



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 124 257**

⑤① Int. Cl.⁶: A61K 31/53

//(A61K 31/53

A61K 31:44

A61K 31:505)

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **92910345.5**

⑧⑥ Fecha de presentación : **22.05.92**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 543 015**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.93**

⑤④ Título: **Composición, método y equipo para la estimulación de la actividad antitumoral y para el tratamiento de tumores.**

③⑩ Prioridad: **27.05.91 JP 121247/91**

⑦③ Titular/es: **Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.**
1-27, Kanda Nisiki-cho
Chiyoda-ku Tokyo-To, JP

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.02.99

⑦② Inventor/es: **Shirasaka, Tetsuhiko;**
Fukushima, Masakazu;
Ohshimo, Hideyuki y
Shimamoto, Yuji

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
01.02.99

⑦④ Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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 (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición, un método y un equipo para estimular el efecto antitumoral del tegafur, y a una composición, método y equipo para tratar un tumor.

Antecedentes de la técnica

10 La publicación de patente japonesa examinada (kokoku) n° 155215/1987 informa de que una clase de compuesto de piridina puede utilizarse como potenciador del efecto antitumoral del 5-fluorouracilo (denominado en lo sucesivo "5-FU") y derivados de 5-FU. El compuesto de piridina presenta la característica de que mantiene la concentración de 5-FU en un cuerpo vivo. Por otra parte, se sabe que el 5-FU presenta el grave problema de que la prolongada presencia de 5-FU en un cuerpo vivo es probable
15 que cause un trastorno (inflamación) en la cavidad oral, tejido gastrointestinal y otros similares, tal como se ha experimentado con frecuencia en una infusión intravenosa continua de 5-FU solo.

La publicación internacional WO 90/07334 informa de que ácido oxónico utilizado en combinación con 5-FU o un derivado de 5-FU puede inhibir la incidencia de la inflamación causada por el 5-FU o un derivado de 5-FU. Sin embargo, el ácido oxónico en este caso reduce el efecto antitumoral del 5-FU o derivado de 5-FU. El ácido oxónico, por lo tanto, no es satisfactorio en términos de potenciación del efecto antitumoral y atenuación de los efectos adversos.
20

Exposición de la invención

25 En la situación actual anteriormente mencionada, los presentes inventores llevaron a cabo una extensa investigación para aumentar el efecto antitumoral del tegafur y hallaron que cuando se utiliza tegafur en combinación con un compuesto representado por la fórmula (I) siguiente y ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, puede aumentarse significativamente el efecto del tegafur mientras
30 que se suprimen los efectos secundarios del mismo tal como la inflamación y otros similares. La presente invención se ha efectuado basándose en dicho nuevo descubrimiento.



40 En la fórmula, X es un átomo de cloro.

La presente invención proporciona una composición potenciadora del efecto antitumoral para potenciar el efecto antitumoral de una composición antitumoral que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur, al tiempo que suprimen los efectos secundarios de la composición antitumoral, comprendiendo la composición potenciadora del efecto antitumoral 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina en una cantidad
45 eficaz para potenciar el efecto antitumoral y ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz para suprimir los efectos secundarios, como ingredientes activos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que (B) la 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y (C) el ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable se utilizan en una relación molar de (B) : (C) = 0,4 : 1.

50 La presente invención proporciona también una composición antitumoral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur, una cantidad eficaz potenciadora del efecto antitumoral de 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina, una cantidad eficaz supresora de efectos secundarios de ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que (A) el tegafur, (B) la 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y (C) el ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente
55 aceptable se utilizan en una relación molar de (A) : (B) : (C) = 1 : 0,4 : 1.

La composición potenciadora del efecto antitumoral y la composición antitumoral proporcionadas por la invención son capaces de potenciar el efecto antitumoral del tegafur, que es un conocido agente antitumoral, sin aumentar los efectos secundarios o la toxicidad.
60

El tegafur para su uso en la invención es un medicamento que se sabe que libera 5-FU, es decir un precursor activo, en su activación en un cuerpo vivo.

De acuerdo con ello, los presentes inventores han proporcionado composiciones útiles en el tratamiento de cánceres de mamíferos susceptibles a una terapia con 5-fluorouracilo.

El tegafur para su uso en la presente invención es un compuesto conocido y puede prepararse por procedimientos convencionales, tal como se da a conocer, p.ej. en la publicación de patente japonesa examinada n° 10510/1974.

Los compuestos de fórmula (I) son todos conocidos y pueden prepararse fácilmente por procedimientos convencionales. Entre los ejemplos de átomos de halógeno representados por X en el compuesto de fórmula (I) se encuentran átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, etc. Entre los compuestos preferidos de fórmula (I) se encuentran 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina, 2,4-dihidroxi-5-cianopiridina, etc.

El ácido oxónico es un compuesto conocido per se. Entre las sales del mismo farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de adición de ácido y sales de compuestos básicos. Entre los ejemplos de ácidos útiles, capaces de formar las sales de adición de ácido, se encuentran ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico y otros ácidos inorgánicos similares, ácido oxálico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido benzoico y otros ácidos orgánicos similares. Entre los ejemplos de compuestos básicos útiles, capaces de formar las sales de compuestos básicos farmacéuticamente aceptables, se encuentran hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, etc. Entre las sustancias que se pueden utilizar como ácido oxónico, se encuentran sustancias capaces de producir ácido oxónico en un cuerpo vivo, tales como derivados tipo éster de ácido oxónico.

La composición potenciadora del efecto antitumoral de la presente invención se obtiene formulando el compuesto de fórmula (I) y ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en forma de una preparación única o en dos preparaciones separadas respectivas. La preparación única o las dos preparaciones separadas pueden administrarse, ya sea independiente o simultáneamente con tegafur que se formula en una forma de dosificación opcional. Es decir, la composición potenciadora del efecto antitumoral de la presente invención puede administrarse en cualquier momento antes, después o simultáneamente con la administración de tegafur. Se prefiere administrar la composición potenciadora del efecto antitumoral de la invención simultáneamente con la administración de tegafur o en el plazo de 4 horas antes ó 4 horas después de la administración del tegafur. El compuesto de fórmula (I) y el ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable pueden administrarse simultánea o separadamente, y en cualquier caso se administran preferentemente simultáneamente con la administración de tegafur o en el plazo de 4 horas antes ó 4 horas después de la administración de tegafur. Generalmente, se prefiere la administración simultánea del compuesto de fórmula (I) y el ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, incluso si se proporcionan en forma de preparaciones separadas.

De acuerdo con la presente invención, puede obtenerse una composición antitumoral mezclando tegafur con la composición potenciadora del efecto antitumoral. Dicho de otro modo, la composición antitumoral comprende tres componentes, a saber, tegafur, un compuesto de fórmula (I) y ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable como ingredientes activos. Los tres ingredientes activos se mezclan con un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar una preparación en una forma de dosificación unitaria opcional que se administra a continuación.

La composición potenciadora del efecto antitumoral de la invención puede prepararse en diversas formas de dosificación, añadiendo un vehículo farmacéuticamente aceptable al compuesto de fórmula (I) y ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En la preparación de la composición potenciadora del efecto antitumoral de la invención, el compuesto de fórmula (I) y ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable pueden proporcionarse en forma de una preparación única o de dos preparaciones separadas.

La composición antitumoral de la presente invención se prepara, tal como se ha descrito anteriormente, en forma de una preparación única que contiene, tanto tegafur como la composición potenciadora del efecto antitumoral, o en forma de dos preparaciones separadas en las que una comprende tegafur y la otra comprende la composición potenciadora del efecto antitumoral.

En cualquier caso, las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas se preparan en una forma que no es para inyección mediante el método convencional, utilizando un vehículo farmacéutica-

ES 2 124 257 T3

mente aceptable. Entre los ejemplos de vehículos útiles se encuentran los que se utilizan ampliamente en la producción de composiciones farmacéuticas convencionales, tales como materiales de carga, extendedores, aglomerantes, desintegradores, agentes tensioactivos, lubricantes y diluyentes y excipientes típicos.

5 La presente invención proporciona también un equipo para potenciar el efecto antitumoral del tegafur y suprimir los efectos secundarios del tegafur, que comprende

(i) 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina en una cantidad eficaz para potenciar el efecto antitumoral del tegafur y

10 (ii) ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz para suprimir los efectos secundarios del tegafur,

estando los componentes (i) y (ii) alojados en recipientes separados,

15 en el que (B) la 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y (C) el ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable se utilizan en una relación molar de (B) : (C) = 0,4 : 1.

Preferentemente, los componentes (i) y (ii) se proporcionan, cada uno, en forma de una preparación que contiene un vehículo farmacéutico.

20

La sal farmacéuticamente aceptable preferida es oxonato de potasio.

La presente invención proporciona también un equipo para tratar un cáncer en un mamífero, en el que el cáncer es susceptible a una terapia con 5-fluorouracilo, comprendiendo el equipo tres componentes, a saber:

25

(i) una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur,

(ii) 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina en una cantidad eficaz para potenciar el efecto antitumoral del tegafur y

30

(iii) ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz para suprimir los efectos secundarios del tegafur; y

35

dos o tres recipientes que contienen los componentes (i), (ii) y (iii), estando el tegafur (i) contenido en un recipiente diferente del (de los) recipiente(s) para los componentes (ii) y (iii),

en el que (A) el tegafur, (B) la 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y (C) el ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable se utilizan en una relación molar de (A) : (B) : (C) = 1 : 0,4 : 1.

40

La preferida sal farmacéuticamente aceptable es oxonato de potasio.

Preferentemente, los componentes (i), (ii) y (iii) se proporcionan, cada uno, en forma de una preparación que contiene un vehículo farmacéutico.

45

En los equipos de la presente invención, los componentes pueden administrarse simultáneamente, o uno o dos componentes pueden administrarse en cualquier momento antes o después de la administración del otro componente. Preferentemente, los componentes pueden administrarse simultáneamente, o uno o dos componentes pueden administrarse en el plazo de 4 horas antes ó 4 horas después de la administración del otro componente. Más preferentemente, los componentes pueden administrarse simultáneamente, o uno o dos componentes pueden administrarse en el plazo de 2 horas antes ó 2 horas después de la administración del otro componente.

50

Utilizando el equipo de la invención, se potencia el efecto antitumoral de la composición antitumoral que comprende el compuesto de fórmula (I) y ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en una preparación única o preparaciones separadas, sin aumentar el nivel de toxicidad tal como una toxicidad gastrointestinal.

55

Por lo tanto, la presente invención proporciona también el uso de una combinación de tegafur, 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para preparar una composición a fin de tratar un cáncer en un mamífero en el que el cáncer es susceptible a una terapia con 5-fluorouracilo, teniendo la composición una actividad antitumoral aumentada y suprimiendo los efectos secundarios, en la que (A) el tegafur, (B) la 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y (C) el ácido oxónico o

60

ES 2 124 257 T3

una sal del mismo farmacéuticamente aceptable se utilizan en una relación molar de (A) : (B) : (C) = 1 : 0,4 : 1.

5 De acuerdo con la presente invención, se proporciona el uso de una combinación de 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para preparar una composición a fin de potenciar el efecto antitumoral del tegafur y suprimir los efectos secundarios del tegafur, en la que (B), la 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y (C) el ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable se utilizan en una relación molar de (B) : (C) = 0,4 : 1.

10 No hay ninguna restricción particular sobre la forma de dosificación unitaria que puede adoptarse para la composición potenciadora del efecto antitumoral o la composición antitumoral de la invención en el tratamiento de tumores malignos en mamíferos, incluidos seres humanos, con la condición de que no sea una forma de inyección. Por lo tanto, puede seleccionarse una forma deseada de dosificación unitaria opcional de acuerdo con el fin del tratamiento. Entre los ejemplos de la misma se encuentran formas de
15 dosificación para vía oral tales como tabletas, tabletas revestidas, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, soluciones, suspensiones, emulsiones, etc. y formas de dosificación para vía parenteral tales como supositorios, pomadas, parches, etc. Dichas formas de dosificación pueden producirse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales conocidos en este campo.

20 Como vehículo para conformarlas en forma de tabletas, pueden emplearse diversos excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico, etc.; aglomerantes tales como jarabe simple, una solución de glucosa, una solución de almidón, una solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidona, etc.; desintegradores tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminarén, hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos
25 con poli(oxi-etilen-sorbitán), lauril-sulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, almidón, lactosa, etc.; antidesintegradores tales como sacarosa, ácido esteárico, manteca de cacao, aceite hidrogenado, etc.; activadores de absorción tales como bases de amonio cuaternario, lauril-sulfato de sodio, etc.; humectantes tales como glicerol, almidón, etc.; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal, etc.; y lubricantes tales como talco purificado, sales de ácido esteárico, polvo de ácido
30 bórico, poli(etilen-glicol), etc. Cuando es necesario, las tabletas pueden encontrarse en forma de tabletas revestidas tales como tabletas revestidas con azúcar, tabletas revestidas con gelatina, tabletas revestidas con sustancias entéricas, tabletas revestidas con película o tabletas de doble o múltiples capas, etc.

35 Entre los vehículos para conformarlas en forma de píldoras se incluyen, por ejemplo, diversos excipientes tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal endurecido, caolín, talco, etc.; aglomerantes tales como polvo de goma arábiga, polvo de goma tragacanto, gelatina, etc.; y desintegradores tales como laminarén, agar, etc.

40 Entre los excipientes para conformarlas en forma de supositorios se incluyen, por ejemplo, poli(etilen-glicol), manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semi-sintéticos, etc.

45 Las cápsulas se producen mezclando la composición potenciadora del efecto antitumoral, ya sea sola o junto con tegafur, con cualquiera de los vehículos mencionados anteriormente y encapsulando la mezcla en cápsulas de gelatina duras, cápsulas blandas u otras cápsulas.

50 Para producirlas en forma de pastas, cremas y geles, se emplea un diluyente tal como, por ejemplo, vaselina blanca, parafina, glicerol, derivados de celulosa, poli(etilen-glicoles), silicona, bentonita, etc.

Cuando se requiere, las preparaciones anteriormente mencionada pueden contener agentes colorantes, agentes de conservación, perfumes, sabores, edulcorantes, otros medicamentos, etc.

55 Las cantidades del compuesto de fórmula (I) y del ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que son los ingredientes activos de la composición potenciadora del efecto antitumoral de la presente invención y las cantidades de tegafur, del compuesto de fórmula (I) y del ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que son los ingredientes activos de la composición antitumoral de la presente invención, dependen de la forma de dosificación, la vía de administración, el programa de dosificación, etc. y pueden elegirse apropiadamente sin ninguna limitación específica. Generalmente, sin
60 embargo, la cantidad total de ingredientes activos en la forma de dosificación puede variar de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 70 por ciento en peso.

La vía de administración de la composición potenciadora del efecto antitumoral o de la composición antitumoral de la presente invención no está específicamente limitada, con la condición de que no sea una vía de inyección y puede ser, por ejemplo, por vía intestinal, oral, rectal, bucal, percutánea u otra similar y puede seleccionarse de acuerdo con la forma de dosificación, la edad, sexo y otros factores del paciente, la gravedad de los síntomas del paciente, etcétera. A modo de ejemplo, las tabletas, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se administran por vía oral. Los supositorios se introducen en el recto. Las pomadas se aplican a la piel, la mucosa intraoral u otro sitio similar.

En la presente invención, la dosificación de cada uno de los ingredientes activos en cada composición farmacéutica puede seleccionarse de acuerdo con el método de administración, la edad, sexo y otros factores del paciente, el grado de la enfermedad, etcétera. En el caso de una administración por vía oral, la dosificación estándar para un ser humano adulto es usualmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente de aproximadamente 1 a 30 mg/kg/día, para el tegafur, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg/día, para el compuesto de fórmula (I) y de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 mg/kg/día, para el ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la invención pueden suministrarse, cada una, diariamente en una dosis única o en 2 a 4 dosis divididas. En el caso de los supositorios, para seres humanos adultos, se administra el equivalente de aproximadamente 1 a 100 mg/kg de tegafur en el recto una vez o dos veces al día con un intervalo de 6 a 12 horas.

Los tumores malignos que pueden tratarse con las composiciones de la invención pueden ser cualesquiera de los tumores susceptibles al 5-FU, que es el precursor activo. De entre ellos se encuentran cánceres de la cabeza y el cuello, estómago, colon, recto, hígado, vesícula biliar y conducto biliar, páncreas, pulmón, mama, vejiga urinaria, próstata, cuello uterino etcétera.

Ejemplos

La presente invención se describirá con más detalle con referencia a ensayos farmacológicos, ejemplos que ilustran la preparación de composiciones potenciadoras del efecto antitumoral de la invención y ejemplos que ilustran la preparación de composiciones antitumorales de la invención que comprenden la composición potenciadora del efecto antitumoral y tegafur.

Ensayo farmacológico 1

(a) *Preparación I de suspensiones de ensayo*

Se suspendieron tegafur (denominado en lo sucesivo "FT") y 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina (denominada en lo sucesivo "CIDU") en concentraciones de 2,0 mg/ml y 0,73 mg/ml, respectivamente, en una solución al 1 % de hidroxipropilmetilcelulosa. La suspensión se agitó mediante un agitador a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos y se sometió a un tratamiento ultrasónico con enfriamiento con hielo durante 5 minutos, para proporcionar una suspensión mixta de FT-CIDU (suspensión de ensayo (1)). Se prepararon dos suspensiones de ensayo (2) y (3) añadiendo una solución al 1 % de hidroxipropilmetilcelulosa a la suspensión de ensayo (1) para proporcionar concentraciones de FT de 1,0 y 0,5 mg/ml, respectivamente.

(b) *Preparación II de suspensiones de ensayo*

Se suspendieron FT, CIDU y oxonato de potasio en concentraciones de 2,0 mg/ml, 0,73 mg/ml y 1,95 mg/ml, respectivamente, en una solución al 1 % de hidroxipropilmetilcelulosa. La suspensión se agitó mediante un agitador a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos y se sometió a un tratamiento ultrasónico con enfriamiento con hielo durante 5 minutos, para proporcionar una suspensión mixta de FT-CIDU-oxonato de potasio (suspensión de ensayo (4)). Se prepararon las suspensiones de ensayo (5) y (6) añadiendo una solución al 1 % de hidroxipropilmetilcelulosa a la suspensión de ensayo (4) para proporcionar concentraciones de FT de 1,0 y 0,5 mg/ml, respectivamente.

(c) *Preparación III de suspensiones de ensayo*

Se prepararon las suspensiones de ensayo (7) a (12) de la misma manera que en las preparaciones I y II, con la excepción de utilizar 1,46 mg/ml de CIDU.

ES 2 124 257 T3

(d) Preparación IV de suspensiones de ensayo

Se suspendió "UFT" (producto de Taiho, Pharmaceutical Co., Ltd. que contiene uracilo y FT en una relación molar de 4:1) en una solución al 1% de hidroxipropilmetilcelulosa para obtener tres suspensiones que tenían, cada una, concentraciones de FT de 1, 2 y 3 mg/ml, respectivamente. A las suspensiones se les añadieron oxonato de potasio en concentraciones de 0,975 mg/ml, 1,95 mg/ml y 2,93 mg/ml, respectivamente. Las suspensiones se agitaron mediante un agitador a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos y se sometieron a un tratamiento ultrasónico con enfriamiento con hielo, para proporcionar suspensiones mixtas de UFT-oxonato de potasio (suspensiones de ensayo (13) a (15)).

(e) Preparación V de suspensiones de ensayo

Se prepararon las suspensiones de ensayo (16) a (21) de la misma manera que en las preparaciones I y II, con la excepción de utilizar 0,58 mg/ml de CIDU.

(f) Experimento anticanceroso

Se trasplantaron por vía subcutánea células de sarcoma de Yoshida en una cantidad de 2×10^4 cada una en el dorso de ratas machos de la raza Donryu de 5 semanas de edad. A continuación, 24 hora después del trasplante, se administró por vía oral cada una de las suspensiones de ensayo (1) a (21) a las ratas en una dosis de 1,0 ml por cada 100 g de peso corporal, una vez al día. La administración se llevó a cabo durante 7 días consecutivos. Se administró por vía oral una solución al 1% de hidroxipropilmetilcelulosa sola a las ratas testigos portadoras de cáncer.

Las ratas se sacrificaron el día 8 después del trasplante del tumor, y se extirparon el tumor y tejidos gastrointestinales de las ratas. Se midió el peso del tumor y se calculó la relación de reducción del tumor (%) a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Relación de reducción del tumor} = [1 - (T/C)] \times 100$$

en la que T es el peso (g) del tumor del grupo al que se administró la suspensión de ensayo y C es el peso (g) del tumor del grupo testigo.

Se obtuvieron muestras de segmentos procedentes del tracto digestivo extirpado de las ratas y se observaron bajo un microscopio óptico para comprobar los segmentos a fin de determinar el grado de incidencia de inflamación del tracto digestivo. El grado de incidencia de inflamación se evaluó de acuerdo con el número de sitios inflamatorios y se clasificó en 4 grados siendo (-) para nada de inflamación, (+) para un ligero grado de inflamación, (++) para un grado medio de inflamación y (+++) para un alto grado de inflamación. Las muestras de tejidos se obtuvieron abriendo con un corte el tracto digestivo extirpado, lavándolas con una solución salina fisiológica y sumergiéndolas en una solución de formalina tamponada neutra al 10% para su fijación.

Se midió el peso corporal de las ratas en función del tiempo para determinar el cambio de peso corporal (BWC) a partir de los pesos corporales medidos antes del trasplante del tumor y el día 8 después del trasplante. El índice terapéutico se expresa mediante la siguiente ecuación:

$$TI = BWC_{50} / ED_{50}$$

en la que BWC_{50} es la concentración de FT con la cual el aumento en el peso corporal se vuelve del 50% comparado con el grupo testigo y ED_{50} es la concentración de FT con la cual el aumento del peso del tumor se vuelve del 50% comparado con el grupo testigo.

Los resultados se presentan en la tabla 1 siguiente. Mediante la administración de UFT + oxonato de potasio, el aumento en el peso del tumor no llegó a ser del 50% o menos comparado con el grupo testigo y, por consiguiente, no se obtuvo el valor de ED_{50} . En la tabla 1, el término "oxo" representa oxonato de potasio.

ES 2 124 257 T3

TABLA 1

Suspensión del ensayo	Fármaco (relación molar)	Dosis (*) (mg/kg)	Relación de reducción del tumor (%)	Indice terapéutico BWC ₅₀ /ED ₅₀	Trastorno del tracto digestivo
3	FT+CIDU (1:0,5)	5	16	1,28	-
2		10	73		+
1		20	100		++
6	FT+Oxo+CIDU (1:1:0,5)	5	36	2,50	-
5		10	65		-
4		20	99		-
9	FT+CIDU (1:1)	5	12	1,07	-
8		10	90		+
7		20	100		+++
12	FT+Oxo+CIDU (1:1:1)	5	30	1,84	-
11		10	86		-
10		20	99		-
13	UFT+Oxo (1:1)	10	0	-	-
14		20	42		-
15		30	24		-
18	FT+CIDU (1:0,4)	5	28	0,76	-
17		10	20		+
16		20	100		++
21	FT+Oxo+CIDU (1:1:0,4)	5	0	>2,35	-
20		10	72		-
19		20	99		-

(*) Cantidad de FT

60

ES 2 124 257 T3

Ensayo farmacológico 2

(a) Preparación I de fármaco de ensayo

5 Se utilizaron FT y CIDU en cantidades de 6 mg y 1,74 mg, respectivamente, por cada kg de peso corporal de un perro sabueso. Dichos dos componentes se encapsularon en cápsulas de gelatina para animales (n° 13, 1/8 de onza), y se mezclaron con agitación a fondo, para proporcionar una mezcla de FT-CIDU (fármaco de ensayo (I)).

10 (b) Preparación II de fármaco de ensayo

Se utilizaron FT, CIDU y oxonato de potasio en cantidades de 6 mg, 1,74 mg y 5,88 mg, respectivamente, por cada kg de peso corporal de un sabueso. Dichos componentes se encapsularon en cápsulas de gelatina para animales (n° 13, 1/8 de onza) y se mezclaron con agitación a fondo, para proporcionar una
15 mezcla de FT-CIDU-oxonato de potasio (fármaco de ensayo (2)).

(c) Preparación III de fármaco de ensayo

20 Se utilizaron FT y uracilo en cantidades de 20 mg y 44,8 mg, respectivamente, por cada kg de peso corporal de un perro sabueso. Los dos componentes se encapsularon en cápsulas de gelatina para animales (n° 13, 1/8 de onza), y se mezclaron con agitación a fondo, para proporcionar una mezcla de FT-uracilo (fármaco de ensayo (3)).

(d) Ensayo farmacológico

25 Cada uno de los fármacos de ensayo (1) a (3) se administraron a la fuerza a perros sabuesos machos que pesaban de 9 a 10 kg a través de la vía oral. Los fármacos de ensayo (1) y (2) se administraron una vez al día durante 5 días consecutivos. El fármaco de ensayo (3) se administró una vez al día durante 4 días consecutivos.

30 Durante el periodo de administración por vía oral anteriormente mencionado, se observaron los perros todos los días para determinar la incidencia de vómitos y diarrea (trastorno del tracto digestivo). El grado de diarrea se clasificó con (-) cuando la deposición era una deposición de normal a suelta y se clasificó con (+) cuando la deposición era una deposición mucosa o líquida. Se continuó la observación
35 hasta el día siguiente al día de la administración final para contar el número de perros en los cuales se observó vómito o diarrea con clasificación (+) por lo menos una vez durante el periodo de observación.

En la tabla 2 se presentan los resultados. En la tabla 2, el término “oxo” denota oxonato de potasio.

40 TABLA 2

Fármaco de ensayo	Fármaco (Relación molar)	Dosis (*) (mg/kg)	Número de administraciones	Número de animales	Incidencia de vómito	Incidencia de diarrea
45 1	FT+CIDU (1:0,4)	6	5	11	7/11	10/11
50 2	FT+Oxo+CIDU (1:1:0,4)	6	5	11	1/11	1/11
55 3	FT+Uracilo (1:4)	20	4	6	6/6	0/6

(*) Cantidad de FT

60

ES 2 124 257 T3

Ejemplo de formulación 1

<i>Tabletas</i>		
5	CIDU	41 mg
	Oxonato de potasio	60 mg
	Almidón	112 mg
	Estearato de magnesio	17 mg
10	Lactosa	45 mg
<hr/>		
	Total	275 mg

Utilizando el procedimiento convencional, se prepararon tabletas que pesaban cada una 275 mg, de acuerdo con la fórmula anterior.

Ejemplo de formulación 2

<i>Tabletas</i>		
20	Tegafur	30 mg
	CIDU	20 mg
	Oxonato de potasio	30 mg
25	Almidón	110 mg
	Estearato de magnesio	17 mg
	Lactosa	43 mg
<hr/>		
30	Total	250 mg

Utilizando el procedimiento convencional, se prepararon tabletas que pesaban cada una 250 mg, de acuerdo con la fórmula anterior.

Ejemplo de formulación 3

<i>Gránulos</i>		
40	CIDU	50 mg
	Oxonato de potasio	150 mg
	Lactosa	340 mg
	Almidón de maíz	450 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	10 mg
45	<hr/>	
	Total	1000 mg

Utilizando el procedimiento convencional, se prepararon gránulos de acuerdo con la fórmula anterior.

Ejemplo de formulación 4

<i>Gránulos</i>		
55	Tegafur	200 mg
	CIDU	50 mg
	Oxonato de potasio	150 mg
	Lactosa	340 mg
	Almidón de maíz	450 mg
60	Hidroxipropilmetilcelulosa	10 mg
<hr/>		
	Total	1200 mg

ES 2 124 257 T3

Utilizando el procedimiento convencional, se prepararon gránulos de acuerdo con la fórmula anterior.

Ejemplo de formulación 5

5

Supositorios

	Tegafur	300 mg
	CIDU	300 mg
10	Oxonato de potasio	400 mg
	Witepsol W-35	900 mg
	<hr/>	
	Total	1900 mg

15

Utilizando el procedimiento convencional, se prepararon supositorios de acuerdo con la fórmula anterior.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Método para producir una composición potenciadora del efecto antitumoral para potenciar el efecto antitumoral de una composición antitumoral que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur al tiempo que se suprimen los efectos secundarios de la composición antitumoral, el cual método comprende mezclar 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina en una cantidad eficaz para potenciar el efecto antitumoral con ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz para suprimir los efectos secundarios, como ingredientes activos y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que (B) la 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y (C) el ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable se utilizan en una relación molar de (B) : (C) = 0,4 : 1.

2. Método según la reivindicación 1, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable es oxonato de potasio.

3. Método para producir una composición antitumoral, el cual método comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur, una cantidad eficaz potenciadora del efecto antitumoral de 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina, una cantidad eficaz supresora de los efectos secundarios de ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que (A) el tegafur, (B) la 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y (C) el ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable se mezclan en una relación molar de (A) : (B) : (C) = 1 : 0,4 : 1.

4. Método según la reivindicación 3, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable es oxonato de potasio.

5. Método para preparar un sistema de dosificación farmacéutica para potenciar el efecto antitumoral del tegafur y suprimir los efectos secundarios del tegafur, que comprende

- (a) seleccionar 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y proporcionar la misma en un primer recipiente en una cantidad eficaz para potenciar el efecto antitumoral del tegafur y
- (b) seleccionar ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y proporcionar en otro recipiente una cantidad eficaz del mismo para suprimir los efectos secundarios del tegafur, estando los componentes (a) y (b) alojados en recipientes separados conjuntamente en un equipo para su uso combinado subsiguiente, en el que la 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina (B) y el ácido oxónico (C) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable se utilizan en una relación molar de (B) : (C) = 0,4 : 1.

6. Método según la reivindicación 5, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable es oxonato de potasio.

7. Método para preparar un sistema de dosificación farmacéutica para su uso en el tratamiento de un cáncer en un mamífero, en el que el cáncer es susceptible a la terapia con 5-fluorouracilo, comprendiendo el método seleccionar tres componentes, a saber

- (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur y proporcionar el mismo en un primer recipiente,
- (ii) 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y proporcionar la misma en un recipiente diferente del recipiente con tegafur en una cantidad eficaz para potenciar el efecto antitumoral del tegafur y
- (iii) ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y proporcionar el mismo en un recipiente diferente del recipiente con tegafur en una cantidad del mismo eficaz para suprimir los efectos secundarios del tegafur; en el que (A) el tegafur, (B) la 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y (C) el

ácido oxónico o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable se utilizan en una relación molar de (A) : (B) : (C) = 1 : 0,4 : 1.

5 8. Método según la reivindicación 7, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable es oxonato de potasio.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55 **NOTA INFORMATIVA:** Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

60 Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
