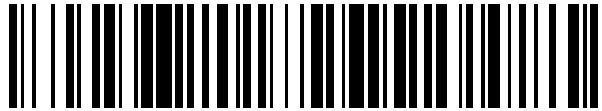


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 160**

51 Int. Cl.:

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2011 E 11772508 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2560638**

54 Título: **Procedimiento de tratamiento de cáncer gástrico**

30 Prioridad:

19.04.2010 US 325586 P

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

26.06.2015

73 Titular/es:

**NIKI PHARMA INC. (100.0%)
80 River Street, 5D
Hoboken, NJ 07030, US**

72 Inventor/es:

SHESHBARADARAN, HOOSHMAND

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 539 160 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

Procedimiento de tratamiento de cáncer gástrico

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas de los EE. UU.

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los EE. UU. N.º 61/325.586 presentada el 19 de abril de 2010.

Campo de la invención

En general, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de cáncer, y en particular, a una composición farmacéutica que tiene un complejo de rutenio (III).

Antecedentes de la invención

10 El cáncer gástrico es una de las formas de cáncer más letales. La opción de tratamiento para el cáncer gástrico ha sido limitada. Se pueden usar el tratamiento quirúrgico y el tratamiento por radiación para el cáncer gástrico en fase precoz, pero no son muy eficaces para el cáncer gástrico avanzado o recidivante. Los agentes quimioterápicos tradicionales tales como 5-fluorouracilo y cisplatino han demostrado tener un efecto muy limitado provocando a menudo efectos secundarios graves. Por tanto, existe una necesidad no cumplida significativa de obtener nuevos agentes y
15 procedimientos para el tratamiento del cáncer gástrico.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona procedimientos de tratamiento del cáncer gástrico. En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento, prevención o retraso de la aparición de cáncer gástrico, que comprende administrar a un paciente que tiene cáncer gástrico una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de
20 una sal farmacéuticamente aceptable de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] (por ejemplo, trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio o trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de potasio).

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un procedimiento de tratamiento, prevención o retraso de la aparición de, un cáncer gástrico resistente al tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de una sal de metal alcalino de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] (por ejemplo,
25 trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio o trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de potasio) a un paciente que tiene cáncer gástrico resistente al tratamiento.

También se proporciona el uso de una sal de metal alcalino de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] (por ejemplo, trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio o trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de potasio) para la fabricación de un medicamento para su uso en los procedimientos de la presente invención.

30 Las ventajas anteriores y otras ventajas y características de la invención y la manera en que las mismas se llevan a cabo serán más fácilmente evidentes tras la consideración de la siguiente descripción detallada de la invención tomada junto con los ejemplos adjuntos, que ilustran modos de realización preferentes y ejemplares.

Breve descripción de los dibujos

35 La figura 1 es un gráfico que muestra la inhibición del crecimiento dependiente de la dosis por trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio en un ensayo de MTT en la línea celular de cáncer gástrico NCI-N87. El eje X es la concentración de fármaco en nM y el eje Y es el porcentaje de control en absorbancia.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa al menos en parte en el descubrimiento de que el compuesto trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio es particularmente eficaz en el tratamiento del cáncer gástrico.
40 En consecuencia, de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para el tratamiento del cáncer gástrico. El procedimiento comprende el tratamiento de un paciente con cáncer gástrico que necesita el tratamiento con una cantidad terapéuticamente eficaz de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de una sal de este tipo incluyen una sal de indazolio o sal de metal alcalino de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] (por ejemplo, trans-[tetraclorobis(1H-indazol)
45 rutenato(III)] de sodio o trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de potasio). Esto es, la presente invención se refiere al uso de una cantidad eficaz de un trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, indazolio o sal de metal alcalino) para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de un cáncer gástrico en pacientes que se han identificado o diagnosticado que tienen un cáncer gástrico.

50 El compuesto de la presente invención puede ser útil en varias neoplasias malignas gástricas incluyendo, pero sin limitarse a, adenocarcinoma gástrico, linfoma de MALT (maltoma), tumores estromales, y tumor estromal (GIST).

En los diversos modos de realización de este aspecto de la presente invención, el procedimiento de tratamiento también comprende opcionalmente una etapa de diagnóstico o identificación de un paciente que tiene tumor gástrico. Al paciente identificado, a continuación, se le trata con o se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente una sal de metal alcalino, por ejemplo, trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio. Se pueden diagnosticar varios cánceres gástricos en cualquier procedimiento de diagnóstico convencional conocido en la técnica incluyendo TAC, endoscopia, radiografía de bario, biopsia, etc.

Además, otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto para el tratamiento de cáncer gástrico resistente al tratamiento que comprende el tratamiento de un paciente que se ha identificado que tiene cáncer gástrico resistente al tratamiento con una cantidad terapéuticamente eficaz de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente una sal de metal alcalino del mismo (por ejemplo, trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio o trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de potasio).

El término "cáncer gástrico resistente al tratamiento" como se usa en el presente documento se refiere a un cáncer gástrico que no responde favorablemente a un tratamiento antineoplásico que no incluye trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o bien de forma alternativa, que reaparece o muestra recaída después de responder favorablemente a un tratamiento antineoplásico que no incluye trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En consecuencia, "un cáncer gástrico resistente a un tratamiento" como se usa en el presente documento quiere decir un cáncer gástrico que no responde favorablemente, o que es resistente, al tratamiento, o de forma alternativa, que reaparece o muestra recaída después de responder favorablemente al tratamiento.

Para detectar un cáncer gástrico resistente al tratamiento, se pueden monitorizar cuidadosamente los pacientes que se están sometiendo a un tratamiento inicial para determinar signos de resistencia, falta de reactividad o cáncer gástrico recidivante. Esto se puede lograr monitorizando la respuesta al cáncer del paciente al tratamiento inicial. La respuesta, falta de respuesta o recaída del cáncer al tratamiento inicial se puede determinar por cualquier procedimiento adecuado practicado en la técnica. Por ejemplo, esto se puede lograr por la evaluación del tamaño y del número de tumores. Un incremento en el tamaño del tumor o, de forma alternativa, en el número de tumores, indica que el tumor no está respondiendo a la quimioterapia, o que se ha producido una recaída. La determinación se puede realizar de acuerdo con los criterios de "RECIST" como se describe en detalle en Therasse *et al*, *J. Natl. Cancer Inst.* 92:205-216 (2000).

De acuerdo con aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la prevención o el retraso de la aparición de cáncer gástrico, o la prevención o el retraso de la recidiva de cáncer gástrico, que comprende el tratamiento de un paciente que necesita la prevención o el retraso con una cantidad profilácticamente eficaz de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente una sal de metal alcalino de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] (por ejemplo, trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio o trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de potasio).

Con el propósito de la prevención o del retraso de la recidiva de cáncer gástrico, los pacientes con cáncer gástrico que han sido tratados y están en remisión o en un estado estable o sin progresión se pueden tratar con una cantidad profilácticamente eficaz de una sal de metal alcalino de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] (por ejemplo, trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio o trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de potasio) para la prevención o retraso eficaz de la recidiva o recaída de cáncer gástrico.

Como se usa en el presente documento, la expresión "tratar ... con ..." o una paráfrasis de la misma quiere decir administrar un compuesto al paciente o provocar la formación de un compuesto dentro del cuerpo del paciente.

De acuerdo con la presente invención, cáncer gástrico se puede tratar con una cantidad terapéuticamente eficaz de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente una sal de metal alcalino de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)], sola como un único agente, o de manera alternativa, en combinación con uno o más de otros agentes antineoplásicos.

Las sales de metal alcalino de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] se pueden preparar en cualquier procedimiento conocido en la técnica. Por ejemplo, la publicación PCT n.º WO/2008/154553 divulga un procedimiento eficaz de preparación de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio.

Los compuestos farmacéuticos tales como trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio se pueden administrar a través de inyección intravenosa o de cualquier otro medio adecuado en una cantidad de desde 0,1 mg a 1000 mg por kg de peso corporal del paciente en base al peso corporal total. Los ingredientes activos se pueden administrar a la vez, o se pueden dividir en varias dosis menores a intervalos de tiempo predeterminados, por ejemplo, una vez al día o una vez cada dos días. Se debe entender que los intervalos de dosificación expuestos son sólo ejemplares y no pretenden limitar el alcance de la presente invención. La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto activo puede variar con factores que incluyen, pero sin limitarse a, la actividad del compuesto usado, estabilidad del compuesto activo en el cuerpo del paciente, la gravedad de las afecciones que se van a aliviar, el peso total del paciente tratado, la vía de administración, la facilidad de absorción, distribución, y excreción del compuesto

activo por el cuerpo, la edad y sensibilidad del paciente que se va a tratar, y similares, como será evidente para un experto. La cantidad de administración se puede ajustar a medida que los diversos factores cambian con el tiempo.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un uso de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como una sal de metal alcalino de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] (por ejemplo, trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio o trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de potasio), para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de cáncer gástrico. El medicamento puede estar, por ejemplo, en una forma inyectable, por ejemplo, adecuada para su administración intravenosa, intradérmica o intramuscular. En general, las formas inyectables son conocidas en la técnica, por ejemplo, en solución tamponada o suspensión.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un kit farmacéutico que comprende en un recipiente una forma de dosificación unitaria de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como una sal de metal alcalino de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] (por ejemplo, trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio o trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de potasio), y opcionalmente instrucciones para el uso del kit en los procedimientos de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, tratamiento, prevención o retraso de la aparición de cáncer gástrico, o prevención o retraso de la recidiva de cáncer gástrico, o tratamiento de cáncer gástrico resistente al tratamiento. Como será evidente para un experto en la técnica, la cantidad de un compuesto terapéutico en la forma de dosificación unitaria se determina por la dosificación que se va a usar en un paciente en los procedimientos de la presente invención. En el kit, el trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como una sal de metal alcalino de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] (por ejemplo, trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio o trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de potasio) puede estar en forma liofilizada en una cantidad de, por ejemplo, 25 mg, en una ampolla. En el consultorio, la forma liofilizada se puede disolver y administrar a un paciente que necesita el tratamiento de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 1

Para someter a prueba las actividades de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio, se realizó un MTT Cell Proliferation Assay® de ATCC usando la línea celular de cáncer gástrico humano NCI-N87 (carcinoma diferenciado). Se dejó que los cultivos de reserva crecieran a una confluencia de un 70-80 % para este estudio. Se evaluó *in vitro* la actividad anti-proliferativa de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio, frente a la línea celular indicada usando el ensayo de proliferación celular MTT de ATCC (n.º de catálogo 30-1010K). Se hizo crecer la NCI-N87 usando RPMI1640 (Cell Gro 10-040-CV), con HEPES 1 M al 1 %, piruvato de sodio al 1 %, 1 % de solución de glucosa al 45 %, 10 % de FBS inactivado por calor y 1 % de pen/strep/glutamina. Se sembraron placas de células de NCI-N87 con 20E+03 células/pocillo y se trataron con trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio 1.000 µM, o una serie de 4x diluciones del mismo (250 µM, 62,5 µM, etc.). Se retiraron 100 µl de medio de cada pocillo a las 72 horas después del tratamiento y se añadieron 10 µl de reactivo MTT a cada pocillo. Se incubaron las placas a 37 °C durante 4 horas y a continuación se añadieron 100 µl de detergente. Se dejaron las placas durante la noche a temperatura ambiente en la oscuridad y se leyó en un lector de placas usando SoftMax® Pro (versión 5.2, Molecular Devices).

Se analizaron los datos de absorbancia como sigue: Se convirtieron los valores de absorbancia en porcentaje de control y se representaron frente a concentraciones de agente de prueba para determinar los cálculos de CI_{50} usando SoftMax Pro (versión 5.2, Molecular Devices). Se restó el promedio de señal de blanco de la placa de todos los pocillos antes del cálculo del porcentaje de control. Se calcularon los valores de porcentaje de control dividiendo los valores de absorbancia para cada prueba entre el promedio de control sin fármaco (valores de la columna 11; células + control de vehículo) y multiplicando por 100. Se analizaron las curvas de concentración de compuesto frente a porcentaje de control usando la ecuación de 4 parámetros para obtener los valores de CI_{50} y otros parámetros que describen la curva de respuesta a dosis sigmoide.

Se estimó el valor de CI_{50} para los agentes sometidos a prueba por ajuste de curva de los datos usando la siguiente ecuación logística de cuatro parámetros:

$$Y = \frac{\text{Superior} - \text{Inferior}}{1 + (X/CI_{50})^n} + \text{Inferior}$$

en la que "Superior" es el % máximo de absorbancia de control (100 %) (valor "A" en la figura 1), "Inferior" es el % mínimo de absorbancia de control en la mayor concentración de agente (hasta cero) (valor "D" en la figura 1), Y es la absorbancia de porcentaje de control, X es la concentración de agente de prueba, CI_{50} es la concentración de agente que inhibe el crecimiento celular en un 50 % en comparación con las células de control (valor "C" en la figura 1), n es la pendiente de la curva (valor "B" en la figura 1). La CI_{50} de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio en la línea celular NCI-N87 fue de 3,73 µM.

Todas las publicaciones y solicitudes de patentes mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de los expertos en la técnica a la que pertenece la presente invención. La mera mención de las publicaciones y solicitudes de patente no constituye necesariamente una admisión de que son una técnica anterior a la presente solicitud.

Aunque se ha descrito la invención anterior con algo de detalle a modo de ilustración y ejemplo por fines de claridad de entendimiento, será obvio que se pueden practicar determinados cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una sal farmacéuticamente aceptable de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o retraso en la aparición de, cáncer gástrico.
- 5 2. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha sal es una sal de metal alcalino de trans-[tetraclorobis(1H-indazol) rutenato(III)].
3. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable de trans-[tetraclorobis(1H-indazol) rutenato(III)] es trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio.
4. Una sal farmacéuticamente aceptable de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] para su uso en el tratamiento, prevención o retraso en la aparición de, cáncer gástrico.
- 10 5. La sal farmacéuticamente aceptable de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicha sal es una sal de metal alcalino de trans-[tetraclorobis(1H-indazol) rutenato(III)].
- 15 6. La sal farmacéuticamente aceptable de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicha sal farmacéuticamente aceptable de trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato (III)] es trans-[tetraclorobis(1H-indazol)rutenato(III)] de sodio.

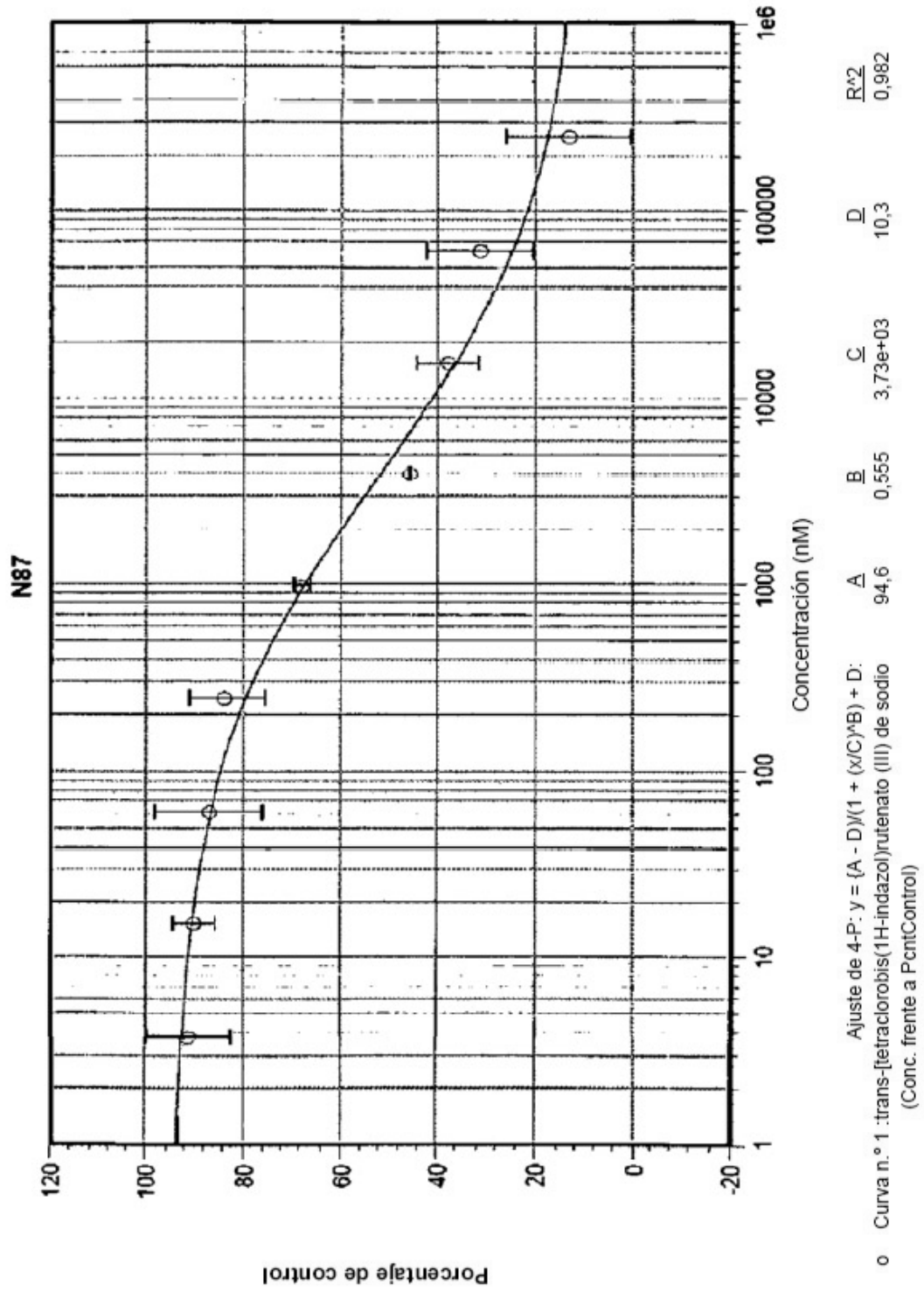


Figura 1