

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 830**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2005 E 05752861 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012 EP 1750713**

54 Título: **Uso de imatinib para tratar trastornos hepáticos e infecciones virales**

30 Prioridad:

04.06.2004 US 576573 P

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

11.03.2013

73 Titular/es:

**BIONICHE LIFE SCIENCES INC. (100.0%)
231 DUNDAS STREET E.
BELLEVILLE, ONTARIO K8N 1EZ, CA**

72 Inventor/es:

**RIVIERE, PHILLIPPE;
RIVIERE, MARC y
READER, STÉPHANIE**

74 Agente/Representante:

PERAL CERDÁ, David

ES 2 397 830 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 imatinib para tratar trastornos hepáticos e infecciones virales

Campo de invención

La presente invención se refiere al uso de imatinib para el tratamiento de hepatitis viral.

5 Antecedentes

Desde su descubrimiento en 1989, el virus de la hepatitis C (VHC) ha surgido como el principal agente etiológico responsable de la mayoría de los casos de hepatitis distinta de A, distinta de B, asociada con transfusión y esporádica (Heim *et al.*, 1999; Dore *et al.*, 2003). VHC es el agente causante de la mayoría de las enfermedades crónicas en todo el mundo. Se estima que 170 millones de personas están infectadas por VHC en todo el mundo. La infección es habitualmente persistente, y tras un periodo asintomático que con frecuencia dura años, muchos pacientes desarrollan enfermedad hepática crónica, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular.

El tamaño de la epidemia de VHC y la eficacia limitada de la terapia actual, basada en el uso de interferón alfa (INF-alfa), han estimulado intensos esfuerzos de investigación hacia el desarrollo de fármacos antivirales que tanto se toleren mejor como sean más eficaces. La estrategia más ampliamente establecida para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos anti-VHC se dirige a la identificación de inhibidores de bajo peso molecular de enzimas de VHC esenciales.

El tratamiento actual de la infección por VHC implica combinaciones de IFN con ribavirina (Moll y Kohlbrenner, 2003). Aunque pueden producir curas aparentes, los regímenes basados en IFN no son eficaces contra genotipos virales clave, se toleran mal y son muy caros. El desarrollo de vacunas se ve impedido por la falta de sistemas de propagación *in vitro* para VHC y la alta variabilidad genética de este virus de ARN monocatenario. Se han identificado varias dianas virales importantes para el desarrollo de fármacos contra VHC: i) el procesamiento de poliproteína viral por proteasas específicas de virus; ii) replicación de ARN viral que usa la helicasa NS3 y III) ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B viral; y elementos reguladores virales tales como el sitio interno de entrada al ribosoma (Moll y Kohlbrenner, 2003). Recientes avances en el entendimiento del ciclo de replicación de VHC y la determinación de las estructuras cristalinas de varias enzimas codificadas por el virus han mejorado las expectativas para el desarrollo de nuevas terapias. Las proteasas y polimerasas han sido el centro de atención de la mayoría de los programas de descubrimiento de fármacos y compuestos que seleccionan como diana ambas enzimas han entrado ahora en desarrollo clínico. Sin embargo, no hay ningún tratamiento conocido para enfermedades virales crónicas tales como VHC. El documento WO 2005/065690 da a conocer el tratamiento de pacientes con imatinib que tienen un diagnóstico de fibrosis hepática o que tienen evidencias de fibrosis hepática. En *Haematologica*, vol. 87, n.º 11, 2002, páginas 1200-1208 (Silini *et al.*) se da a conocer el tratamiento de un paciente con cánceres malignos hematológicos e infectado por hepatitis C con mesilato de imatinib asociado con interferón. Sin embargo, el tratamiento con imatinib fue parte de la terapia específica para la enfermedad hematológica. Además, en *American Society of Hematology*, vol. 100, n.º 11, 2002, páginas 99B-100B (Copland *et al.*) se da a conocer el tratamiento de un paciente que padece estroma gastrointestinal infectado por virus de la hepatitis C con imatinib. Sin embargo, el documento no enseña nada más allá de que puede usarse imatinib para tratar tumores.

Un objeto de la invención es superar las desventajas de la técnica anterior.

El objeto anterior se cumple por las combinaciones de características de las reivindicaciones principales, las reivindicaciones dependientes dan a conocer realizaciones ventajosas adicionales de la invención.

Sumario de invención

40 En un primer aspecto de la invención, se proporciona un uso de imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar o prevenir un trastorno hepático viral.

En un segundo aspecto de la invención, se proporciona un uso de imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la replicación, transmisión, o ambas, de un virus de la hepatitis.

45 En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento de un paciente infectado por un virus de la hepatitis que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de imatinib o una sal farmacéutica del mismo.

En una realización de la invención, el virus de la hepatitis es VHA, VHB, VHC, VHD, VHE, un virus de la hepatitis distinto de A, distinto de E (NANE), VHG, VTT o VSEN.

Breve descripción de las figuras

50 Estas y otras características de la invención resultarán más evidentes a partir de la siguiente descripción en la que se hace referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

la figura 1 es un gráfico de líneas que ilustra el efecto del tratamiento con mesilato de imatinib sobre los niveles de transaminasa glutámico-oxaloacética (TGO) y transaminasa glutámico-pirúvica (TGP) en un paciente o sujeto.

Descripción detallada

5 Imatinib (4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida) y su derivado de metanosulfonato, mesilato de imatinib (anteriormente conocido como STI571; comercializado como Gleevec en los Estados Unidos y como Glivec en Europa), son inhibidores de proteína-tirosina cinasa selectivos para la tirosina cinasa Bcr-Abl. Imatinib también es un inhibidor específico de la actividad tirosina cinasa c-Kit y es igual de eficaz tanto contra enzima de tipo natural como constitutivamente activa (Radford IR, 2002). El receptor tirosina cinasa Kit se expresa por prácticamente todos los tumores estromales gastrointestinales (GIST), y la mutación de ganancia de función de c-kit está presente en la mayoría de los GIST (Kitamura *et al.*, 2003). GIST es el tumor mesenquimatoso más común del tracto gastrointestinal humano. Imatinib ha demostrado ser notablemente eficaz en pacientes con mucho tratamiento previo con GIST avanzado. Imatinib está investigándose actualmente para su uso en el tratamiento de leucemia mieloide crónica (CML), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), síndrome mielodisplásico (MDS), cáncer de ovario, cáncer de próstata, sarcoma de tejido blando y glioma maligno (Novartis Drug Record for Gleevec, T2004-10, 89019002, enero de 2004).

10 Sin embargo, imatinib tiene efectos secundarios y se ha mostrado que provoca hepatotoxicidad tal como se demuestra por niveles elevados de enzimas hepáticas (transaminasas, fosfatasa alcalina). Se produjo toxicidad hepática caracterizada por una elevación grave de transaminasas o bilirrubina en del 3 al 12% de los pacientes en el ensayo clínico de Novartis y se trató con una reducción de la dosis o con interrupción. Se produjeron acontecimientos adversos de grado 3 o superior en el 21,1% de los pacientes con GIST tratados con 400 frente a 600 mg de imatinib. Se ha notificado hepatotoxicidad grave en algunos pacientes con CML (James *et al.* Leukemia. mayo de 2003; 17(5) 978-9). James *et al.* han notificado dos casos de hepatitis que se produjeron durante el tratamiento de CML con mesilato de imatinib. En ambos casos, los niveles de transaminasas estaban gravemente elevados. En un caso, el examen histológico mostró lesiones que parecían estar inducidas por hepatitis viral. Tras detener el tratamiento, se sometieron a prueba muestras de hígado para determinar virus de la hepatitis A, B y C así como CMV, VEB y virus del herpes. Los resultados fueron negativos. En ambos casos, los niveles de transaminasa volvieron a lo normal tras la interrupción del tratamiento.

20 Sorprendentemente, la presente invención ha indicado que imatinib, y en particular su derivado de metanosulfonato, mesilato de imatinib, son eficaces para tratar la hepatitis viral, y en particular la hepatitis C. Tal como se proporciona en el presente documento, el tratamiento con imatinib es eficaz para mejorar la hepatitis viral, por ejemplo, reduciendo los niveles de enzimas hepáticas, manteniendo o disminuyendo la carga viral, manteniendo o disminuyendo la carga viral de ARN, manteniendo o disminuyendo VHC (E1A-2) o una combinación de los mismos. En particular, la presente invención ha demostrado que la administración de imatinib a un sujeto humano con diagnóstico de virus de la hepatitis C puede reducir los niveles de enzima transaminasa hepática hasta dentro de aproximadamente los intervalos normales. Además, la presente invención ha demostrado que la administración de imatinib a un sujeto humano con diagnóstico de virus de la hepatitis dio como resultado una clara mejora en la calidad de la vida del sujeto.

30 Aunque no se pretende limitar la invención a ningún mecanismo de acción particular o limitarla a la teoría, se cree que las propiedades antivirales de imatinib pueden deberse en parte a su capacidad para inhibir la replicación y transmisión viral. Se sabe que las rutas de transducción de señales celulares desempeñan un papel importante en la infección viral y que son necesarios eventos de fosforilación celular durante la infección viral para una replicación y proliferación virales eficaces (Muthumani *et al.*, 2004). Sin embargo, se sabe poco sobre qué rutas de señalización celular particulares son cruciales para la replicación viral.

45 Se han investigado numerosas rutas de señalización celular en relación con la replicación viral. Por ejemplo, Hirasawa *et al.* han investigado el papel de las proteína cinasas activadas por mitógeno (MAPK) en la regulación del virus de la encefalomiocarditis (EMC) (Hirasawa *et al.*, 2003, J. Virol. 77, págs. 5649-5656). MAPK es una familia de serina treonina cinasas que se activan mediante receptores tirosina cinasa y son componentes centrales en las rutas de transducción de señales implicadas en la regulación de la proliferación celular. Hirasawa *et al.* examinaron la fosforilación de MAPK, incluyendo cinasa regulada por señales extracelulares (ERK1\2), MAPK p38 y proteína cinasa activada por estrés 1\cinasa NH2-terminal c-jun (SAPK\JNK) en células L929 infectadas por virus de EMC (Hirasawa *et al.*, 2003). Encontraron que MAPK p38 y SAPK-JNK, pero no ERK1\2, estaban activadas durante la infección viral. Hirasawa *et al.* también examinaron el efecto de estas cinasas sobre la replicación de virus de EMC en células L929 usando inhibidores específicos incluyendo genisteína o herbimicina A para inhibidor de tirosina cinasa. Encontraron que los inhibidores de tirosina cinasa suprimían la replicación viral y que el efecto inhibitorio era principalmente sobre la síntesis de proteínas virales. Basándose en sus observaciones, concluyeron que MAPK p38 desempeña un papel crítico en la replicación del virus de EMC, probablemente en la traducción de ARN viral (Hirasawa *et al.*, 2003). Muthumani *et al.* también estudiaron la bioactividad del inhibidor de la serina-treonina proteína cinasa p38 RWJ67657 frente a la infección por VIH-1. La inhibición de la ruta de p38 por el inhibidor RWJ67657 fue eficaz en la inhibición de la replicación de VIH-1 (Muthumani *et al.*, 2004, AIDS, 18, págs. 739-748).

60 De nuevo, sin desear limitarse a la teoría o limitarse de ninguna manera, los resultados obtenidos con respecto a la presente invención sugieren que la replicación y transmisión de virus de la hepatitis implican una o más dianas proteicas

- que pueden modularse por imatinib. Es posible que imatinib pueda seleccionar como diana uno o más receptores tirosina cinasa y que la inhibición de esas cinasas esté correlacionada con una disminución de la replicación y transmisión viral. La eficacia de imatinib para el tratamiento de la hepatitis viral puede deberse en parte a alteraciones en las rutas de señalización de hepatocitos que están implicadas en la regulación de la muerte celular y la producción de proteínas, por ejemplo, pero sin limitarse a, transaminasas.
- La presente invención proporciona el uso de un inhibidor de receptor tirosina cinasa, imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar o prevenir la hepatitis viral, en un paciente. En una realización de la presente invención se proporciona el uso de imatinib para inhibir la replicación, transmisión o tanto la replicación como la transmisión de virus de la hepatitis. La invención contempla el uso del inhibidor de receptor tirosina cinasa imatinib, para tratar la hepatitis viral en pacientes animales, preferiblemente pacientes mamíferos, e incluso más preferiblemente pacientes humanos.
- Tal como se usa en el presente documento, el término "imatinib" incluye mesilato de imatinib (metanosulfonato de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida).
- Tal como se emplea en el presente documento, el término "sujeto" se usa de manera intercambiable con el término "paciente". Se pretende que ninguno de los términos limite el alcance de la presente invención.
- La presente invención contempla además terapias de combinación para tratar la hepatitis viral, por ejemplo, infecciones por virus de la hepatitis C. Por ejemplo, los inhibidores de tirosina cinasa que pueden usarse incluyen inhibidores frente a receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) tales como anticuerpos monoclonales e inhibidores de molécula pequeña. Pueden emplearse inhibidores de EGFR incluyendo anticuerpos monoclonales, tales como trastuzumab (Herceptin), IMC-C225 (Cetuximab) y otros (ABX-EGF, EMD 72000), e inhibidores de tirosina cinasa, tales como ZD1839 (Gefitinib, Iressa), OSI-774 (Erlotinib, Tarceva) y otros (CI-1033, GW2016), como terapia de combinación con imatinib. Los anticuerpos monoclonales pueden bloquear la unión de ligando al dominio extracelular, mientras que los inhibidores de molécula pequeña pueden ejercer sus efectos en la parte intracelular del receptor para impedir la fosforilación de tirosina cinasa y la posterior activación de rutas de transducción de señales.
- La presente invención proporciona el uso de imatinib para tratar a un sujeto o paciente infectado por un virus de la hepatitis, por ejemplo, VHC, VHA, VHB, VHD y VHE. En una realización específica, la presente invención proporciona el uso de imatinib para tratar a un sujeto o paciente infectado por VHC. En una realización alternativa, la invención contempla el uso de imatinib para tratar a un sujeto o paciente infectado por un virus de la hepatitis distinto de A, distinto de E (NANE), también denominados virus similares a la hepatitis. Los ejemplos no limitativos de virus distintos de A, distintos de E, o similares a la hepatitis incluyen: VHG, virus TT (TTV) y virus SEN.
- El uso de imatinib en un sujeto infectado por un virus de la hepatitis, o el tratamiento de un sujeto infectado por un virus de la hepatitis con imatinib da como resultado una mejora en al menos un indicador de infección viral, estado patológico o progresión de la enfermedad. Por ejemplo, el uso de imatinib puede dar como resultado una reducción de la carga viral, una inhibición de la replicación viral, una inhibición de la transmisión viral, una reducción en el nivel de una o más enzimas hepáticas o productos asociados con el hígado tal como se describe en el presente documento, un cambio positivo en la histología hepática, según se demuestra por ejemplo mediante biopsia, o una combinación de los mismos. Además, el uso de imatinib puede dar como resultado una mejora cualitativa, por ejemplo, una mejora en la calidad de vida general del sujeto. Con respecto a esto, pero sin desear que sea limitativo, una mejora cualitativa puede caracterizarse por menos fatiga, mareos, o un aumento de la capacidad para realizar actividades diarias normales.
- También se contempla que la mejora en al menos un indicador de infección viral, estado patológico o progresión de la enfermedad puede comprender mantener la carga viral. En una realización de este tipo, el mantenimiento de la carga viral, en vez de un aumento de la carga viral, puede ser indicativo de una mejora para un experto en la técnica.
- La invención también proporciona el tratamiento de un paciente infectado por un virus sensible al tratamiento con imatinib. La invención proporciona además el tratamiento de un sujeto o paciente que tiene una función hepática comprometida tal como niveles elevados de enzimas hepáticas. En una realización preferida de la invención, el tratamiento abarcado por la invención se refiere al tratamiento de un paciente mamífero que lo necesita. En una realización adicional preferida de la invención, el paciente es un paciente humano.
- En un aspecto, la invención proporciona el tratamiento de un sujeto o paciente infectado por un virus de la hepatitis o virus similar a la hepatitis (véanse los ejemplos expuestos anteriormente) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización alternativa, la invención proporciona el tratamiento de un sujeto o paciente infectado por un virus de la hepatitis o virus similar a la hepatitis (véanse los ejemplos expuestos anteriormente) que comprende las etapas de a) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) monitorizar el efecto de dicha etapa de administración en uno o más momentos posteriores.
- La presente invención también proporciona el tratamiento de un sujeto infectado por un virus de la hepatitis o virus similar a la hepatitis que comprende las etapas de a) someter a prueba un sujeto para determinar si el sujeto está

infectado por un virus de la hepatitis o virus similar a la hepatitis y b) administrar imatinib en un régimen de dosificación para tratar al sujeto o paciente infectado por el virus.

5 En una realización específica, la presente invención proporciona el tratamiento de un sujeto infectado por VHC que comprende las etapas de a) someter a prueba un sujeto para determinar si el sujeto está infectado por VHC y b) administrar imatinib en un régimen de dosificación para tratar al paciente.

En la técnica se conocen diversas pruebas para determinar si un sujeto está infectado por un virus de la hepatitis y puede emplearse cualquiera de tales pruebas conocidas en la técnica por la presente invención.

10 En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de imatinib para reducir los niveles de una o más enzimas hepáticas y otros productos en un paciente. En una realización preferida de la invención, la enzima hepática comprende una o más transaminasas, por ejemplo, pero sin limitarse a, alanina transaminasa, aspartato transaminasa o ambas. Otros productos y enzimas que son indicativos de la función hepática incluyen, pero no se limitan a, bilirrubina, fosfatasa alcalina, creatina y citocromo c soluble. El citocromo c soluble es un marcador clínico de apoptosis en pacientes con enfermedad hepática. Tal como se muestra por Ben-Ari Z *et al.* 2003, pacientes no tratados con hepatitis viral crónica (B y C) tenían niveles significativamente superiores (media 282,8 +/- 304,3 ng x ml(-1)) a pacientes tratados (77,9 +/- 35,8 ng x ml(-1); P = 0,001). Los niveles de citocromo c soluble están aumentados en diferentes tipos de enfermedad hepática. El citocromo c soluble se deriva probablemente del hígado y se secreta en la bilis. Los niveles se correlacionan con el índice apoptótico y se ven afectados por el tratamiento antiviral. El citocromo c soluble sirve como marcador sérico de la apoptosis.

20 La dosis o el régimen de dosificación preciso de imatinib o su sal farmacéuticamente aceptable dependerá de varios factores que resultarán evidentes para los expertos en la técnica y a la luz de la descripción en el presente documento. En particular estos factores incluyen: la formulación, la vía de administración empleada, la especie, el sexo, la edad y el peso del paciente, y la gravedad y tipo del estado que está tratándose. En la técnica se conocen bien métodos para determinar la dosificación y toxicidad con estudios que comienzan generalmente en animales y después en seres humanos si no se observa ninguna toxicidad significativa en animales. Puede evaluarse la idoneidad de la dosificación monitorizando la función hepática incluyendo transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, análisis de citocromo c soluble, anticuerpos frente a VHC (EIA-2) y monitorizando la carga viral. Generalmente, se prefiere monitorizar a un paciente tratado o que está sometiéndose a terapia para detectar signos de toxicidad y reacciones farmacológicas adversas, especialmente con respecto a la función hepática y renal.

30 En algunas circunstancias, puede ser deseable combinar el tratamiento con imatinib con uno o más fármacos adicionales para el tratamiento de la hepatitis viral y opcionalmente estados asociados. Por ejemplo, puede ser deseable combinar el tratamiento con mesilato de imatinib con un interferón tal como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, y derivados pegilados de los mismos. También puede ser deseable combinar el tratamiento con mesilato de imatinib con ribavirina y/u otros fármacos anti-hepatitis. Se contempla además que el tratamiento con imatinib puede preceder o seguir, o tanto preceder como seguir, al tratamiento de un paciente con uno o más de otros fármacos, por ejemplo, un interferón. Por tanto, en una realización de la presente invención, se proporciona el tratamiento de un paciente infectado por virus de la hepatitis que comprende las etapas de a) administrar uno o más fármacos a un paciente y posteriormente b) administrar imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente solo, o en combinación con uno o más fármacos adicionales. En una realización de la presente invención, a un paciente infectado por virus de la hepatitis se le administra interferón beta, interferón alfa, ribavirina, interferón pegilado, o una combinación de los mismos. Este tratamiento va seguido posteriormente por la administración de imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Cuando el paciente es un ser humano, la dosificación terapéutica de imatinib, y más preferiblemente, mesilato de imatinib, será generalmente de entre 50 mg y 1000 mg/día, más preferiblemente de 100 mg a 1000 mg/día dependiendo de la gravedad del estado y de si imatinib se administra solo o en combinación con otros fármacos. Sin embargo, la presente invención contempla dosis diarias de 50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg y 1000 mg. Además, la dosificación diaria puede definirse por un intervalo de cualquiera de los valores indicados anteriormente. Preferiblemente, la dosificación de imatinib es de entre 400 mg/día y 600 mg/día para adultos. Se ha notificado que una dosis alta de imatinib (más de 600 mg) se toleraba bien pero daba como resultado mielosupresión más frecuente. Una dosis alta de imatinib indujo mayores tasas de respuesta citogenética completa y de respuesta molecular en pacientes con CML en fase crónica recién diagnosticada (Kantarjian H, *et al.*, Blood. 2004). La dosificación preferida de imatinib para niños es de entre 200 mg/m²/día y 400 mg/m²/día, preferiblemente entre 260 mg/m²/día y 360 mg/m²/día. Sin embargo, en la presente invención pueden emplearse dosificaciones de 220 mg/m²/día, 250 mg/m²/día, 300 mg/m²/ día, 350 mg/m²/día o cualquier intervalo definido por los valores indicados anteriormente.

55 Imatinib puede suministrarse a un sujeto o paciente mediante cualquier vía adecuada, tal como conocerá un experto en la técnica, aunque es preferible la administración oral. Más preferiblemente, la dosis recomendada se administra por vía oral con una comida y un vaso grande de agua. Preferiblemente dosis de 400 mg o 600 mg se administran una vez al día, mientras que una dosis de 800 mg se administra preferiblemente como 400 mg dos veces al día. Sin embargo, no se pretende que la cantidad y la frecuencia sean limitativas de ninguna manera. Con respecto a esto, la presente invención contempla que puede administrarse imatinib una, dos, tres, cuatro o cinco veces al día o más.

5 Se prefiere formular imatinib en una forma farmacéutica apropiada para su administración oral a un paciente o sujeto. Cualquier forma farmacéutica que sea adecuada para la administración oral de imatinib puede emplearse en los métodos y usos de la presente invención tal como se describe en el presente documento. En una realización preferida, imatinib se formula como un comprimido o una cápsula, por ejemplo, pero sin limitarse a, un comprimido recubierto con película.

10 Para pacientes que no pueden tragar un comprimido recubierto con película, puede dispersarse el comprimido en un vaso de agua o zumo de manzana. En tal caso, puede colocarse el número requerido de comprimidos en un volumen apropiado de bebida (por ejemplo, aproximadamente 50 ml para un comprimido de 100 mg y 200 ml para un comprimido de 400 mg) y agitarse con una cuchara. Preferiblemente la suspensión se administra inmediatamente tras una disgregación completa del/de los comprimido(s).

La presente invención se ilustrará adicionalmente en los siguientes ejemplos. Sin embargo ha de entenderse que estos ejemplos son sólo para fines ilustrativos.

Ejemplo uno – Efecto de tratamiento con mesilato de imatinib en un paciente que padece GIST y VHC

15 A un hombre de 57 años de edad se le diagnosticó hepatitis C activa crónica. Las pruebas de laboratorio revelaron niveles elevados de aspartato y alanina aminotransaminasas (AST\ALT) lo que indica lesión hepática. El paciente era positivo para anticuerpos frente a VHC. Se corroboró la confirmación histológica de hepatitis crónica mediante biopsias hepáticas positivas en el mes cero.

20 Durante 18 meses, se trató al paciente con interferón alfa-2 a 180 mg/semana. Durante los 4 meses siguientes, se proporcionó al paciente administración intravenosa de 6 millones de unidades (MU) de interferón beta diariamente durante 6 semanas seguido por tres veces por semana durante 20 semanas. Posteriormente, se trató al paciente con interferón alfa-2 a 180 mg/semana más ribavirina 1000-1200 mg/día durante 5 meses. Posteriormente, se trató al paciente con interferón alfa-2b pegilado (PEG-interferón) a 1,5 µg/kg una vez por semana durante 25 meses. Este último tratamiento se detuvo en octubre de 2002. Durante todos estos tratamientos el paciente tenía aminotransferasas elevadas prolongadas y mala calidad de vida, incluyendo fatiga extrema, mareos y no podía trabajar. Ninguno de los 25 tratamientos recibidos para VHC mejoró la situación enzimática del paciente o la histología hepática según se demostró mediante biopsias. La hepatitis crónica se calificó de estable.

30 Posteriormente, se diagnosticó al paciente un GIST de la pared posterior del estómago. Se trató al paciente con 400 mg/día de mesilato de imatinib en un periodo de 5 meses. Se trató al paciente con 400 mg/día de mesilato de imatinib de manera preoperatoria durante 5 meses. El paciente padecía dolor abdominal agudo en este momento, tras lo cual se detuvo el tratamiento tras el diagnóstico de hemorragia aguda del tumor, una complicación conocida del tratamiento de tal GIST con mesilato de imatinib. El paciente se sometió a resección quirúrgica del GIST. Volvió a iniciarse el tratamiento con mesilato de imatinib de manera posoperatoria. El paciente respondió bien al tratamiento con mesilato de imatinib y logró una remisión citogenética y molecular de su GIST con tratamiento con mesilato de imatinib. Se midieron el tamaño y la atenuación del tumor gástrico mediante examen histológico mostrando el tumor una atenuación reducida 35 significativa tras el tratamiento con mesilato de imatinib. El paciente notificó una clara mejora de su calidad de vida y pudo volver a una vida profesional normal similar a su estado anterior al diagnóstico de su hepatitis C. El paciente está en buen estado sin metástasis un año tras el inicio del tratamiento con mesilato de imatinib. Se monitorizó la función hepática del paciente semanalmente durante el tratamiento con mesilato de imatinib. En el plazo de 2 semanas tras el comienzo del tratamiento con mesilato de imatinib, los niveles de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa del paciente disminuyeron drásticamente (véase la figura 1). La función hepática del paciente volvió a una actividad 40 aproximadamente normal con el tratamiento continuado con mesilato de imatinib (véase la figura 1).

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende imatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de hepatitis viral.
- 5 2. Composición según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de hepatitis viral en un paciente, basándose en evidencias positivas de una prueba de diagnóstico que confirma que el paciente está infectado por un virus de la hepatitis.
3. Composición para su uso según las reivindicaciones 1-2, en la que la hepatitis viral es por infección por virus de la hepatitis C.
4. Composición para su uso según la reivindicación 1-3, en la que el imatinib es mesilato de imatinib.
- 10 5. Composición para su uso según las reivindicaciones 1-2, en la que la hepatitis viral es por infección por virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB) o virus de la hepatitis E (VHE).
6. Composición para su uso según las reivindicaciones 1-2, en la que el virus es un virus de la hepatitis distinto de A distinto de E (NANE).
- 15 7. Composición para su uso según las reivindicaciones 1-6, en la que la cantidad de mesilato de imatinib es de entre 100 mg/día y 1000 mg/día.
8. Composición para su uso según la reivindicación 1-6, en la que la cantidad de mesilato de imatinib es de entre 400 mg/día y 600 mg/día.
9. Composición para su uso según la reivindicación 8, en la que la cantidad de mesilato de imatinib es de 400 mg/día.
- 20 10. Composición para su uso según la reivindicación 1-5, en la que la cantidad de mesilato de imatinib es de entre 260 mg/m²/día y 360 mg/m²/día.
11. Composición para su uso según la reivindicación 1, que comprende además un interferón.
12. Composición para su uso según la reivindicación 11, en la que el interferón se selecciona de un grupo que consiste en interferón alfa-2a, interferón alfa-2b y derivados pegilados de los mismos.
- 25 13. Composición para su uso según la reivindicación 3, en la que la prueba de diagnóstico es una prueba de anticuerpos para detectar VHC.
14. Composición para su uso según la reivindicación 3, en la que al paciente se le diagnostica un trastorno hepático seleccionado del grupo que consiste en una infección por virus de la hepatitis C.
- 30 15. Composición para su uso según la reivindicación 3, en la que se somete a prueba al paciente con una o más pruebas de diagnóstico seleccionadas del grupo que consiste en a) una o más pruebas para determinar si el paciente está infectado por virus de la hepatitis C y b) pruebas de aspartato y alanina aminotransaminasa.

FIGURA 1

