

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 830**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/428** (2006.01)

**C07D 277/82** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2017** **E 21207246 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2024** **EP 4019019**

54 Título: **Uso de riluzol, profármacos de riluzol o análogos de riluzol con inmunoterapias para tratar cánceres**

30 Prioridad:

**20.05.2016 US 201662339433 P**

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

**10.10.2024**

73 Titular/es:

**BIOHAVEN THERAPEUTICS LTD. (100.0%)**  
**215 Church Street**  
**New Haven, CT 06510, US**

72 Inventor/es:

**CORIC, VLADIMIR**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 981 830 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

Uso de riluzol, profármacos de riluzol o análogos de riluzol con inmunoterapias para tratar cánceres

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un profármaco de riluzol y a un inhibidor del punto de control para su uso en el tratamiento del cáncer.

## 10 Antecedentes de la invención

El riluzol (6-(trifluorometoxi)benzotiazol-2-amina) es un producto farmacéutico que se ha utilizado para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Recientemente, se ha demostrado que el riluzol tiene otros beneficios clínicos. Por ejemplo, el riluzol administrado por vía oral dosificado dos veces al día a una dosis total de 100 mg puede aliviar o tratar los síntomas y trastornos neuropsiquiátricos, tales como trastornos del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, depresión refractaria, ansiedad obsesiva compulsiva y similares. De manera análoga, hay algunos indicios de que las dosis elevadas de riluzol pueden tener algunos efectos antineoplásicos, pero aún no se ha demostrado que posea efectos antineoplásicos terapéuticos por sí solo.

En los últimos años, una serie de terapias contra el cáncer dirigidas al sistema inmunitario han demostrado una eficacia sólida en muchos tipos de tumores. A pesar de este enfoque novedoso para tratar cánceres con agentes inmunoterapéuticos emergentes, muchos pacientes no muestran una remisión o respuesta completa al tratamiento con inmunoterapias. Asimismo, determinados agentes inmunooncológicos combinados tienen toxicidad significativa (principalmente reacciones autoinmunitarias). Existe una necesidad urgente de aumentar o potenciar aún más el efecto de las terapias de inmunooncología. Los ejemplos de enfoques terapéuticos para el cáncer con agentes antineoplásicos dirigidos a la inmunología incluyen: anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA4 u otras dianas de inmunoterapia o inhibidores del punto de control. Otros ejemplos de dianas de inmunooncología incluyen: CTLA4, antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos; Ig, inmunoglobulina; LAG3, gen 3 de activación de linfocitos; mAb, anticuerpos monoclonales; PD-1, proteína 1 de muerte celular programada; PDL, ligando de PD-1; TIM3, proteína 3 de la membrana de linfocitos T; CD40L, A2aR, receptor A2a de adenosina; B7RP1, proteína 1 relacionada con B7; BTLA, atenuador de linfocitos B y T; GAL9, galectina 9; HVEM, mediador de entrada del virus herpes; ICOS, coestimulador inducible de linfocitos T; IL, interleucina; KIR, receptor de tipo inmunoglobulina de linfocitos citolíticos; LAG3, gen 3 de activación de linfocitos; PD-1, proteína 1 de muerte celular programada; PDL, ligando de PD-1; TGFβ, factor de crecimiento transformante β; TIM3, proteína 3 de la membrana de linfocitos T; y CD27. Otras dianas inmunitarias incluyen: anticuerpo monoclonal (mAb) anti-VEGF-2, mAb anti-EGFr, inhibidor de IDO1, mAb anti-B7-H3, mAb anti-GITR, mAb anti-CD137, mAb anti-CD20, superagonista de IL-15/proteína de fusión IL-15Rα-Fc, mAb anti-CXCR4, interleucina-21, interleucina-21, mAb anti-KIR, mAb anti-CD27, mAb anti-CSF-1R, mAb anti-CTLA-4 + GM-CSF, mAb anti-CD30, mAb anti-LAG3, mAb anti-CD19, mAb anti-OX40, mAb anti-CD73, agonista de OX40 u otros agentes, incluidas moléculas biespecíficas, moléculas pequeñas dirigidas al sistema inmunitario o conjugados antifármacos o vacunas.

Muerte programada 1 (PD-1), una molécula del punto de control inhibitorio, se expresa en los linfocitos T para limitar las respuestas inmunitarias periféricas. Se ha demostrado que la unión de PD-1 con sus ligandos correspondientes B7-H1 (PD-L1) o B7-DC (PD-L2) da como resultado la inhibición directa de la activación del efector de linfocitos T y el "agotamiento" de los linfocitos T. Se ha demostrado que PD-L1 y PD-L2 están regulados al alza en las células tumorales en varios cánceres humanos, lo que representa un posible mecanismo de escape inmunitario. Además, la expresión de PD-1 aumenta en los linfocitos infiltrantes de tumores. Anti-PD-1 puede bloquear el aumento de PD-1 o modificar sus efectos.

El riluzol tiene múltiples modos de acción, que incluye actuar como un agente modulador de glutamato. La glutamina, un aminoácido "condicionalmente" esencial, ha demostrado que es fundamental para la síntesis macromolecular y el metabolismo de las células tumorales. Se ha demostrado que varios tumores malignos sólidos sobreexpresan la glutaminasa dependiente de fosfato (GLS), que convierte la glutamina en glutamato, lo que enfatiza aún más el papel de la glutamina en el metabolismo del cáncer. Sin embargo, el glutamato es un banco de "residuos" de nitrógeno clave y fundamental en varias rutas metabólicas celulares. Como tal, la reducción de los niveles de glutamina/glutamato en las células inmunitarias puede reducir la función proliferativa y efectora, lo que limita una respuesta inmunomediada antitumoral. Los moduladores de glutamato, tales como el riluzol, pueden ser eficaces como parte de una terapia combinada con agentes antineoplásicos dirigidos al sistema inmunitario para tratar una enfermedad. En particular, los moduladores de glutamato, tales como el riluzol, se utilizan con agentes inmunoterapéuticos, tales como determinados agentes antineoplásicos, para tratar enfermedades proliferativas tales como el cáncer. Los análogos de riluzol también pueden tener efectos similares.

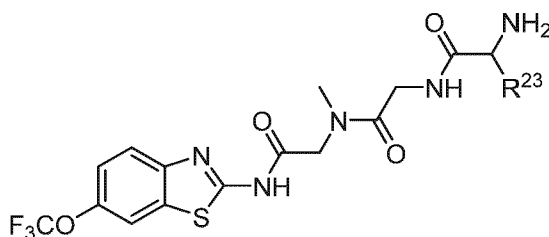
Se conocen varios otros agentes moduladores de glutamato. Estos incluyen, pero sin limitación, memantina, n-acetilcisteína, amantadina, topiramato, pregabalina, lamotrigina, ketamina, s-ketamina, AZD8108, AZD 6765, BHV-4157, dextrometorfano, AV-101, CERC-301, GLY-13 y profármacos o análogos de los mismos. Estos agentes moduladores de glutamato también incluyen, pero sin limitación, antagonistas del receptor de NMDA, antagonistas del receptor de kainita, antagonistas del receptor de AMPA, receptores metabotrópicos de glutamato o agentes que se

dirigen a los transportadores de aminoácidos excitadores o al transporte vesicular de glutamato. Estos moduladores de glutamato pueden provocar una reducción en los niveles de glutamina/glutamato o aumentar el ciclo de glutamato mediante el aumento de la expresión de transportadores de aminoácidos excitadores, lo que provoca una reducción en la función proliferativa y efectora reducida.

Una terapia de combinación que emplea riluzol (o compuestos relacionados) con un agente de inmunoterapia u otro fármaco contra el cáncer, proporcionados de manera simultánea o secuencial, puede tener excelentes propiedades para tratar el cáncer. De hecho, puede haber efectos sinérgicos. Por consiguiente, la presente invención se refiere a una combinación de un profármaco de riluzol (un compuesto relacionado con riluzol) y un inhibidor del punto de control (un agente de inmunoterapia) para su uso en el tratamiento del cáncer.

### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un profármaco de riluzol y a un inhibidor del punto de control para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el profármaco de riluzol es un compuesto que tiene la siguiente fórmula;



o un enantiómero, diastereómero, hidrato, solvato, sal farmacéuticamente aceptable o complejo del mismo; en donde  $R^{23}$  se selecciona del grupo que consiste en H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH_2CCH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_2Ph$ ,  $CH_2CH_2OCH_2Ph$ ,  $CH(OH)CH_3$ ,  $CH_2Ph$ ,  $CH_2$ (ciclohexilo),  $CH_2$ (4-OH-Ph),  $(CH_2)_4NH_2$ ,  $(CH_2)_3NHC(NH_2)NH$ ,  $CH_2$ (3-indol),  $CH_2$ (5-imidazol),  $CH_2CO_2H$ ,  $CH_2CH_2CO_2H$ ,  $CH_2CONH_2$  y  $CH_2CH_2CONH_2$ .

El profármaco de riluzol puede administrarse por vía oral, por vía sublingual, por vía subcutánea o por cualquier otro medio de administración. El profármaco de riluzol y el inhibidor del punto de control pueden administrarse de manera simultánea o secuencial. Si los agentes se administran de manera secuencial, cualquiera puede dosificarse primero, y la separación de tiempo puede incluir terminar completamente la dosificación de uno antes de comenzar la dosificación del otro o pueden estar entremezclados en el tiempo.

Los profármacos de riluzol se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos con número de serie 14/385.551, la solicitud de patente de Estados Unidos con número de serie 14/410.647, la solicitud PCT con número de serie PCT/US2016/019773 y la solicitud PCT con número de serie PCT/US2016/019787. Las formulaciones sublinguales de riluzol que proporcionan estabilidad y excelentes propiedades se describen en la solicitud PCT con número de serie PCT/US2015/061106 y la solicitud PCT con número de serie PCT/US2015/061114.

Una formulación sublingual útil en la presente invención comprende una cantidad eficaz del profármaco de riluzol. La formulación proporciona suficiente solubilidad para que el profármaco de riluzol se incorpore en la formulación sublingual a dosis relativamente grandes y se administre sublingualmente. La formulación es, preferentemente, una formulación de disgregación oral modificada del profármaco de riluzol. Los excipientes, que incluyen manitol y gelatina, se mezclan, solubilizan con agua y se desairean antes de mezclarlo con el principio farmacéutico activo (o "API"), el profármaco de riluzol, que se ha molido por separado. El tamaño de partícula del API ( $D_{50}$ ) es inferior a aproximadamente 2 micrómetros. La mezcla se liofiliza por congelación rápida y, a continuación, se deseca por congelación. La formulación tiene buena palatabilidad oral.

La cantidad eficaz del profármaco de riluzol para la formulación sublingual útil en la presente invención para lograr una dosis terapéutica más baja puede ser menor que la del agente administrado por vía oral. Por otro lado, la dosis eficaz de la formulación sublingual del profármaco de riluzol puede ser aproximadamente del 1 al 95 % de la del agente administrado por vía oral. En la medida en que se pueda hacer una formulación sublingual del inhibidor del punto de control, también puede tener propiedades mejoradas.

El profármaco de riluzol, como parte de la formulación para tratar el cáncer o los síntomas, puede dosificarse a o por debajo de aproximadamente 400 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 300 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 150 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 100 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 70 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 60 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 50 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 42,5 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 37,5 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 35 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 20 mg/día, a o por debajo de aproximadamente

17,5 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 15 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 10 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 5 mg/día o a o por debajo de aproximadamente 1 mg/día. Además, el inhibidor del punto de control debe dosificarse a aproximadamente 1 a 100 mg/kg; por ejemplo, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg o cualquier valor intermedio. Un inhibidor del punto de control preferido es anti-PD-1.

La dosificación puede ser diaria, días alternos, semanal o tener una separación de tiempo aún mayor. En determinadas circunstancias, se puede utilizar una dosificación más frecuente. Además, el profármaco de riluzol y el inhibidor del punto de control se pueden administrar de manera simultánea o secuencial.

Estos y otros aspectos y características de la invención serán evidentes a partir del dibujo y la descripción detallada.

### Descripción del dibujo

La única figura del dibujo ilustra los resultados de la prueba descrita en el ejemplo 1, que prueba tres niveles de un profármaco de riluzol (BHV-4157), anti-PD-1, varias combinaciones de anti-PD-1 y BHV-4157 y un control, para ver si la combinación modificaba la supervivencia en un modelo animal de glioblastoma.

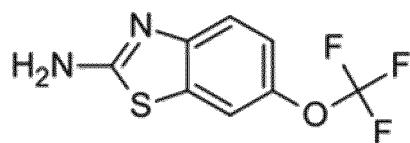
### Descripción detallada de la invención

La siguiente descripción detallada se proporciona para ayudar a los expertos en la materia a practicar la presente invención. Los expertos en la técnica pueden hacer modificaciones y variaciones en las realizaciones descritas en el presente documento. Salvo que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente divulgación. La terminología utilizada en la descripción es solo para describir realizaciones particulares y no pretende ser limitante.

Los siguientes términos se usan para describir la invención. En los casos en que un término no se define específicamente en el presente documento, los expertos en la técnica le dan un significado reconocido en la técnica al aplicar ese término en contexto a su uso al describir la presente invención.

Los artículos "un" y "uno/a" como se utilizan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas se utilizan en el presente documento para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

El término "riluzol", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un fármaco que tiene una estructura química como sigue. Actualmente está disponible en el mercado como RILUTEK®. El término "riluzol" también se refiere a todos los profármacos, enantiómeros o derivados y sus sales farmacéuticamente aceptables.

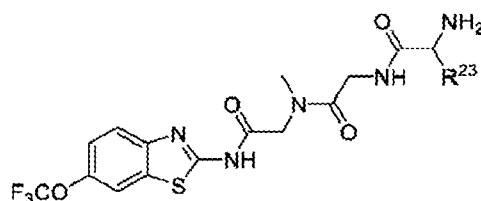


6-(trifluorometoxi)benzotiazol-2-amina.

La expresión "administración sublingual", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una vía de administración de un agente químico o un fármaco al colocarlo debajo de la lengua de un sujeto.

El término "profármaco", como se usa en el presente documento, es un precursor de un fármaco que puede administrarse en forma alterada o menos activa. El profármaco puede convertirse en la forma de fármaco activo en entornos fisiológicos por hidrólisis u otras vías metabólicas.

La expresión "profármaco de riluzol" se refiere a un compuesto que es un derivado de riluzol con modificación en el mismo. Un profármaco de riluzol también puede hacer referencia a un compuesto que el cuerpo metaboliza en una forma activa de riluzol. El profármaco de riluzol de acuerdo con la presente invención es un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



o un enantiómero, diastereómero, hidrato, solvato, sal farmacéuticamente aceptable o complejo del mismo; en donde  $R^{23}$  se selecciona del grupo que consiste en H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH_2CCH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_2Ph$ ,  $CH_2CH_2OCH_2Ph$ ,  $CH(OH)CH_3$ ,  $CH_2Ph$ ,  $CH_2$ (ciclohexilo),  $CH_2$ (4-OH-Ph),  $(CH_2)_4NH_2$ ,  $(CH_2)_3NHC(NH_2)NH$ ,  $CH_2$ (3-indol),  $CH_2$ (5-imidazol),  $CH_2CO_2H$ ,  $CH_2CH_2CO_2H$ ,  $CH_2CONH_2$  y  $CH_2CH_2CONH_2$ .

El término "ELA", tal como se usa en el presente documento, significa esclerosis lateral amiotrófica.

La expresión "agente antineoplásico inmunoterapéutico" incluye cualquier agente que se dirija al sistema inmunitario para dar como resultado efectos terapéuticos antineoplásicos. Dichas dianas y agentes incluyen, pero sin limitación: anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA4 u otras dianas de inmunoterapia o inhibidores del punto de control. Otros ejemplos de dianas de inmunooncología incluyen: CTLA4, antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos; Ig, inmunoglobulina; LAG3, gen 3 de activación de linfocitos; mAb, anticuerpos monoclonales; PD-1, proteína 1 de muerte celular programada; PDL, ligando de PD-1; TIM3, proteína 3 de la membrana de linfocitos T, CD40L, A2aR, receptor A2a de adenosina; B7RP1, proteína 1 relacionada con B7; BTLA, atenuador de linfocitos B y T; GAL9, galectina 9; HVEM, mediador de entrada del virus herpes; ICOS, coestimulador inducible de linfocitos T; IL, interleucina; KIR, receptor de tipo inmunoglobulina de linfocitos citolíticos; LAG3, gen 3 de activación de linfocitos; PD-1, proteína 1 de muerte celular programada; PDL, ligando de PD-1; TGF $\beta$ , factor de crecimiento transformante  $\beta$ ; TIM3, proteína 3 de la membrana de linfocitos T; y CD27. Otras dianas inmunitarias incluyen: anticuerpo monoclonal (mAb) anti-VEGF-2, mAb anti-EGFR, inhibidor de IDO1, mAb anti-B7-H3, mAb anti-GITR, mAb anti-CD137, mAb anti-CD20, superagonista de IL-15/proteína de fusión IL-15R $\alpha$ -Fc, mAb anti-CXCR4, interleucina-21, interleucina-21, mAb anti-KIR, mAb anti-CD27, mAb anti-CSF-1R, mAb anti-CTLA-4 + GMCSF, mAb anti-CD30, mAb anti-LAG3, mAb anti-CD19, mAb anti-CD40, mAb anti-CD73, agonista de OX40 u otros agentes, incluidas moléculas biespecíficas, moléculas pequeñas dirigidas al sistema inmunitario o conjugados antifármacos o vacunas, o nivolumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda), pidilizumab, ipilimumab (Yervoy), PDR001, MEDI0680, atezolizumab, durvalumab o combinaciones de los mismos.

El término "cáncer" incluye, pero sin limitación, las siguientes enfermedades proliferativas: leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), carcinoma adrenocortical, cánceres de la infancia, cánceres relacionados con SIDA, sarcoma de Kaposi, linfoma relacionado con SIDA, linfoma primario del SNC, cáncer de ano, astrocitomas, tumor teratoideo/rabdoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de piel (no melanoma), cáncer de conductos biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, familia de tumores del sarcoma de Ewing, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, glioma del tronco encefálico, tumor teratoideo/rabdoide atípico, tumores embrionarios, tumores de células germinales, craneofaringioma, ependimoma, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, linfoma no Hodgkin, tumor carcinoide, carcinoma gastrointestinal, tumores cardíacos (del corazón), linfoma primario, cáncer de cuello uterino, colangiocarcinoma, cordoma, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), neoplasias mieloproliferativas crónicas, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, micosis fungoide y síndrome de Sezary, carcinoma ductal in situ (DCIS), tumores embrionarios, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesonuroblastoma, tumor extracraneal de células germinales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer ocular, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de las trompas de Falopio, histiocitoma fibroso del hueso, maligno y osteosarcoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, enfermedad trofoblástica ovárica, testicular, gestacional, glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), histiocitosis, células de Langerhans, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, tumores de las células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, sarcoma de Kaposi, de riñón, de célula renal, histiocitosis de las células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, linfoblástica aguda (LLA), mieloide aguda (LMA), linfocítica crónica (LLC), mielógena crónica (LMC), cáncer de labio y de la cavidad oral, células pilosas, cáncer de hígado (primario), cáncer de pulmón, amicrocítico, microcítico, linfoma, Hodgkin, no Hodgkin, macroglobulinemia, Waldenström, cáncer de mama masculino, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico con tumor primario oculto, carcinoma del tracto de la línea media que implica al gen NUT, cáncer de boca, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielógena, crónica (LMC), leucemia mieloide, mieloma agudo (LMA), neoplasias mieloproliferativas múltiples, cáncer de la cavidad paranasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer oral, cáncer de la cavidad oral, cáncer de labio y orofaringe, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovarios, tumor de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, tumores neuroendocrinos pancreáticos (tumores de células de islotes), papilomatosis, paraganglioma, cáncer de seno paranasal y de cavidad nasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, tumor de la pituitaria, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, embarazo y cáncer de mama, linfoma primario del

sistema nervioso central (SNC), cáncer peritoneal primario, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células renales (riñón), pelvis renal y uréter, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándula salival, rhabdomyosarcoma, uterino, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de cuello escamoso con cáncer de estómago (gástrico) metastásico primario oculto, linfoma de linfocitos T, cáncer de testículos, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter, cáncer de células transicionales de uréter y pelvis renal, desconocido, cáncer de uretra, cáncer de útero, sarcoma uterino endometrial, cáncer de vagina, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenström y tumor de Wilms.

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, incluye cualquier tratamiento de una afección o enfermedad en un sujeto, o particularmente un ser humano, y puede incluir: (i) prevenir la aparición de la enfermedad o afección en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad o afección, pero aún no se ha diagnosticado que la padece; (ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo; alivio de la enfermedad o afección, es decir, causando la regresión de la afección; o (iii) mejorar o aliviar las afecciones causadas por la enfermedad, es decir, síntomas de la enfermedad. "Tratamiento", tal como se usa en el presente documento, podría usarse en combinación con otras terapias estándar o solo.

El término "efectivo" se utiliza para describir una cantidad de un compuesto, composición o componente que, cuando se usa dentro del contexto de su uso previsto, efectúa un resultado deseado.

La expresión "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define en el presente documento, cuando se administra a un sujeto que necesita dicho tratamiento. La cantidad efectiva variará según el sujeto y el estado de la enfermedad a tratar, la gravedad de la afección y la forma de administración, y puede determinarla de forma rutinaria por un experto en la técnica.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se usa a lo largo de la especificación para describir, cuando sea aplicable, una forma de sal de uno o más de los compuestos o profármacos descritos en el presente documento que se presentan para aumentar la solubilidad del compuesto en los jugos gástricos o gastroentéricos del tracto gastrointestinal del paciente para promover la disolución y la biodisponibilidad de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables, cuando sea aplicable. Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio, magnesio y amonio, entre numerosos otros ácidos y bases bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las sales de sodio y potasio son particularmente preferidas como sales de neutralización de los fosfatos de acuerdo con la presente invención. En una realización preferida, la descripción proporciona sales farmacéuticamente aceptables de los péptidos modificados como se describe en el presente documento, que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos originales y que no son biológicamente, ni de otro modo, dañinos como la dosis administrada. Los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales tanto ácidas como básicas en virtud de la presencia de grupos amino y carboxi, respectivamente.

El término " $C_{\text{máx}}$ ", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una concentración máxima de un fármaco en sangre, suero, un compartimento o área de prueba especificada de un sujeto entre la administración de una primera dosis y la administración de una segunda dosis. El término  $C_{\text{máx}}$  también podría referirse a las relaciones normalizadas de las dosis si se especifica.

El término " $T_{\text{máx}}$ ", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un tiempo o período después de la administración de un fármaco cuando se alcanza la concentración máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) en la sangre, suero, un compartimento especificado o área de prueba de un sujeto.

El término "AUC" (área bajo la curva), tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad total de fármaco absorbida o expuesta a un sujeto. Generalmente, el AUC se puede obtener del método matemático en una gráfica de la concentración del fármaco en el sujeto a lo largo del tiempo hasta que la concentración sea insignificante. El término "AUC" (área bajo la curva) también podría referirse al AUC parcial a intervalos de tiempo especificados (como puede ser el caso con la absorción sublingual que aumentaría el AUC en intervalos de tiempo anteriores).

La invención se refiere a una terapia combinada que utiliza el profármaco de riluzol de acuerdo con la presente invención y un inhibidor del punto de control. La combinación de estos dos fármacos puede administrarse en dosis única como producto combinado, administrarse de manera simultánea utilizando los mismos o diferentes formatos, o administrarse de manera secuencial utilizando las mismas o diferentes formas de administración. Por ejemplo, si el inhibidor del punto de control y el profármaco de riluzol se pueden convertir en un comprimido o en parte de una forma sublingual, se pueden administrar juntos. De manera análoga, si el inhibidor del punto de control solo se puede administrar mediante inyección (bolo o intravenosa) y el profármaco de riluzol se puede administrar en el mismo formato, esto también podría utilizarse para la administración simultánea o secuencial. Sin embargo, si el inhibidor del punto de control solo se puede administrar mediante inyección (por ejemplo, si es un anticuerpo) y el profármaco de riluzol se puede administrar en forma de comprimido o por vía sublingual, la administración de los dos agentes puede tener lugar en diferentes formatos.

El profármaco de riluzol se puede administrar por vía sublingual. La solicitud PCT n.º PCT/US2015/061106 y la solicitud PCT n.º PCT/US2015/061114 describen una formulación sublingual de riluzol. La formulación sublingual puede administrarse en una cantidad efectiva a un sujeto que lo necesite. El sujeto puede ser un animal o un ser humano.

Para su uso con la presente invención, el profármaco de riluzol, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, puede formularse en una composición farmacéutica adecuada para administración sublingual. En algunas circunstancias, el inhibidor del punto de control también se puede formular como sublingual, aunque la inyección es más habitual.

Los profármacos de riluzol pueden formularse utilizando vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la materia en dosis adecuadas para administración sublingual o bucal. Dichos vehículos permiten que el profármaco de riluzol para la administración sublingual se formule en formas de dosificación tales como comprimidos, polvos, píldoras, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para absorción sublingual por un sujeto a tratar. Estos vehículos pueden ser, pero sin limitación, seleccionados de azúcares, almidones, celulosa y sus derivados, malta, gelatina, talco, sulfato de calcio, aceites vegetales, aceites sintéticos, polioles, ácido algínico, soluciones tamponadas con fosfato, emulsionantes, solución salina isotónica, agua sin pirógenos y combinaciones de los mismos. En particular, cualquier forma de sustancia puede aceptarse para administración sublingual si se disuelve fácilmente en la saliva.

El agente químico o el fármaco administrado por vía sublingual puede difundirse en los capilares a través de la membrana mucosa debajo de la lengua, y, después, entrar en la circulación venosa del sujeto. Como tal, la administración sublingual puede tener ventajas sobre la administración oral, ya que permite la entrada directa o más rápida a la circulación venosa, sin riesgos de degradación en el tracto gastrointestinal, alteración por metabolismo del fármaco en el hígado y similares. En el mercado hay varios fármacos diseñados para la administración sublingual. El riluzol generalmente se usa para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Sin embargo, se han descubierto otros usos y, en particular, el riluzol o profármacos de riluzol o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se somete a una administración sublingual para el tratamiento de otros trastornos, incluyendo el cáncer.

La composición farmacéutica puede incluir un principio farmacéutico aprobado, es decir, el profármaco de riluzol, en una cantidad eficaz para lograr su propósito previsto. Por ejemplo, la dosis del profármaco de riluzol administrada por vía sublingual al sujeto debe ser suficiente para proporcionar una respuesta beneficiosa en el sujeto a lo largo del tiempo, tal como una reducción de los síntomas junto con el inhibidor del punto de control. La combinación puede tener efectos sinérgicos.

La cantidad del profármaco de riluzol y la cantidad de inhibidor del punto de control a administrar pueden depender del sujeto a tratar, incluida la edad, el sexo, el peso y el estado general de salud del mismo. En este sentido, las cantidades precisas de los agentes para la administración dependerán del juicio del profesional. Para determinar la cantidad eficaz del profármaco de riluzol y del inhibidor del punto de control que se va a administrar en el tratamiento o la reducción de las afecciones asociadas a los síntomas y trastornos, el médico puede evaluar factores clínicos, incluyendo la gravedad de los síntomas o la progresión del trastorno. En algunas afecciones, puede ser deseable una absorción rápida del profármaco de riluzol o del inhibidor del punto de control. En cualquier caso, los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosis adecuadas de los agentes químicos de la invención.

La composición farmacéutica también incluye otros vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes, lubricantes, diluyentes, recubrimientos, disgregantes, componentes de la capa de barrera, fluidificantes, agentes colorantes, potenciadores de la solubilidad, agentes gelificantes, materiales de relleno, proteínas, cofactores, emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión y mezclas de los mismos. Un experto en la materia sabría qué otros vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables podrían incluirse en las formulaciones para uso de acuerdo con la invención. La elección de los excipientes dependería de las características de las composiciones y de la naturaleza de otros compuestos farmacológicamente activos en la formulación. Los excipientes adecuados son conocidos por los expertos en la materia (véase Handbook of Pharmaceutical Excipients, quinta edición, 2005 editado por Rowe *et al.*, McGraw Hill) y se han utilizado para producir una nueva formulación sublingual con propiedades inesperadas.

Además, la composición farmacéutica para uso sublingual se puede obtener mediante la combinación de un principio farmacéutico aprobado con otros excipientes, con procesamiento opcional para obtener formas de dosificación tales como comprimidos, polvos, píldoras, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para absorción sublingual por un sujeto a tratar. Los excipientes adecuados pueden ser, pero sin limitación, materiales de relleno, tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinil pirrolidona (PVP). Si se desea, los agentes de desintegración también se pueden combinar, y los agentes de desintegración ilustrativos pueden ser, pero sin limitación, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato sódico. Las composiciones pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen la etapa de asociar uno o más agentes químicos como se ha descrito anteriormente al vehículo que constituye uno o

más ingredientes necesarios. En general, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse en métodos convencionales conocidos en la técnica, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsionado, encapsulación, atrapando, procesos de liofilización y similares.

La formulación sublingual útil en el producto combinado de la invención puede prepararse en forma de un comprimido de disolución o disgregación oral (CDO). El CDO como se utiliza en el presente documento puede prepararse mediante la mezcla del profármaco de riluzol y/o el inhibidor del punto de control con diluyentes solubles en agua y comprimidos en un comprimido. Una suspensión que comprende el producto activo puede prepararse con excipientes adecuados y la suspensión puede dispensarse en envases de tipo blíster y liofilizarse. Una plataforma de preparación liofilizada ilustrativa que podría utilizarse para el CDO es la formulación ZYDIS® (Catalent, Somerset, NJ, EE. UU.). En particular, los excipientes, incluyendo agua, se mezclan y el profármaco de riluzol se muele por separado hasta el tamaño y se mezcla con los excipientes. La suspensión se somete a liofilización por congelación rápida y liofilización. Se pueden usar otros métodos de preparación de CDO sin limitación y se ha divulgado una descripción detallada de los métodos generales de los mismos, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N.º 5.631.023; 5.837.287; 6.149.938; 6.212.791; 6.284.270; 6.316.029; 6.465.010; 6.471.992; 6.471.992; 6.509.040; 6.814.978; 6.908.626; 6.908.626; 6.982.251; 7.282.217; 7.425.341; 7.939.105; 7.993.674; 8.048.449; 8.127.516; 8.158.152; 8.221.480; 8.256.233; y 8.313.768.

La formulación sublingual útil en la invención comprende el profármaco de riluzol. En determinadas circunstancias, el inhibidor del punto de control puede convertirse en un profármaco. El profármaco puede ser una forma similar o menos activa del activo. El profármaco puede tener mejores características fisicoquímicas, farmacocinéticas fisiológicas o terapéuticas cuando se administra por vía sublingual. El profármaco puede reducir los efectos secundarios cuando se administra por vía oral o sublingual.

El efecto clínico o terapéutico del compuesto, o una subparte del producto final, formulado para vía sublingual puede tener un perfil farmacocinético mejorado para el agente farmacéutico medido mediante parámetros de prueba habituales. Cuando el profármaco de riluzol o la composición total se administra por vía sublingual, la  $T_{\max}$ , la  $C_{\max}$  y el AUC del fármaco pueden mejorar en comparación con la misma dosis de la versión administrada por vía oral del mismo compuesto. Por ejemplo, la formulación sublingual del profármaco de riluzol puede tener una  $C_{\max}$  mayor que el profármaco de riluzol administrado por vía oral para proporcionar un efecto terapéuticamente beneficioso. La formulación sublingual del profármaco de riluzol puede tener una  $T_{\max}$  anterior o menor que el profármaco de riluzol administrado por vía oral para proporcionar un efecto terapéuticamente beneficioso y, en algunos casos, un efecto terapéutico más rápido. Como alternativa, la formulación sublingual del profármaco de riluzol puede tener un AUC mayor por miligramo del agente que el profármaco de riluzol administrado por vía oral. Además, ya que el profármaco de riluzol puede hacer que el inhibidor del punto de control sea más eficaz, es posible que se necesiten cantidades menores del inhibidor del punto de control para lograr los mismos resultados, con una disminución de los efectos secundarios inherentes.

La presente invención proporciona un profármaco de riluzol y un inhibidor del punto de control de la presente invención para su uso en un método para tratar el cáncer. El método puede comprender administrar por vía sublingual una cantidad eficaz del profármaco de riluzol o de sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un inhibidor del punto de control, o de sales farmacéuticamente aceptables del mismo para un sujeto que lo necesite.

La identificación de un sujeto que necesite dicho tratamiento puede quedar a juicio de un sujeto o de un profesional sanitario y puede ser subjetiva (por ejemplo, una opinión) u objetiva (por ejemplo, que se puede medir mediante una prueba o un procedimiento diagnóstico). El sujeto identificado puede ser un animal o ser humano que lo necesite, en particular, un ser humano. Dicho tratamiento se administrará adecuadamente a los sujetos, particularmente seres humanos, que sufren la enfermedad.

La cantidad eficaz del tratamiento variará según el sujeto y la enfermedad a tratar, la gravedad de la afección y la forma de administración, y puede determinarla de forma rutinaria por un experto en la técnica.

El efecto terapéutico del producto combinado, particularmente en lo que se refiere al tratamiento de los síntomas, puede ser evidente que ocurra dentro de unos pocos minutos a aproximadamente una hora después de la administración del mismo. En particular, el efecto terapéutico puede comenzar en aproximadamente 1 minuto, en un plazo de aproximadamente 2 minutos, en un plazo de aproximadamente 3 minutos, en un plazo de aproximadamente 4 minutos, en un plazo de aproximadamente 5 minutos, en un plazo de aproximadamente 6 minutos, en un plazo de aproximadamente 7 minutos, en un plazo de aproximadamente 8 minutos, en un plazo de aproximadamente 9 minutos, en un plazo de aproximadamente 10 minutos, en un plazo de aproximadamente 11 minutos, en un plazo de aproximadamente 12 minutos, en un plazo de aproximadamente 13 minutos, en un plazo de aproximadamente 14 minutos, en un plazo de aproximadamente 15 minutos, en un plazo de aproximadamente 16 minutos, en un plazo de aproximadamente 17 minutos, en un plazo de aproximadamente 18 minutos, en un plazo de aproximadamente 20 minutos, en un plazo de aproximadamente 60 minutos o en un plazo de aproximadamente 90 minutos después de la administración. Sin embargo, la cura a largo plazo o la mejora de la enfermedad pueden no ocurrir hasta semanas o meses después de la administración.

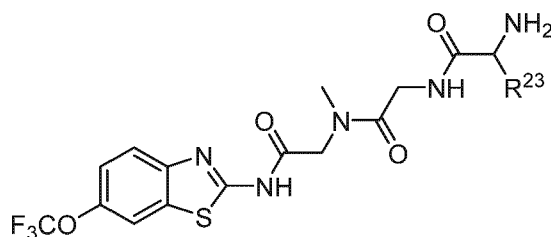


Los efectos sobre los síntomas pueden mantenerse durante aproximadamente 1 hora, durante aproximadamente 2 horas, durante aproximadamente 3 horas, durante aproximadamente 4 horas, durante aproximadamente 5 horas, durante aproximadamente 6 horas o durante aproximadamente 7 horas, durante aproximadamente 8 horas, durante aproximadamente 9 horas, durante aproximadamente 10 horas, durante aproximadamente 12 horas, durante aproximadamente 14 horas, durante aproximadamente 16 horas, durante aproximadamente 18 horas, durante aproximadamente 20 horas, durante aproximadamente 22 horas, durante aproximadamente 24 horas, durante aproximadamente 2 días o durante aproximadamente 3 días o más después de la administración del mismo. Es de esperar, una vez que se logran los efectos a largo plazo sobre la enfermedad, que la enfermedad y los síntomas, serán eliminados definitivamente.

La cantidad o dosis eficaz del profármaco de riluzol para la administración sublingual puede ser menor que la del agente administrado por vía oral. En particular, la dosis eficaz en la administración sublingual del profármaco de riluzol puede ser de aproximadamente un 1 a un 95 % de la dosis del propio agente administrado por vía oral. Además, se puede lograr una reducción similar en la cantidad del inhibidor del punto de control mediante la administración del propio profármaco de riluzol, mediante cualquier modo de administración.

Las frecuencias de dosificación opcionales incluyen una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez cada dos días, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, una vez cada dos semanas, una o dos veces al mes, y similares.

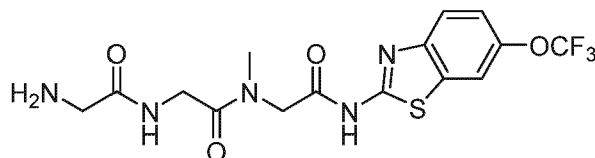
Los profármacos de riluzol se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos con número de serie 14/385.551, la solicitud de patente de Estados Unidos con número de serie 14/410.647, la solicitud PCT con número de serie PCT/US2016/019773 y la solicitud PCT con número de serie PCT/US2016/019787. Los profármacos de riluzol de acuerdo con la presente invención tienen la estructura:



incluyendo enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y complejos de los mismos, en donde:

R<sub>23</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph, CH(OH)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>(ciclohexilo), CH<sub>2</sub>(4-OH-Ph), (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>(3-indol), CH<sub>2</sub>(5-imidazol), CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>.

Un profármaco de riluzol preferido tiene la siguiente fórmula:



Los expertos en la materia reconocerán que se pueden preparar profármacos similares o variantes.

### Ejemplo

El siguiente ejemplo ilustra la invención y no pretende limitar el alcance de la misma.

En este ejemplo, los efectos de la combinación de un modulador de glutamato, BHV-4157, en combinación con un agente inmunoterapéutico, anti-PD-1, se compararon con cualquiera de los dos solos en un modelo de glioma sustancialmente descrito en Zeng, J., *et al.*, Int J Radiat Oncol Biol Phys., 1 de junio de 2013; 86(2):343-349, partes de las cuales se reproducen a continuación.

### Células

Las células GL261-Luc se cultivan en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) + suero bovino fetal al 10 % + penicilina estreptomycin al 1 % a 37 °C en una incubadora humidificada mantenida con CO al 5 % y con O<sub>2</sub> al 5 % (Gibco).

## 5 Modelo de tumor

Se utilizan ratones C57BL/6J hembra (Harlan), de 4 a 6 semanas o de 6 a 8 semanas de edad, para experimentos de glioma ortotópico como se describe en Sonabend A. M., Velicu S., Ulasov I. V., *et al.* A safety and efficacy study of local delivery of interleukin12 transgene by PPC polymer in a model of experimental glioma. *Anticancer Drugs*. 2008;19:133-142. Para establecer gliomas singénicos, se inyectan de manera estereotáctica 130.000 células GL261-Luc en un volumen de 1 µl en el cuerpo estriado izquierdo durante 1 minuto en las siguientes coordenadas: 1 mm anterior y 1 mm lateral desde el bregma y 3 mm de profundidad desde la superficie cortical. La carga tumoral se controla mediante imágenes con luciferasa los días 7, 21 y 35 después de la implantación, y los ratones se asignan de manera aleatoria a los grupos de tratamiento en función de la radiación del tumor, de modo que la radiación tumoral promedio en cada grupo sea más o menos equivalente. Los animales se sacrifican cuando muestran signos predeterminados de déficits neurológicos (incapacidad para deambular, pérdida de peso >20 % de la masa corporal, letargo, postura encorvada). La tasa de extracción del tumor es del 100 %. Cada grupo tiene de 6 a 10 ratones en experimentos de supervivencia. Todos los experimentos se repiten al menos por triplicado.

## 20 Anticuerpos anti-PD-1

El hibridoma G4 productor de anticuerpo monoclonal anti-PD-1 murino de hámster se utiliza para producir anticuerpos como se describe en Hirano F., Kaneko K., Tamura H., *et al.* Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res*. 2005;65:1089-1096.

25

## Protocolo Específico

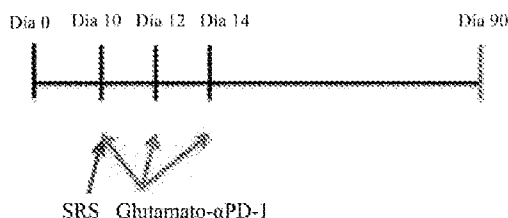
Ratones hembra C57BL/6J, de 4 a 6 semanas de edad, se implantaron intracranealmente en el cuerpo estriado izquierdo con 130.000 células GL261 cada uno. Los ratones se alojaron y mantuvieron de acuerdo con el protocolo del Institutional Animal Care and Use Committee en las Johns Hopkins University Animal Facility. Se tomaron imágenes de los ratones mediante imágenes bioluminiscentes IVIS® (Perkin Elmer) los días 7, 21 y 35 para evaluar la carga tumoral y se asignaron de manera aleatoria a grupo, 10 ratones por grupo, como sigue:

- 35 1. Control
2. anti-PD-1
3. Trigriluzol 15 mg/kg
4. Trigriluzol 30 mg/kg
5. Trigriluzol 45 mg/kg
6. anti-PD-1 + Trigriluzol 15 mg/kg
- 40 7. anti-PD-1 + Trigriluzol 30 mg/kg
8. anti-PD-1 + Trigriluzol 45 mg/kg

El protocolo se muestra en la siguiente ilustración:

### **Diseño experimental**

1. Control (sin tratamiento)
2. BHV-4157 solo (varios niveles)
3. αPD-1 solo
4. BHV-4157 (varios niveles)  
+ αPD-1



45

El día 0 representa la fecha de implantación intracraneal. El grupo de control 1 no recibió tratamiento. El grupo de control 2 recibió αPD-1 solo a una dosis de 200 (µg/animal mediante inyección intraperitoneal los días 10, 12 y 14. Los grupos de control 3, 4 y 5 recibieron BHV-4157 solo en dosis de 15, 30 y 45 mg/kg (respectivamente) mediante inyección intraperitoneal diariamente a partir del día 10. Los de control 6, 7 y 8 recibieron BHV-4157 en dosis de 15, 30 y 45 mg/kg (respectivamente) mediante inyección intraperitoneal diariamente a partir del día 10 y αPD-1 en una dosis de 200 (µg/animal mediante inyección intraperitoneal los días 10, 12 y 14.

El tratamiento finalizó cuando los ratones no mostraron carga tumoral a través de imágenes IVIS. Los animales se sacrificaron de acuerdo con los criterios de valoración humanitarios, incluidas las alteraciones del sistema nervioso central, postura encorvada, letargo, pérdida de peso e incapacidad para caminar.

55

El propósito del experimento era ver si la terapia combinada proporcionaba un beneficio sobre cualquiera de las terapias solas. Los resultados se muestran en la figura 1. Como resulta obvio en la figura 1, la terapia combinada es sustancialmente mejor que cualquiera de las terapias individuales y que los efectos no son simplemente aditivos sino que parecen sinérgicos. Por lo tanto, parece que el efecto de los moduladores de glutamato sobre el metabolismo glutamato/glutamina debilita las células tumorales y hace que el anticuerpo anti-PD-1 sea más eficaz. Sorprendentemente, de acuerdo con la presente invención, el porcentaje de supervivencia de los ratones a los 30, 40 y 60 días después de la implantación fue de aproximadamente 2 veces, o más, el porcentaje de supervivencia de los ratones tratados con el modulador de glutamato en combinación con el agente antineoplásico inmunoterapéutico en comparación con el agente antineoplásico inmunoterapéutico solo. La tabla 1 a continuación muestra los datos del ejemplo 1.

TABLA 1

PORCENTAJE DE SUPERVIVENCIA DE RATONES DESPUÉS DE LA IMPLANTACIÓN DEL TUMOR								
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6	Grupo 7	Grupo 8
Días después de la implantación del tumor	Control	PD-1	BHV-4157 15 mg/kg	BHV-4157 30 mg/kg	BHV-4157 45 mg/kg	PD-1 + BHV-4157 15 mg/kg	PD-1 + BHV-4157 30 mg/kg	PD-1 + BHV-4157 45 mg/kg
0	100	100	100	100	100	100	100	100
18	80							
19	70							
20	40					90		
21	30		90	90	90			
22		90	80		80			
23	20	80	70	70	70			
24	10		50	50	60			90
25		70			50	80	80	
26	0	50	30	30			70	
27		40	20		20	70		
28		30	10		10			
29				20	0	60		
30								80
34				10			60	
36			0					
43								70
60		30		10		60	60	70

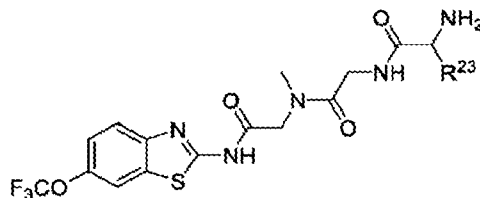
La expresión "cociente de supervivencia del ratón", también conocido como "MSR<sub>x</sub>" se refiere a un valor calculado dividiendo: i) el porcentaje de supervivencia de los ratones tratados con un agente antineoplásico inmunoterapéutico más un agente modulador del glutamato, por (ii) el porcentaje de supervivencia de los ratones tratados con un agente antineoplásico inmunoterapéutico solo, de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 del presente documento en un período de tiempo de "x" números de días después de la implantación del tumor en los ratones. Por lo tanto, MSR<sub>60</sub> se refiere al cociente de supervivencia del ratón en un tiempo de 60 días después de la implantación del tumor.

A partir de la tabla 1, se puede observar que en el día 26, los ratones del grupo 1 (Control) tuvieron una supervivencia del 0 %, los ratones del grupo 2 (PD-1) tuvieron una supervivencia del 50 % y los ratones de los grupos 6, 7 y 8 tuvieron una supervivencia de al menos un 70 a un 80 %. Por consiguiente, el día 26, el cociente de supervivencia del ratón (MSR<sub>26</sub>) fue de aproximadamente 1,4 a 1,6 (es decir, 70/50 y 80/50). El día 28, los ratones del grupo 1 (Control) tuvieron una supervivencia del 0 %, los ratones del grupo 2 (PD-1) tuvieron una supervivencia del 30 % y los ratones

- de los grupos 6, 7 y 8 tuvieron una supervivencia de al menos un 60 a un 80 %. Por consiguiente, el día 28, el cociente de supervivencia del ratón ( $MSR_{28}$ ) fue de aproximadamente 2,0 a 2,6 (es decir, 60/30 y 80/30). El día 60, los ratones del grupo 1 (Control) tuvieron una supervivencia del 0 %, los ratones del grupo 2 (PD-1) tuvieron una supervivencia del 30 % y los ratones de los grupos 6, 7 y 8 tuvieron una supervivencia del 60 al 70 %. Por consiguiente, el día 60, el
- 5 cociente de supervivencia del ratón ( $MSR_{60}$ ) fue de aproximadamente 2,0 a 2,3 (es decir, 60/30 y 70/30). Preferentemente, el cociente de supervivencia del ratón es de al menos 1,4, más preferentemente al menos 1,6 cuando se mide a los 26 días después de la implantación del tumor ( $MSR_{26}$ ). Preferentemente, el cociente de supervivencia del ratón es de al menos 2,0, más preferentemente al menos 2,6 cuando se mide a los 28 días después de la implantación del tumor ( $MSR_{28}$ ). Preferentemente, el cociente de supervivencia del ratón es de al menos 2,0, más
- 10 preferentemente al menos 2,3 cuando se mide a los 60 días después de la implantación del tumor ( $MSR_{60}$ ). Preferentemente, el cociente de supervivencia del ratón medido en el momento en que los ratones no tratados alcanzan una supervivencia del 0 %, o posteriormente hasta un tiempo de 60 días después de la implantación del tumor, es de al menos 1,4, al menos 1,6, al menos 2,0, al menos 2,3 o al menos 2,6.
- 15 Normalmente, la terapia combinada, es decir, un inhibidor del punto de control y el profármaco de riluzol, de acuerdo con la presente invención proporcionará un cociente de supervivencia del ratón de al menos 2,0, más normalmente al menos 2,3 (medido el día 60,  $MSR_{60}$ ).
- 20 Los resultados se muestran en la figura 1. Como resulta obvio en la figura 1, la terapia combinada es sustancialmente mejor que cualquiera de las terapias individuales y que los efectos no son simplemente aditivos sino que parecen sinérgicos. Por lo tanto, parece que el efecto del profármaco de riluzol sobre el metabolismo de glutamato/glutamina debilita las células tumorales y hace que el anti-PD-1 sea más eficaz.
- 25 Se ha demostrado que varios tumores malignos sólidos sobreexpresan la glutaminasa dependiente de fosfato (GLS), que convierte la glutamina en glutamato, lo que enfatiza aún más el papel de la glutamina en el metabolismo del cáncer. Sin embargo, el glutamato es un banco de "residuos" de nitrógeno clave y fundamental en varias rutas metabólicas celulares. Como tal, la reducción de los niveles de glutamina/glutamato en las células inmunitarias puede reducir la función proliferativa y efectora, lo que limita una respuesta inmunomediada antitumoral. Si bien este efecto es claro para las células tumorales productoras de GLS, los receptores de glutamato se encuentran en otras células
- 30 tumorales y se cree que esta terapia combinada también podría ser eficaz para esas células.
- Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar, usando únicamente la experimentación habitual, numerosos equivalentes a los procedimientos específicos descritos en el presente documento.

## REIVINDICACIONES

1. Un profármaco de riluzol y un inhibidor del punto de control para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el profármaco de riluzol es un compuesto que tiene la siguiente fórmula;



o un enantiómero, diastereómero, hidrato, solvato, sal farmacéuticamente aceptable o complejo del mismo; en donde  $R^{23}$  se selecciona del grupo que consiste en H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH_2CCH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_2Ph$ ,  $CH_2CH_2OCH_2Ph$ ,  $CH(OH)CH_3$ ,  $CH_2Ph$ ,  $CH_2$ (ciclohexilo),  $CH_2$ (4-OH-Ph),  $(CH_2)_4NH_2$ ,  $(CH_2)_3NHC(NH_2)NH$ ,  $CH_2$ (3-indol),  $CH_2$ (5-imidazol),  $CH_2CO_2H$ ,  $CH_2CH_2CO_2H$ ,  $CH_2CONH_2$  y  $CH_2CH_2CONH_2$ .

2. El profármaco de riluzol y el inhibidor del punto de control para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el profármaco de riluzol y el inhibidor del punto de control se administran tanto de manera simultánea como secuencial en el tiempo.

3. El profármaco de riluzol y el inhibidor del punto de control para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor del punto de control se dirige a PD-1 o PD-L1.

4. El profármaco de riluzol y el inhibidor del punto de control para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el inhibidor del punto de control se dirige a PD-1.

5. El profármaco de riluzol y el inhibidor del punto de control para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor del punto de control se selecciona del grupo que consiste en nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, ipilimumab, PDR001, MEDI0680, atezolizumab, durvalumab y combinaciones de los mismos.

6. El profármaco de riluzol y el inhibidor del punto de control para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el inhibidor del punto de control es una combinación de inhibidores del punto de control seleccionados del grupo que consiste en nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, ipilimumab, PDR001, MEDI0680, atezolizumab y durvalumab.

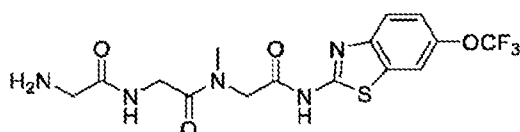
7. El profármaco de riluzol y el inhibidor del punto de control para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el profármaco de riluzol y el inhibidor del punto de control se administran en combinación o de manera secuencial con otros tratamientos habituales en el tratamiento del cáncer.

8. El profármaco de riluzol y el inhibidor del punto de control para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el inhibidor del punto de control comprende un anti-PD1 o anti-PD-L1 y el cáncer es glioblastoma.

9. El profármaco de riluzol y el inhibidor del punto de control para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el inhibidor del punto de control comprende un anti-PD1 o anti-PD-L1 y el cáncer es melanoma.

10. El profármaco de riluzol y el inhibidor del punto de control para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el inhibidor del punto de control comprende un anti-PD1 o anti-PD-L1 y el cáncer es linfoma relacionado con SIDA, linfoma primario del SNC, linfoma de Burkitt, linfoma no Hodgkin, linfoma primario, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC) y linfoma de linfocitos T.

11. El profármaco de riluzol y el inhibidor del punto de control para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el profármaco de riluzol es:



o un hidrato, solvato, sal farmacéuticamente aceptable o complejo del mismo.

Figura 1

