

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA PREVENIR O TRATAR CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que puede usarse de manera útil para prevenir o tratar cáncer de mama triple negativo.

ANTECEDENTES

10 El cáncer es una enfermedad cuya incidencia aumenta cada año debido a cambios en el estilo de vida y en el medio ambiente, al envejecimiento de la población, etc., y se sitúa entre las principales causas de muerte en Corea. Con el fin de vencer el cáncer, los agentes terapéuticos han evolucionado en agentes antineoplásicos químicos de primera generación, agentes antineoplásicos dirigidos de segunda generación y agentes antineoplásicos inmunitarios de tercera
15 generación, que permitieron una amplia gama de selección de agentes terapéuticos, pero el problema de la inhibición de la eficacia terapéutica debido a la resistencia a los agentes antineoplásicos se ha planteado constantemente. En particular, se sabe que los métodos terapéuticos que usan un agente antineoplásico químico, tal como la doxorubicina, siguen siendo el enfoque preferido en el tratamiento clínico del
20 cáncer (cáncer de mama, de vejiga, de ovario, de pulmón, de estómago, etc.), pero la eficacia de los agentes antineoplásicos se reduce debido al desarrollo de resistencia a múltiples fármacos endógena o adquirida en las células cancerosas.

 El cáncer de mama triple negativo es un cáncer de mama en el que el receptor de estrógenos (RE), el receptor de progesterona (RP) y el receptor 2 del factor de
25 crecimiento epidérmico humano (HER2) son todos negativos, y los agentes terapéuticos distintos de la quimioterapia contra el cáncer existente son limitados. Además, las pacientes con cáncer de mama triple negativo tienen una alta tasa de recidiva, por lo que necesitan nuevos métodos terapéuticos. Además, se plantea constantemente el problema de la inhibición de la eficacia terapéutica debido a la
30 resistencia a los agentes antineoplásicos. Para los pacientes con cáncer de mama triple negativo en los que no es aplicable la terapia hormonal para el tratamiento del cáncer de mama, se aplica monoterapia con agentes antineoplásicos citotóxicos, o

terapia combinada con otros agentes antineoplásicos citotóxicos o con agentes terapéuticos dirigidos, teniendo en cuenta su estado clínico y sus características biológicas. Las antraciclinas, incluyendo la doxorubicina, y los taxanos, tales como el docetaxel y el paclitaxel, pueden considerarse fármacos representativos que se han
5 usado ampliamente como fármaco individual o en combinación con otros fármacos hasta la fecha como los agentes antineoplásicos citotóxicos más eficaces, y actualmente es un primer fármaco terapéutico para el cáncer de mama triple negativo.

Se han propuesto diversas terapias combinadas para superar la resistencia a
10 los agentes antineoplásicos y tratar eficazmente tumores con gran heterogeneidad genética. Este enfoque podría usarse para diseñar métodos terapéuticos para cánceres que presentan altas tasas de mortalidad, tales como la leucemia linfoblástica aguda y el linfoma de Hodgkin. Recientemente, se ha informado de que, entre los regímenes de tratamiento quimioterápico contra el cáncer para pacientes
15 con cáncer de mama triple negativo, cuando se toma omeprazol o esomeprazol, que es un fármaco de la familia de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), antes del tratamiento con AC-T (adriamicina, ciclofosfamida, taxano), muestra un efecto de mejora significativo en la respuesta completa patológica (pCR). De este modo, está investigándose continuamente la terapia combinada usando fármacos existentes de
20 seguridad garantizada.

Por otra parte, la patente coreana n.º 10-1613245 da a conocer que el fexuprazán es un derivado de 4-metoxipirrol que tiene actividad inhibidora de la bomba de protones. Basándose en su actividad inhibidora de la bomba de protones, se sabe que tiene efectos tales como actividad inhibidora del daño estomacal, efecto
25 potenciador del factor defensivo y excelente actividad de erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Por tanto, los presentes inventores llevaron a cabo una investigación intensiva y descubrieron que el fexuprazán, cuando se usa en combinación con un agente quimioterápico específico, mostraba excelentes efectos en la prevención o el
30 tratamiento de cáncer de mama triple negativo, completando así la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

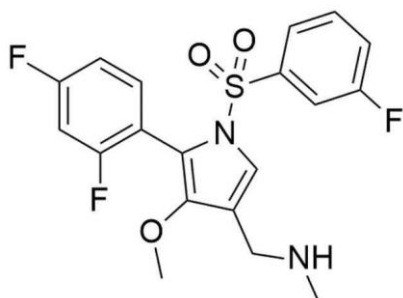
Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que pueda usarse de manera útil para prevenir o tratar cáncer de mama triple negativo.

Solución técnica

Con el fin de lograr el objeto anterior, según la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar cáncer de mama triple negativo que comprende: i) un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ii) un agente quimioterápico:

[Fórmula química 1]



El compuesto representado por la fórmula química 1 es un compuesto denominado “fexuprazán”, cuyo nombre de la IUPAC es 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina, y es un compuesto descrito en la patente coreana n.º 10-1613245.

El compuesto anterior es un principio activo que muestra efectos farmacológicos de la composición farmacéutica según la presente invención, y tiene una excelente actividad antiulcerosa (es decir, actividad inhibidora de la bomba de protones, etc.), actividad de erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y acción de inhibición de GPCR y, por tanto, es útil en la prevención y el tratamiento de úlcera del tracto gastrointestinal, gastritis, esofagitis por reflujo o daño del tracto gastrointestinal provocado por *Helicobacter pylori*. Además, el compuesto anterior, así como una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, también pueden usarse en la presente invención.

Además del compuesto representado por la fórmula química 1, en la presente invención puede usarse una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como sales, pueden usarse sin limitación sales comúnmente usadas en la técnica, tales como sales de adición de ácido formadas por ácidos libres farmacéuticamente aceptables. El término “sal farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sal de adición orgánica o inorgánica del compuesto representado por la fórmula química 1, cuya concentración es relativamente no tóxica e inocua para un paciente y se activa eficazmente y cuyos efectos secundarios no degradan la eficacia beneficiosa del compuesto anterior.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos convencionales usando ácidos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse disolviendo el compuesto representado por la fórmula química 1 en un disolvente orgánico miscible en agua, por ejemplo, acetona, metanol, etanol o acetonitrilo, seguido de la adición de un ácido orgánico o un ácido inorgánico, y filtrando y secando los cristales precipitados. Alternativamente, puede prepararse sometiendo a presión reducida un disolvente o una cantidad excesiva de ácido de la mezcla de reacción a la que se le añade ácido y luego secando el residuo, o añadiendo un disolvente orgánico diferente y luego filtrando la sal precipitada. En este momento, las sales preferidas pueden incluir sales derivadas de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico, y similares.

En la presente invención, el agente quimioterápico se usa en combinación con el compuesto representado por la fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se usa para la prevención o el tratamiento de cáncer de mama triple negativo. Específicamente, se refiere a una sustancia que tiene citotoxicidad como sustancia química para tratar el cáncer. Un ejemplo del agente quimioterápico que puede usarse en la presente invención incluye antraciclinas,

incluyendo la doxorubicina, y taxanos, tales como el docetaxel y el paclitaxel.

La enfermedad que va a prevenirse o tratarse en la presente invención es cáncer de mama triple negativo, que es un cáncer de mama en el que el receptor de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (RP) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) son todos negativos. Por tanto, los agentes terapéuticos distintos de la quimioterapia contra el cáncer existente son limitados, pero mediante el uso del compuesto representado por la fórmula química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente quimioterápico juntos como en la presente invención, es posible prevenir o tratar cáncer de mama triple negativo. Además, el cáncer de mama triple negativo puede estar provocado por la sobreexpresión de V-ATPasa.

Tal como se usa en el presente documento, el término “prevención” se refiere a cualquier acto para retrasar o inhibir la aparición, propagación o recidiva de las enfermedades mencionadas anteriormente mediante la administración de la composición de la presente invención, y “tratamiento” se refiere a cualquier acto para mejorar o cambiar para mejor los síntomas de las enfermedades anteriores mediante la administración de la composición de la presente invención.

Preferiblemente, la razón molar del compuesto representado por la fórmula química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente quimioterápico es de 5:1 o más. Además, preferiblemente, la razón molar del compuesto representado por la fórmula química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente quimioterápico es de 30:1 o menos.

Más preferiblemente, la razón molar (a:b) de (a) el compuesto representado por la fórmula química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el agente quimioterápico es de 6:1 o más, de 7:1 o más, de 8:1 o más, de 9:1 o más o de 9,5:1 o más, y de 25:1 o menos, de 24:1 o menos, de 23:1 o menos, de 22:1 o menos, de 21:1 o menos, de 20:1 o menos, de 19:1 o menos, de 18:1 o menos, de 17:1 o menos, de 16:1 o menos, de 15:1 o menos, de 14:1 o menos, de 13:1 o menos, de 12:1 o menos o de 11:1 o menos.

Además, cuando el agente quimioterápico es doxorubicina, la razón molar (a:b') de (a) el compuesto representado por la fórmula química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b') doxorubicina es de 9,5:1 o más y de

11:1 o menos.

Además, cuando el agente quimioterápico es docetaxel, la razón molar (a:b") de (a) el compuesto representado por la fórmula química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b") docetaxel es preferiblemente de 1000:1 o más. Más preferiblemente, la razón molar (a:b") del compuesto representado por la fórmula química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y docetaxel es de 100000:1 o menos.

La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse en tipos para administraciones orales o parenterales según una práctica farmacéutica convencional. Estas formulaciones pueden contener aditivos tales como portadores, adyuvantes o diluyentes farmacéuticamente aceptables además del principio activo.

Los portadores adecuados incluyen, por ejemplo, solución salina fisiológica, polietilenglicol, etanol, aceite vegetal y miristato de isopropilo, y similares. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y similares, pero sin limitarse a los mismos. Además, los compuestos de la presente invención pueden disolverse en aceites, propilenglicol u otros disolventes comúnmente usados en la preparación de disoluciones inyectables. Además, los compuestos de la presente invención pueden formularse en pomadas o cremas para aplicación tópica.

Una dosis preferida de los principios activos incluidos en la composición de la presente invención (el compuesto representado por la fórmula química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente quimioterápico) puede variarse según el estado y el peso del paciente, la gravedad de la enfermedad, el tipo de fármaco y la vía y la duración de la administración, pero puede seleccionarse adecuadamente por los expertos en la técnica. Sin embargo, para conseguir los efectos deseados, cada uno de los principios activos incluidos en la composición de la presente invención puede administrarse diariamente a una dosis de 0,0001 a 100 mg/kg (peso corporal) y preferiblemente de 0,001 a 100 mg/kg (peso corporal). La administración puede realizarse una vez al día o en dosis divididas cada día por vía oral o parenteral.

Dependiendo del método de administración, la composición farmacéutica puede contener el principio activo en una cantidad del 0,001 al 99 % en peso,

preferiblemente del 0,01 al 60 % en peso, basándose en la suma total de los principios activos.

La composición farmacéutica según la presente invención puede administrarse a mamíferos tales como una rata, un ratón, un animal doméstico, un ser humano, por diversas vías. La administración puede llevarse a cabo a través de todos los métodos posibles, por ejemplo, vía oral, rectal, inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraendometrial, intracerebroventricular.

Efectos ventajosos

Una composición farmacéutica según la presente invención puede usarse de manera útil para prevenir o tratar cáncer de mama triple negativo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra los resultados del ejemplo experimental 1 de la presente invención, que es un gráfico que muestra los resultados de la evaluación de la eficacia antitumoral mediante la administración combinada de doxorubicina.

La figura 2 muestra los resultados del ejemplo experimental 2 de la presente invención, que es un gráfico que muestra los resultados de la evaluación según la razón molar para el uso combinado con doxorubicina.

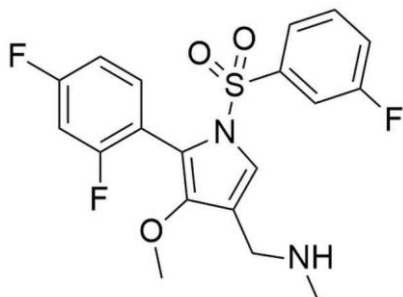
La figura 3 muestra los resultados del ejemplo experimental 2 de la presente invención, que es un gráfico que muestra los resultados de la evaluación según la razón molar para el uso combinado con esomeprazol.

La figura 4 muestra los resultados del ejemplo experimental 3 de la presente invención, que es un gráfico que muestra los resultados de la evaluación de la eficacia antitumoral mediante la administración combinada de docetaxel.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

A continuación, la presente invención se describirá con más detalle para ayudar a su comprensión. Sin embargo, los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no deben interpretarse como una limitación del alcance de la presente invención a estos ejemplos.

Ejemplo de preparación



El compuesto representado por la fórmula química 1 de la presente invención se preparó de la misma manera que en el ejemplo 8 de la solicitud de patente coreana n.º 10-2016-0013588, que se denominó a continuación en el presente documento “fexuprazán”.

Peso molecular: 446,87

¹H-RMN (500 MHz, MeOD): 7,69(s, 1H), 7,58-7,53(m, 1H), 7,45(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,20-7,15(m, 2H), 7,02-6,94(m, 2H), 4,07(d, 2H), 3,46(s, 3H), 2,71(s, 3H)

Por otro lado, se usaron productos disponibles comercialmente de doxorubicina y docetaxel como agente quimioterápico para su uso con el compuesto anterior.

Ejemplo experimental 1: Evaluación de la eficacia antitumoral mediante la administración combinada de doxorubicina

Con el fin de confirmar la eficacia antineoplásica cuando se administraron en combinación fexuprazán y doxorubicina, se midió la proliferación celular de Hs578T (línea celular humana de cáncer de mama triple negativo) mediante un método de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega, n.º de catálogo G7571). La evaluación anterior se realizó mediante un método en el que, cuando la enzima luciferasa se activaba por la fuga de ATP de células vivas, reaccionaba con un sustrato de luciferina y se medía la actividad enzimática en ese momento para confirmar la viabilidad celular.

Específicamente, se usaron 100 µl de medio de cultivo celular (medio RPMI, FBS al 10 %, P/S al 1 %, 4,5 g/l de D-glucosa, 2,383 g/l de tampón HEPES, L-glutamina, 1,5 g/l de bicarbonato de sodio, 110 mg/l de piruvato de sodio) y se preparó cada línea celular cancerosa en una microplaca blanca de 96 pocillos de

fondo transparente. Se administraron 10 μ M de fexuprazán y 1 μ M de doxorubicina individualmente y en combinación, respectivamente. Como grupo comparativo, se administraron 10 μ M de vonoprazán individualmente o en combinación con doxorubicina. En este momento, se usó DMSO al 0,1 % como disolvente para cada composición. Además, se usó DMSO al 0,1 % como control de vehículo. Se repitió dos veces cada grupo experimental. Se incubaron las placas tratadas con el compuesto a las concentraciones respectivas en una incubadora con el 5 % de CO₂ a 37 °C durante 48 horas. Se añadieron 100 μ l/pocillo de la disolución acuosa de sustrato que contenía luciferina a una microplaca blanca de 96 pocillos de fondo transparente para iniciar la reacción enzimática. Se realizó la reacción a temperatura ambiente en un cuarto oscuro durante 10 minutos y se midió la luminiscencia usando un lector de microplacas multimodo Flexstation3. Se midió la actividad enzimática luciferasa, que representa la cantidad de ATP, mediante un método de quimioluminiscencia según las instrucciones del método de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® y se calculó la actividad inhibidora. Se analizaron los resultados de cada compuesto usando Microsoft Excel. Se convirtieron las concentraciones de los compuestos en valores logarítmicos usando el software GraphPad Prism y se expresaron en el gráfico.

[Tabla 1]

Conc. de doxorubicina (μ M)	Conc. de fexuprazán (μ M)	Conc. de vonoprazán (μ M)	Viabilidad celular relativa (%)
0	0	0	100 ¹⁾
0	10,0	0	100
0	0	10,0	92,3
1,0	0	0	70,6
1,0	10,0	0	24,4
1,0	0	10,0	66,6
1) Control de vehículo			

Tal como puede observarse en la tabla 1 y en la figura 1, puede confirmarse que el fexuprazán, cuando se administra en combinación con doxorubicina como agente quimioterápico, tiene un efecto antitumoral superior en comparación con cuando se administra solo.

Además, puede confirmarse que el vonoprazán no tiene ningún efecto sinérgico con la doxorubicina, y a partir de esto, incluso en el caso de un inhibidor general de

la secreción de ácido gástrico o P-CAB, no puede predecirse si se produce un efecto sinérgico cuando se usa junto con doxorubicina.

Ejemplo experimental 2: Confirmación de la razón molar óptima para el uso combinado con doxorubicina

Con el fin de confirmar la razón óptima de combinación de fexuprazán con doxorubicina, se midió la proliferación celular usando un método de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega, n.º de catálogo G7571) de la misma manera que en el ejemplo experimental 1. Además de un grupo en el que se administró 1 µM de doxorubicina sola a la línea celular Hs578T, se compararon los grupos experimentales tratados en combinación con 1 µM de doxorubicina y 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 15 y 20 µM de fexuprazán, y se usó DMSO al 0,1 % como control vehículo. Además, se trató esomeprazol en las mismas condiciones y se compararon los efectos combinados de esomeprazol y fexuprazán. Se incubaron las células en una incubadora con el 5 % de CO₂ a 37 °C durante 48 horas, se midió la actividad enzimática luciferasa, que representa la cantidad de ATP, mediante un método de quimioluminiscencia según las instrucciones del método de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® y se calculó la actividad inhibidora del compuesto según este fin. Se analizaron los resultados de cada compuesto usando Microsoft Excel y se confirmó la significación mediante una prueba de la t para datos independientes en el software GraphPad Prism.

[Tabla 2]

Conc. de doxorubicina (µM)	Conc. de fexuprazán (µM)	Conc. de esomeprazol (µM)	Viabilidad celular relativa (%)
0	0	0	100 ¹⁾
1,0	0	0	50
1,0	0,1	0	61,2
1,0	0,5	0	54,8
1,0	1,0	0	61,5
1,0	5,0	0	40,8
1,0	10,0	0	20,7
1,0	15,0	0	3,7
1,0	20,0	0	1,0
1,0	0	0,1	58,2
1,0	0	0,5	58,6
1,0	0	1,0	56,9

1,0	0	5,0	52,8
1,0	0	10,0	48,4
1,0	0	15,0	37,6
1,0	0	20,0	40,7
1) Control de vehículo			

Tal como puede observarse en la tabla 2 y en las figuras 2 y 3, se confirmó que, en comparación con el efecto combinado de esomeprazol y agente quimioterápico, se mostró un efecto sinérgico cuando la razón molar de doxorubicina y fexuprazán era de 1:5 o más, mostró efectos sinérgicos y fue especialmente superior a razones molares de 1:10 o más.

Ejemplo experimental 3: Administración combinada de docetaxel y evaluación de la eficacia antitumoral

Con el fin de confirmar la posibilidad del uso combinado de docetaxel y fexuprazán, se midió el grado de proliferación celular cuando se administraron individualmente y en combinación usando un método de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega, n.º de catálogo G7571) de la misma manera que en el ejemplo experimental 1. Se incubó Hs578T (línea celular humana de cáncer de mama triple negativo) en una placa de 96 pocillos de fondo transparente y luego se estabilizó durante 24 horas. Se usó 10 µM, que es la concentración óptima de fexuprazán para uso combinado derivada basándose en los resultados experimentales previos, y junto con esto, se hizo que la concentración de docetaxel fuera de 1 nM y 10 nM, que son dosis citotóxicas eficaces para la viabilidad celular, y se trataron las células respectivas. Como grupo experimental de comparación, se trató con esomeprazol a 10 µM, al igual que fexuprazán, y se usó DMSO al 0,1 % como control de vehículo. Después de incubar en una incubadora con el 5 % de CO₂ a 37 °C durante 48 horas, se midió la actividad enzimática luciferasa, que representa la cantidad de ATP, mediante un método de quimioluminiscencia según las instrucciones del método de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® y se calculó la actividad inhibidora. Se analizaron los resultados respectivos usando Microsoft Excel y se confirmó la significación mediante una prueba de la t para datos independientes en el software GraphPad Prism.

[Tabla 3]

Conc. de doxorubicina (μM)	Conc. de fexuprazán (μM)	Conc. de esomeprazol (μM)	Viabilidad celular relativa (%)
0	0	0	100 ¹⁾
1,0	0	0	88,3
1,0	10,0	0	78,4
1,0	0,0	10,0	91,5
10,0	0	0	49,3
10,0	10,0	0	43,3
10,0	0	10,0	61,1
1) Control de vehículo			

Tal como puede observarse en la tabla 3 y en la figura 4, se confirma que el agente quimioterápico docetaxel también tiene un efecto sinérgico sobre el efecto antitumoral en relación con esomeprazol.

5