estar dentro de aproximadamente ± 2 %, ± 1 % o $\pm 0,05$ % del valor numérico.

Generalmente, en la presente memoria el término “o” incluye “y” e “y/o”.

Tal como se utiliza en la presente memoria, puede presentarse una pluralidad de compuestos o etapas en una lista común por conveniencia. Sin embargo, dichas listas pueden interpretarse como que cada elemento de la lista se identifica individualmente como un elemento separado y único. De esta manera, ningún elemento individual de dicha lista debe interpretarse como un equivalente de hecho de cualquier otro miembro de la misma lista exclusivamente basándose en su presentación en un grupo común sin indicaciones de lo contrario.

En algunos aspectos, el compuesto de la invención puede resultar útil en una forma ácida libre, una forma de base libre, en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, hidratos farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables. Estas formas se encuentran todas

comprendidas dentro del alcance de la invención. En la práctica, la utilización de dichas formas equivalente a la utilización del compuesto neutro.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", "hidrato", "éster" o "solvato" se refiere a una sal, hidrato, éster o solvato de los compuestos inventivos que posee la actividad farmacológica deseada y que no resulta ni biológicamente ni de otro modo indeseable. Pueden utilizarse ácidos orgánicos para producir sales, hidratos, ésteres o solvatos, tales como acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, bisulfato, sulfamato, sulfato, naftilato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato de hemisulfato, hexanoato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, tosilato y undecanoato. Pueden utilizarse ácidos inorgánicos para producir sales, hidratos, ésteres o solvatos, tales como hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro y tiocianato. Entre otras sales farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato, fosfato, tartrato, fumarato, maleato, oxalato, acetato, propionato, succinato, mandelato, mesilato, besilato y tosilato.

También pueden formarse sales, hidratos, ésteres o solvatos con bases orgánicas. Pueden formarse sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de compuestos ácidos, con bases orgánicas e inorgánicas mediante métodos convencionales. Por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, carbonatos y bicarbonatos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato de magnesio y similares, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y similares. Además, pueden obtenerse sales de aluminio de los compuestos de la invención mediante tratamiento de la sal sódica correspondiente con un complejo de aluminio apropiado, tal como, por ejemplo, hexahidrato de cloruro de aluminio, y similares. Entre las bases orgánicas no tóxicas se incluyen, aunque sin limitación, trietilamina, butilamina, piperazina y tri(hidroximetil)-metilamina. Entre los ejemplos de sales, hidratos, ésteres o solvatos de bases adecuados, incluyendo hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de amoníaco, sales de metal alcalino, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metal alcalino-térreo, tales como sales de calcio y magnesio, sales de aluminio, y sales de zinc. Entre las bases orgánicas adecuadas para la formación de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables, hidratos, ésteres o solvatos de los compuestos de la presente invención se incluyen aquellas que son no tóxicas y suficientemente fuertes para formar dichas sales, hidratos, ésteres o solvatos. Para los fines de la ilustración, la clase de dichas bases orgánicas puede incluir mono-, di- y trialquilaminas, tales como metilamina, dimetilamina, trietilamina y dicitclohexilamina; mono-, di- o trihidroxialquilaminas, tales como mono-, di- y trietanolamina; aminoácidos, tales como arginina y lisina; guanidina; N-metil-glucosamina; N-metil-glucamina; L-glutamina; N-metil-piperazina; morfolina; etilendiamina; N-bencil-fenilamina; (trihidroximetil)aminometano, y similares. Ver, por ejemplo, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66:1, 1-19 (1977). De acuerdo con lo anterior, los grupos que contienen nitrógeno básicos pueden cuaternizarse con agentes, incluyendo: haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, y haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y feniletilo.

Las sales, hidratos, ésteres o solvatos de los compuestos básicos pueden prepararse mediante disolución de la base libre de un compuesto similar a oxatiazina en una solución acuosa o solución de alcohol acuosa u otro solvente adecuado que contenga el ácido o base apropiada, y aislamiento de la sal mediante evaporación de la solución. Alternativamente, la base libre del compuesto similar a la oxatiazina puede hacerse reaccionar con un ácido, así como hacerse reaccionar con una base el compuesto similar a oxatiazina que presenta un grupo ácido en el mismo, de manera que las reacciones se encuentren en un solvente orgánico, de manera que la sal se separa directamente o puede obtenerse mediante concentración de la solución.

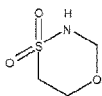
Además, determinadas composiciones, concentraciones, regímenes de administración, cantidades de dosis, síndromes o afecciones, etapas o similares pueden comentarse en el contexto de un aspecto específico. Se entiende que lo anterior es meramente por conveniencia, y dicha exposición es igualmente aplicable a otros aspectos proporcionados en la presente memoria. Por ejemplo, una lista de etapas de método, agentes activos, kits o composiciones enumerados con respecto a un método de tratamiento del SLC o tormenta de citoquinas encontraría un apoyo directo en aspectos relacionados con etapas de método, agentes activos, kits o composiciones de, p. ej., lo siguiente: inhibición o reducción de la neurotoxicidad, reducción o inhibición de la producción de citoquinas, tratamiento de uno o más síntomas o reacciones adversas inducidas por una enfermedad infecciosa o un estado patológico que induce una liberación generalizada de citoquinas; inhibir, prevenir o tratar la fuga vascular, la activación del complemento y cascada de coagulación inductora de coagulación intravascular diseminada (CID), cardiomiopatía y/o disfunción miocárdica en un sujeto en riesgo del mismo, y/o incrementar la dosis tolerable máxima de un fármaco inmunoterapéutico de activación de células T, aunque dichas etapas de método, agentes activos, kits o composiciones no se enumeran nuevamente en el contexto de ese aspecto en la especificación.

El término "tratar" o "tratamiento" tal como se utiliza en la presente memoria y es bien entendido en la técnica, se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Entre los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluirse, aunque sin limitarse a ellos, el alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones, la reducción del grado de enfermedad, la estabilización (es decir, el no empeoramiento) del estado patológico, el retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de

la enfermedad, la reducción de la reaparición de la enfermedad, y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. El término "tratar" y "tratamiento" también puede referirse a prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no recibe tratamiento. Además de resultar útil como métodos de tratamiento, en donde los métodos descritos en la presente memoria podrían resultar útiles para la prevención o la profilaxis de enfermedades. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "que trata" se refiere a cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye: (i) prevenir o inhibir la enfermedad en un mamífero, p. ej., un ser humano, que experimenta o muestra la patología o sintomatología del enfermo (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o (ii) aliviar la enfermedad en un mamífero, p. ej., un ser humano que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, revertir la patología y/o sintomatología). El término "controlar" incluye prevenir, tratar, erradicar, mejorar o de otro modo reducir la gravedad de la afección que se está controlando.

Las concentraciones, cantidades y otros datos numéricos pueden expresarse o presentarse en la presente memoria en un formato de intervalo. Debe entenderse que dicho formato de intervalo se utiliza meramente por conveniencia y brevedad y, de esta manera, debe interpretarse flexiblemente de modo que incluya no solo los valores numéricos explícitamente enumerados como los extremos del intervalo, sino también para incluir todos los valores numéricos individuales o subintervalos comprendidos dentro de ese intervalo, como si cada valor numérico y subintervalo hubiese sido explícitamente enumerado. A título ilustrativo, un intervalo numérico de "aproximadamente 0,01 a 2,0" debe interpretarse que incluye no solo los valores explícitamente enumerados de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0, sino que también incluye valores individuales y subintervalos dentro del intervalo indicado. De esta manera, incluido en dicho intervalo numérico se encuentran valores individuales tales como 0,5, 0,7 y 1,5, y subintervalos tales como 0,5 a 1,7, 0,7 a 1,5 y de 1,0 a 1,5, etc. Además, dicha interpretación debería aplicarse con independencia de la amplitud del intervalo o las características que se describen. Además, se señala que todos los porcentajes son en peso, a menos que se especifique otra cosa.

En el entendimiento del alcance de la presente exposición, las expresiones "que incluye" o "que comprende" y sus derivados, tal como se utilizan en la presente memoria, pretenden ser expresiones de sentido abierto que especifican la presencia de las características, elementos, componentes, grupos, números enteros y/o etapas indicados, pero que no excluyen la presencia de otras características, elementos, componentes, grupos, números enteros y/o etapas no indicados. Lo anterior también se aplica a términos y expresiones que presentan significados similares, tales como las expresiones "que incluye", "que presenta" y sus derivados. La expresión "que consiste" y sus derivados, tal como se utilizan en la presente memoria, pretenden ser expresiones cerradas que especifican la presencia de las características, elementos, componentes, grupos, números enteros y/o etapas indicados, pero que excluyen la presencia de otras características, elementos, componentes, grupos, números enteros y/o etapas no indicados. La expresión "que consiste esencialmente en", tal como se utiliza en la presente memoria, pretende especificar la presencia de las características, elementos, componentes, grupos, números enteros y/o etapas indicados, así como aquellos que no afectan materialmente a la característica o características básicas y nuevas de características, elementos, componentes, grupos, números enteros y/o etapas. Se entiende que la referencia a cualquiera de dichas expresiones de transición (es decir, "que comprende", "que consiste" o "que consiste esencialmente en") proporciona un apoyo directo a la sustitución de cualquiera de las demás expresiones de transición no utilizada específicamente. Por ejemplo, la modificación de una expresión de "que comprende" a "que consiste esencialmente en" encontraría un apoyo directo debido a esta definición.



Se da a conocer el compuesto 2250: C1CN(S(=O)(=O)OCC1 (tetrahidro-1,4,5-oxatiazín-4-dióxido o 1,4,5-oxatiazán-4-dióxido) para la utilización en el tratamiento del SLC o tormenta de citoquinas de acuerdo con la exposición en la presente memoria.

El compuesto 2250 puede utilizarse en composiciones, p. ej., composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto descrito en la presente memoria, incluyendo soluciones farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, así como composiciones administrables por vía oral, tales como cápsulas y tabletas que contienen dichas composiciones.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" indicadas en la presente memoria se refieren a la cantidad del compuesto de la invención que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca el investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico. En un ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz comprende entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 10.000 mg/kg, entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 5.000 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 1.000 mg/kg, entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 750 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 600 mg/kg, entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 500 mg/kg, entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 400 mg/kg, entre aproximadamente 20 mg/kg y aproximadamente 300 mg/kg, entre aproximadamente 200 mg/kg y aproximadamente 500 mg/kg, entre aproximadamente 300 mg/kg y aproximadamente 400 mg/kg, aproximadamente 250 mg/kg, 300 mg/kg, 400 mg/kg,

420 mg/kg, 450 mg/kg, aproximadamente 500 mg/kg, o una cantidad o intervalo de dosis comprendido dentro de cualquiera de los intervalos dados a conocer de peso corporal del sujeto.

Las expresiones “administración de” o “administrar un” compuesto tal como se utilizan en la presente memoria debe entenderse que se refieren a proporcionar un compuesto de la invención al individuo en necesidad de tratamiento en una forma que puede introducirse en el cuerpo de ese individuo, p. ej., por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, tópica, oral, intraperitoneal, intratecal, intranasal, intrapulmonar, transdérmica, intraocular, mediante inhalación, transtraqueal, intravítrea, o una combinación de las mismas. Puede administrarse un compuesto de la invención en una forma terapéuticamente útil y una cantidad terapéuticamente útil, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas: formas de dosis oral, tales como tabletas, cápsulas, jarabes, suspensiones y similares; formas de dosis inyectables, tales como intravenosa (i.v.), intramuscular (i.m.) o intraperitoneal (i.p.), intranasal, y similares; formas de dosis entérica o parenteral, o transdérmica, incluyendo cremas, gelatinas, polvos o parches; formas de dosis bucal; polvos para inhalación, sprays, suspensiones y similares, y supositorios rectales.

Dependiendo de la vía particular de administración deseada, puede utilizarse una variedad de portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos de la técnica. Entre ellos se incluyen rellenos sólidos o líquidos, diluyentes, hidrótrofos, agentes activos en superficie y sustancias de encapsulado. Pueden incluirse materiales farmacéuticamente activos opcionales, que no interfieren sustancialmente con la actividad del compuesto o compuestos similares a oxatiazina.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “administración intravenosa” incluye la inyección, infusión y otros modos de administración intravenosa.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” tal como se utiliza en la presente memoria para describir un portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no resultar perjudicial para el receptor de la misma.

En un aspecto, la presente exposición incluye el compuesto 2250 para la utilización en un método de prevención, inhibición o reducción de la incidencia del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) o una tormenta de citoquinas en un sujeto. El sujeto podría correr un riesgo de liberación de citoquinas no deseada. El sujeto podría necesitar el control o regulación negativa de la liberación de citoquinas. El sujeto podría haberse sometido, estar sometido o someterse a terapia con un agente o régimen que se espere resulte en una liberación de citoquinas que requiera de un control. El sujeto podría haberse sometido, estar sometido o someterse a inmunoterapia, terapias de activación de células T, terapia de células T expresantes de receptor de antígeno quimérico (células CAR-T) y/o una terapia de anticuerpo biespecífico.

Entre las afecciones mediadas por la liberación de citoquinas pueden incluirse adicionalmente, aunque sin limitación, afecciones seleccionadas del grupo que consiste en apendicitis, úlceras pépticas, gástricas y duodenales, peritonitis, pancreatitis, colitis ulcerativa, pseudomembranosa, aguda e isquémica, diverticulitis, epiglotitis, acalasia, colangitis, colecistitis, hepatitis, enfermedad de Crohn, enteritis, enfermedad de Whipple, asma, alergia, choque anafiláctico, enfermedad de complejo inmunitario, isquemia orgánica, daño por reperfusión, necrosis orgánica, fiebre del heno, sepsis, septicemia, choque endotóxico, caquexia, hiperpirexia, granuloma eosinofílico, granulomatosis, sarcoidosis, aborto séptico, epididimitis, vaginitis, prostatitis, uretritis, bronquitis, enfisema, rinitis, fibrosis quística, neumonitis, alveolitis, bronquiolitis, faringitis, pleuresía, sinusitis, una infección parasitaria, una infección bacteriana, una infección vírica, una enfermedad autoinmune, gripe, infección por virus sincitial respiratorio, infección por herpes, infección por VIH, infección por virus de la hepatitis B, infección por virus de la hepatitis C, bacteremia diseminada, fiebre de Dengue, candidiasis, paludismo, filariasis, amebiasis, quistes hidátides, quemaduras, dermatitis, dermatomiositis, quemadura solar, urticaria, verrugas, habones, vasculitis, angitis, endocarditis, arteritis, aterosclerosis, tromboflebitis, pericarditis, miocarditis, isquemia miocárdica, periarteritis nodosa, fiebre reumática, enfermedad celíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de distrés respiratorio en el adulto, un coronavirus, SARS-CoV-2, síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés), síndrome inflamatoria multisistémico, síndrome inflamatorio inducido por coronavirus, enfermedad de Kawasaki, meningitis, encefalitis, infarto cerebral, embolismo cerebral, síndrome de Guillaume-Barré, neuritis, neuralgia, lesión de la médula espinal, parálisis, uveítis, artritis, artralgias, osteomielitis, fascitis, enfermedad de Paget, gota, enfermedad periodontal, artritis reumatoide, sinovitis, miastenia grave, tiroiditis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, síndrome de Behcet, rechazo del aloinjerto, enfermedad del injerto contra el huésped, espondilitis anquilosante, enfermedad de Berger, síndrome de Retier y enfermedad de Hodgkin.

El compuesto 2250 puede utilizarse en n método para el tratamiento del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO), que es una enfermedad autoinmune recidivante rara del sistema nervioso central. Está implicada la señalización de IL-6, con un papel clave en la inflamación que ocurre en la TENMO, en particular que induce la recaída. El compuesto 2250 podría inhibir la producción de citoquinas inflamatorias, incluyendo IL-6, para tratar los pacientes que sufren o están en riesgo de desarrollar una TENMO.

El método para el tratamiento del SLC o una tormenta de citoquinas en un sujeto puede incluir el seguimiento del sujeto para fiebre como signo clínico de SLC o tormenta de citoquinas inminente en pacientes en riesgo de liberación

de citoquinas no deseada o que necesitan un control o regulación negativa de la liberación de citoquinas, y la administración de uno o más compuestos similares a oxatiazina de la presente exposición dentro de las aproximadamente 24 horas siguientes, p. ej., dentro de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 o 12 horas siguientes a la aparición de fiebre. Por ejemplo, el paciente puede estar recibiendo inmunoterapia o una o más terapias de activación de células T.

El método para el tratamiento del SLC o una tormenta de citoquinas en un sujeto puede incluir el seguimiento del sujeto para uno o más biomarcadores indicativos de SLC o tormenta de citoquinas inminente en pacientes que reciben terapias de activación de células T y la administración de un compuesto de la presente exposición dentro de las aproximadamente 24 horas siguientes, p. ej., dentro de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 o 12 horas siguientes a la detección del biomarcador o biomarcadores. Puede realizarse un seguimiento de los niveles en suero, sangre o tejido de uno o más de IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IP-10, IFN- α , IFN- γ , G-CSF y TNF- α en el sujeto que está recibiendo terapias de activación de células T, y puede administrarse un compuesto de la presente exposición dentro de las aproximadamente 6 horas, p. ej., dentro de aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 horas siguientes a la detección de un incremento en los niveles en suero, sangre o tejido de uno o más de IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IP-10, IFN- α , IFN- γ , G-CSF y TNF- α hasta rebasar un nivel o porcentaje umbral sobre un nivel basal. Puede realizarse un seguimiento de los niveles y proporciones de células T CD4⁺ y CD8⁺ del sujeto y puede administrarse un compuesto de la presente exposición dentro de las aproximadamente 6 horas, p. ej., dentro de aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 horas siguientes a la detección de un incremento en los niveles en suero, sangre o tejido de uno o más de CD4⁺ o la proporción CD4/CD8 hasta rebasar un nivel o porcentaje umbral sobre un nivel basal.

El método para el tratamiento del SLC o una tormenta de citoquinas en un sujeto puede incluir el seguimiento del sujeto utilizando un ensayo de PBMC. El método para el tratamiento del SLC o una tormenta de citoquinas en un sujeto puede incluir el seguimiento del sujeto utilizando un ensayo en sangre completa (SC).

El método para el tratamiento del SLC o una tormenta de citoquinas en un sujeto puede incluir la prevención, inhibición o reducción de la liberación de citoquinas, incluyendo, aunque sin limitación, la liberación de IL-1 β , IL-1RA, IL-2R α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, IP-10, IFN- α , IFN- γ , MCP-3, MCP-1, M-CSF, G-CSF, MIP-1a, TNF- α , CCL5, CXCL8, CXCL1, CXCL2, CXCL10, CCL2, CCL7, CXCL6, CCL11, CCL2, CCL3, CCL4, CCL7, CCL8 y CCL20 en sujetos antes, durante o después de la aparición de la liberación de citoquinas, p. ej., antes, durante o después del tratamiento con, p. ej., inmunoterapéuticos, p. ej., terapéuticos activadores de células T.

El compuesto para la utilización según la presente exposición inesperadamente no reduce la eliminación de las células de cáncer diana mediante dichos inmunoterapéuticos. Antes de la presente exposición, los agentes conocidos que se utilizaban para inhibir las citoquinas lo conseguían a expensas de reducir la citotoxicidad para las células cancerosas diana. En contraste, y tal como se ejemplifica en el Ejemplo 3, el compuesto para la utilización según la presente exposición se ha encontrado inesperadamente que no reduce la eliminación de las células cancerosas diana por dichos inmunoterapéuticos.

El método para el tratamiento del SLC o una tormenta de citoquinas en un sujeto puede incluir la inhibición, reducción o prevención de la liberación de IFN- γ . La IFN- γ y secretada induce la activación de otras células inmunitarias, destacadamente los macrófagos. Los macrófagos activados producen cantidades en exceso de citoquinas adicionales, tales como IL-6, TNF- α e IL-10. TNF- α induce síntomas de tipo gripe de manera similar a IFN- γ , con fiebre, malestar general y fatiga, pero además es responsable de diarrea acuosa, fuga vascular, cardiomiopatía, lesión pulmonar y la síntesis de proteínas de fase aguda. Es conocido de la técnica que diversos fármacos terapéuticos, incluyendo terapias anticáncer y fármacos de interferón, inducen síntomas de tipo gripe en el paciente. El método para tratar el SLC o una tormenta de citoquinas en un sujeto podría incluir el tratamiento, inhibición, reducción o prevención de síntomas de tipo gripe inducidos por el fármaco en un sujeto en riesgo de los mismos, mediante la administración de uno o más compuestos similares a oxatiazina al sujeto.

IL-6 contribuye a muchos de los síntomas clave del SLC y la tormenta de citoquinas. Mediante la señalización trans, IL-6 conduce a síntomas característicos del SLC grave y la tormenta de citoquinas, es decir, fuga vascular y activación del complemento y la cascada de coagulación, induciendo coagulación intravascular diseminada (CID). Además, IL-6 es probable que contribuya a la cardiomiopatía observada frecuentemente en pacientes con SLC y tormenta de citoquinas mediante la promoción de disfunción miocárdica. La presente exposición incluye la inhibición, prevención, reducción o tratamiento de la fuga vascular, activación del complemento y cascada de coagulación que induce coagulación intravascular diseminada (CID), cardiomiopatía y/o disfunción miocárdica en un sujeto que corre el riesgo de las mismas, mediante la administración de uno o más compuestos similares a oxatiazina al sujeto que lo necesita. Algunas señales inflamatorias tales como LPS inducen la liberación de citoquinas inflamatorias mediante la activación del factor transcripcional NF κ B (NF-kappa-B). Con la activación, NF κ B migra desde el citoplasma hasta el núcleo y activa la expresión de un amplio grupo de genes, incluyendo aquellos para la producción de quimioquinas y citoquinas inflamatorias, tales como IL-1, IL-6, TNF α e IFN γ . La inhibición de la producción y liberación de quimioquinas y citoquinas inflamatorias por compuestos similares a oxatiazina podría indicar que los compuestos similares a oxatiazina de la presente exposición son inhibidores de la ruta de NF κ B. Un compuesto para la utilización según la presente exposición podría inhibir directa o indirectamente NF κ B.

5 El paciente puede tratarse con uno o más compuestos similares a oxatiazina, o una combinación de los mismos, administrados por vía intravenosa, oral o una combinación de las mismas. El paciente puede tratarse con 2250 (también denominado "compuesto 2250" o "C-2250") administrado por vía intravenosa, oral o una combinación de las mismas. La administración de la composición puede ocurrir antes, concurrentemente o después de la terapia, p. ej., la inmunoterapia, la terapia de activación de células T, la terapia de células CAR-T y la terapia de anticuerpos, p. ej., la terapia de anticuerpos monoclonales) y/o la terapia de anticuerpo biespecífico.

10 Al paciente se le puede administrar uno o más compuestos similares a oxatiazina o una combinación de los mismos en terapia de combinación con uno o más fármacos antineoplásicos, tales como análogos de nucleósidos, antifolatos, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa I, antraciclinas, podofilotoxinas, taxanos, alcaloides vinca, agentes alquilantes, compuestos de platino, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de mTOR, retinoides, agentes inmunomoduladores, inhibidores de histona desacetilasa, alcaloides vegetales y antibióticos antitumorales. Por ejemplo, al paciente se le pueden administrarse uno o más compuestos similares a oxatiazina o una combinación de los mismos en combinación con fármacos anticáncer no basados en proteínas, tales como oxaliplatino y lenalidomida. Al paciente se le pueden administrarse uno o más compuestos similares a oxatiazina o una combinación de los mismos en combinación con terapias basadas en anticuerpos, tales como globulina antitimocito (GAT), el anticuerpo superagonista de CD28 TGN1412, rituximab, obinutuzumab, alemtuzumab, brentuximab, dacetuzumab y nivolumab. Al paciente se le puede administrar uno o más compuestos similares a oxatiazina o una combinación de los mismos en combinación con inmunoterapias, tales como terapia de activación de células T y anticuerpos.

Al paciente se le pueden administrarse uno o más compuestos similares a oxatiazina o una combinación de los mismos en combinación con el trasplante de células madre donantes.

25 Al paciente se le pueden administrar uno o más compuestos similares a oxatiazina o una combinación de los mismos en combinación con un producto farmacéutico que contenga interferón, p. ej., interferón alfa, interferón beta o interferón gamma, o un producto farmacéutico que contenga interleuquina.

30 Al paciente se le pueden administrar uno o más compuestos similares a oxatiazina o una combinación de los mismos en combinación con una eritropoyetina, un factor estimulantes de colonias de granulocitos o una proteína morfogenética ósea.

35 El método para el tratamiento del SLC o una tormenta de citoquinas en un sujeto puede incluir la administración de uno o más compuestos similares a oxatiazina en combinación con uno o más de tocilizumab, antihistamínicos, antipiréticos, compuestos antiinflamatorios, corticoesteroides, glucocorticoides, inhibidores de TNF (p. ej., etanercept), siltuximab, terapias de anticuerpos destinados a eliminar células T, tales como alemtuzumab y globulinas antitimocito (GAT), inhibidores basados en IL-1R (anakinra), ibrutinib y ciclofosfamida.

40 Se ha encontrado que el compuesto 2250 es muy soluble en agua. En determinados aspectos, no se requiere polivinilpirrolidona (PVP) para incrementar la solubilidad. Por ejemplo, una solución al 3,2 % de 2250 es isotónica.

45 Los compuestos según la invención pueden administrarse mediante cualquier método adecuado. Entre las formas de dosis sólida para la administración oral se incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosis sólida, la composición proporcionada se mezcla con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o rellenos o extensores (p. ej., almidones, lactosa, sucrosa, glucosa, manitol y ácido silícico), aglutinantes (p. ej., carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sucrosa y acacia), humectantes (p. ej., glicerol), agentes desintegrantes (p. ej., agar, carbonato cálcico, almidón de patata, almidón de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato sódico), agentes retardantes de solución (p. ej., parafina), acelerantes de la absorción (p. ej., compuestos de amonio cuaternario), agentes humectantes (p. ej., alcohol cetílico y monoestearato de glicerol), absorbentes (p. ej., caolín y arcilla bentonita) y lubricantes (p. ej., talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos y laurilsulfato sódico) y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosis puede comprender agentes tamponadores.

55 Pueden utilizarse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsula rellenas de gelatina blanda y/o dura, utilizando excipientes tales como lactosa, o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosis sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden comprender opcionalmente agentes opacificadores y pueden ser de una composición que libera la composición o composiciones proporcionadas exclusiva o dirigidamente a una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente de una manera retardada. Entre los ejemplos de composiciones de encapsulación que pueden utilizarse se incluyen sustancias poliméricas y ceras. Pueden utilizarse composiciones sólidas de un tipo similar en forma de rellenos en cápsulas rellenas de gelatina blanda o dura, utilizando excipientes tales como lactosa, o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

65 Las cápsulas pueden contener una formulación de excipiente que contiene uno o más de hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC), gelatina y gelatina de pescado. Una cápsula puede contener el compuesto 2250 en combinación con

taurolidina y/o taurultam. La cápsula opcionalmente puede contener, además, uno o más de licopeno, ácido elálgico (polifenol), curcumina, piperina, defnidina, resveratrol, isotiocianatos, tales como sulforafano, capsaicina y piperlongumina.

En el caso de que se utilice en la forma de micropartículas o nanopartículas, los compuestos de la invención reivindicada pueden conseguir niveles en sangre más altos. Las micropartículas y/o nanopartículas de los compuestos de la presente exposición pueden presentarse en forma de tableta o encapsulados en cápsulas.

Puede administrarse un compuesto similar a oxatiazina por vía oral al paciente. Un compuesto similar a oxatiazina puede formularse en cápsulas o tabletas. Las formas de dosis orales pueden contener entre aproximadamente 50 y 1.000 mg de un compuesto similar a oxatiazina. Las formas de dosis orales pueden contener entre aproximadamente 100 y 500 mg de un compuesto similar a oxatiazina. Las formas de dosis orales pueden contener entre aproximadamente 200 y 400 mg de un compuesto similar a oxatiazina. Las formas de dosis orales pueden contener entre aproximadamente 250 y 350 mg de un compuesto similar a oxatiazina. El compuesto similar a la oxatiazina es C-2250.

El compuesto similar a la oxatiazina puede proporcionarse en una composición a una concentración de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 500 µg/ml. El compuesto similar a la oxatiazina puede proporcionarse en una composición a una concentración de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 µg/ml. El compuesto similar a la oxatiazina puede proporcionarse en una composición a una concentración de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50 µg/ml.

El compuesto similar a la oxatiazina puede proporcionarse en una composición a una concentración de entre aproximadamente 0,001 % y aproximadamente 5 % en peso, entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 3,5 % en peso, entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 3 % en peso, entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 2,5 % en peso o entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 2 % en peso. El compuesto similar a oxatiazina puede proporcionarse en una composición a una concentración de entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 1,5 %. El compuesto similar a la oxatiazina puede proporcionarse en una composición a una concentración de entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 1 %. El compuesto similar a oxatiazina puede proporcionarse en una composición a una concentración de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 5.000 µM, entre aproximadamente 250 y aproximadamente 2.500 µM, entre aproximadamente 500 y aproximadamente 2.000 µM, entre aproximadamente 750 y aproximadamente 1.500 µM, entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 1.250 µM, o cualquier otra concentración dentro de los intervalos indicados.

El compuesto similar a la oxatiazina puede proporcionarse en una composición en una forma de dosis unitaria. Tal como se utiliza en la presente memoria, una "forma de dosis unitaria" es una composición que contiene una cantidad de compuesto similar a oxatiazina que resulta adecuada para la administración a un animal, tal como un mamífero, p. ej., un sujeto humano, en una dosis única, de acuerdo con una buena práctica médica. Estas composiciones pueden contener entre aproximadamente 0,1 mg (miligramos) y aproximadamente 500 mg, por ejemplo entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 350 mg de compuesto similar a oxatiazina. La frecuencia del tratamiento puede cambiarse para conseguir y mantener el nivel objetivo en plasma deseado. De esta manera, entre los ejemplos no limitativos de programas de tratamiento se incluyen diariamente, dos veces al día, tres veces al día, semanalmente, quincenalmente, mensualmente y combinaciones de los mismos. Alternativamente, la composición de la invención también puede administrarse en forma de una infusión continua.

Puede administrarse un compuesto de la presente exposición a un sujeto previamente a la administración de un terapéutico que se prevé conducirá a la liberación de sujetos en el sujeto. Por ejemplo, puede administrarse un compuesto de la presente exposición aproximadamente 12 a 96, p. ej., 24, 48 o 72, horas antes de la administración de un terapéutico que se prevé conduzca a la liberación de citoquinas en el sujeto. Puede administrarse un compuesto de la presente exposición en una o múltiples dosis previamente a la administración de un terapéutico que se prevé que conduzca a la liberación de citoquinas en el sujeto. Puede administrarse un compuesto de la presente exposición a un sujeto concurrentemente con un terapéutico que se prevé que conduzca a la liberación de citoquinas en el sujeto. Puede administrarse un compuesto de la presente exposición al sujeto entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 15 horas, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 12 horas, o cualquier intervalo de tiempo en los intervalos dados a conocer, después de la administración al sujeto de un terapéutico que se prevé que conducirá a la liberación de citoquinas en el sujeto.

Puede administrarse un compuesto de la presente exposición de acuerdo con un régimen durante un periodo en el que se prevé que ocurrirá el SLC o tormenta de citoquinas. Por ejemplo, puede administrarse un compuesto de la presente exposición diariamente, en días alternos, quincenalmente o semanalmente durante un periodo de 3 a 10 semanas, un periodo de 4 a 8 semanas, o un periodo de 4 a 6 semanas, antes, durante y/o después de la administración de un terapéutico que se prevé conducirá a la liberación de citoquinas en el sujeto, p. ej., una terapia de activación de células T.

Puede resultar ventajoso administrar uno o más compuestos similares a oxatiazina de la presente exposición profilácticamente antes del inicio de la terapia. Por ejemplo, con frecuencia se observa un SLC o tormenta de citoquinas a partir de una terapia de anticuerpo biespecífico entre minutos y horas después de la administración del anticuerpo biespecífico y, de esta manera, resulta especialmente ventajoso administrar los compuestos inhibidores de la liberación de citoquinas de la presente exposición previamente a la administración de la terapia de anticuerpo biespecífico.

El compuesto similar a oxatiazina puede proporcionarse en una composición y puede administrarse al sujeto que lo necesita en una dosis diaria total de entre aproximadamente 0,001 g y aproximadamente 1.000 g, p. ej., de entre aproximadamente 0,01 g y aproximadamente 500 g, de entre 0,1 y 300 g, de entre 0,5 y 200 g, de entre 1 g y 100 g, o cualquier cantidad comprendida dentro del intervalo indicado. La dosis diaria puede administrarse en la forma de una composición administrable por vía oral. La dosis diaria puede administrarse en la forma de una cápsula, una tableta o una solución farmacéuticamente aceptable. La dosis diaria puede administrarse en una forma que contenga compuestos de la presente exposición, p. ej., 2250, a una concentración de entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 3 % p/v.

La dosis diaria puede administrarse en una forma que contenga compuesto 2250 a una concentración de entre aproximadamente 0,01 µg/ml y aproximadamente 1.000 µg/ml. La dosis diaria puede administrarse en una forma que contenga uno o más agentes solubilizadores, p. ej., polioles.

Las cantidades de dosis eficaces del compuesto similar a la oxatiazina pueden proporcionarse en una composición que puede incluir unidades de dosis que contienen aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg, aproximadamente 1 a 100 mg/kg al día, o aproximadamente 5 a 50 mg/kg al día del compuesto similar a oxatiazina. Las unidades de dosis pueden administrarse en días alternos, quincenalmente o semanalmente.

La dosis eficaz específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la gravedad o probabilidad de la liberación de citoquinas, el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) o tormenta de citoquinas, la actividad del compuesto específico utilizado, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del paciente, la preparación del compuesto específico, el tiempo y vía de administración, la duración de la administración, los agentes terapéuticos utilizados en combinación o coincidiendo con el compuesto específico utilizado, y factores similares conocidos de las técnicas médicas. La dosis eficaz también puede cambiar con el tiempo a medida que los síndromes de liberación de citoquinas o tormentas se agraven o mejoren. Para las afecciones crónicas, los sujetos pueden recibir dosis eficaces durante una pluralidad de días, semanas o meses. El número y frecuencia de administraciones o coadministraciones puede variar dependiendo de la probabilidad o gravedad de la liberación de citoquinas, el SLC y la tormenta de citoquinas, y la respuesta específica del paciente al compuesto particular administrado y/o el segundo agente terapéuticamente activo administrado.

Ejemplos

Se describen adicionalmente aspectos de la presente exposición en referencia a los Ejemplos siguientes, que se proporcionan exclusivamente con fines ilustrativos y que no debería utilizarse para limitar el alcance o para interpretar la invención.

Ejemplo 1

Se evaluó la capacidad de C-2250 de suprimir la liberación in vitro de citoquinas a partir de células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés) humanas primarias. Se determinó la inhibición de lipopolisacáridos (LPS) por C-2250. Se incubaron las PBMC procedentes de cinco voluntarios humanos sanos normales, seguido de estimulación con LPS durante 48 horas. Se llevó a cabo la detección de tres citoquinas diferentes utilizando un kit basado en perlas de captura de anticuerpos y el análisis de citometría de flujo.

Las PBMC conservadas criogénicamente de cinco donantes humanos sanos (IQ Biosciences, n.º de catálogo IQB-PBMC103) se descongelaron y cultivaron en medio RPMI 1640 (medio RPMI-1640 de Gibco) (ATCC, n.º de catálogo 30-2001) suplementado con FCS al 10 %, L-glutamina 2 mM, 100 UI/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina, piruvato sódico 1 mM (todos de ThermoFisher) con una viabilidad >85 % según se determinó en un contador celular automático (contador celular automático Countess II FL; ThermoFisher; n.º de catálogo AMQAF1000) previamente a los experimentos. Para C-2250, se preparó una solución madre 73 mM en solución de Ringer-lactato estéril menos de dos horas previamente al inicio del ensayo, mediante la adición de 100 mg de C-2250 a 10 ml de solución de Ringer-lactato. Previamente a la utilización del ensayo, se ajustó el pH de la solución a 7,3. Se lavaron 100 µl de PBMC a una densidad de $1,0 \times 10^7$ células/ml, y se resuspendieron en medio de cultivo de tejidos que contenía una concentración fija (1 ng/ml) de LPS de *E. coli*, serotipo 0111:B4. La estimulación con LPS se llevó a cabo durante 48 horas a 37 °C, 5 % de CO₂ previamente a la recogida del sobrenadante de cultivo de tejido para el análisis de citoquinas. Se utilizó C-2250 a concentraciones de 500, 1.000 y 1.500 µM.

Los datos demográficos del donante fueron los siguientes:

ES 3 018 476 T3

ID de donante de PBMC	0887	3661	3729	4143	4238
Edad	47	45	45	38	29
Sexo	Varón	Varón	Varón	Mujer	Varón
Etnicidad	Caucásica	Caucásica	Caucásica	Caucásica	Caucásica
Peso	78 kg	101 kg	81 kg	104 kg	98 kg
Tabaquismo	No	No	No	Sí	No
Tipo sanguíneo presuntivo	A+	O+	A+	O+	A-
VIH/VHB/VHC	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
células T CD3	24,0	54,6	58,9	76,6	57,4
células T CD4 ⁺ (seleccionadas en CD3 ⁺)	76,0	79,0	80,1	73,7	63,9
células T CD8 ⁺ (seleccionadas en CD3 ⁺)	24,0	26,6	31,9	26,3	36,1
células B CD19 ⁺	50,0	8,9	5,1	11,0	15,1
células monocíticas CD14 ⁺	15,6	30,5	34,2	38,1	13,7
células NK CD56	6,9	7,6	3,6	9,1	28,2

Los resultados para IL-1 β , IL-6 y TNF- α se resumen en las FIGS. 1A, 1B y 1C. La FIG. 1A muestra PBMC humanas estimuladas con LPS a las 48 horas, IL-1 β (LLD 0,62 pg/ml; ULD 15.228 pg/ml). La FIG. 1B muestra PBMC humanas estimuladas con LPS a las 48 horas, IL-6 (LLD 1,0 pg/ml; ULD 19.360 pg/ml). La FIG. 1C muestra PBMC humanas estimuladas con LPS a las 48 horas, TNF- α (LLD 0,39 pg/ml; ULD 10.000 pg/ml). Cada símbolo representa el valor medio de análisis por triplicado de un único donante. Cada columna por grupo de tratamiento representa el valor medio de todos los donantes en donde se ha calculado la media de los valores por triplicado de cada donante.

Todos los donantes individuales respondieron a la estimulación con LPS, produciendo niveles significativos de IL-1 β , IL-6 y TNF- α entre los donantes individuales. C-2250 proporcionó una inhibición dependiente de la dosis de las citoquinas IL-1 β , IL-6 y TNF- α .

Ejemplo 2

Se cocultivaron células efectoras CAR-T específicas de CD19 humanas procedentes de un donante con células Raji, una línea de células B diana expresante de CD19 humanas a diferentes proporciones de células efectoras a células diana de 5:1, 10:1 y 20:1, en la presencia de C-2250. Se llevó a cabo el cocultivo durante 6 horas o 24 horas a 37 °C, 5 % de CO₂ previamente a la recogida de células para la lisis de células diana mediada por CAR-T o sobrenadante de cultivo tisular para el análisis de citoquinas. Se utilizó C-2250 a concentraciones de 500, 1.000 y 1.500 μ M y se dejaron bajo preincubación con células CAR-T previamente a la adición de células tumorales diana.

Las FIGS. 2A-2C muestran los resultados del ensayo del cocultivo de CAR-T CD19 con células tumorales CD-19 (Raji) a las 6 horas; se muestran células tumorales diana mediadas por CAR-T en la presencia de concentraciones crecientes de C-2250 (se muestran proporciones E:D de 5:1, 10:1 y 20:1 en las FIGS. 2A, 2B y 2C, respectivamente). Las FIGS. 3A-3C muestran los resultados del ensayo de cocultivo de CAR-T CD19 con células tumorales CD19 (Raji) a las 24 horas; se muestran las células tumorales diana mediadas por CAR-T en la presencia de concentraciones crecientes de C-2250 (se muestran proporciones E:D de 5:1, 10:1 y 20:1 en las FIGS. 3A, 3B y 3C, respectivamente).

La FIG. 4 muestra que C-2250 reduce la liberación de citoquinas IL-2 mediada por células CAR-T CD19 bajo diferentes proporciones de células efectoras a células diana. La FIG. 5 muestra que C-2250 reduce la liberación de citoquina TNF- α mediada por células CAR-T CD19 en diferentes proporciones de células efectoras a células diana. La FIG. 6 muestra que C-2250 reduce la liberación de citoquina IFN- γ mediada por células CAR-T CD19 bajo diferentes proporciones de células efectoras a células diana.

C-2250 no anula la citotoxicidad para las células tumorales diana CD19⁺ mediada por CAR-T C19 bajo diferentes proporciones de células efectoras a células diana a las 6 horas o a las 24 horas. C-2250 inhibe la liberación de citoquinas (incluyendo las citoquinas IL-1 β , IL-6, TNF- α e IFN- γ).

Ejemplo 3

Se evaluó la inhibición de la liberación de citoquinas por C-2250 en la presencia de un acoplador biespecífico de células T CD19. Se cocultivaron células PBMC humanas procedentes de diez donantes con células Ramos (una línea humana de células B expresante de CD19) en la presencia de blinatumomab (BLINCYTO[®]), un terapéutico biespecífico de células T, y se añadió C-2250. Se utilizó BLINCYTO[®] a una concentración fija de 100 ng/ml, que se ha mostrado que está funcionalmente activa en este sistema de cocultivo para inducir citotoxicidad para las células diana CD19⁺ (Ramos) inducida por células T y las respuestas de liberación de citoquinas.

Se llevó a cabo el cocultivo durante 24 horas a 37 °C, con 5 % de CO₂, previamente a la recogida de células o sobrenadante de cultivo tisular. Se utilizó C-2250 a concentraciones de 500, 1.000 y 1.500 µM y se dejó bajo preincubación con células T previamente a la adición de BLINCYTO®.

5 La FIG. 7 muestra que BLINCYTO® incrementó la citotoxicidad para las células diana Ramos de todos los donantes sometidos a ensayo.

La FIG. 8 muestra que C-2250 no redujo la citotoxicidad de las células tumorales diana CD19⁺ mediada por BLINCYTO®.

10 La FIG. 9A muestra el efecto de BLINCYTO® sobre la liberación de citoquina IL-1β en los donantes sometidos a ensayo. La FIG. 9B muestra que C-2250 redujo la liberación de citoquina IL-1β mediada por células T BLINCYTO® en los donantes sometidos a ensayo.

15 La FIG. 10A muestra el efecto de BLINCYTO® sobre la liberación de citoquina IL-2 en los donantes sometidos a ensayo. La FIG. 10B muestra que C-2250 redujo la liberación de citoquina IL-2 mediada por células T BLINCYTO® en los donantes sometidos a ensayo.

20 La FIG. 11A muestra el efecto de BLINCYTO® sobre la liberación de citoquina IL-6 en los donantes sometidos a ensayo. La FIG. 11B muestra que C-2250 redujo la liberación de citoquina IL-6 mediada por células T BLINCYTO® en los donantes sometidos a ensayo.

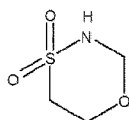
25 La FIG. 12A muestra el efecto de BLINCYTO® sobre la liberación de citoquina TNF-α en los donantes sometidos a ensayo. La FIG. 12B muestra que C-2250 redujo la liberación de citoquina TNF-α mediada por células T BLINCYTO® en los donantes sometidos a ensayo.

30 La FIG. 13A muestra el efecto de BLINCYTO® sobre la liberación de citoquina IFN-γ en los donantes sometidos a ensayo. La FIG. 13B muestra que C-2250 redujo la liberación de citoquina IFN-γ mediada por células T BLINCYTO® en los donantes sometidos a ensayo.

Los resultados demuestran que C-2250 inesperadamente no redujo el grado de citotoxicidad para las células tumorales diana CD19⁺ mediada por BLINCYTO®, pero redujo la liberación de todas las citoquinas sometidas a ensayo.

35 La FIG. 14 muestra que C-2250 incrementó la citotoxicidad para las dianas tumorales en la ausencia de BLINCYTO®.

REIVINDICACIONES



- 5 1. Compuesto 2250 ²²⁵⁰ o una sal, hidrato, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en un método de tratamiento de un síndrome de liberación de citoquinas (SLC) o una tormenta de citoquinas en un sujeto.
- 10 2. Compuesto para la utilización según la reivindicación 1, en el que el sujeto se ha sometido, está siendo sometido o se someterá a terapia de activación de células T.
- 15 3. Compuesto para la utilización según la reivindicación 1, en el que el sujeto se ha sometido, está siendo sometido o se someterá a terapia de cáncer de células T expresantes de receptor de antígeno quimérico (células CAR-T), terapia de anticuerpos o terapia de anticuerpo biespecífico.
- 20 4. Compuesto para la utilización según la reivindicación 1, en el que el método comprende administrar el compuesto antes, concurrentemente o después de la terapia de células CAR-T, terapia de anticuerpos o terapia de anticuerpo biespecífico.
- 25 5. Compuesto para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la composición se administra 12 a 96 horas antes de iniciar la terapia de células CAR-T o la terapia de anticuerpo biespecífico.
- 30 6. Compuesto para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el método comprende, además, el seguimiento del sujeto para la aparición de fiebre como un signo clínico de SLC o tormenta de citoquinas inminente en pacientes que reciben terapia de activación de células T y la administración del compuesto dentro de las 24 horas previas a la aparición de fiebre.
- 35 7. Compuesto para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el método comprende, además, el seguimiento del sujeto para uno o más biomarcadores indicativos de SLC o tormenta de citoquinas inminente en pacientes que reciben terapias de activación de células T y la administración del compuesto dentro de las 24 horas previas a la detección del biomarcador o biomarcadores.
- 40 8. Compuesto para la utilización según la reivindicación 7, en el que el biomarcador o biomarcadores indicativos de SLC inminente es un nivel incrementado en suero, sangre o tejidos de uno o más de IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IP-10, IFN- α , IFN- γ , G-CSF y TNF- α .
- 45 9. Compuesto para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la composición se administra por lo menos quincenalmente durante 4 a 8 semanas.
- 50 10. Compuesto para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho método no reduce la eficacia de dicha terapia del cáncer de células CAR-T, terapia de anticuerpos o terapia de anticuerpo biespecífico.
- 55 11. Compuesto para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que se reduce la neurotoxicidad de una terapia de células CAR-T, terapia de anticuerpos o una terapia de anticuerpo biespecífico.
- 60 12. Compuesto para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la causa de dicho síndrome de liberación de citoquinas o tormenta de citoquinas comprende un estímulo, afección o síndrome infeccioso, o en el que la causa de dicho síndrome de liberación de citoquinas o tormenta de citoquinas comprende un estímulo, afección o síndrome no infeccioso, o cualquier combinación de los mismos.
- 65 13. Compuesto para la utilización según la reivindicación 12, en el que dicho estímulo, afección o síndrome infeccioso comprende gripe, gripe aviar, síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), linfocitosis hemofagocítica (LHH) asociada a virus de Epstein-Barr, sepsis, sepsis gram-negativa, paludismo, un virus ébola, un virus variola, infección bacteriana gram-negativa sistémica, o síndrome de Jarisch-Herxheimer, o en el que dicho estímulo, afección o síndrome infeccioso es linfocitosis hemofagocítica (LHH), LHH esporádica, síndrome de activación de macrófagos (SAM), artritis crónica, artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs), enfermedad de Still, síndrome periódico asociado a criopirina (SPAC), síndrome autoinflamatorio familiar por frío (SAFF), urticaria familiar por frío (UFF), síndrome de Muckle-Well (SMW), síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico (SNCAIC), una criopirinopatía que comprende mutaciones de ganancia de función hereditarias o de novo en el gen NLRP3, un trastorno autoinflamatorio hereditario,

pancreatitis aguda, quemaduras graves, traumatismo, síndrome de distrés respiratorio agudo, inmunoterapia, terapia de anticuerpos monoclonales, secundario al uso de fármacos, secundario a la inhalación de toxinas, un lipopolisacárido (LPS), toxinas gram-positivas, toxinas fúngicas, glucosilfosfatidilinositol (GPI), modulación de la expresión del gen RIG-1, apendicitis, úlceras pépticas, gástricas y duodnales, peritonitis, pancreatitis, colitis ulcerosa, pseudomembranosa, aguda e isquémica, diverticulitis, epiglotitis, acalasia, colangitis, colecistitis, hepatitis, enfermedad de Crohn, enteritis, enfermedad de Whipple, asma, alergia, choque anafiláctico, enfermedad de complejo inmunitario, isquemia orgánica, lesión por reperfusión, necrosis orgánica, rinitis alérgica, sepsis, septicemia, choque endotóxico, caquexia, hiperpirexia, granuloma eosinofílico, granulomatosis, sarcoidosis, aborto séptico, epididimitis, vaginitis, prostatitis, uretritis, bronquitis, enfisema, rinitis, fibrosis quística, neumonitis, alveolitis, bronquiolitis, faringitis, pleuresía, sinusitis, una infección parasitaria, una infección bacteriana, una infección vírica, una enfermedad autoinmune, gripe, infección por virus sincitial respiratorio, infección por herpes, infección por VIH, infección por virus de la hepatitis B, infección por virus de la hepatitis C, bacteremia diseminada, fiebre Dengue, candidiasis, paludismo, filariasis, amebiasis, quistes hidatídicos, quemaduras, dermatitis, dermatomiositis, quemadura solar, urticaria, verrugas, habones, vasculitis, angitis, endocarditis, arteritis, aterosclerosis, tromboflebitis, pericarditis, miocarditis, isquemia miocárdica, periarteritis nodosa, fiebre reumática, enfermedad celíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de distrés respiratorio en el adulto, un coronavirus, SARS-CoV-2, síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), síndrome inflamatoria multisistémico, síndrome inflamatorio inducido por coronavirus, enfermedad de Kawasaki, meningitis, encefalitis, infarto cerebral, embolismo cerebral, síndrome de Guillaume-Barré, neuritis, neuralgia, lesión de la médula espinal, parálisis, uveítis, artritis, artralgiás, osteomielitis, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMSOD), fascitis, enfermedad de Paget, gota, enfermedad periodontal, artritis reumatoide, sinovitis, miastenia grave, tiroiditis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, síndrome de Behcet, rechazo del aloinjerto, enfermedad del injerto contra el huésped, espondilitis anquilosante, enfermedad de Berger, síndrome de Retier y enfermedad de Hodgkin.

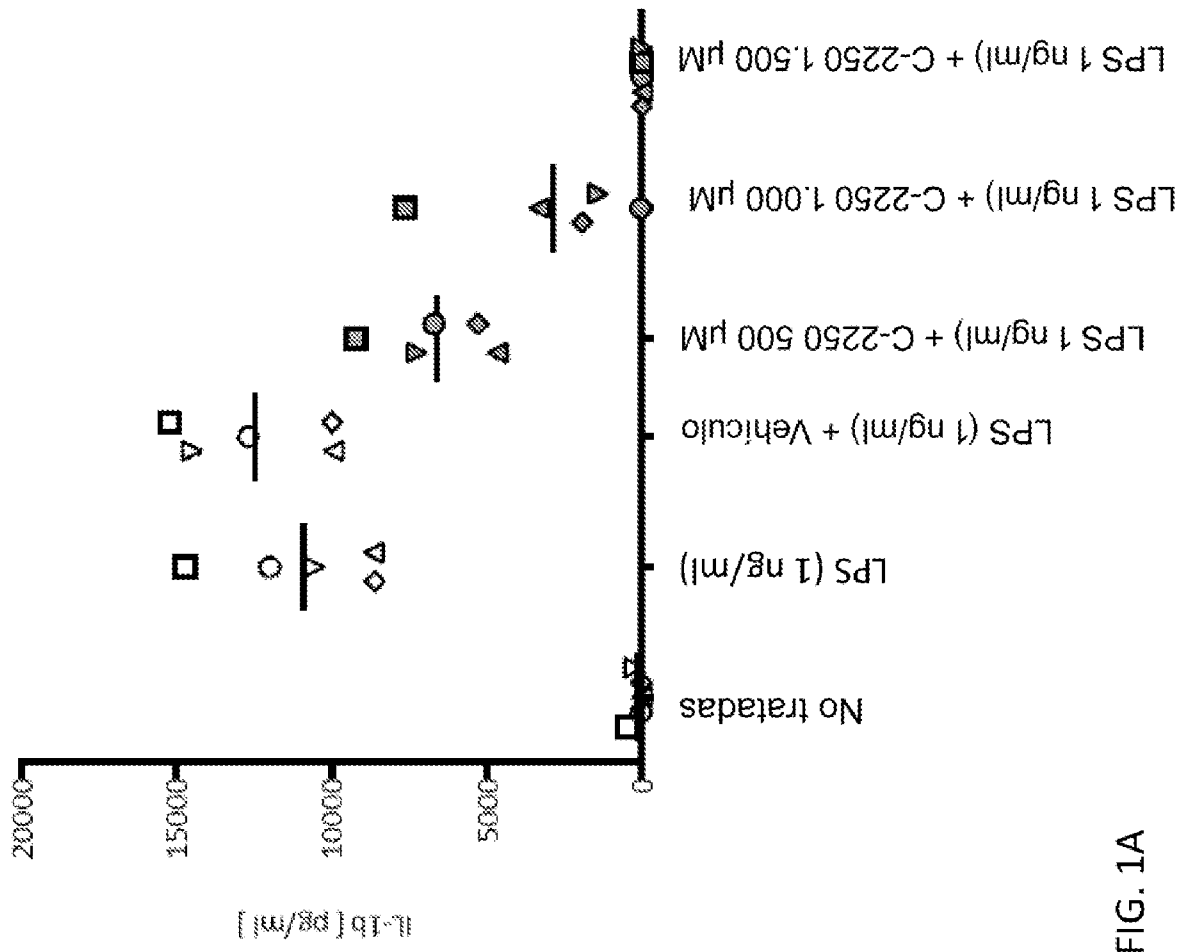


FIG. 1A

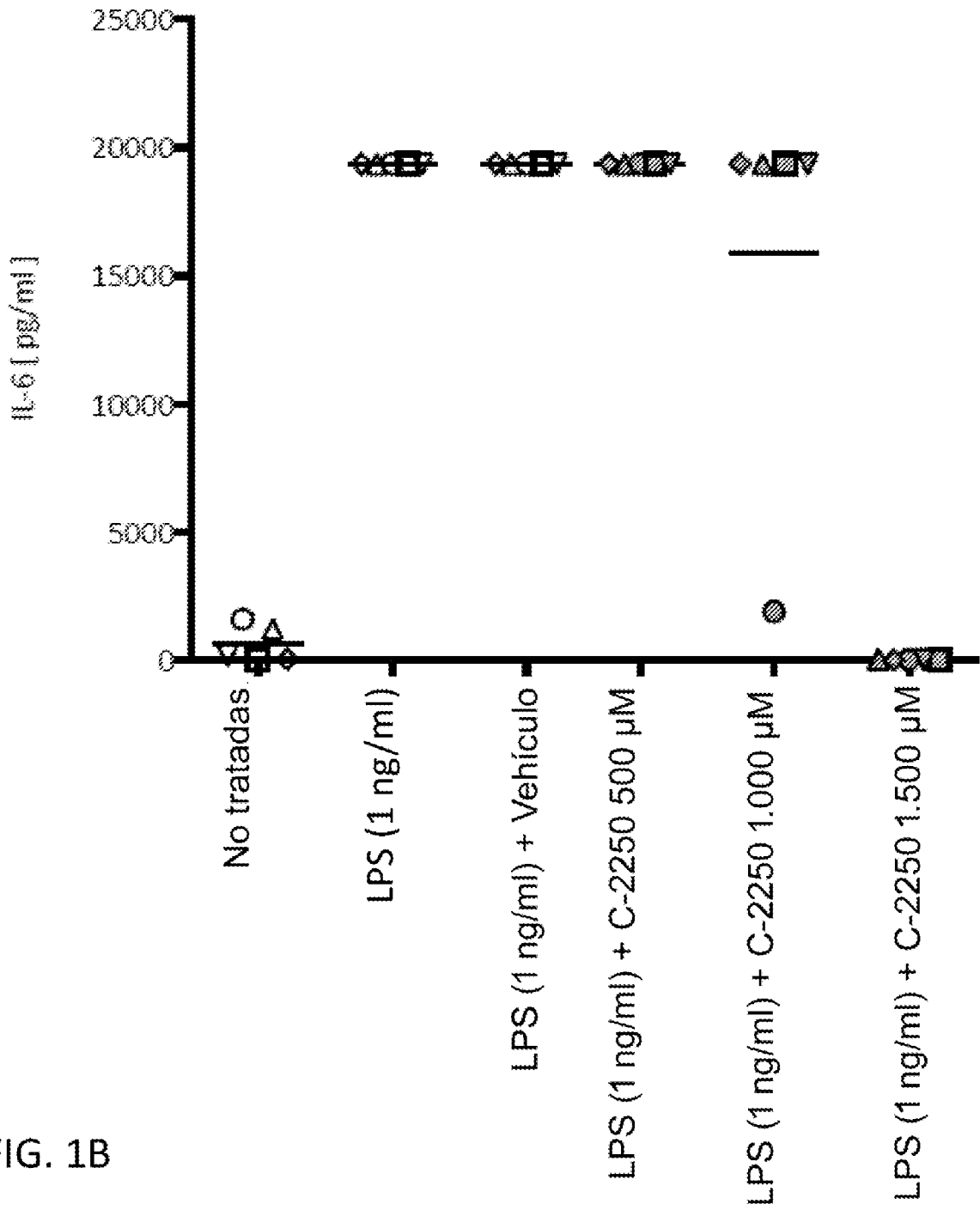


FIG. 1B

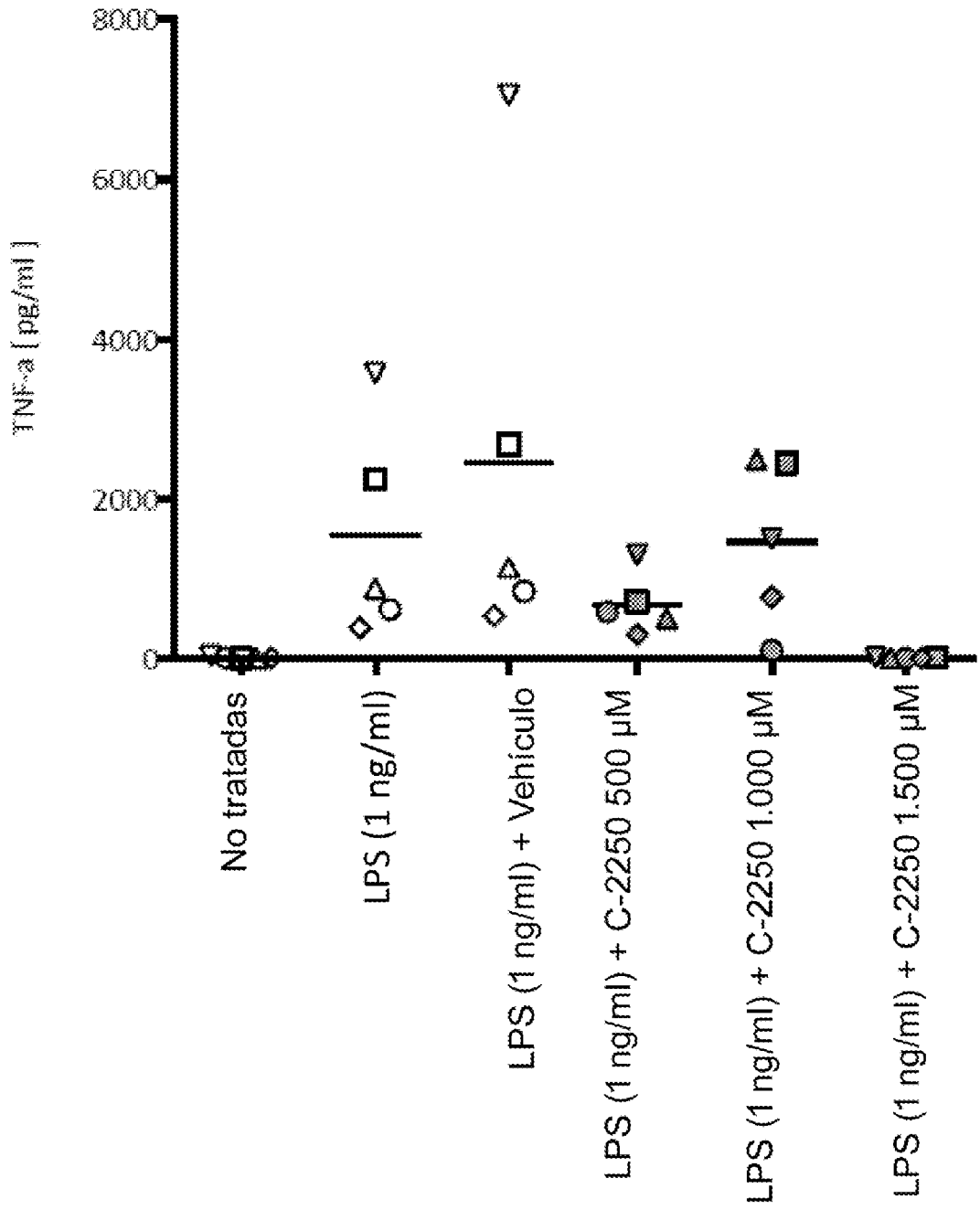


FIG. 1C

GLP05: ensayo de cocultivo de CAR-T CD19 con células tumorales CD19 (Raji) a las 6 horas
citotoxicidad para células tumorales diana mediada por CAR-T (E:D de 5:1) en presencia de Geistlich 2250

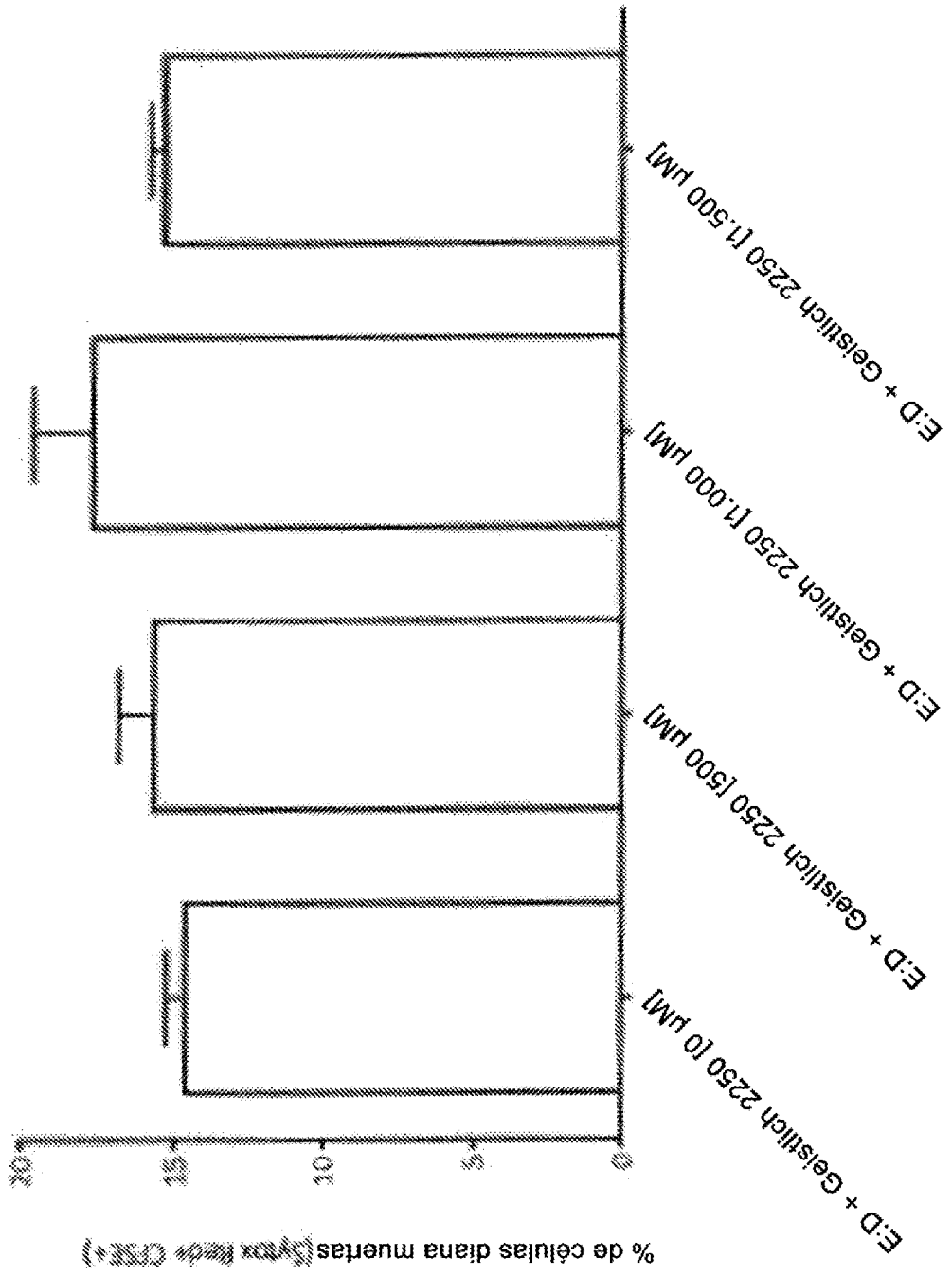


FIG. 2A

GLP05: ensayo de cocultivo de CAR-T CD19 con células tumorales CD19 (Raji) a las 6 horas
citotoxicidad para células tumorales diana mediada por CAR-T (E:D de 10:1) en la presencia de Geistlich 2250

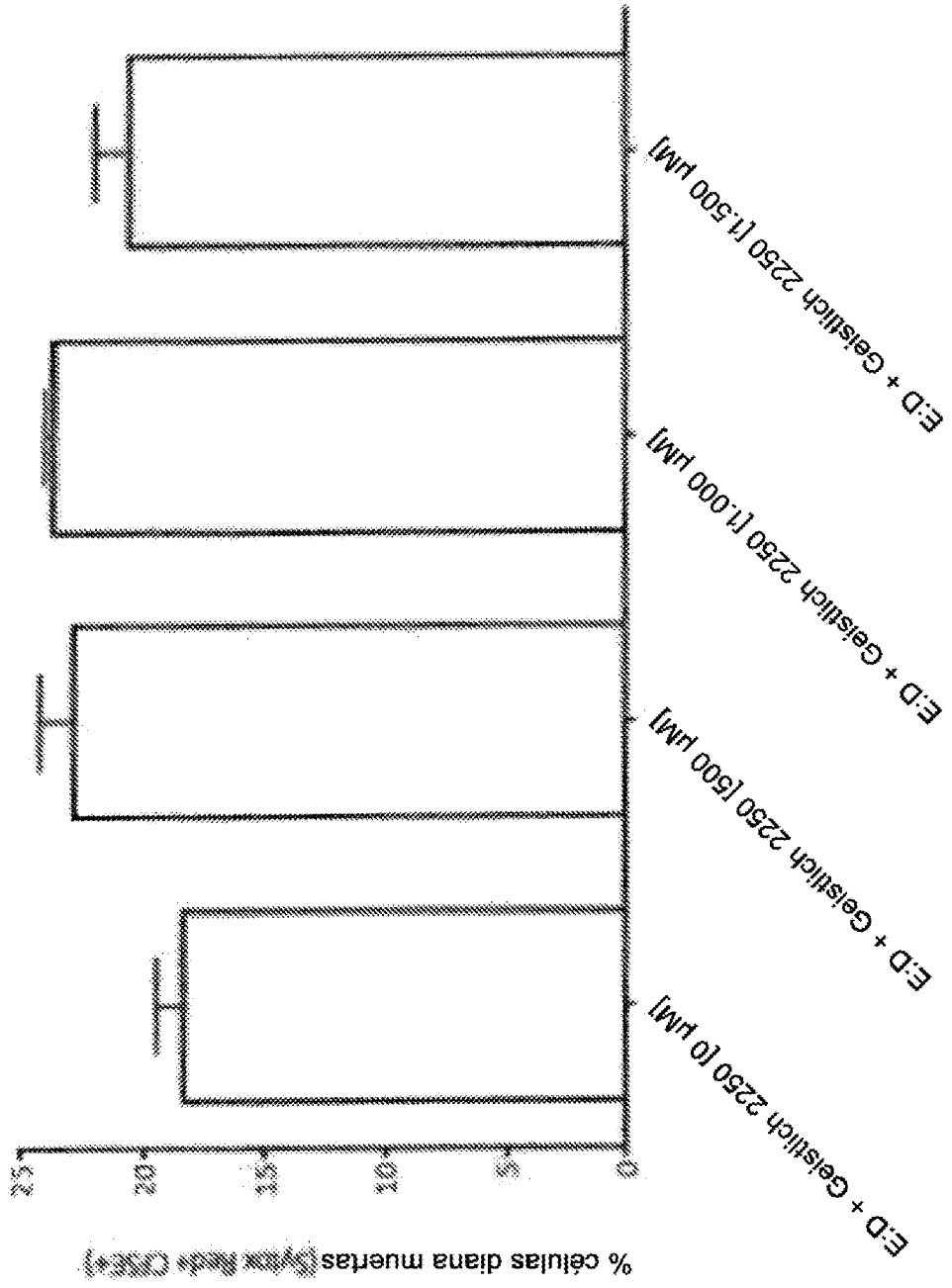


FIG. 2B

Proporción E:D 20:1

GLP05: ensayo de cocultivo de CAR-T CD19 con células tumorales CD19 (Raji) a las 6 horas
Citotoxicidad para células tumorales diana mediada por CAR-T (E:D de 20:1) en la presencia de Geistlich 2250

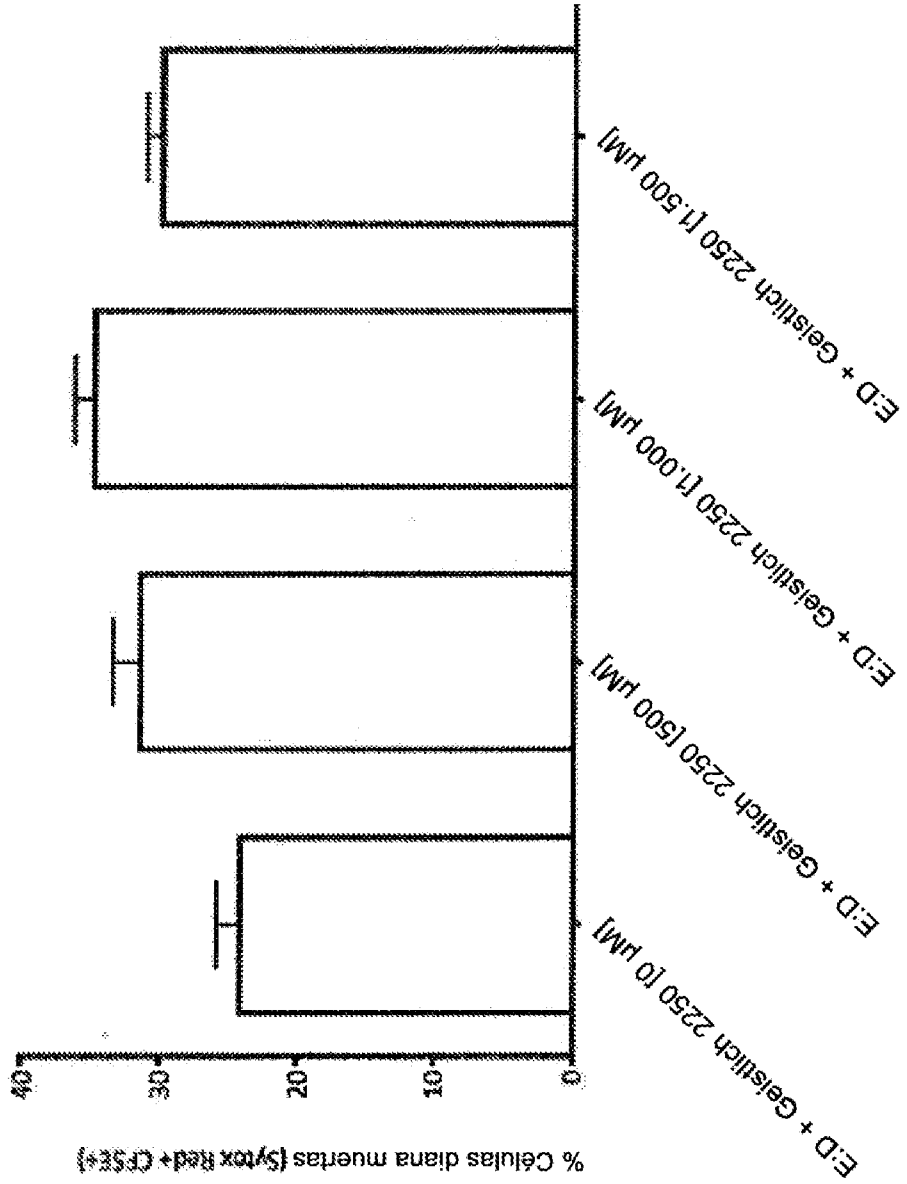


FIG. 2C

Proporción E:D 5:1

GLP05: ensayo de cocultivo de CAR-T CD19 con células tumorales CD19 (Raj19 a las 24 horas)
Citotoxicidad para células tumorales diana mediada por CAR-T (E:D de 5:1) en la presencia de Geistlich 2250

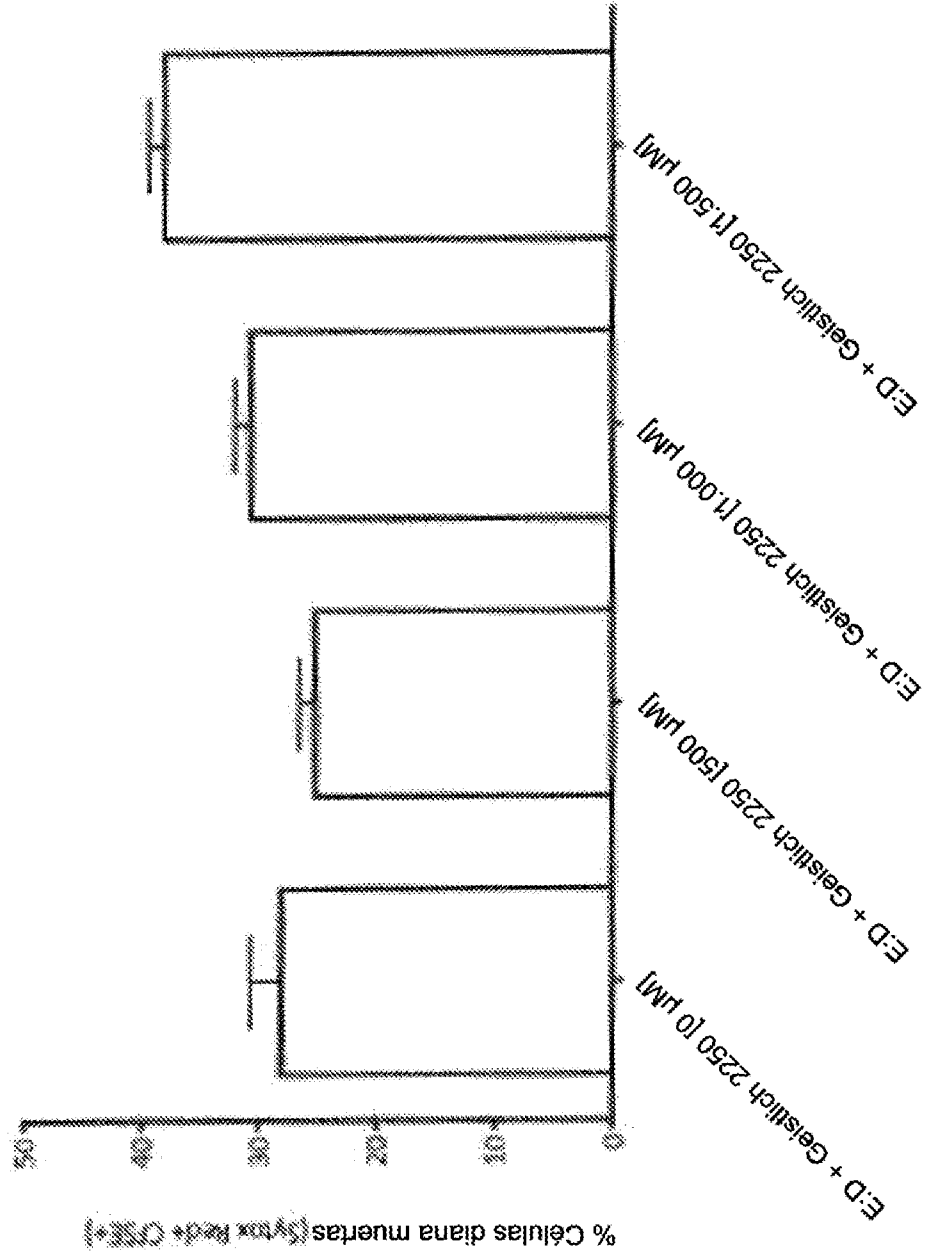


FIG. 3A

Proporción E:D 10:1

GLP05: ensayo de cocultivo de CAR-T CD19 con células tumorales CD19 (Rajj) a las 24 horas
Citotoxicidad para células tumorales diana mediada por CAR-T (E:D de 10:1) en la presencia de Geistlich 2250

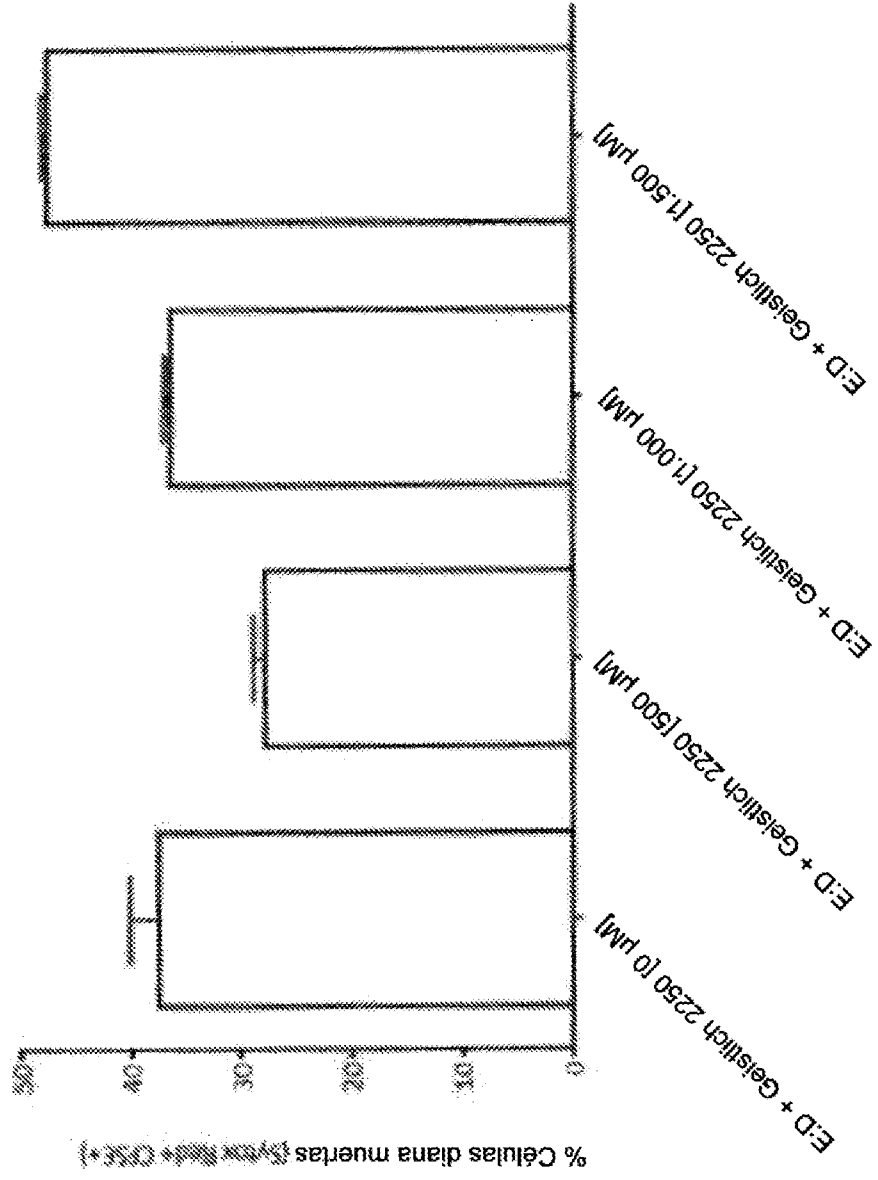


FIG. 3B

Proporción E:D 20:1

GLP05: ensayo de cocultivo de CAR-T CD19 con células tumorales CD19 (Raji) a las 24 horas
Citotoxicidad para células tumorales diana mediada por CAR-T (E:D de 20:1) en la presencia de Geistlich 2250

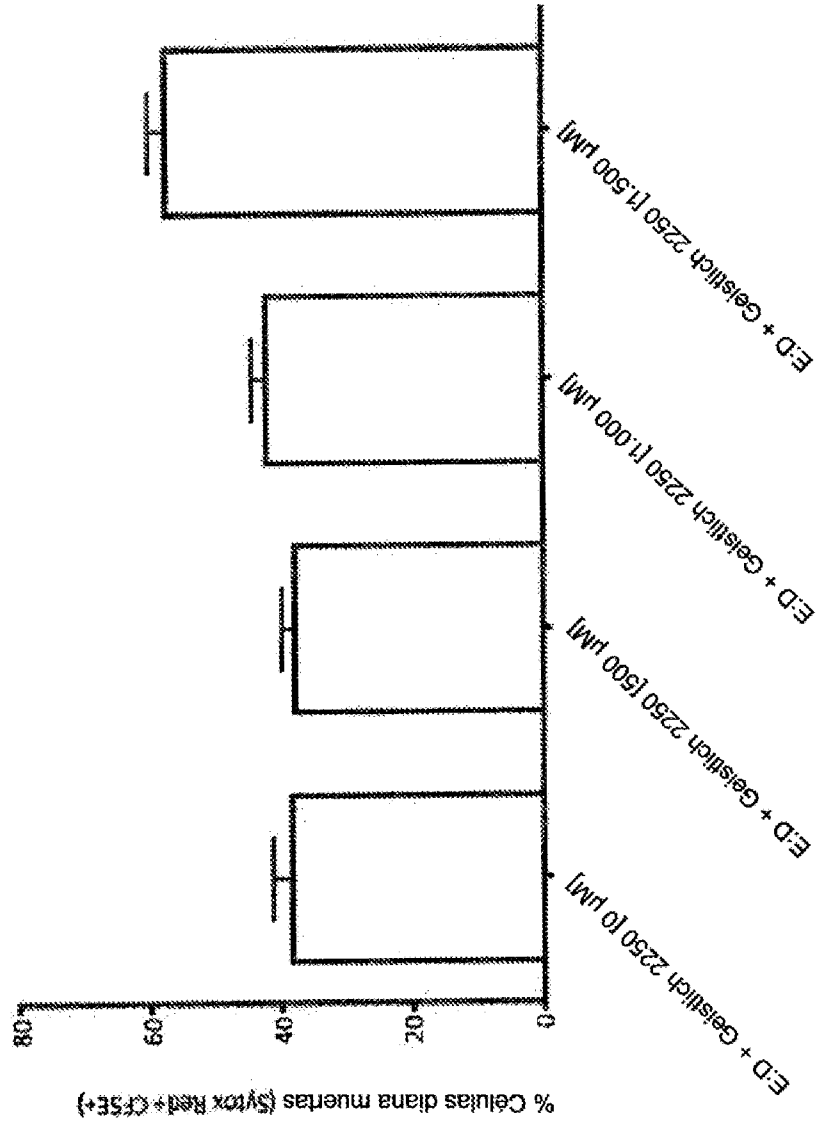


FIG. 3C

GLP05: ensayo de cocultivo de CAR-T CD19 con células tumorales CD19 (Raji) a las 24 horas
 Respuesta de citoquinas de células tumorales diana mediada por CAR-T (E:D de 5:1, 10:1, 20:1) en la presencia de Geislich 2250

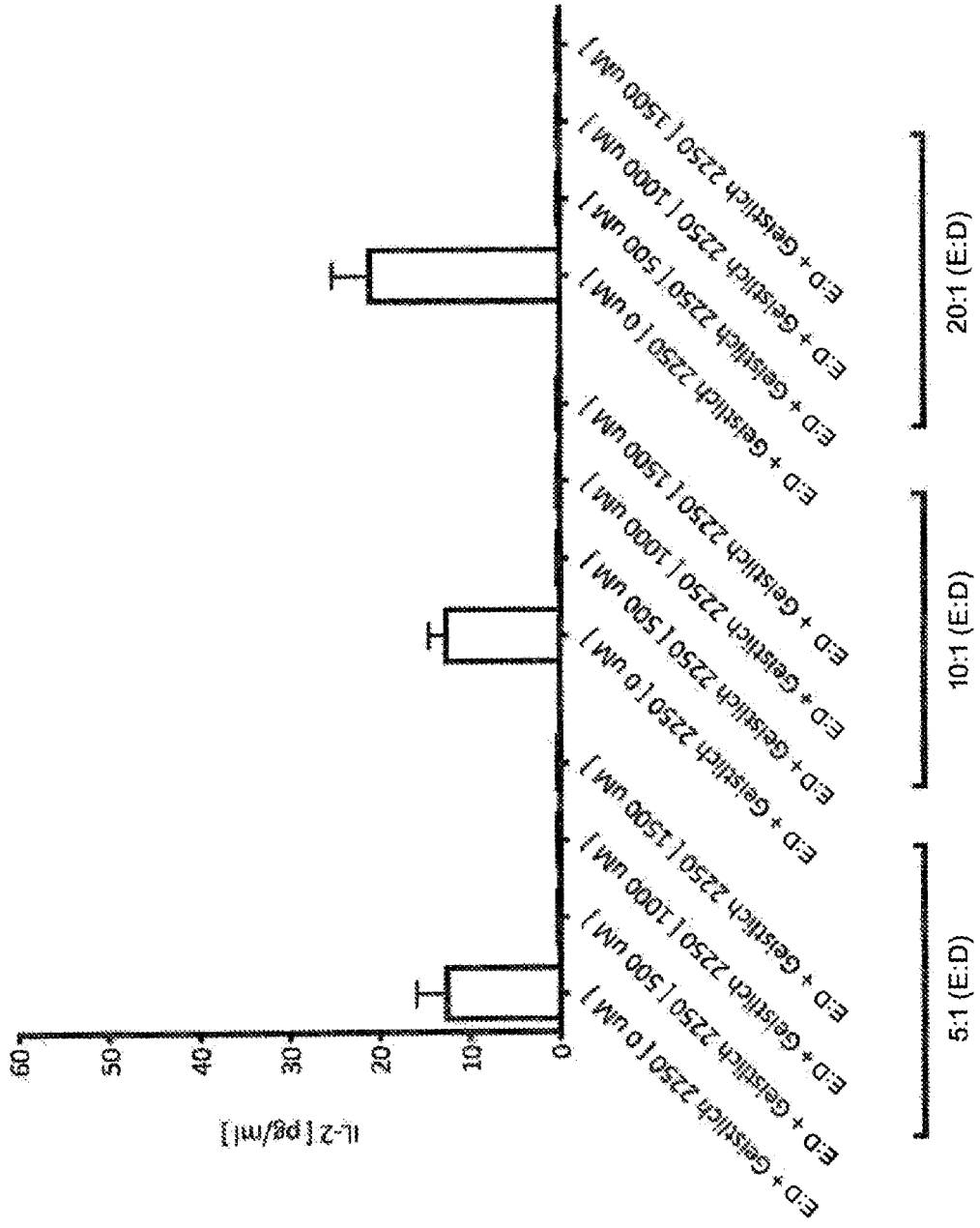


FIG. 4

GLP05: ensayo de cocultivo de CAR-T CD19 con células tumorales CD19 (Raji) a las 24 horas
 Respuesta de citoquinas para células tumorales diana mediada por CAR-T (E:D de 5:1, 10:1 y 20:1) en la presencia de Geistlich 2250

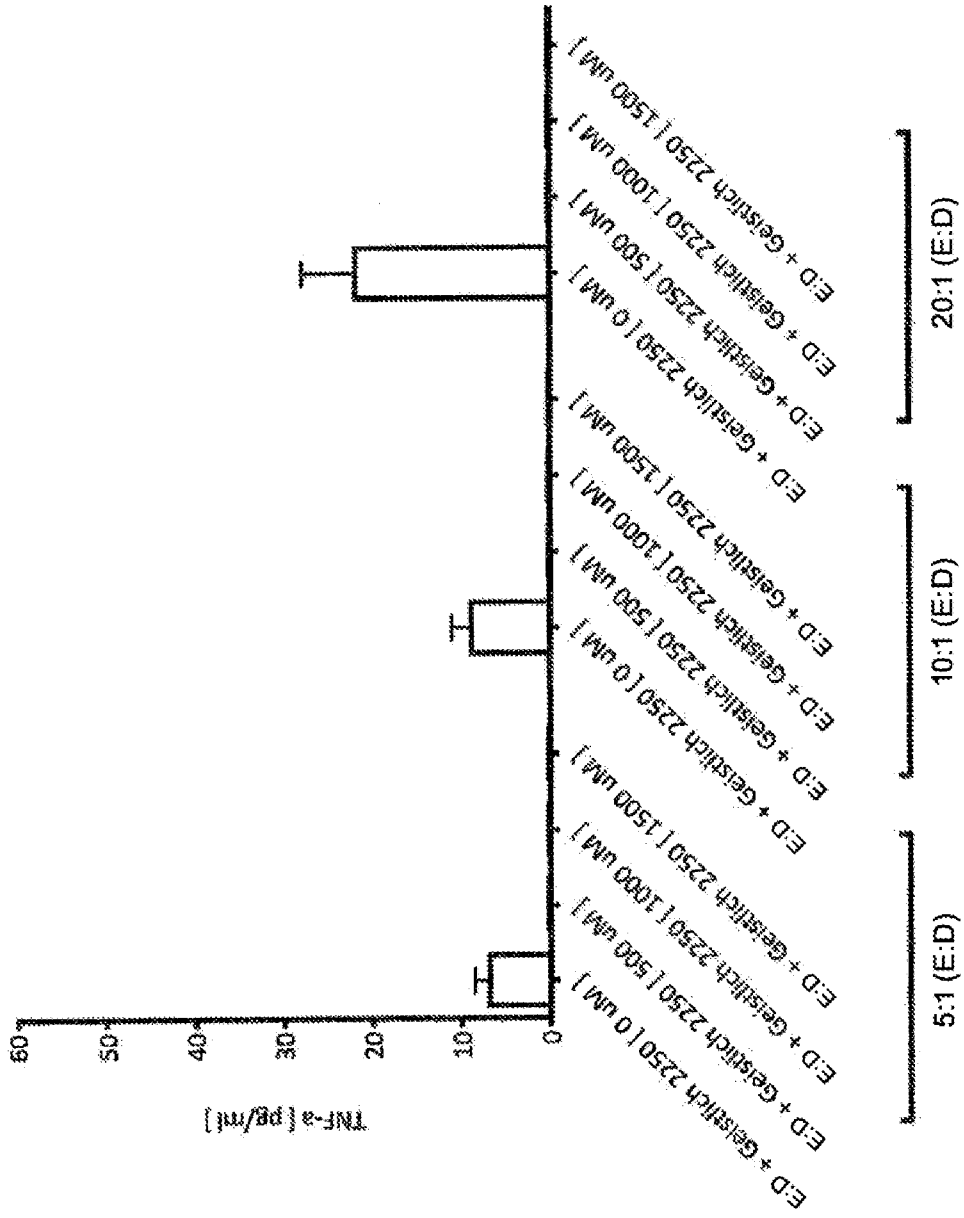


FIG. 5

GLP05: ensayo de cocultivo de CAR-T CD19 con células tumorales CD19 (Raji) a las 24 horas
 Respuesta de citoquinas de células tumorales diana mediada por CAR-T (E:D de 5:1, 10:1 y 20:1) en la presencia de Geistlich 2250

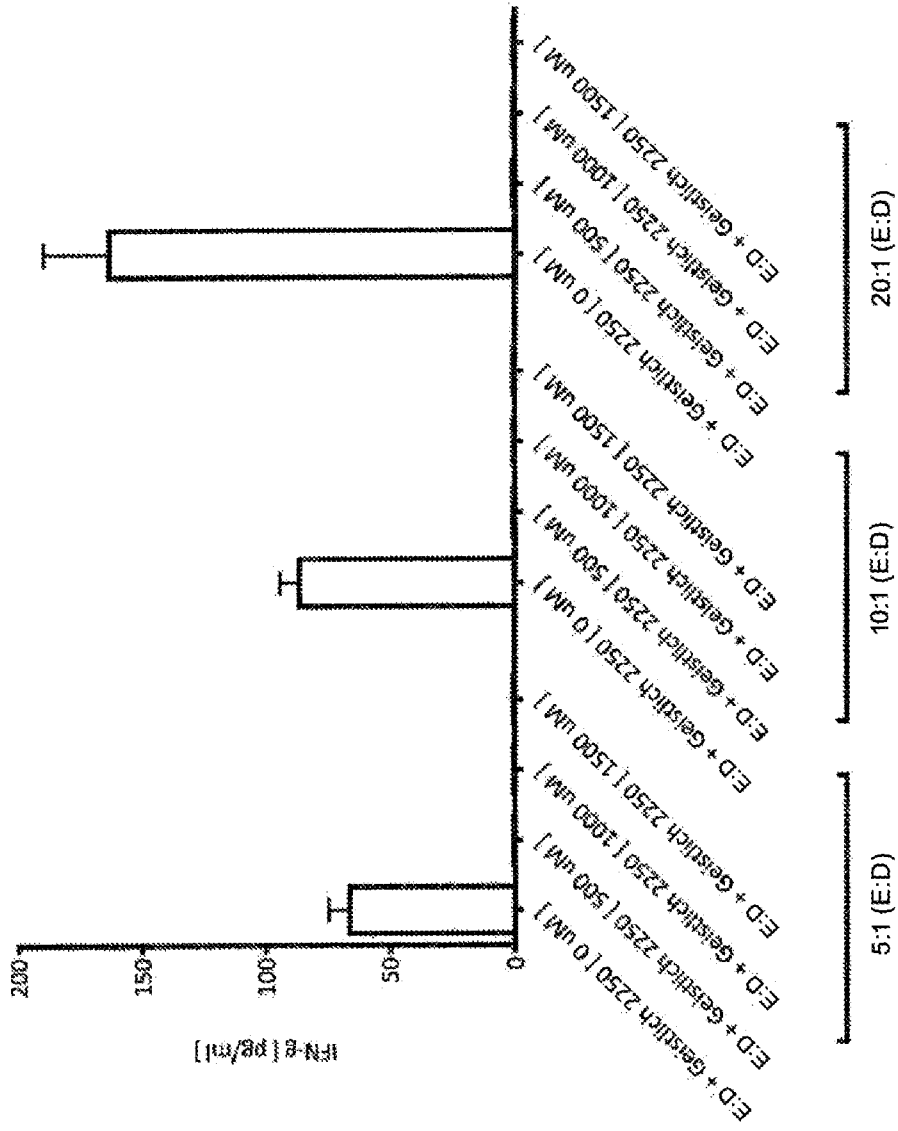


FIG. 6

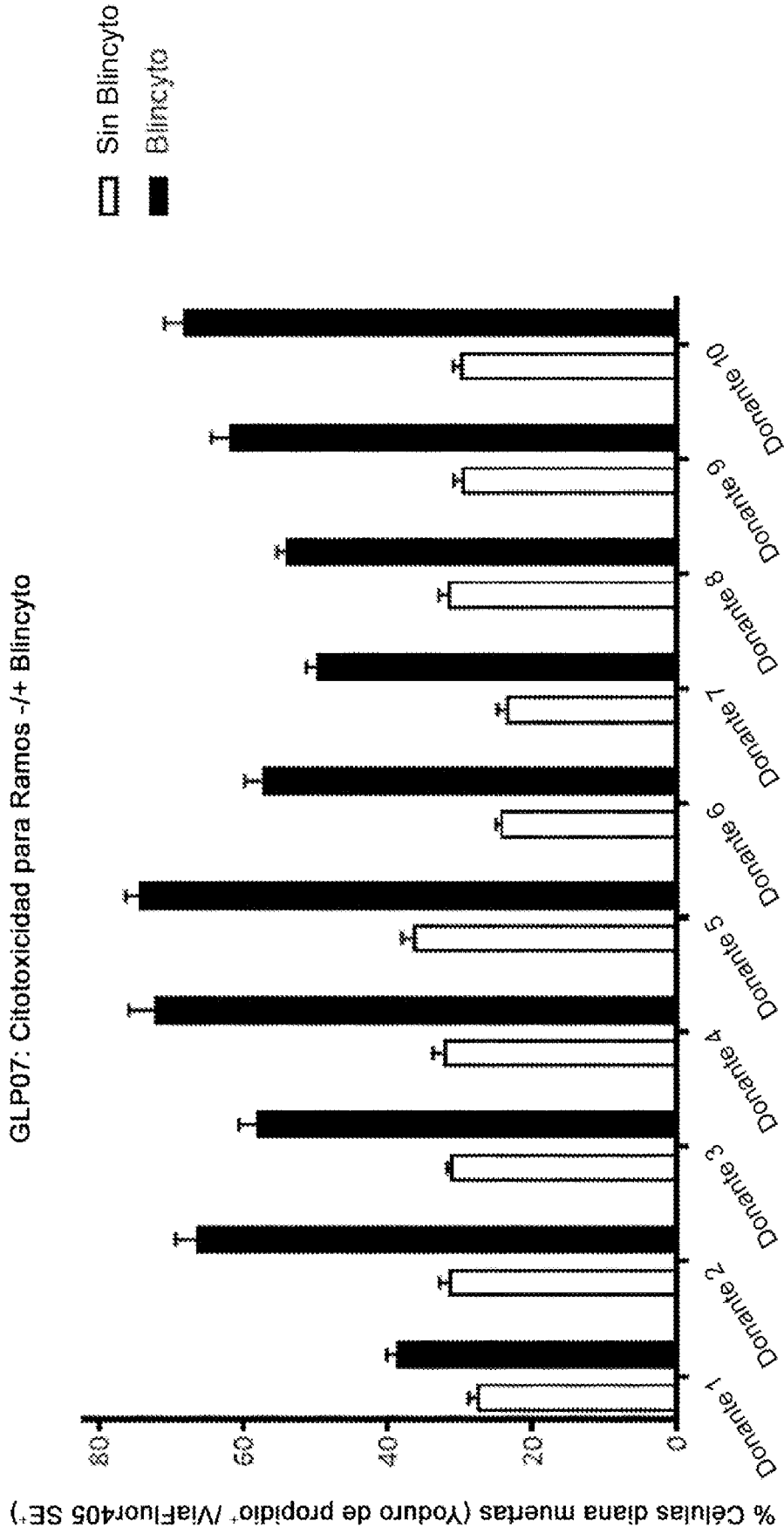


FIG. 7

GLP07: ensayo de cocultivo biespecífico con Blincyto [100 ng/ml] a las 24 horas
 Citotoxicidad para células tumorales diana mediada por Blincyto en la presencia de GP-2250

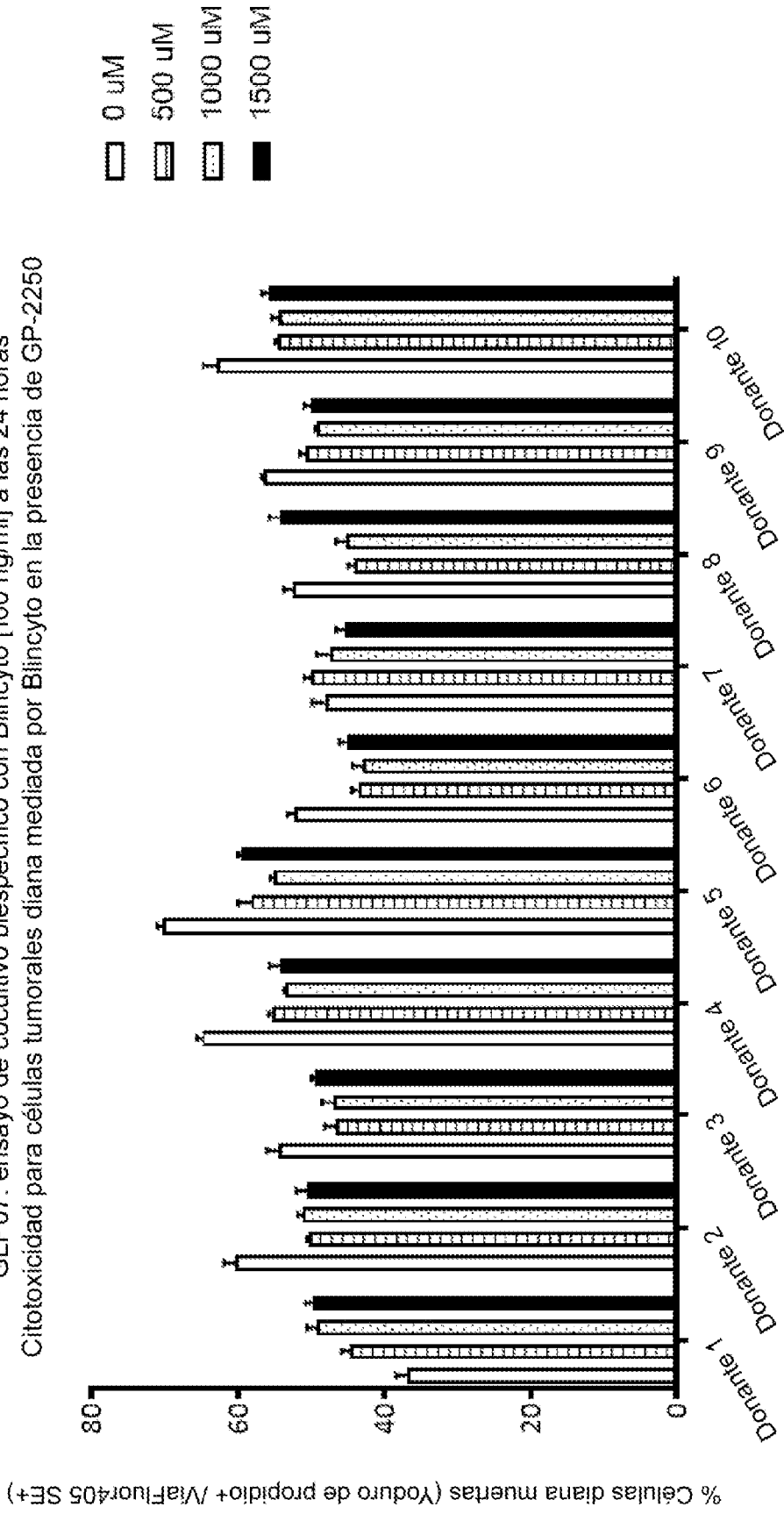


FIG. 8

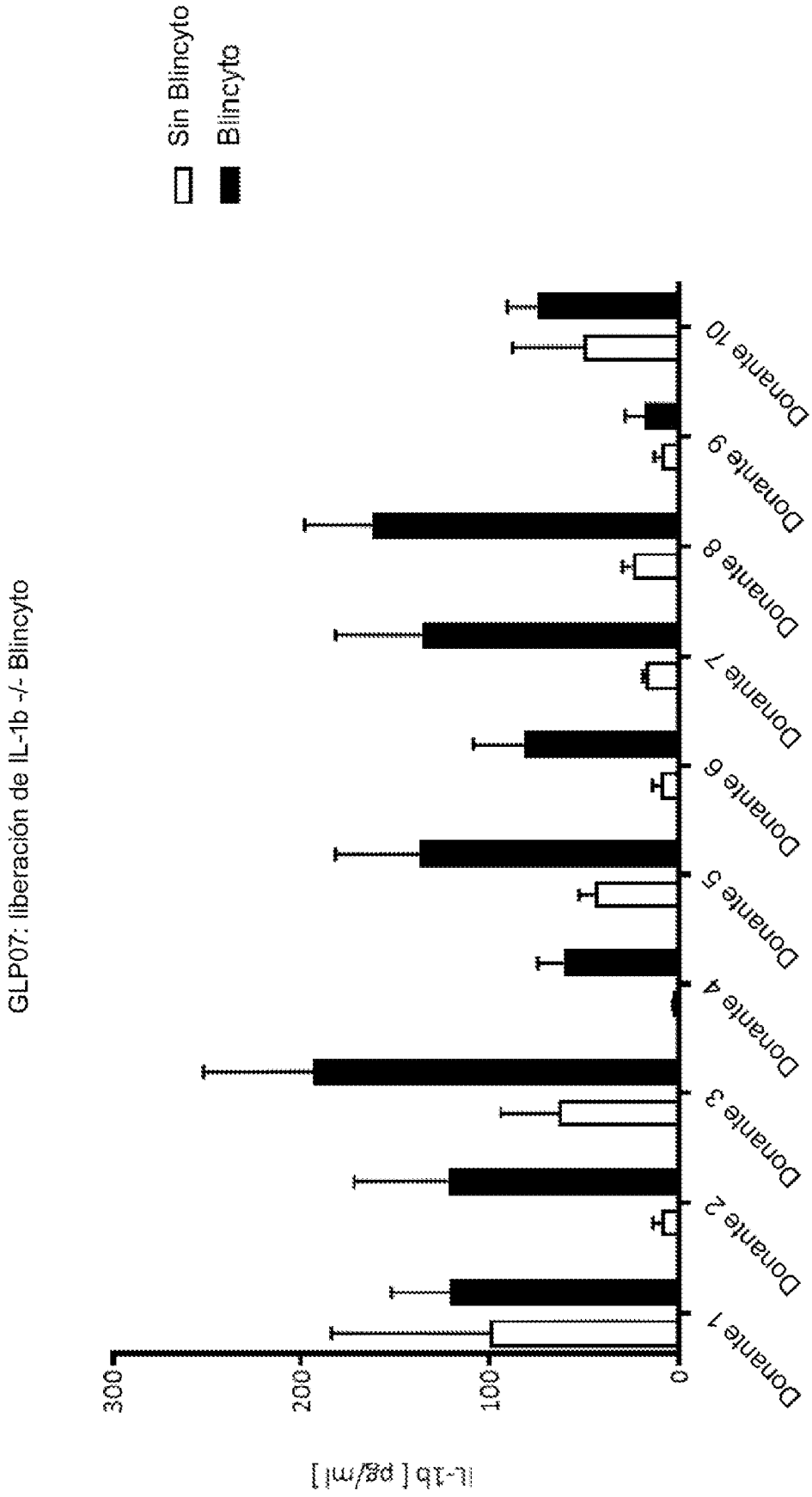


FIG. 9A

GLP07: ensayo de cocultivo biespecifico con Blincyto [100 ng/ml] a las 24 horas
Liberación de citoquina IL-1B en la presencia de GP-2250

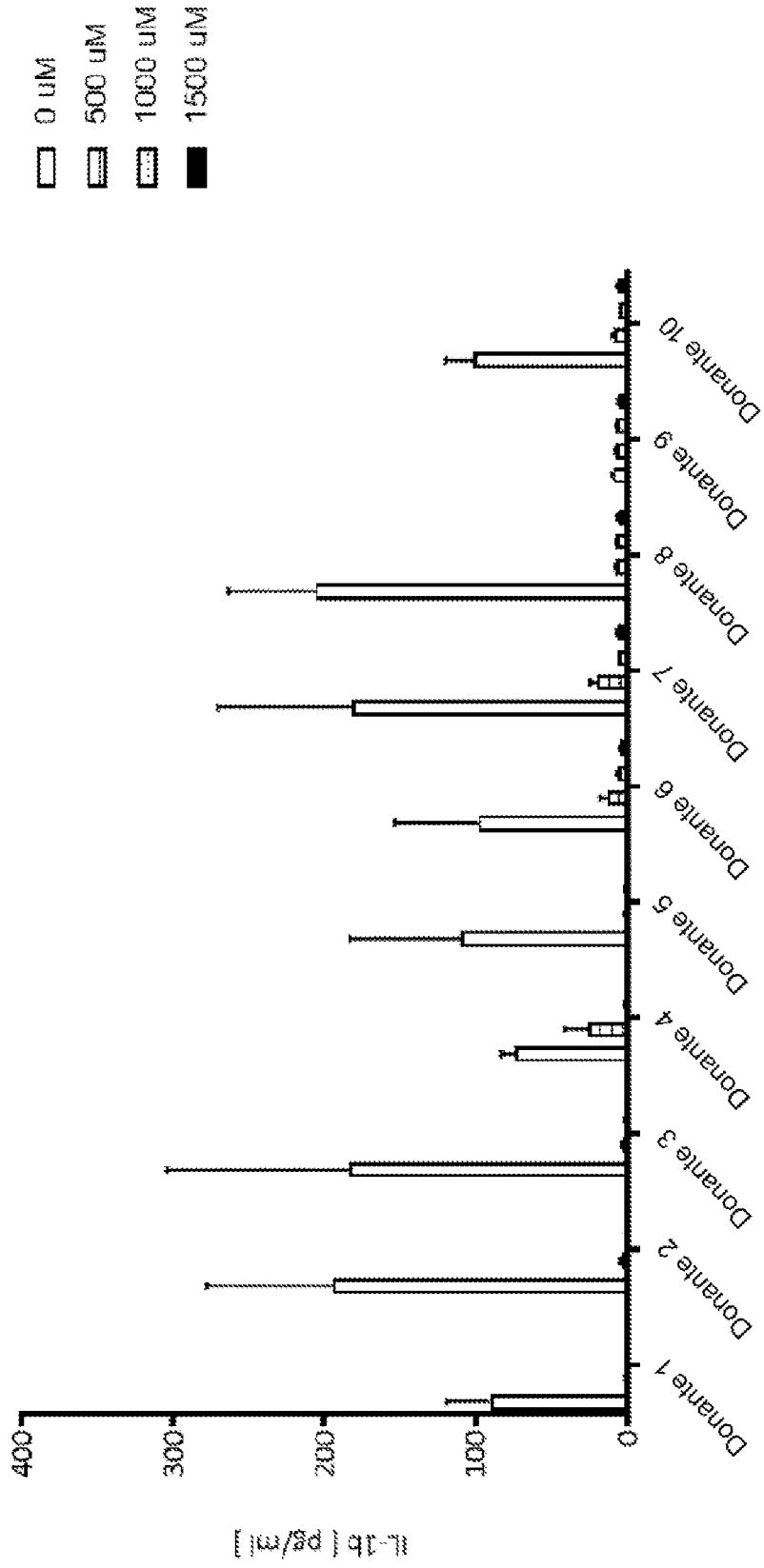


FIG. 9B

GLP07: liberación de IL-2 +/- Blincyto

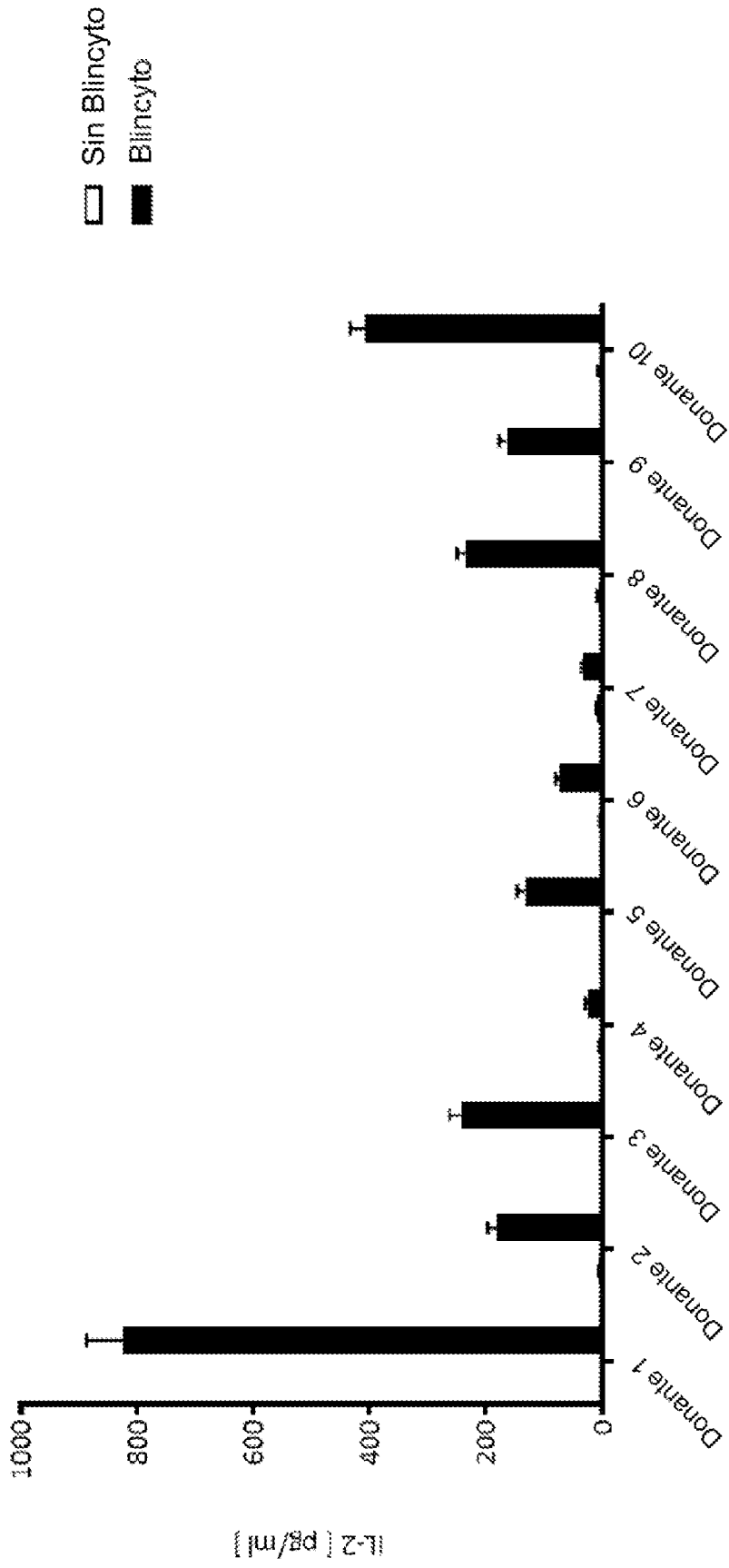


FIG. 10A

GLP07: ensayo de cocultivo biespecifico con Blincyto [100 ng/ml] a las 24 horas
Liberación de citoquina IL-1 en la presencia de GP-2250

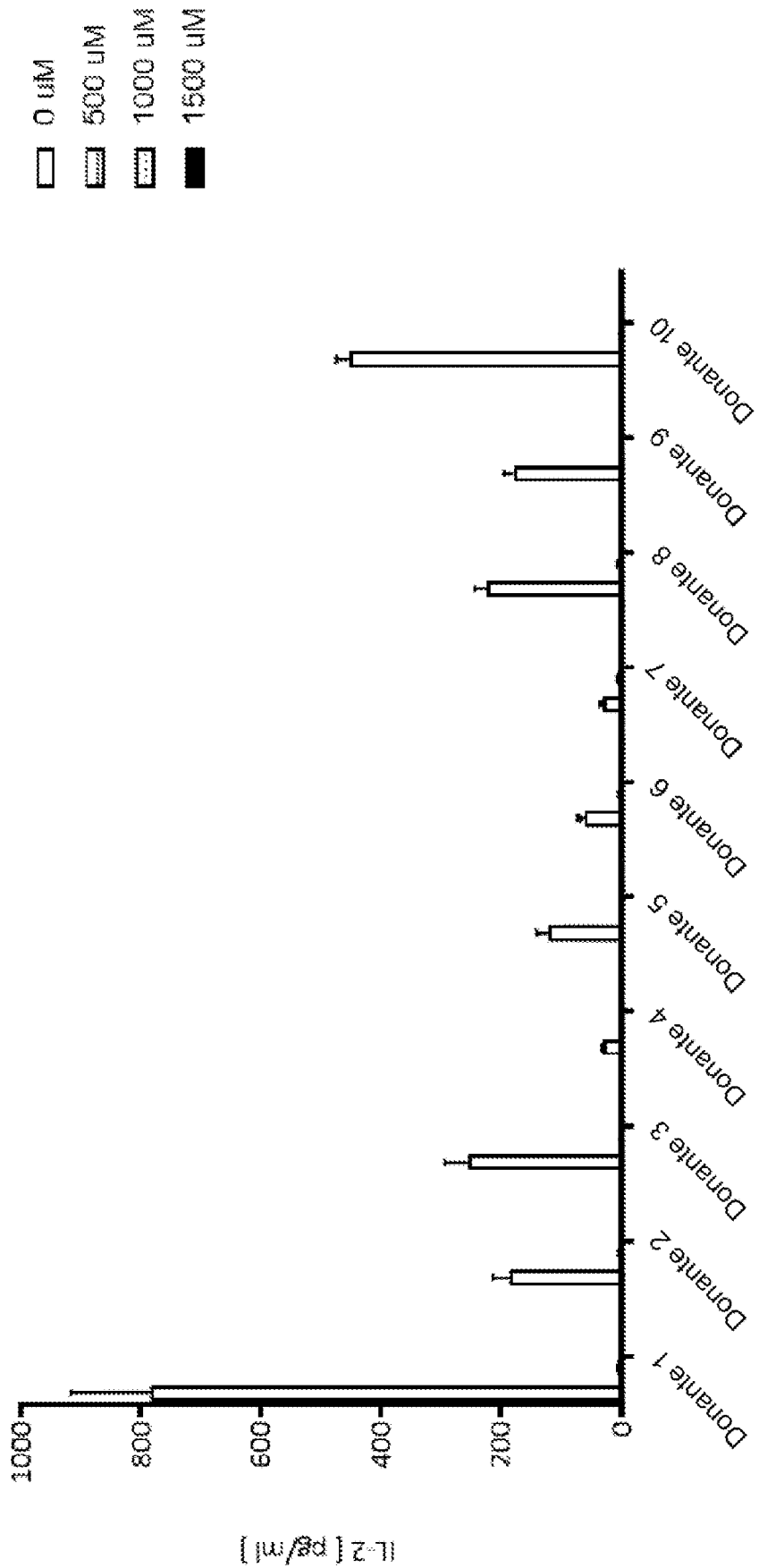


FIG. 10B

GLP07: liberación de IL-6 -/- Blincyto

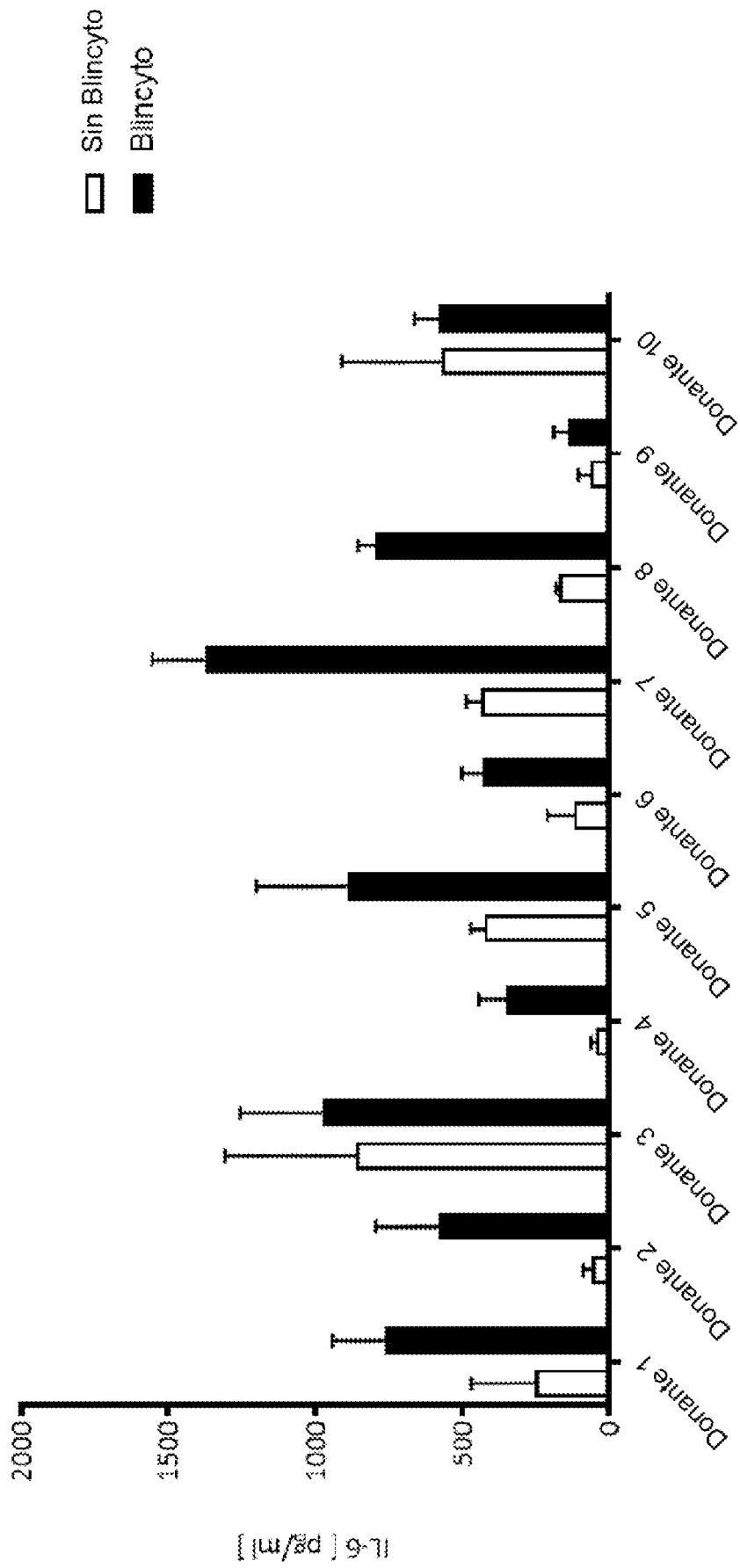


FIG. 11A

GLP07: ensayo de cocultivo biespecífico con Blincyto [100 ng/ml] a las 24 horas
 Liberación de citoquina IL-6 en la presencia de GP-2250

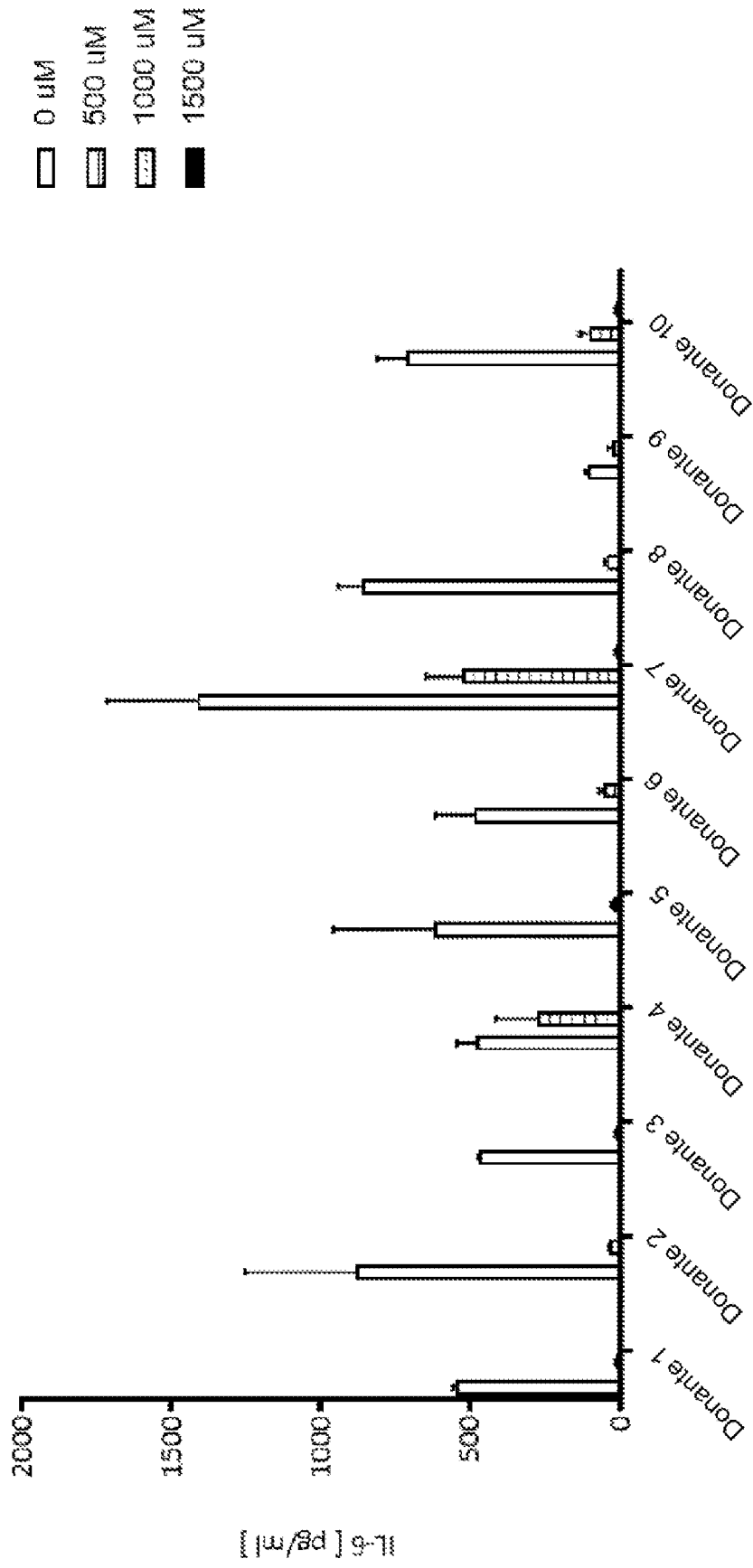


FIG. 11B

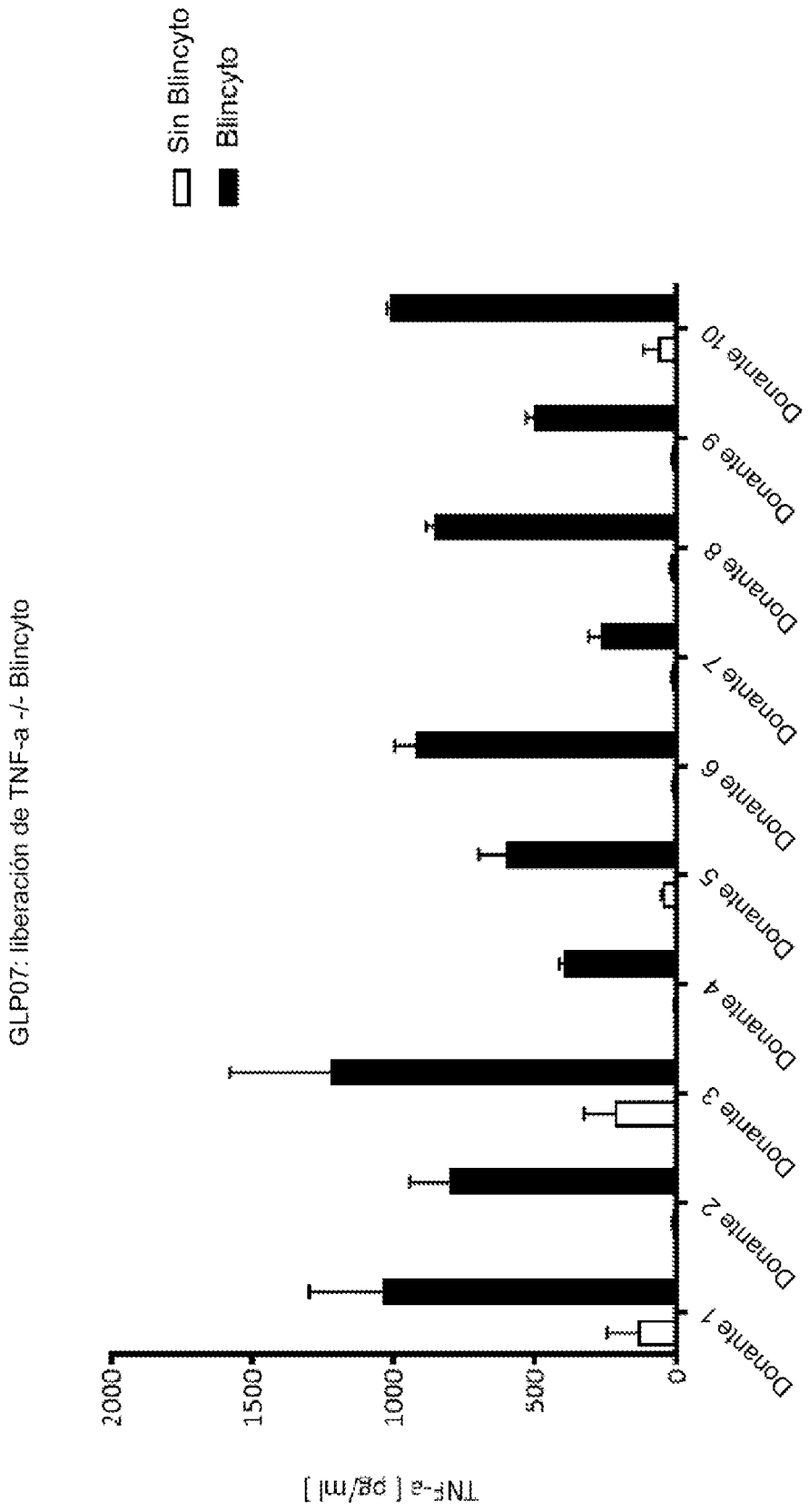


FIG. 12A

GLP07: ensayo de cocultivo biespecifico con Blincyto [100 ng/ml] a las 24 horas
 Liberación de citoquina TNF-a en la presencia de GP-2250

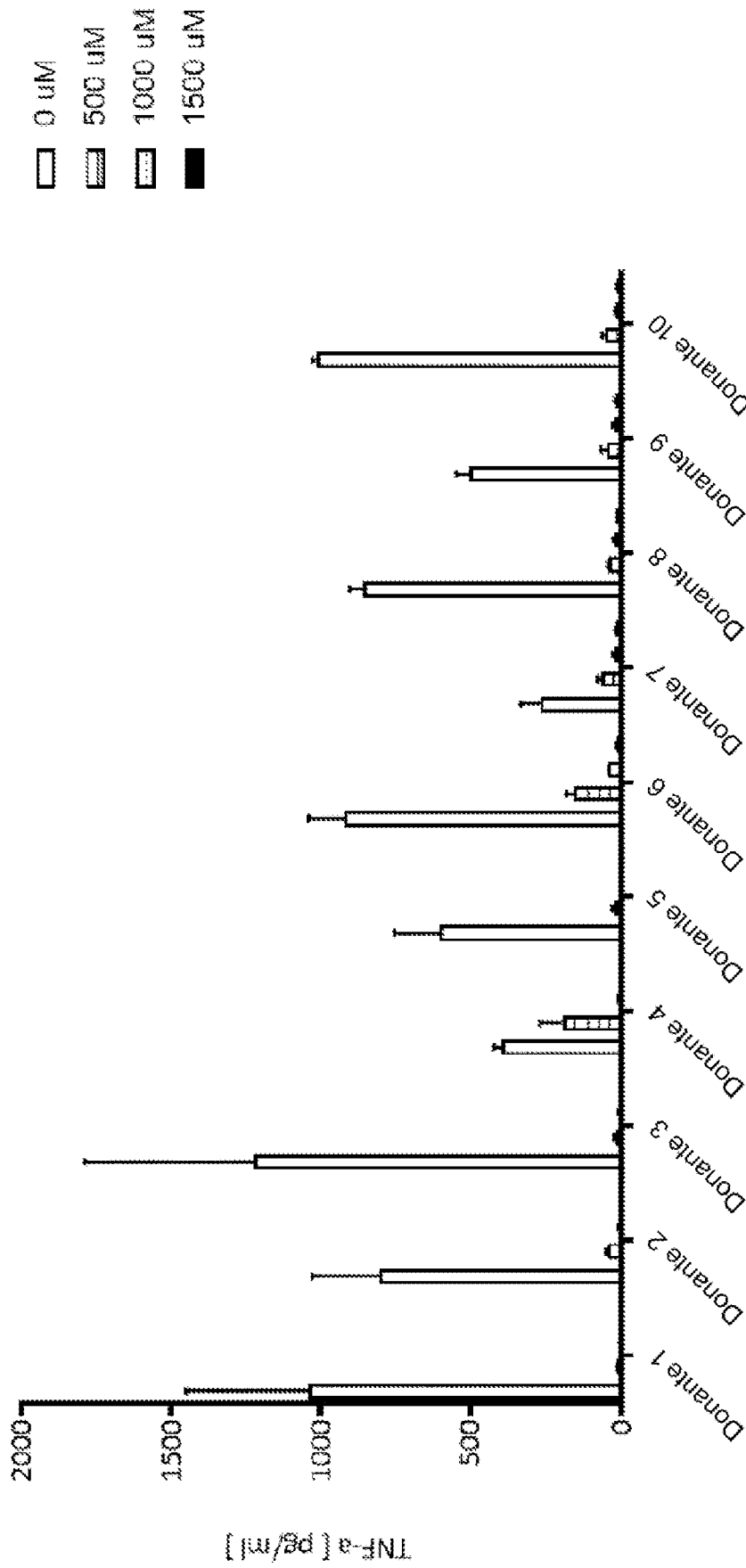


FIG. 12B

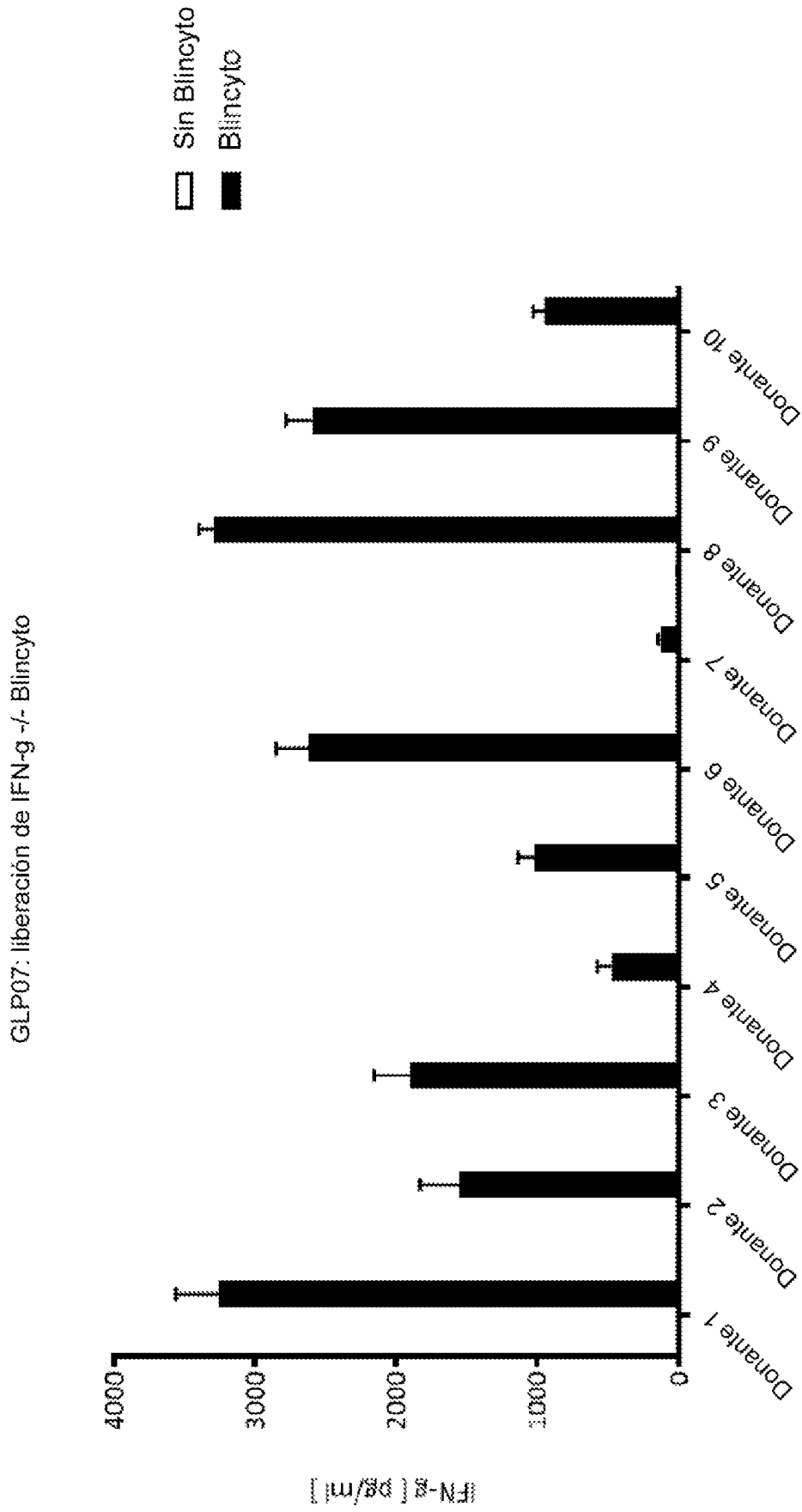


FIG. 13A

GLP07: ensayo de cocultivo biespecifico con Elincyto [100 ng/ml] a las 24 horas
 Liberación de citoquina IFN- γ en la presencia de GP-2250

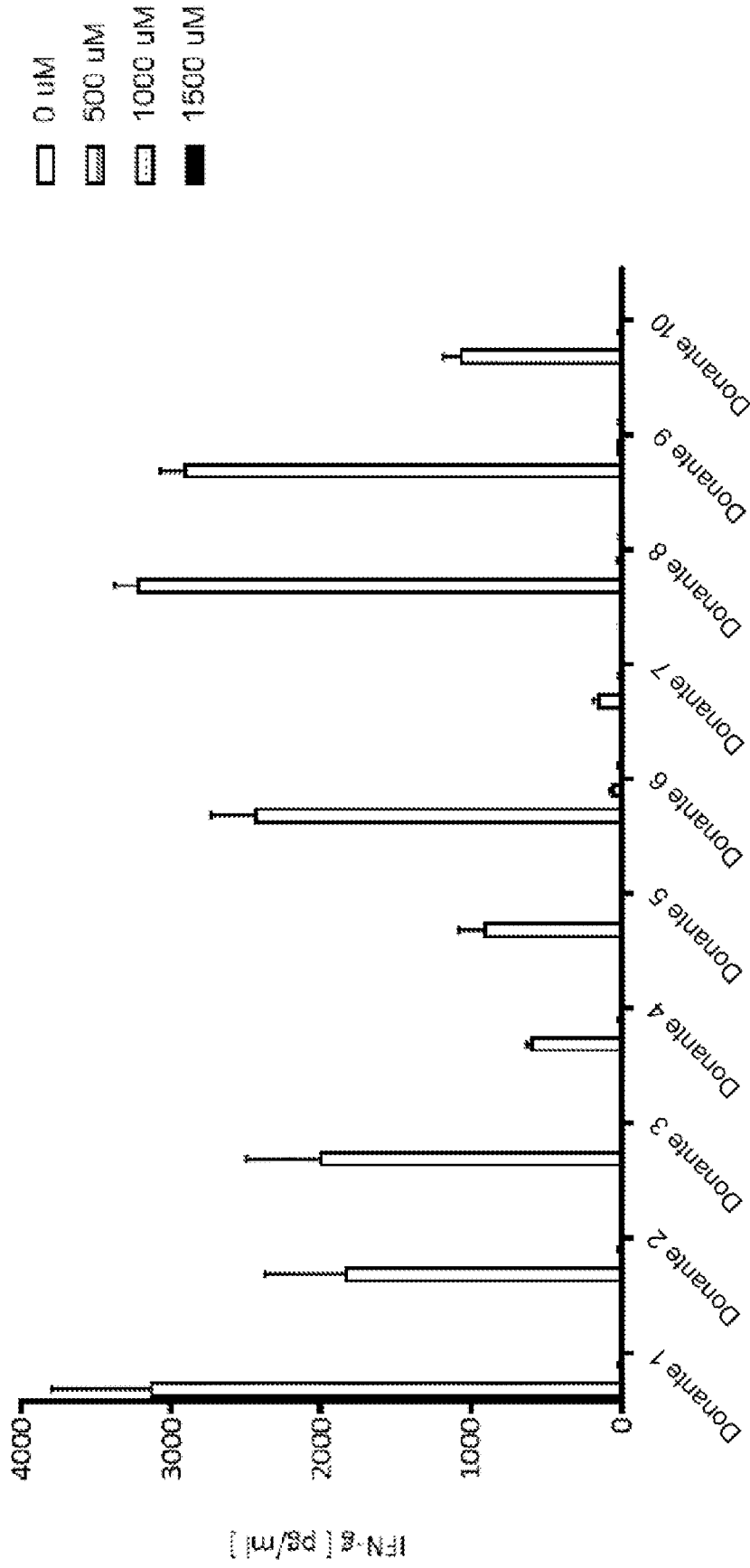


FIG. 13B

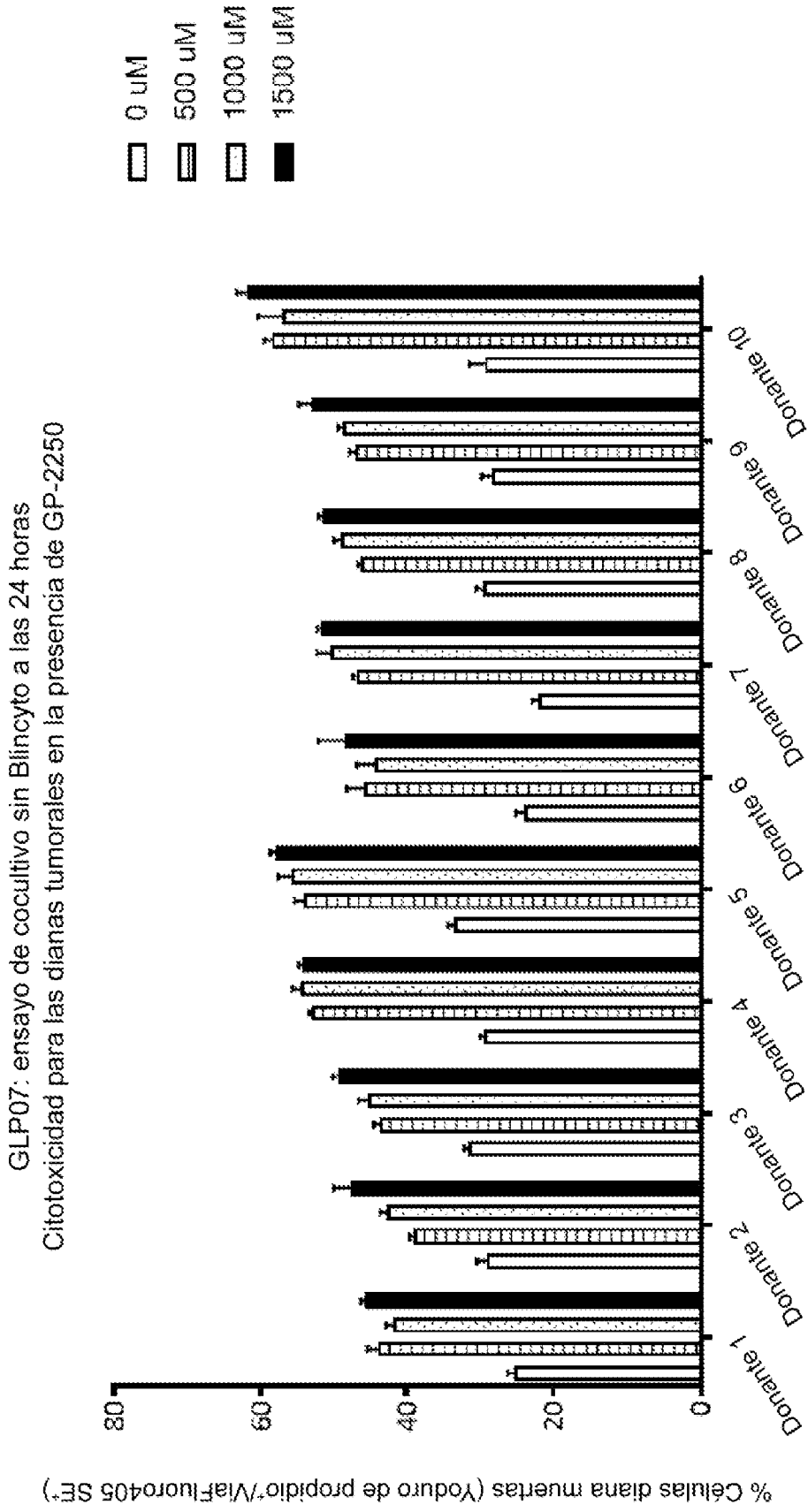


FIG. 14