

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 476 899**

51 Int. Cl.:

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2002** **E 02716454 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014** **EP 1364652**

54 Título: **Medicamentos contra el cáncer de pulmón**

30 Prioridad:

30.01.2001 JP 2001022394

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.07.2014

73 Titular/es:

DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.
(100.0%)

6-8, DOSHO-MACHI 2-CHOME CHUO-KU OSAKA-
SHI
OSAKA 541-8524, JP

72 Inventor/es:

NOGUCHI, TOSHIHIRO y
BABA, AKEMI

74 Agente/Representante:

ARPE FERNÁNDEZ, Manuel

ES 2 476 899 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

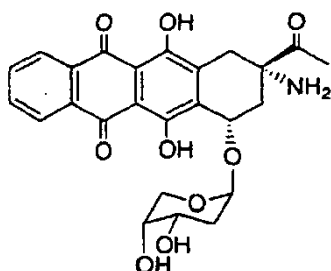
Medicamentos contra el cáncer de pulmón

ÁMBITO DE LA INVENCION

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a un medicamento para el tratamiento del cáncer de pulmón, que comprende amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, para el uso en combinación con cisplatino.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 **[0002]** Amrubicina((+)-(7S,9S)-9-acetil-9-amino-7-[(2-deoxi-β-D-eritro-pentopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,11-dihidroxi-5,12-naftacenediona) es un compuesto de antraciclina representado por la siguiente fórmula estructural química (JP-Hei3-5397B):



- 15 **[0003]** Amrubicina se reduce fácilmente *in vivo* para formar un metabolito (amrubicinol) que es un producto 13-hidroxilado. Este amrubicinol tiene una actividad inhibidora considerablemente más fuerte contra el crecimiento de células tumorales que la de amrubicina. Doxorubicina y daunomicina, otros compuestos de antraciclina, también forman metabolitos reducidos, que, en cambio, tienen menores actividades (Cancer Chemother. Pharmacol., 30, 51-57 (1992)). Además, para la toxicidad cardíaca, amrubicina es mucho más débil que la doxorubicina en modelos experimentales crónicos en conejos (Invest. New Drug, 15, 219-225 (1997)).

- 20 **[0004]** Se conoce que, aunque los compuestos de antraciclina poseen estructuras similares, son diferentes en sus indicaciones, mecanismos de acción, etc., como se describe a continuación. Daunorubicina e idarubicina están aprobados para el tratamiento de la leucemia, pero no están aprobados para el tratamiento de cánceres sólidos. Por otro lado, doxorubicina, epirubicina, pirarubicina y aclarubicina están aprobados para el tratamiento de cánceres sólidos (Drugs in Japan, 23rd. Ed., 2000, Jiho, Inc.). Daunorubicina y la doxorubicina inhiben la síntesis de ADN y la síntesis de ARN en grados similares, pero aclarubicina y marcelomicina inhiben la síntesis de ARN con más intensidad que la síntesis de ADN; por lo tanto, su mecanismo de ejercer actividades antitumorales son bastante diferentes (JJSH, 27, 1087-1110 (1991)). Se sabe que, de esta manera, incluso si los fármacos pertenecen a la misma categoría de antraciclina, tienen un efecto diferente dependiendo del tipo de cáncer, y el mismo agente anticanceroso tiene un efecto diferente en función del tipo de cáncer. En consecuencia, es necesario confirmar específicamente mediante experimento si un agente específico anticanceroso es eficaz o no contra un tumor específico (cáncer).

- 30 **[0005]** Se ha descrito que amrubicina muestra un efecto aditivo por el uso en combinación con otro agente anticanceroso *in vitro*. (Investigational New Drugs, 14, 357-363 (1996)). Por ejemplo, se ha descrito que un uso de clorhidrato de amrubicina en combinación con cisplatino o las exposiciones como un efecto aditivo sobre la cepa de células de leucemia humana de células T Molt-3 y la cepa de células de osteosarcoma humano MG-63. Además, se ha sido descrito un efecto, en un experimento con cepa de células de leucemia murina P388, para un uso combinado de amrubicina y cisplatino *in vivo* (Yoshikazu YANAGI et al., Abstracts of publications in Japanese Cancer Association, N ° 2168 (1989)). No obstante, no se ha sido descrito ningún informe para un uso combinado de amrubicina y cisplatino en el tratamiento contra el cáncer de pulmón.

[0006] Aunque el cisplatino es un agente anticanceroso excelente, se sabe que también tiene efectos secundarios problemáticos, tales como la nefrotoxicidad, entre otros.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

- 45 **[0007]** Como resultado de extensos estudios, los presentes inventores han determinado que los cánceres de pulmón se pueden curar notablemente sin aumentar los efectos secundarios observados en el uso individual de los agentes cuando amrubicina y cisplatino se utilizan en combinación, y que los efectos secundarios se pueden reducir drásticamente cuando las dosis respectivas se reducen, manteniendo el efecto terapéutico con el uso combinado de amrubicina y cisplatino. Por ello, se ha llevado a cabo la presente invención.

[0008] Así, la presente invención proporciona:

(1) Un medicamento que comprende amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón en combinación con cisplatino, en el caso del carcinoma pulmonar de células pequeñas.

(2) El medicamento para el uso en el tratamiento del cáncer de pulmón como se describe en (1), en el que el ingrediente activo es clorhidrato de amrubicina.

(3) El medicamento para el uso en el tratamiento del cáncer de pulmón como se describe en (1) o (2), el cual es administrado simultáneamente con; por separado de o sucesivamente a cisplatino.

(4) El medicamento para el uso en el tratamiento del cáncer de pulmón como se describe en cualquiera de (1) a (3), para un paciente portador de un cáncer de pulmón al que se ha administrado cisplatino o se planea administrárselo.

(5) El medicamento para el uso en el tratamiento del cáncer de pulmón como se describe en cualquiera de (1) a (4), envasado de tal manera que aproximadamente 60 a aproximadamente 135 mg / m² de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administre en una sola dosis o en 2 a 5 dosis divididas.

(6) El medicamento para el uso en el tratamiento del cáncer de pulmón como se describe en (5), envasado de tal manera que aproximadamente 110 a aproximadamente 130 mg / m² de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administre en una sola dosis.

(7) El medicamento para el uso en el tratamiento de cáncer de pulmón como se describe en (5), envasado de tal manera que aproximadamente 25 a 50 mg / m² de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una vez al día durante 3 días.

(8) El medicamento para el uso en el tratamiento del cáncer de pulmón como se describe en (5), envasado de tal manera que aproximadamente 35 a 45 mg / m² de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una vez al día durante 3 días.

(9) El medicamento para el uso en el tratamiento del cáncer de pulmón como se describe en (7) o (8), en el que amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra de forma continua durante 3 días.

(10) El medicamento para el uso en el tratamiento del cáncer de pulmón como se describe en cualquiera de (5) a (9), en el que aproximadamente 35 a aproximadamente 90 mg / m² de cisplatino para utilizarse en combinación se administra en una sola dosis.

(11) El medicamento para el uso en el tratamiento del cáncer de pulmón como se describe en cualquiera de (5) a (9), en el que aproximadamente 50 a aproximadamente 70 mg / m² de cisplatino para utilizarse en combinación se administra en una sola dosis.

(12) El medicamento para el uso en el tratamiento del cáncer de pulmón como se describe en cualquiera de (1) a (11), que comprende amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, para un paciente que padece cáncer de pulmón, en el que el paciente no ha podido continuar recibiendo el tratamiento con cisplatino debido a los efectos secundarios, y en el que al paciente se le está administrando cisplatino en una cantidad que le va a provocar menores efectos secundarios.

(13) Utilización de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de pulmón para su uso en combinación con cisplatino, en el caso del carcinoma pulmonar de células pequeñas.

(14) El uso como se describe en (13) en el que el ingrediente activo es clorhidrato de amrubicina.

(15) El uso como se describe en (13) o (14) en el que dicho medicamento se administra simultáneamente con, por separado de o secuencialmente con cisplatino.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0009]

La figura 1 muestra un efecto inhibitor del crecimiento del carcinoma pulmonar de células pequeñas cuando se utilizan 0,5 veces la dosis máxima tolerada (DMT) de clorhidrato de amrubicina y 0,5 veces la dosis máxima tolerada de cisplatino en combinación. ○ denota un grupo de administración de clorhidrato de amrubicina solamente, Δ denota un grupo de administración de cisplatino (CDDP) solamente y ◆ denota un grupo de administración combinado.

La figura 2 muestra el efecto de la reducción del peso corporal como un efecto secundario cuando se utilizan 0,5 veces la dosis máxima tolerada de clorhidrato de amrubicina y 0,5 veces la dosis máxima tolerada de cisplatino en combinación. ○ denota un grupo de administración de clorhidrato de amrubicina solamente, Δ denota un grupo de administración de cisplatino (CDDP) solamente y ◆ denota un grupo de administración combinado.

La figura 3 muestra un efecto inhibitor del crecimiento del carcinoma pulmonar de células pequeñas cuando se utilizan 0,8 veces la dosis máxima tolerada de clorhidrato de amrubicina y 0,8 veces la dosis máxima tolerada de cisplatino en combinación. ○ denota un grupo de administración de clorhidrato de amrubicina solamente, Δ denota un grupo de administración de cisplatino (CDDP) solamente y ● denota un grupo de administración combinado.

La figura 4 muestra el efecto de la reducción del peso corporal como un efecto secundario cuando se utilizan 0,8 veces la dosis máxima tolerada de clorhidrato de amrubicina y 0,8 veces la dosis máxima tolerada de cisplatino en combinación. ○ denota un grupo de administración de clorhidrato de amrubicina solamente, Δ Δ denota un grupo de administración de cisplatino (CDDP) solamente y ● denota un grupo de administración combinado.

La figura 5 muestra un efecto inhibitor del crecimiento del carcinoma pulmonar de células pequeñas cuando se utilizan 1 dosis máxima tolerada de clorhidrato de amrubicina y 1 dosis máxima tolerada de cisplatino en

combinación. ○ denota un grupo de administración de clorhidrato de amrubicina solamente, Δ denota un grupo de administración de cisplatino (CDDP) solamente y ■ denota un grupo de administración combinado.

La figura 6 muestra el efecto de la reducción del peso corporal como un efecto secundario se utilizan 1 dosis máxima tolerada de clorhidrato de amrubicina y 1 dosis máxima tolerada de cisplatino en combinación. ○ denota un grupo de administración de clorhidrato de amrubicina solamente, Δ denota un grupo de administración de cisplatino (CDDP) solamente y ■ denota un grupo de administración combinado.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

[0010] El medicamento para el uso en la invención es un medicamento para tratar el cáncer de pulmón que comprende amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo y se utiliza en combinación con cisplatino.

[0011] Amrubicina o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se pueden preparar, por ejemplo, según J. Org. Chem., 52, 4477-4485 (1987). Las sales farmacéuticamente aceptables de amrubicina incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base. Las sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, yodhidrato, nitrato, fosfato y similares; y sales de ácidos orgánicos tales como citrato, oxalato, acetato, formiato, propionato, benzoato, trifluoroacetato, fumarato, maleato, tartrato, aspartato, glutamato, metanosulfonato, bencenosulfonato, canforsulfonato y similares. Las sales de adición de base incluyen, por ejemplo, sales de adición de bases inorgánicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de amonio y similares; y sales de adición de bases orgánicas tales como sal de trietilamonio, sal de trietanolamonio, sal de piridinio, sal de diisopropilamonio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen clorhidrato y similares.

[0012] El cisplatino (cis-diaminodicloroplatino) se puede preparar, por ejemplo, de según Ann., 51, 1 (1845).

[0013] La dosis máxima tolerada de amrubicina o sales farmacéuticamente aceptables del mismo es, referida a clorhidrato de amrubicina, 25 mg / kg (75 mg / m²) para ratones y 130 mg / m² para los seres humanos en dosis única una vez al día, y 50 mg / m² al día para la administración en 3 días continuos. La dosis máxima tolerada de cisplatino es de 10 mg / kg (30 mg / m²) para ratones y 90 mg / m² para los seres humanos.

[0014] De los resultados del Ejemplo 1 con ratones, se determina que:

(1) En un uso combinado de 0,5 veces la dosis máxima tolerada (12,5 mg / kg) de clorhidrato de amrubicina y 0,5 veces la dosis máxima tolerada (5 mg / kg) de cisplatino, se observó un efecto anticanceroso similar en comparación con los que se obtuvieron en los grupos en los que se administró la dosis máxima tolerada de cada uno de los agentes respectivos de forma independiente. Por otro lado, los efectos secundarios del cisplatino se redujeron significativamente.

(2) En un uso combinado de 0,8 veces o 1 dosis máxima tolerada (20 o 25 mg / kg) de clorhidrato de amrubicina y 0,8 veces o 1 dosis máxima tolerada (8 o 10 mg / kg) de cisplatino, se observó un efecto anticanceroso más fuerte en comparación con los que se obtuvieron en los grupos en los que se administró la dosis máxima tolerada de cada uno de los agentes respectivos de forma independiente. Por otro lado, los efectos secundarios de cisplatino no se incrementaron, sino que permanecieron a un nivel similar.

[0015] Como se describió anteriormente, mediante el uso combinado de aproximadamente 0,5 a 1 dosis máxima tolerada de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y aproximadamente 0,5 a 1 dosis máxima tolerada de cisplatino, se puede conseguir un efecto anticanceroso de manera segura y suficiente sin aumentar los efectos secundarios de cisplatino y amrubicina o sales farmacéuticamente aceptables del mismo o, a veces, disminuyendo los efectos secundarios. Por ejemplo, cuando los efectos secundarios de cisplatino o amrubicina se consideran un problema, una dosis más baja en un intervalo de 0,5 a alrededor de 1 dosis máxima tolerada de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 dosis máxima tolerada de cisplatino pueden aplicarse; por otro lado, cuando los efectos secundarios de cisplatino o amrubicina no se consideran un problema, una dosis más alta dentro en un intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 dosis máxima tolerada de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y aproximadamente 0,5 a alrededor de 1 dosis máxima tolerada de cisplatino pueden utilizarse para la obtención de forma segura del máximo efecto anticanceroso.

[0016] En el uso combinado de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y cisplatino, la dosis de cisplatino puede estar dentro de un intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 dosis máxima tolerada de cisplatino, y específicamente, puede ser de aproximadamente 0,5 veces, aproximadamente 0,8 veces, alrededor de 1 dosis máxima tolerada y similares. Por ejemplo, cuando se administra alrededor de 0,5 veces la dosis máxima tolerada de cisplatino, la dosis de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar dentro de un intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 dosis máxima tolerada, y más preferiblemente, puede ser de aproximadamente 0,8 veces o aproximadamente 1 dosis máxima tolerada. Cuando se administra aproximadamente 0,8 veces la dosis máxima tolerada de cisplatino, la dosis de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar dentro de un intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 dosis máxima tolerada, y más preferiblemente, puede ser de aproximadamente 0,8 veces o 1 dosis máxima tolerada. Por otra parte, el cisplatino puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 1 dosis máxima tolerada.

[0017] En el tratamiento de los cánceres de pulmón humano, mientras que la cantidad puede ser adecuadamente variada dependiendo de las condiciones, la edad, el peso corporal, etc., del paciente, aproximadamente 60 a aproximadamente 135 mg / m² de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y aproximadamente

35 a aproximadamente 90 mg / m² de cisplatino, por ejemplo, se pueden utilizar en combinación. La amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 60 a aproximadamente 135 mg / m² en una sola dosis o en 2 a 5 dosis divididas. La posología preferible para la administración de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluye, por ejemplo, una administración única, la administración una vez al día durante 3 días y similares, e incluye la administración preferida, una vez al día durante 3 días continuos. La dosis para una administración única incluye, por ejemplo, un intervalo de aproximadamente 110 a aproximadamente 130 mg / m², e incluye, preferiblemente, de aproximadamente 120 mg / m² y similares. La dosis por día para la administración de más de 3 días continuos incluye, por ejemplo, un intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg / m², preferiblemente un intervalo de aproximadamente 35 a 45 mg / m² y similares, e incluye lo más preferible, aproximadamente 40 mg / m², aproximadamente 45 mg / m² y similares.

[0018] La cantidad de cisplatino administrada en combinación incluye, por ejemplo, un intervalo de aproximadamente 35 a aproximadamente 90 mg / m² para una sola administración, y preferiblemente de aproximadamente 50 mg / m² a aproximadamente 80 mg / m² para una única administración. En concreto, se incluye alrededor de 60 mg / m², aproximadamente 80 mg / m² y similares, e incluye, como ejemplo más preferible, aproximadamente 60 mg / m² y similares. Además, el cisplatino puede administrarse en varias dosis divididas, diariamente o durante varios días.

[0019] En los pacientes portadores de un cáncer de pulmón tratados con cisplatino, cuando se ha determinado que el tratamiento no puede continuar debido a los efectos secundarios, un tratamiento de cisplatino con efectos secundarios menores puede continuarse mediante la administración de cisplatino en una dosis que produzca menores efectos secundarios y la administración conjunta de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis de cisplatino para la reducción de los efectos secundarios incluye, por ejemplo, un intervalo de aproximadamente 35 a aproximadamente 70 mg / m² y preferiblemente un intervalo de aproximadamente 35 a aproximadamente 60 mg / m².

[0020] Los ejemplos de la combinación de cantidades a administrar de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y cisplatino incluyen las siguientes:

La amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos	Cisplatino
Aproximadamente 60 mg / m ² (dosis única)	Aproximadamente 35 mg / m ² (dosis única)
Aproximadamente 120 mg / m ² (dosis única)	Aproximadamente 80 mg / m ² (dosis única)
Aproximadamente 25 mg / m ² (una vez al día) × 3 días	Aproximadamente 35 mg / m ² (dosis única)
Aproximadamente 40 mg / m ² (una vez al día) × 3 días	Aproximadamente 60 mg / m ³ (dosis única)
Aproximadamente 40 mg / m ² (una vez al día) × 3 días	Aproximadamente 80 mg / m ³ (dosis única)
Aproximadamente 45 mg / m ² (una vez al día) × 3 días	Aproximadamente 60 mg / m ² (dosis única)
Aproximadamente 45 mg / m ² (una vez al día) × 3 días	Aproximadamente 80 mg / m ² (dosis única)

[0021] En el medicamento para tratar el cáncer de pulmón de la invención, amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra simultáneamente con, por separado de o sucesivamente a cisplatino. Cuando se administra por separado o sucesivamente, amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden administrar antes o después de administrar cisplatino. El intervalo de ambas administraciones puede ser adecuadamente ajustado y puede ser, por ejemplo, de 1 a varias horas, de diez a varias decenas de horas, 1 a varios días, 1 semana y similares. Por ejemplo, se prefiere, teniendo en cuenta la conveniencia del paciente, como las visitas al hospital o similares, que amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y cisplatino se administren en el mismo día.

[0022] Mientras que la administración del medicamento para el tratamiento de cáncer de pulmón de la invención varía adecuadamente dependiendo de las condiciones, la edad y el peso corporal del paciente, forma de administración, la cantidad a administrar de cisplatino para ser administrado en combinación, frecuencia de administración y similares, es preferible que las dos administraciones se repitan después de la antedicha administración de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de cisplatino en un intervalo de aproximadamente 7 días a aproximadamente 60 días. Preferiblemente, la repetición se realiza en un intervalo de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 4 semanas, y aún más preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 3 semanas.

[0023] La amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por lo general se pueden administrar parenteralmente (por ejemplo, inyección intravenosa, intraarterial, subcutánea o intramuscular; por vía intravesical, intraperitoneal, intrapleuraleal, por vía tópica, por vía rectal, por vía percutánea, por vía nasal, etc.). La vía preferida incluye la inyección intravenosa. Además, la administración oral también es posible, y las formas para la administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, polvos, soluciones, jarabes, suspensiones y similares.

[0024] El cisplatino, por lo general, se puede administrar por vía parenteral (por ejemplo, inyección intravenosa, intraarterial, subcutánea o intramuscular; por vía intravesical, intraperitoneal, intrapleuraleal, por vía tópica, por vía rectal, por vía percutánea, por vía nasal, etc.). La vía preferida incluye la inyección intravenosa. Además, la administración oral también es posible, y las formas para la administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, polvos, soluciones, jarabes, suspensiones y similares.

[0025] En el medicamento para tratar el cáncer de pulmón de la invención, otro agente anticanceroso, la terapia de irradiación, las medidas quirúrgicas y similares pueden también combinarse. Adicionalmente, puede ser en forma de un paquete combinado de medicamento para el tratamiento de cáncer de pulmón que comprende (a) una primera composición que comprende amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo y (b) una segunda composición que comprende el cisplatino como ingrediente activo.

EJEMPLOS

[0026] La invención se describe a continuación con más detalle con referencia a Ejemplos, que no limitan la invención.

Ejemplo 1

Actividad antitumoral por una combinación de clorhidrato de amrubicina y cisplatino:

[0027] Una cepa de células de cáncer de pulmón de células pequeñas humano LX-1 se trasplantó subcutáneamente a ratones desnudos (80 animales) a las 5 semanas de edad. Después de 15 días a partir del trasplante del tumor, 36 animales que tienen un volumen de tumor de aproximadamente 200 a 500 mm³ se han asignado a 6 grupos con 6 animales por grupo. En el mismo día, los animales recibieron administración intravenosa, respectivamente, de solución salina fisiológica para «grupo excipiente», la dosis máxima tolerada de clorhidrato de amrubicina (25 mg / kg) para «un grupo de administración de clorhidrato de amrubicina solamente», la dosis máxima tolerada de cisplatino (10 mg / kg) para «grupo de administración de cisplatino solamente», 0,5 veces la dosis máxima tolerada de clorhidrato de amrubicina y 0,5 veces la dosis máxima tolerada de cisplatino para «grupo de administración combinada (0,5 × DMT)», 0,8 veces la dosis máxima tolerada de clorhidrato de amrubicina y 0,8 veces la dosis máxima tolerada de cisplatino para «grupo de administración combinada (0,8 × DMT)», la dosis máxima tolerada de clorhidrato de amrubicina y la dosis máxima tolerada de cisplatino para el grupo «grupo de administración combinada (1 × DMT)». A partir de entonces, se midieron el volumen del tumor y el peso corporal de los ratones durante 23 días.

[0028] Se disolvió clorhidrato de amrubicina en un tampón de cisteína (que contiene 0,4 mg / ml de clorhidrato monohidrato de L-cisteína y 6,25 mg / ml de lactosa) para obtener una solución de 2,5 mg / ml, que se diluyó con una solución salina fisiológica para obtener soluciones de 2,0 y 1,25 mg / ml. Cada 10 ml / kg alícuota de las soluciones se administró como la dosis máxima tolerada, 0,8 veces la dosis o 0,5 veces la dosis de clorhidrato de amrubicina.

[0029] El cisplatino se administró dando 20, 16 o 10 ml / kg alícuota de inyección Randa (que contiene 0,5 mg / ml), adquirido de Nippon Kayaku Co., Ltd., como la dosis máxima tolerada, 0,8 veces la dosis o 0,5 veces la dosis de cisplatino.

[0030] Las FIG. 1 y 2 muestran los cambios en el volumen del tumor y el peso corporal del grupo de administración combinada (0,5 × DMT) junto con los datos para el grupo de administración de clorhidrato de amrubicina solamente y los del grupo de administración de cisplatino solamente.

[0031] Las FIG. 3 y 4 muestran los cambios en el volumen del tumor y el peso corporal del grupo de administración combinada (0,8 × DMT) junto con los datos para el grupo de administración de clorhidrato de amrubicina solamente y los del grupo de administración de cisplatino solamente.

[0032] Las FIG. 5 y 6 muestran los cambios en el volumen del tumor y el peso corporal del grupo de administración combinada (1 × DMT) junto con los datos para el grupo de administración de clorhidrato de amrubicina solamente y los del grupo de administración de cisplatino solamente.

[0033] La tabla 1 muestra el mínimo T/C % de la tasa de crecimiento del tumor en los grupos respectivos. El mínimo T/C % se calculó como sigue:

Mínimo T / C %: el valor mínimo de la relación (%) de la tasa de crecimiento del tumor^(*) para los grupos de administración respectivos frente a la tasa de crecimiento del tumor^(*) para el grupo de administración de excipiente dentro del período de medición.

^{*)}Tasa de crecimiento del tumor: una proporción de un valor medio del volumen del tumor para un grupo de 6 animales en el punto respectivo en el tiempo de la medición frente a un valor medio del volumen del tumor para un grupo de 6 animales en el punto respectivo en el tiempo de la administración del fármaco.

5

TABLA 1

Grupo de administración	Mínimo T/C %
Grupo de administración de la dosis máxima tolerada de clorhidrato de amrubicina	55
Grupo de administración de la dosis máxima tolerada de cisplatino	68
Grupo de administración combinada de dosis máxima tolerada de clorhidrato de amrubicina más dosis máxima tolerada de cisplatino	30
Grupo de administración combinada de 0,8 veces la dosis máxima tolerada de clorhidrato de amrubicina más 0,8 veces la dosis máxima tolerada de cisplatino	40
Grupo de administración combinada de 0,5 veces la dosis máxima tolerada de clorhidrato de amrubicina más 0,5 veces la dosis máxima tolerada de cisplatino	54

1. Resultados del grupo de administración combinada (0,5 × DMT):

- 10 **[0034]** Como se muestra en la FIG. 1. el efecto antitumoral en la administración combinada fue un efecto similar en comparación con los de los grupos de administración de dosis máximas toleradas de los agentes individuales respectivos. Por lo tanto, el mínimo T / C % fue del 55 % en el grupo de administración de clorhidrato de amrubicina solamente, del 68 % en el grupo de administración de cisplatino solamente y del 54 % en el grupo de administración combinada (0,5 × DMT).
- 15 **[0035]** Para los efectos secundarios evaluados como pérdida de peso corporal de los animales, como se muestra en la FIG. 2, se observó un notable efecto de reducción de los efectos secundarios, posiblemente causado por reducir a la mitad la dosis de cisplatino, en comparación con los grupos de administración individuales para los respectivos agentes por separado.

2. Resultados en el grupo de administración combinada (0,8 × DMT):

- 20 **[0036]** Como se muestra en la FIG. 3, hubo una reducción del tumor y el efecto antitumoral en la administración combinada fue más intenso en comparación con los de los grupos de administración individuales para los respectivos agentes por separado. Por lo tanto, el mínimo de T / C % fue del 55 % en el grupo de administración de clorhidrato de amrubicina solamente, del 68 % en el grupo de administración de cisplatino solamente y del 40 % en el grupo de administración combinada (0,8 × DMT).
- 25 **[0037]** Para los efectos secundarios evaluados como pérdida de peso corporal de los animales, como se muestra en la FIG. 4, fueron de un grado similar a los del grupo de administración de cisplatino solamente.

3. Los resultados en el grupo de administración combinada (1 × DMT):

- 30 **[0038]** Como se muestra en la FIG. 5, hubo una reducción del tumor como en el caso de la administración de 0,8 veces la dosis máxima, y el efecto antitumoral en la administración combinada fue más intenso en comparación con los de los grupos de administración individuales para los respectivos agentes por separado. Por lo tanto, el mínimo de T / C % fue del 55 % en el grupo de administración de clorhidrato de amrubicina sola mente, del 68 % en el grupo de administración de cisplatino solamente y del 30 % en el grupo de administración combinada (1 × DMT).
- 35 **[0039]** Para los efectos secundarios evaluados como pérdida de peso corporal de los animales, como se muestra en la FIG. 6, hubo una pérdida transitoria de peso corporal de alrededor de 3 g, pero el peso se recuperó y los efectos secundarios fueron de un grado similar a los de los grupos de administración de dosis máxima tolerada para el cisplatino como agente único.
- 40 **[0040]** Como se describió anteriormente, los efectos secundarios se redujeron y se observaron efectos terapéuticos notables con la administración combinada de clorhidrato de amrubicina y cisplatino. Además, como puede desprenderse a partir de las FIG. 1 a 6, los efectos del uso combinado aparecen con especial importancia durante las 2 semanas desde la administración y los efectos casi desaparecieron después de 3 semanas. En consecuencia, es preferible que la administración se repita de nuevo después de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 4 semanas, y en particular, la nueva administración se lleve a cabo después de 3 semanas y continúe posteriormente.

Ejemplo 2

Análisis de fluctuación de la expresión del gen de la reductasa de carbonilo en tejidos normales y tumorales:

[0041] Se realizó un análisis de chips de ADN utilizando ARN preparado con 69 muestras de tejido normal de pulmón humano y 44 muestras de adenocarcinoma de pulmón, 32 muestras de carcinoma de pulmón de células escamosas, 5 muestras de carcinoma de pulmón de células grandes y 18 muestras de células de leucemia. El análisis de chips de ADN se llevó a cabo con matrices génicas de genoma humano U95 A, B, C, D y E de Affymetrix. Específicamente, el análisis se realizó mediante un procedimiento que consiste en (1) la preparación de un ADNc a partir de un ARN total, (2) preparación de un ARNc marcado a partir de dicho ADNc, (3) la fragmentación del ARNc marcado, (4) la hibridación del ARNc fragmentado con un panel de sonda, (5) la tinción del panel de sonda, (6) el barrido del panel de sonda y (7) el análisis de la expresión génica.

(1) Preparación de un ADNc a partir de un ARN total:

[0042] Cada 11 µl de soluciones mixtas que contienen 10 µg de cada uno de los ARN total preparados con 69 muestras de tejido normal de pulmón humano y 44 muestras de adenocarcinoma de pulmón, 32 muestras de carcinoma de pulmón de células escamosas, 5 muestras de carcinoma de pulmón de células grandes y 18 muestras de células de leucemia y 100 pmoles de iniciador T7-(dT) 24 (fabricado por Amersham), se calentaron a 70 °C durante 10 minutos y se enfriaron en hielo. Después de enfriar, se añadieron 4 µl de 5 × tampón de primera hebra de ADNc contenidos en SuperScript Choice System para síntesis de ADNc (fabricado por Gibco-BRL), 2 µl de 0,1 M de DTT (ditiotretitol) contenidos en dicho paquete y 1 µl de 10 mM de mezcla dNTP y el preparado se calentó a 42 °C durante 2 minutos. Además, se añadieron 2 µl (400 U) de Superscript II RT contenida en dicho conjunto. La mezcla se calentó a 42 °C durante 1 hora y se enfrió en hielo. Después de enfriar, 91 µl de agua tratada con PCDE (fabricado por Nacalai Tesque, Inc.), 30 µl de 5 × tampón de reacción de la segunda hebra contenidas en dicho paquete, 3 µl de 10 mM de mezcla de dNTP, 1 µl (10 U) de ADN ligasa de E. coli contenido en dicho paquete, 4 µl (40 U) de ADN polimerasa I de E. coli contenida en dicho paquete y 1 µl (2U) de ARNasa H de E. coli contenido en dicho paquete, se añadieron y se hicieron reaccionar a 16 °C durante 2 horas. A continuación, después de añadir 2 µl (10 U) de ADN polimerasa T4 contenidos en dicho paquete y hacer reaccionar a 16 °C durante 5 minutos, se añadieron 10 µl de 0,5 M de EDTA. Después, se añadieron 162 µl de solución de alcohol isoamílico / fenol / cloroformo (fabricado por Nippongene) y se mezcló. La solución mezclada se transfiere a Phase Lock Gel Light (fabricado por Eppendorf), que se centrifugó previamente a temperatura ambiente y 14 000 rpm durante 30 segundos, se centrifugó a temperatura ambiente y 14 000 rpm durante 2 minutos y 145 µl de fase acuosa se transfirieron a un tubo Eppendorf. A la solución obtenida se añadieron 72,5 µl de solución de acetato de amonio 7,5 M y 362,5 µl de etanol, y después de mezclar, la mezcla se centrifugó a 4 °C y 14 000 rpm durante 20 minutos. Después de la centrifugación, se desechó el sobrenadante para dar un precipitado de ADN que contiene el ADNc preparado. Después, se añadieron 0,5 ml de etanol al 80 % a dicho precipitado y la mezcla se centrifugó a 4 °C y 14 000 rpm durante 5 minutos. El sobrenadante se descartó. Después de repetir otra vez el mismo tratamiento, el precipitado se secó y se disolvió en 12 µl de agua tratada con PCDE.

[0043] Por el procedimiento anterior, los ADNc se obtuvieron a partir de ARN totales derivados de 69 muestras de tejido normal de pulmón humano y 44 muestras de adenocarcinoma de pulmón, 32 muestras de carcinoma de pulmón de células escamosas, 5 muestras de carcinoma de pulmón de células grandes y 18 muestras procedentes de células de leucemia.

(2) Preparación de un ARNc marcado de dicho ADNc:

[0044] Para 5 µl de cada una de las soluciones de ADNc preparadas en el anterior apartado (1) se mezclaron 17 µl de agua tratada con PCDE, 4 µl de 10 × tampón de reacción de alto rendimiento contenida en el BioArray High Yield RNA Transcript Labeling Kit (fabricado por ENZO), 4 µl de 10 × ribonucleótidos marcados con biotina contenido en el antedicho paquete, 4 µl de 10 × DTT contenido en dicho paquete, 4 µl de 10 × mezcla inhibidora de ARNasa contenida en dicho paquete y 2 µl de 20 × T7 ARN polimerasa contenidos en dicho paquete, y se hizo reaccionar a 37 °C durante 5 horas. Después de la reacción, 60 µl de agua tratada con PCDE se añadió a la solución de reacción y los ARNc marcados y preparados se purificaron con el paquete RNeasy Mini de acuerdo con el protocolo adjunto.

(3) Fragmentación del ARNc marcado:

[0045] A una solución que contiene 20 µg de cada uno de ARNc marcados y purificados anteriormente (3), se añadieron 8 µl de 5 × tampón de fragmentación (200 mM de triacetato, de pH 8,1 (fabricado por Sigma), 500 mM de acetato de potasio (fabricado por Sigma) y 150 mM de acetato de magnesio (fabricado por Sigma)). Después de calentar 40 µl de la solución de reacción obtenida a 94 °C durante 35 minutos, la solución se colocó en hielo. Esto permitió la fragmentación de los ARNc marcados.

(4) Hibridación de los ARNc fragmentados, con un panel de sonda:

[0046] Para 40 µl de cada uno de los ARNc fragmentados obtenidos anteriormente (3) se mezclaron 4 µl de 5 nM de Control oligo B2 (fabricado por Amersham), 4 µl de 100 × cóctel de ARNc de control, 40 µg de ADN de esperma de arenque (fabricado por Promenga), 200 µg de BSA acetilada (fabricado por Gibco-BRL), 200 µl de 2 × tampón de hibridación de MES (MES 200 mM, 2 M [Na⁺], 40 mM de EDTA, 0,02 % de Tween 20 (fabricado por Pierce), de pH 6,5 a 6,7) y 144 µl de agua tratada con PCDE para obtener 400 µl de cóctel hibridado. Cada uno de los cócteles hibridados obtenidos se calentó a 99 °C durante 5 minutos y, adicionalmente, a 45 °C durante 5 minutos. Después de calentar, el cóctel se centrifugó a temperatura ambiente y 14 000 rpm durante 5 minutos para dar un sobrenadante del cóctel hibridado.

[0047] Por otro lado, después de hacer girar el panel de sonda U95 de genoma humano (fabricado por Affymetrix) relleno con 1 × tampón de hibridación MES en un horno de hibridación a 45 °C y 60 rpm durante 10 minutos, se eliminó 1 × tampón de hibridación MES para obtener un panel de sonda. Al panel de sonda se añadieron 200 µl del sobrenadante del cóctel hibridado obtenido anteriormente, y la mezcla se hizo girar en un horno de hibridación a 45 °C y 60 rpm durante 16 horas para obtener un panel de sonda hibridado con ARNc fragmentado.

(5) Tinción del panel de sonda:

[0048] Después de recoger y eliminar el cóctel hibridado de cada uno de los paneles de sonda ya hibridados obtenidos anteriormente (4), el producto se llenó con tampón de lavado no astringente (6 x SSPE (preparado por dilución de 20 x SSPE (fabricado por Nacalai Tesque), 0,01 % de Tween 20 y 0,005 % de Antifoam 0-30 (fabricado por Sigma)). A continuación, el ARNc fragmentado y el panel de sonda hibridado se colocaron en las posiciones respectivas de la GeneChip Fluidics Station 400 (fabricada por Affymetrix) establecidos con tampón de lavado no astringente y tampón de lavado astringente (MES 100 mM, NaCl 0,1 M y 0,01 % de Tween 20). Después, de acuerdo con el protocolo de tinción EuKGE-WS2, la tinción se llevó a cabo con una primera solución de tinción (estreptavidina ficoeritrina (SAPE) (fabricada por Molecular Probe), 2 mg / ml de BSA acetilada, 10 mg / ml de MES 100 mM, 1 M de NaCl (fabricado por Ambion), 0,05 % de Tween 20 y 0,005 % de Antifoam 0-30) y una segunda solución de tinción (100 g / ml de IgG de cabra (fabricado por Sigma), 3 mg / ml de anticuerpo anti-estreptavidina biotinilado (fabricado por Vector Laboratories), 2 mg / ml de BSA acetilada, 100 mM de MES, 1 M de NaCl, 0,05 % de Tween 20 y 0,005 % Antifoam 0-30).

(6) Barrido del panel de sonda y (7) Análisis de la expresión génica:

[0049] Cada panel de sonda teñido anteriormente (5) se sometió a un escaneo con HP GeneArray Scanner (fabricado por Affymetrix) para leer el patrón de tinción.

[0050] La expresión del gen reductasa de carbonilo 1 en el panel de sonda se analizó con la estación de trabajo GeneChip Workstation System (fabricada por Affymetrix) en función del patrón de tinción. A continuación, la normalización y el análisis comparativo de la expresión génica fueron realizados de acuerdo con el protocolo de análisis.

[0051] Como resultado, se encontró que la frecuencia de expresión de la reductasa de carbonilo 1 fue del 11 % (2 de 18 casos) y la mediana de la abundancia de expresión en células de leucemia humana fue -39, lo que indica que el gen apenas se expresa. Por otra parte, se encontró que la frecuencia de expresión de la reductasa de carbonilo 1 en tejidos humanos fue del 55 % (24 de 44 casos), 63 % (20 de 32 casos), 40 % (2 de 5 casos) y 32 % (22 de 69 casos) en el adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes y tejido normal, respectivamente, y la abundancia de expresión fue de 51, 96, 34 y 22, respectivamente, lo que indica que la expresión de la reductasa de carbonilo 1 se mejoró en tejidos de cáncer de pulmón en comparación con el tejido normal de pulmón y, en particular, las abundancias de expresión en el adenocarcinoma de pulmón y carcinoma de células escamosas fueron 2 veces y 4 veces mayores que en el tejido normal de pulmón.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

[0052] De acuerdo con la invención, se proporciona un medicamento para el tratamiento del cáncer de pulmón que combina clorhidrato de amrubicina con cisplatino, útiles en el tratamiento de un sujeto con cáncer de pulmón. Mediante el uso combinado con cisplatino, el efecto terapéutico antitumoral del clorhidrato de amrubicina se puede mejorar y se hace posible el tratamiento contra el cáncer con cisplatino con menores efectos secundarios.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un medicamento que comprende amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón en combinación con cisplatino, en el caso del carcinoma pulmonar de células pequeñas.
- 10 2. Un medicamento para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ingrediente activo es clorhidrato de amrubicina.
- 15 3. Un medicamento para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que se administra simultáneamente con, por separado de o sucesivamente a cisplatino.
- 20 4. Un medicamento para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para un paciente portador de un cáncer de pulmón al que se ha administrado cisplatino o se planea administrárselo.
- 25 5. Un medicamento para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se envasa para administrar aproximadamente 60 a aproximadamente 135 mg / m² de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una sola dosis o en 2 a 5 dosis divididas.
- 30 6. Un medicamento para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, que se envasa para administrar aproximadamente 110 a aproximadamente 130 mg / m² de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una sola dosis.
- 35 251. 7. Un medicamento para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, que se envasa para administrar aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg / m² de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día durante 3 días.
- 40 8. Un medicamento para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, que se envasa para administrar aproximadamente 35 a aproximadamente 45 mg / m² de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día durante 3 días.
- 45 9. Un medicamento para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que se administra amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de forma continua durante 3 días.
- 50 10. Un medicamento para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que aproximadamente 35 a aproximadamente 90 mg / m² de cisplatino se administran en una sola dosis.
- 55 11. Un medicamento para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que aproximadamente 50 a aproximadamente 70 mg / m² de cisplatino se administran en una sola dosis.
12. Un medicamento para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, para un paciente que padece cáncer de pulmón, en el que el paciente no ha podido continuar recibiendo el tratamiento con cisplatino debido a los efectos secundarios, y en el que el cisplatino se administra en una cantidad que le va a provocar menores efectos secundarios.
13. El uso de amrubicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de pulmón para ser utilizado en combinación con cisplatino, en el caso del carcinoma pulmonar de células pequeñas.
14. Uso de acuerdo a la reivindicación 13, en el que el ingrediente activo es clorhidrato de amrubicina.
15. Uso de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en el que dicho medicamento se administra simultáneamente con, por separado de o sucesivamente a cisplatino.

FIG. 1

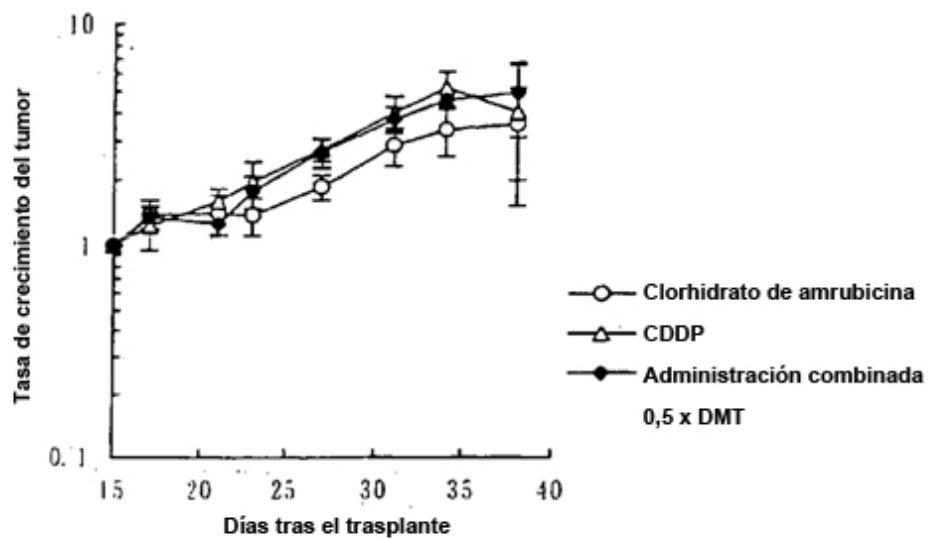


FIG. 2

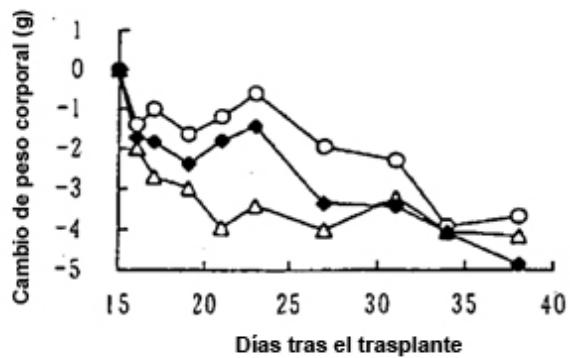


FIG. 3

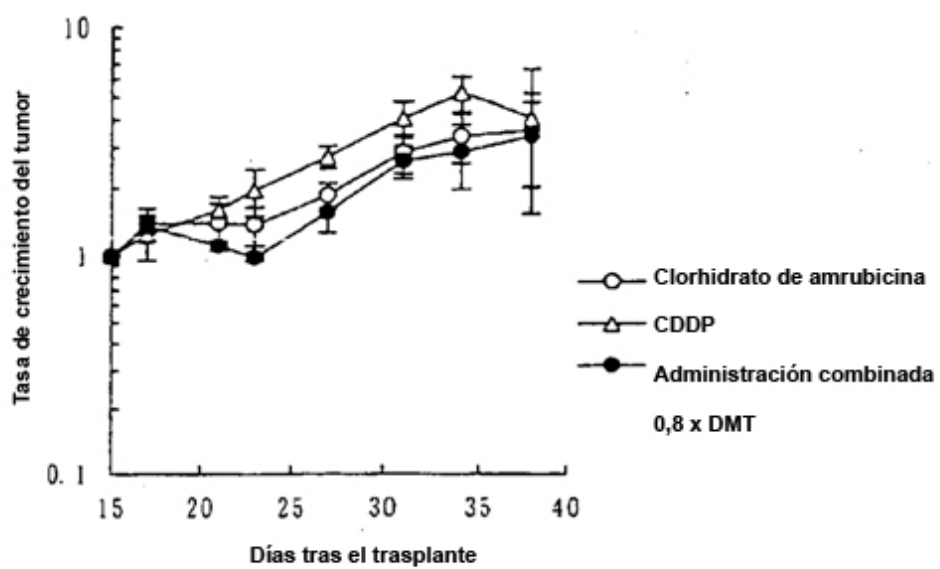


FIG. 4

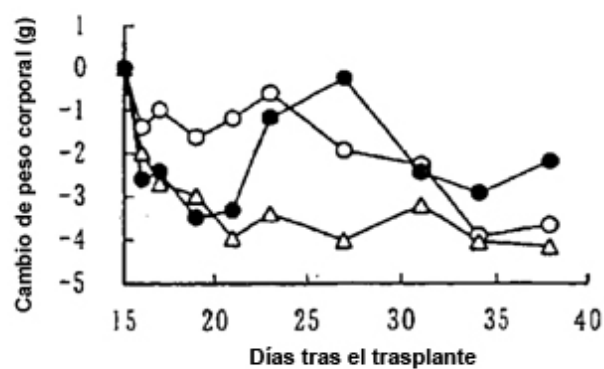


FIG. 5

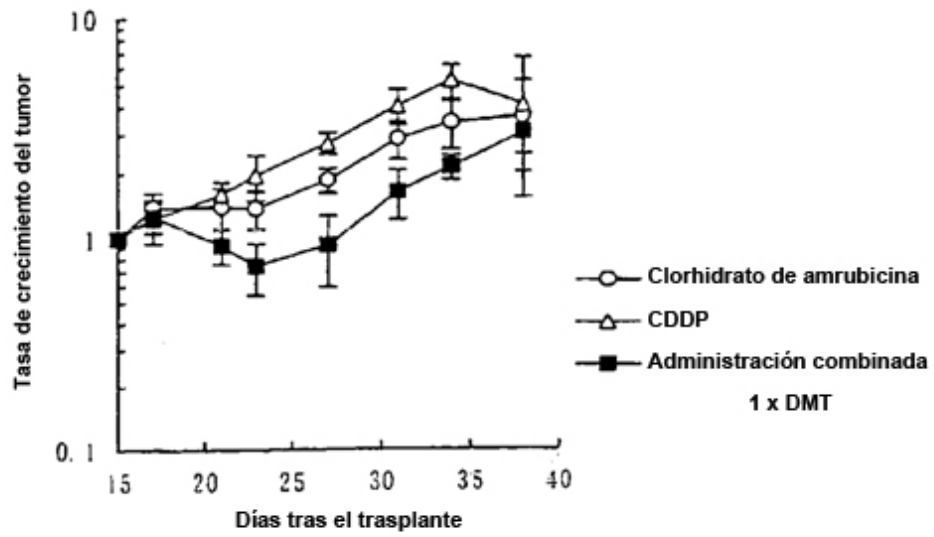
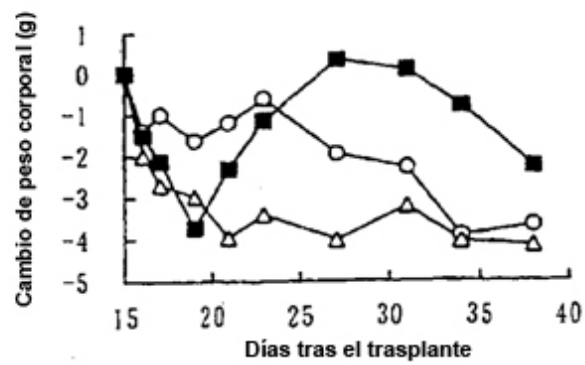


FIG. 6



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citada por el solicitante lo es solamente para utilidad del lector, no formando parte de los documentos de patente europeos. Aún cuando las referencias han sido cuidadosamente recopiladas, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

5

Documentos de patente citado en la descripción

- JP HEI35397 B [0002]

Bibliografía de patentes citada en la descripción

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cancer Chemother. Pharmacol.</i>, 1992, vol. 30, 51-57 [0003] • <i>Invest. New Drug</i>, 1997, vol. 15, 219-225 [0003] • <i>Drugs in Japan</i>. Jiho, Inc, 2000 [0004] • <i>JJSHF</i>, 1991, vol. 27, 1087-1110 [0004] | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Investigational New Drugs</i>, 1996, vol. 14, 357-363 [0005] • YOSHIKAZU YANAGI et al. <i>Abstracts of publications in Japanese Cancer Association</i>, No. 2168, 1989 [0005] • <i>J. Org. Chem.</i>, 1987, vol. 52, 4477-4485 [0011] |
|--|--|