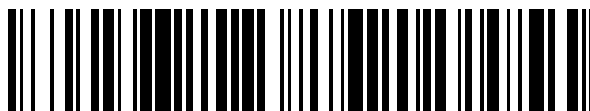


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 072**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/4412** (2006.01)  
**A61K 31/513** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)  
**A61K 45/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 47/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05738545 .2**  
96 Fecha de presentación: **27.04.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1750703**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.02.2007**

54 Título: **Procedimiento para reducir la toxicidad gastrointestinal debida a la administración de tegafur**

30 Prioridad:  
**29.04.2004 US 566180 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.04.2012**

73 Titular/es:  
**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
1-27, KANDANISHIKI-CHO, CHIYODA-KU  
TOKYO 101-0054, JP**

72 Inventor/es:  
**TAHARA, Takeshi;  
AMBE, Hiroshi;  
KURITANI, Jun y  
NOMURA, Naruo**

74 Agente/Representante:  
**Curell Aguilá, Mireia**

ES 2 378 072 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 para reducir la toxicidad gastrointestinal debida a la administración de tegafur.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un procedimiento para administrar tegafur [5-fluoro-1-[(RS)-tetrahidrofurano-2-il]pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona] para reducir la toxicidad gastrointestinal.

10 **Antecedentes de la técnica**

La patente US nº 5.155.113 da a conocer que una clase de compuesto de piridina puede utilizarse como potenciador del efecto antitumoral del 5-fluorouracilo y los derivados de 5-FU. El compuesto de piridina mantiene la concentración de 5-FU en el cuerpo vivo. Por desgracia, la presencia prolongada de 5-FU en un cuerpo vivo es probable que cause inflamación en la cavidad bucal y el tejido gastrointestinal y produzca diarrea como a menudo se experimentan con la infusión intravenosa continua de 5-FU solo.

La patente US nº 5.116.600 informa de que el ácido oxónico utilizado en combinación con 5-FU o un derivado de 5-FU puede inhibir la aparición de la inflamación causada por 5-FU o un derivado de 5-FU. Sin embargo, el ácido oxónico reduce el efecto antitumoral de 5-FU o derivados de 5-FU. Por lo tanto, el ácido oxónico no produce resultados satisfactorios en materia de potenciación del efecto antitumoral y mitigación de los efectos adversos.

La patente US nº 5.525.603 describe composiciones, procedimientos y kits para potenciar el efecto antitumoral de 5-fluorouracilo (en adelante, "5-FU") utilizando ácido oxónico o una sal del mismo y un compuesto tal como 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina, 2,4-dihidroxi-5-cianopiridina. Aunque esta combinación reduce la inflamación causada por la administración de 5-FU, aún pueden producirse diarreas graves, vómitos y deshidratación.

Como se muestra en las patentes expuestas anteriormente, 5-FU y sus derivados se han utilizado a menudo para tratar cánceres gastrointestinales (GI), cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, etc. Sin embargo, cuando se administra como agente único, el índice de respuesta a la terapia de 5-FU es insatisfactorio. Se han realizado numerosos estudios, incluyendo ensayos que modifican los regímenes de dosificación, para mejorar la eficacia y tolerancia del tratamiento con 5-FU. Lokich *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 7, 425-432 (1989) informó de su intento de mejorar la eficacia clínica de 5-FU (es decir, aumentar su actividad antitumoral mientras se reducen sus efectos adversos). Estos señalaron que la tasa de respuesta a 5-FU era superior y la incidencia de la mielosupresión fue menor cuando la droga se administraba por infusión venosa continua (IVC) que cuando se administraba por infusión intravenosa a emboladas convencional. La utilidad del régimen de dosificación IVC para la terapia de 5-FU también se ha encontrado en otros estudios clínicos en fase II. [Quebbeman, E. *et al.*, *J. Surg. Oncol.*, 30,60-65 (1985); Hansen, R. *et al.*, *J. Surg. Oncol.*, 40, 177-181 (1989); Caballero, G. A. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 69, 13-15 (1985); Barbounis, V. P. *et al.*, *Anticancer Res.*, 9, 33-39 (1989); Moynihan, T. *et al.*, *Am. J. Clin. Oncol.*, 1, 461-464 (1988); Huan, S. *et al.*, *Cancer*, 63, 419-422 (1989); Hansen, R. *et al.*, *Am. J. Med. Sci.*, 295, 91-93 (1988); Hansen, R. *et al.*, *Urology*, 37, 358-361 (1991)]. En Japón, Yamao *et al.* informaron de la utilidad de la terapia con 5-FU-CVI [Yamao, T. *et al.*, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 25, 46-50 (1995)].

Estos resultados sugieren que mantener las elevadas concentraciones de 5-FU en el suero durante períodos prolongados después de la administración es un factor importante determinante de la eficacia clínica del tratamiento con 5-FU. Sin embargo, los regímenes de dosificación de 5-FU que permiten altas concentraciones continuadas de 5-FU en la sangre (por ejemplo IVC) están asociados a varios problemas. Un problema es las variaciones circadianas en las concentraciones de 5-FU en la sangre [Petit, E. *et al.*, *Cancer Res.*, 48, 1676-1679 (1988); Harris, B. E. *et al.*, *Cancer Res.*, 50, 197-201 (1990); Metzger, G. *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 56, 190-201 (1994)]. Se ha informado de que este problema está relacionado con la dihidropirimidina deshidrogenasa (denominada en adelante, "DPD") y que esta enzima es un determinante importante de la sensibilidad de los tumores a 5-FU [Fleming, R. A. *et al.*, *Cancer Res.*, 52, 2899-2902 (1992); Fleming, R. A. *et al.*, *Eur. J. Cancer*, 29A, 740-744 (1993); Etienne, M. C. *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 12, 2248-2253 (1994); Beck, A. *et al.*, *Eur. J. Cancer*, 30A, 1517-1522 (1994); Peters, G. J. *et al.*, *Eur. J. Cancer*, 30A, 1408-1411 (1994); Lu, Z., *et al.*, *Cancer Res.*, 53, 5433-5438 (1993); Etienne, M. C. *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 13, 1663-1670 (1995)]. El segundo problema es la aparición de toxicidad gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, etc.) producida por las altas concentraciones continuadas de 5-FU en la sangre.

Se ha intentado prevenir o reducir los efectos adversos del 5-FU. En 1979, Schwartz *et al.*, *Cancer Res.*, 39, 3095-3101 (1979), informaron de que el alopurinol (medicamento utilizado para tratar la hiperuricemia) altera 5-FU y de este modo suprime sus acciones tóxicas. Desde entonces, los estudios clínicos han evaluado la posibilidad de aumentar la actividad antitumoral del 5-FU y reducir su toxicidad combinando 5-FU con moduladores tal como alopurinol [Fox, R. M. *et al.*, *Cancer Treat. Rev.*, 6, 143-147 (1979); Kroener, J. F. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 66, 1133-1137 (1982); Howell, S. B. *et al.*, *Cancer*, 48, 1281-1289 (1981); Woolley, P. V. *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 3, 103-109 (1985); Ahmann, F. R. *et al.*, *Oncol.*, 43, 83-85 (1986)]. Sin embargo, la combinación de 5-FU con alopurinol en estos estudios clínicos no dio como resultado la supresión de toxicidad relacionada con el 5-FU o un aumento del índice de respuesta (es decir, de actividad antitumoral). Los efectos de un gargarismo con alopurinol en la prevención de la

estomatitis producida por 5-FU se estudiaron también clínicamente, pero nunca se obtuvieron pruebas suficientes de dicho efecto [Clark, P. I. *et al.*, *Eur. J. Surg. Oncol.*, 11, 267-268 (1985); Vliet, W. *et al.*, *Clin. Pharm.*, 8, 655-658 (1989); Loprinzi, C. L. *et al.*, *Cancer*, 65, 1879-1882 (1990)].

- 5 Dos factores claves se consideran importantes para alcanzar el objetivo de hacer 5-FU más eficaz y tolerable: 1) inhibición de la actividad DPD para que las altas concentraciones de 5-FU *in vivo* puedan mantenerse durante largos períodos y 2) control del metabolismo de 5-FU en el tejido normal a fin de minimizar los episodios adversos.

10 Para conseguir estos objetivos, se consideró esencial seleccionar efectores que se conservan en la sangre y utilizar por lo menos dos moduladores eficaces en un momento. Si el efector y los dos moduladores se administrasen por separado, sería difícil lograr estos objetivos, y la toxicidad del 5-FU podría aumentarse en lugar de reducirse. Por lo tanto, el efector y los dos moduladores deberían administrarse al mismo tiempo, para que se garantice la seguridad de la combinación de tres medicamentos. El tegafur (FT), un profármaco de 5-FU, se mantiene en la sangre durante largos periodos cuando se administra por vía oral e *in vivo* se convierte poco a poco en 5-FU en presencia P-450 del hígado. Por lo tanto, mayores concentraciones de 5-FU en la sangre, próximas a las concentraciones alcanzadas por CVI, era de esperar que se obtuvieran por administración oral de tegafur que por administración oral o intravenosa del propio 5-FU. En la práctica, sin embargo, las concentraciones de 5-FU en la sangre después de una dosis oral de tegafur fueron inferiores a lo esperado, debido a la biodegradación por DPD. La combinación de tegafur con un inhibidor potente de DPD consigue altas concentraciones de 5-FU en la sangre durante largos períodos a 15 concentraciones de dosis relativamente bajas de tegafur, dando como resultando un aumento de la actividad antitumoral.

### Exposición de la invención

25 La presente invención se refiere a un procedimiento para potenciar el efecto antitumoral del tegafur mientras que se reduce la toxicidad gastrointestinal en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar simultáneamente a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur, un inhibidor de la dihidropirimidina deshidrogenasa en una cantidad eficaz para potenciar el efecto antitumoral y el ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz para suprimir la toxicidad gastrointestinal, en ayuno. 30 Preferentemente, las administraciones de la composición son de dos veces en el transcurso de un día, en ayuno y el inhibidor de dihidropirimidina deshidrogenasa es 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina. Las dos administraciones de la composición preferentemente están separadas 6 a 12 horas y el ayuno se produce por lo menos una hora antes de una comida. La 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y el ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden utilizarse en una proporción molar de 0,4:1, preferentemente, tegafur, 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y ácido 35 oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable, se utilizan en una proporción molar de (tegafur):(2,4-dihidroxi-5-cloropiridina):(ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) = 1:0,4:1 y la sal farmacéuticamente aceptable es el oxonato de potasio.

40 Según la presente invención, tegafur se administra preferentemente a una dosis de entre 20 mg/m<sup>2</sup> a 45 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. Otros agentes de quimioterapia pueden administrarse junto con tegafur. Dichos agentes de quimioterapia incluyen cisplatino, 1,3-bis-(2-cloroetil)-1-nitrosourea, docetaxel, doxorubicina, epirrubicina, etopósido, metotrexato, mitomicina, gemcitabina, carboplatino, gefitinib, pemetrexed, Avastin, Cetuximab y paclitaxel. Dichos agentes quimioterapéuticos, cuando se utilizan, se administran en función de la etapa de evolución del cáncer, antes del tratamiento para el cáncer, de la actividad anticancerígena de un fármaco contra un tipo de cáncer específico, de 45 la expresión génica de los pacientes, de la edad del paciente, del sexo, de la gravedad de los síntomas y de los efectos secundarios, etc. Por ejemplo, el agente quimioterapéutico cisplatino preferentemente se administra por vía intravenosa a una dosis entre 50-80 mg/m<sup>2</sup> a diario.

50 La presente invención también puede utilizarse para el tratamiento de cáncer en un mamífero en el que el cáncer es sensible a la terapia con 5-fluorouracilo, comprendiendo el procedimiento administrar simultáneamente a los mamíferos una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur, 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina, en una cantidad eficaz para potenciar el efecto antitumoral de tegafur y ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para suprimir la toxicidad gastrointestinal, en ayunas. Preferentemente, las administraciones de la composición son dos veces en el transcurso de un día, en ayunas y más preferentemente están separados 6 a 12 55 horas, en las que las las condiciones ayunas se producen por lo menos una hora antes de una comida. La proporción molar de (tegafur):(2,4-dihidroxi-5-cloropiridina):(ácido oxónico) es preferentemente 1:0,4:1 y el tegafur preferentemente se administra en una dosis de entre 20 mg/m<sup>2</sup> a 45 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.

60 La presente invención también se refiere a un procedimiento para inhibir la inflamación y la toxicidad gastrointestinal producida por la administración de tegafur, que comprende administrar ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para suprimir la toxicidad gastrointestinal, simultáneamente con dicho tegafur a un paciente necesitado de dicho tratamiento, en el que dicho tegafur y ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran en ayunas. Preferentemente las administraciones de la composición son dos veces al día y un inhibidor de dihidropirimidina deshidrogenasa se administra simultáneamente 65 en una cantidad eficaz para potenciar el efecto antitumoral de tegafur.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para reducir la degradación del ácido oxónico en el aparato digestivo de un paciente en tratamiento con tegafur, que comprende administrar ácido oxónico simultáneamente con dicho tegafur a dicho paciente en ayunas, preferentemente dos veces al día. Las condiciones del ayuno pueden ser por lo menos una hora antes o después de una comida. Un inhibidor de dihidropirimidina deshidrogenasa puede administrarse simultáneamente en una cantidad eficaz para potenciar el efecto antitumoral de tegafur. El inhibidor de dihidropirimidina deshidrogenasa es preferentemente 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina.

La presente invención se refiere también a un kit para su utilización en el tratamiento del cáncer en un mamífero, que comprende tegafur, 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina, ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dosificaciones adecuadas para administración preferentemente dos veces al día y un agente antitumoral adicional. Los agentes antitumorales adicionales se seleccionan de entre el grupo constituido por cisplatino, 1,3-bis-(2-cloroetil)-1-nitrosourea, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, etopósido, metotrexato, mitomicina, gemcitabina, carboplatino, gefitinib, pemetrexed, Avastin, Cetuximab y paclitaxel.

La presente invención se refiere también a un kit para el tratamiento de cáncer en un mamífero, que comprende tegafur, 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina, ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dosificaciones adecuadas para administración preferentemente dos veces al día, y, opcionalmente, un agente antitumoral adicional seleccionado del grupo que consiste en cisplatino, 1,3-bis-(2-cloroetil)-1-nitrosourea, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, etopósido, metotrexato, mitomicina, gemcitabina, carboplatino, gefitinib, pemetrexed, Avastin, Cetuximab y paclitaxel, comprendiendo además el kit un indicador de tal forma que una imagen impresa en éste, una etiqueta fijada a éste, un prospecto contenido en el mismo o similares que recuerda al paciente que dicho tegafur, 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo debe administrarse en ayunas.

Del mismo modo, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica para potenciar el efecto antitumoral de tegafur a la vez que reduce la toxicidad gastrointestinal en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende (A) una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur, (B) un inhibidor de la dihidropirimidina deshidrogenasa en una cantidad eficaz para potenciar el efecto antitumoral (C) y ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz para suprimir la toxicidad gastrointestinal y opcionalmente un agente antitumoral adicional seleccionado del grupo consistente en cisplatino, 1,3-bis-(2-cloroetil)-1-nitrosourea, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, etopósido, metotrexato, mitomicina, gemcitabina, carboplatino, gefitinib, pemetrexed, Avastin, Cetuximab y paclitaxel, estando contenida la composición farmacéutica en un paquete que incluye un indicador de tal forma como una imagen impresa en éste, una etiqueta fijada a éste o un prospecto incluido en él o similares que recuerda al paciente que la composición farmacéutica debe administrarse en ayunas. La posología y otros detalles son los descritos anteriormente y los que se describen a continuación.

### Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para potenciar el efecto antitumoral de una composición antitumoral que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur a la vez que suprime los efectos secundarios de la composición antitumoral al administrar la composición antitumoral en ayunas para evitar cualquier efecto indeseable del alimento en la biodisponibilidad de los componentes activos.

En una forma de realización preferida de la presente invención, el S-1, agente anticancerígeno derivado de fluoruro de pirimidina oral que contiene tegafur [5-fluoro-1-[(RS)-tetrahydrofuran-2-yl]pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona] (FT) en combinación con 2 clases de moduladores: 5-cloro-2,4-dihidropiridina (CDHP) y oxonato de potasio (Oxo), se administra, generalmente dos veces por día, en ayunas para reducir la toxicidad gastrointestinal manteniendo la eficacia antitumoral. S-1 (como se describe en la patente US nº 5.525.603) se desarrolló para aumentar la ventaja clínica de 5-FU y mejorar sus desventajas (es decir, toxicidad gastrointestinal) y se probó administrándose después de una comida en los EE. UU y Europa de la misma manera que en Japón donde S-1 ya se aprobó, pero por desgracia todavía produce diarreas graves que puede dar como resultado deshidratación si se administra sin ayuno dos veces al día.

El objetivo de la combinación de tres medicamentos (FT CDHP y Oxo) en la formulación de S-1 consistió en alcanzar alta eficacia clínica por reducir la toxicidad gastrointestinal y mejorar la tolerancia. Las contribuciones de cada uno de los tres componentes del S-1 se resumen a continuación:

- El FT es un profármaco de 5-FU, con excelente biodisponibilidad oral. Poco a poco se convierte en 5-FU *in vivo*.
- La CDHP inhibe el catabolismo de 5-FU por inhibición reversible de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). La CDHP es 180 veces más potente que el uracilo. La CDHP ayuda a mantener concentraciones eficaces de 5-FU en la sangre y el tumor durante un período prolongado logrando potencialmente de este modo un efecto terapéutico similar como infusión prolongada de 5-FU.
- Oxo bloquea la fosforilación de 5-FU por la orotato fosforribosiltransferasa (OPRT) en el aparato digestivo. Oxo muestra que una acción reductora de la toxicidad en los trastornos gastrointestinales provocados por 5-FU a través

de su distribución en los tejidos gastrointestinales a concentraciones altas tras la administración oral. Oxo es ácido débil y por lo tanto su biodisponibilidad se ve afectada por la ingesta de alimentos.

5 El tegafur (FT) se convierte en 5-FU, que en sí no es citotóxico. El 5-FU tiene que ser metabolizado en la celda para ejercer sus efectos antitumorales a través de FdUMP (2'-desoxi-5-fluorouridina-5'-monofosfato) al bloque de TS (timilato sintasa). El 90% del 5-FU administrado es catabolizado rápidamente principalmente en el hígado en metabolitos inactivos por la enzima DPD. Los datos preclínicos indican que la citotoxicidad de 5-FU puede incrementarse significativamente bloqueando DPD utilizando CDHP. Los datos clínicos indican también que las concentraciones de 5-FU en el plasma S-1 son comparables a las concentraciones de 5-FU en el plasma obtenidas por infusión continua de 5-FU [Yamada Y. *et al.*, Br. J. Cancer, 1 de Sep. 2003; 89(5):816-20.] debido a la actividad de CDHP. La actividad de DPD puede ser clave en la apropiada aplicación de quimioterapias en tratamiento de cáncer. Basándose en un estudio de población [Fukushima M, *et al.*, Int. J. Mol. Med., 2003; 12:839-844.] revisando los datos de 2.592 tumores extirpados clínicamente (1112: colon, 724: gástricos, 520: mama y 236: NSCLC), 61% de los pacientes con cáncer gástrico y el 40% de los pacientes con cáncer colorrectal se clasificaron con tumores que expresaban actividad relativamente alta de DPD. Se supone que 5-FU convencional o sus derivados serían menos eficaces en pacientes con elevada actividad de DPD que en pacientes con baja actividad de DPD porque 5-FU sería rápidamente metabolizado por la alta actividad de DPD. Es de esperar que S-1 sea eficaz para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico no sólo en pacientes con baja actividad de DPD, sino también con alta actividad de DPD debido a las propiedades de CDHP (uno de los componentes de S-1) de ser un inhibidor de DPD.

20 Sin un inhibidor de la DPD, el 90% de 5-FU administrado se cataboliza rápidamente por DPD principalmente en el hígado y excretado en la orina como F-β-Ala (FBAL). La FBAL ha estado implicada como causa de neurotoxicidad y cardiotoxicidad asociada a la administración de 5-FU. Un descubrimiento importante de estudios de inhibidor de la DPD es la baja incidencia de síndrome de mano y pie (HFS) [Milano, *et al.*, Eur. J. Cancer., 36, 37-42 (2000)].

25 En consecuencia, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de un cáncer sensible a la terapia de 5-fluorouracilo en un mamífero, que comprende administrar simultáneamente a los mamíferos una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur, una cantidad eficaz potenciadora de efecto antitumoral de un inhibidor de DPD y una cantidad eficaz de ácido oxónico supresora de efectos secundarios o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que dicha composición se administra en ayunas, normalmente dos veces al día. La expresión "en ayunas" como se utiliza en la presente memoria hace referencia a por lo menos una hora antes o después de las comidas.

30 En otras palabras, la presente invención proporciona particularmente, se refiere, a tratar un cáncer sensible a terapia de tegafur en un paciente que necesita dicho tratamiento, a un procedimiento que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur, un inhibidor de DPD y ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mejora que comprende administrar la composición en ayunas, por lo general dos veces al día.

35 El tegafur para su uso en la presente invención es un compuesto conocido y puede prepararse por procedimientos convencionales como se da a conocer, por ejemplo, en la patente US nº 5.525.603 y la publicación nº 10510/1974 de patente japonesa examinada.

40 Los inhibidores de DPD son conocidos y pueden prepararse fácilmente por procedimientos convencionales. Los inhibidores de DPD preferidos incluyen 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y 2,4-dihidroxi-5-cianopiridina.

45 El ácido oxónico es un compuesto conocido de por sí. Sus sales útiles farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de compuestos básicos. Los ejemplos de ácidos útiles que pueden formar sales de adición de ácido son el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico y ácidos inorgánicos similares, ácido oxálico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido malónico, ácido metansulfónico, ácido benzoico y ácidos orgánicos similares. Los ejemplos de compuestos básicos útiles que pueden formar sales de compuestos básicos farmacéuticamente aceptables son el hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, carbonato sódico, bicarbonato potásico, etc. Las sustancias que pueden producir ácido oxónico en el cuerpo vivo, tales como derivados estéricos del ácido oxónico, son utilizables como el ácido oxónico.

50 La administración conjunta de alimentos con S-1 se descubrió que afecta a la farmacocinética de algunos de los componentes de S-1 (fueron influenciados p. ej., la velocidad, pero no el grado de absorción de tegafur y CDHP). Dado que la toxicidad de S-1 está relacionada con el área bajo la curva (AUC, medida de la cantidad total de fármaco circulante) de 5-FU [Van Groeningen C. J., Peters G.J., Schornagel J. H., Gall, H. Noordhuis P., De Vries M., Turner S. L., Swart M. S., Pinedo H. M., Hanauske A. R. y Giaccone G. Phase I clinical and pharmacokinetic study of oral S-1 in patients with advanced solids tumors. *J. Clin. Oncol.*, 18:2772-2779, 2000], y puesto que la biodisponibilidad de 5-FU está comprendida en los intervalos de confianza de la FDA, es improbable que la seguridad de S-1 resulte afectada por los alimentos. Los alimentos no afectaron el AUC de CDHP. Del mismo modo la acumulación de uracilo, resultado indirecto de la inhibición de la DPD sólo resultó afectada marginalmente. Sin embargo, el ácido oxónico añadido para inhibir la fosforribosilación de 5-FU a su metabolito activo FUMP (5-fluorouridina-5'-monofosfato) específicamente en la mucosa intestinal, presentó una degradación mayor en la

administración conjunta de alimentos con S-1. Esto indica que puede acumularse en menor medida en la mucosa intestinal, disminuyendo su efecto protector.

Los estudios previos con formulaciones orales de fluoropirimidina informaron de un aumento en el período de absorción cuando se proporcionaban alimentos. Se utilizaron procedimientos no compartimentales que se centran en  $C_{\text{máx}}$ ,  $T_{\text{máx}}$  y  $AUC_{-\text{INF}}$  en éstos [Shepard D. R., Mani S., Kastrissios H., Learned Coughlin S., Smith D., Magnum P. E. S. M., Janisch L., Fleming G.F., Schilsky R. L. y Ratain M.J. Estimation of the effect of food on the disposition of oral 5-fluorouracil in combination with eniluracil. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 49:398-402, 2002; Reigner B., Verweij J., Dirix, L., Cassidy J., Twelves C., Allman D., Weidekamm E., Roos B., Banken L., Utoh M. y Osterwalder B. Effect of food on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites following oral administration in cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, 4:941-948, 1998] and a study [Godefridus J. Peters, Paul Noordhuis, Cornelis J. van Groeningen, Giuseppe Giaccone, Ulbe Holwerda, Daphne Voorn, Ad Schrijvers, Jan H. Schornagel, Jos H. Beijnen, Pierre Fumoleau y Jan H. M. Schellens. The effect of food on the pharmacokinetics of S-1, after single oral administration on patients with solid tumors. *Clinical Cancer Research* 10:4072-4076, 2004, publicado el 15 de junio de 2004]. Para capecitabina [Reigner B., Verweij J., Dirix, L., Cassidy J., Twelves C., Allman D., Weidekamm E., Roos B., Banken L., Utoh M. y Osterwalder B. Effect of food on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites following oral administration in cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, 4:941-948, 1998] el propio profármaco y su primer metabolito, mostraban una clara diferencia entre los pacientes alimentados y en ayunas, pero solamente resultó afectado marginalmente 5-FU. En una formulación con Eniluracil (UE)-5-FU, los alimentos disminuyeron la absorción de 5-FU posiblemente porque se administró el propio 5-FU [Shepard D. R., Mani S., Kastrissios H., Learned-Coughlin S., Smith D., Magnum P. E. S. M., Janisch L., Fleming G.F., Schilsky R. L. y Ratain M.J. Estimation of the effect of food on the disposition of oral 5-fluorouracil in combination with eniluracil. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 49:398-402, 2002]. Irreversible suicide inactivation of DPD prevents any degradation of 5-FU; the major elimination pathway of 5-FU. Without UE the  $K_m$  for elimination of 5-FU equals the  $K_m$  of 5-FU for DPD [Collins J. M., Dedrick. R. L., King F. G., Speyer J. L. y Myers C. E. Non-linear pharmacokinetic models for 5-fluorouracil in man. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 28:235-246, 1980], pero con UE este  $K_m$  no pudo calcularse, y la eliminación no siguió ya más la cinética de Michaelis-Menten, dejando un componente lineal. Con S-1, que contiene un inhibidor DPD reversible, la eliminación de 5-FU es todavía bifásica, lo que significa que la degradación contribuye todavía a la eliminación de 5-FU, independientemente del estado de los alimentos.

La biodisponibilidad de los demás constituyentes de S-1 no se ha descrito anteriormente. Ya que CDHP no se ha metabolizado, su eliminación será por excreción urinaria. [Peters G.J., Noordhuis P., Van Kuilenburg A.B.P., Schornagel J.H., Gall H., Turner S.L., Swart M.S., Voorn D., Van Gennip A.H., Wanders J., Holwerda U., Smid K., Giaccone G., Fumoleau P. and Van Groeningen C.J. Pharmacokinetics of S-1, an oral formulation of tegafur, oxonic acid and 5-chloro-2,4-dihydropyridine (molar ratio 1:0.4:1) in patients with solid tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 38:1-12, 2003; Hirata K., Horikoshi N., Okazaki M., Denno R., Sasaki K., Nakano Y., Ishizuka H., Yamada Y., Uno S., Taguchi T., and Shirasaka T. Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil anti-tumor drug. *Clin. Cancer Res.* 5: 2000-2005,1999]. En modelos experimentales de insuficiencia renal se retardó la eliminación de CDHP en el plasma [Ikeda M., Furukawa H., Imamura H., Shimizu J., Ishida H., Masutani S., Tatsuta M., Kawasaki T. y Satomi T. Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor agent in animal model and in patients with impaired renal function. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 50:25-32, 2002] en consonancia con el grado de deterioro renal. También en pacientes con disfunción renal la eliminación de CDHP se eliminó, conduciendo a  $t_{1/2}$  retardada y AUC mayor de 5-FU [Ikeda M., Furukawa H., Imamura H., Shimizu J., Ishida H., Masutani S., Tatsuta M., Kawasaki T. y Satomi T. Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor agent in animal model and in patients with impaired renal function. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 50:25-32, 2002], posiblemente debido a una inhibición de DPD retenida tras una exposición prolongada.

En estudios europeos y en EE.UU. sobre diarrea fue la toxicidad limitada por la dosis en contraste con Japón, donde se registra la formulación y en utilización clínica con una eficacia similar a otras formulaciones orales. Los estudios clínicos actuales en los EE.UU. y Europa se centran en disminuir la diarrea utilizando otro programa tal como un programa de dos semanas desde que ocurre la diarrea normalmente en el último período de administración. Los efectos secundarios gastrointestinales de S-1 son menos frecuentes en pacientes japoneses [Hirata K, Horikoshi N., Okazaki M., Denno R., Sasaki K., Nakano Y., Ishizuka H., Yamada Y., Uno S., Taguchi T. y Shirasaka T. Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor drug. *Clin. Cancer Res.* 5:2000-2005, 1999; Ohtsu A., Baba H. y Sakata Y. Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. S-1 cooperative Colorectal Carcinoma Study Group. *Br. J. Cancer*, 83:141-145, 2000] en comparación con los europeos [Van den Brande J., Schoffski P., Schellens J. H., Roth AD, Duffaud F., Weigang-Kohler K., Reinke F., Wanders J., De Boer R. F., Vermorken J. B. y Fumoleau P. EORTC Early Clinical Studies Group early phase II trial of S-1 in patients with advanced or metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, 88:648-53, 2003; Van Groeningen C. J., Peters G. J., Schornagel J. H., Gall H., Noordhuis P., De Vries M., Turner S. L., Swart M. S., Pinedo H. M., Hanauske A.R. y Giaccone G. Phase I clinical and pharmacokinetics study of oral S-1 in patients with advanced solids tumors. *J. Clin. Oncol.*, 18:2772-2779, 2000]. Esto puede ser debido a las posibles diferencias étnicas y culturales (p. ej., tipos de alimentos consumidos, diferente expresión de enzimas de degradación, diferente absorción GI, etc.). Por lo tanto, la presente invención pretende disminuir los efectos secundarios gastrointestinales de S-1 y es especialmente útil para los pacientes que padecen efectos secundarios gastrointestinales de S-1, tales como diarrea y es generalmente beneficiosa para los pacientes caucásicos.

- 5 Los alimentos tuvieron un profundo efecto sobre la biodisponibilidad del ácido oxónico, conduciendo a un rápido aumento de la concentración de ácido cianúrico. Esto podría disminuir su anticipada protección contra los efectos secundarios gastrointestinales de 5-FU, ya que acumula ácido oxónico específicamente en las células intestinales normales [Shirasaka T., Shimamoto Y. y Fukushima M. Inhibition by oxonic acid of gastrointestinal toxicity of 5-fluorouracil without loss of its antitumor activity in rats. *Cancer Res.*, 53:4004-4009, 1993] para evitar el metabolismo de 5-FU a metabolitos tóxicos. Si se administra junto con una comida relativamente pesada, podría limitarse la protección.
- 10 El procedimiento potenciador del efecto antitumoral de la presente invención puede realizarse formulando tegafur, el inhibidor DPD y ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una sola preparación (es decir, la composición antitumoral) y administrar la composición o administrando los compuestos separados simultáneamente. La preparación combinada o los compuestos separados se administran, normalmente dos veces al día, en ayunas, por lo menos una hora y preferentemente 1 a 2 horas antes o después de las comidas.
- 15 La composición farmacéutica puede estar contenida en un paquete que incluye un indicador de tal forma que una imagen impresa en el mismo, una etiqueta adherida al mismo, un prospecto incluido en el mismo o similares que muestra el programa de administración (es decir, la composición farmacéutica debe administrarse en ayunas) y, opcionalmente, otra información en relación con el régimen descrito anteriormente.
- 20 Los agentes adicionales antitumorales seleccionados de entre el grupo constituido por cisplatino, docetaxel, paclitaxel, 1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, doxorubicina, epirubicina, etopósido, metotrexato, mitomicina, gemcitabina, carboplatino, gefitinib, pemetrexed, Avastin y Cetuximab, pueden administrarse junto con el tegafur en la invención presente. El S-1 se ha estudiado en combinación con el cisplatino para cáncer gástrico avanzado en Japón. El objetivo del estudio fue identificar la DMT (dosis máxima tolerada) de cisplatino cuando se administra en combinación con una dosis fija de S-1. La dosis de S-1 tomada realmente era similar a los estudios finales en fase II (significa 36,0 mg/m<sup>2</sup>, intervalo 31,8-39,6 mg/m<sup>2</sup>) y se administra dos veces diariamente durante 21 días con un período de recuperación de 14 días. Se infundió cisplatino el día 8 de un ciclo a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>, o 70 mg/m<sup>2</sup>. El ciclo se repitió cada 35 días. A la dosis de 70 mg/m<sup>2</sup>, 1 paciente desarrolló neutropenia de grado 4 y otro paciente anorexia de grado 4 (de 6 pacientes). Se determinó que la dosis recomendada para la parte de fase II era el primer nivel de dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>. Se observaron respuestas objetivas en 19 de 25 pacientes, evaluados proporcionando un índice de respuesta de 76%. La parte de PK (farmacocinética) del estudio indica que no existe ninguna interacción entre cisplatino y S-1.
- 25 Aunque dichos agentes antitumorales se administrarían al paciente que recibe tegafur, un inhibidor de DPD y ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estos agentes se administrarían probablemente en diferentes momentos que tegafur (es decir, no siempre simultáneamente).
- 30 Resulta preferido utilizar aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 moles, preferentemente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 moles, de ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable, por mol del inhibidor de DPD para potenciar el efecto antitumoral de tegafur y reducir la toxicidad gastrointestinal. Particularmente pueden obtenerse buenos resultados administrando aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 moles, preferentemente aproximadamente 0,1 a 1,5 moles, del inhibidor de DPD y aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 moles, preferentemente aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2 moles, de ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable, por mol de tegafur. Los tres principios activos pueden mezclarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para proporcionar una preparación en una forma de dosificación unitaria opcional que se administra a continuación.
- 35 Las composiciones farmacéuticas anteriores se preparan en forma no inyectable por el método convencional que utiliza un vehículo adecuado farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de vehículos útiles son los que son muy utilizados en la preparación de composiciones farmacéuticas convencionales, tales como cargas, extensores, aglutinantes, disgregadores, tensioactivos, lubricantes y diluyentes y excipientes similares. La vía de administración preferida es oral.
- 40 No existe ninguna restricción específica sobre la forma de dosificación unitaria que puede adoptarse para la composición potenciadora del efecto antitumoral (es decir, una composición para potenciar la composición anticancerígena de tegafur, comprendiendo la composición un inhibidor de DPD como CDHP) o composición antitumoral de la invención en el tratamiento de tumores malignos en los mamíferos, incluidos los seres humanos en la medida en que sea en forma no inyectable. Por lo tanto, la forma de dosificación unitaria opcional deseada puede seleccionarse de acuerdo al objetivo del tratamiento. Los ejemplos de la misma son las formas de dosificación oral tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, píldoras, polvos, granulados, cápsulas, soluciones, suspensiones, emulsiones, etc. y formas de dosificación parenterales tales como supositorios, pomadas, apósitos, etc.. Estas formas de dosificación pueden ser fabricadas por procedimientos convencionales farmacéuticos conocidos en la técnica.
- 45 Como vehículo para la conformación en comprimidos, se pueden utilizar diversos excipientes tales como lactosa,

5 sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico, etc.; aglutinantes como jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, polividona, polvo de goma arábiga, goma tragacanto en polvo, etc.; disgregadores tales como almidón anhidro, alginato de sodio, polvo de agar-agar, laminaran en polvo, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitán, lauril-sulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, almidón, lactosa, etc.; antidisgregadores 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, ácido bórico en polvo, polietilenglicol, etc.. Cuando sea necesario, los comprimidos pueden estar en forma de comprimidos recubiertos tales como comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos de gelatina, comprimidos entéricos recubiertos, comprimidos recubiertos de película o comprimidos con doble o múltiples capas, etc.

15 Los vehículos para transporte en forma de supositorios comprenden de manera no limitativa polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores y ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos, etc.

Las cápsulas se fabrican mezclando la composición antitumoral con cualquiera de los vehículos mencionados anteriormente y encapsulando la mezcla en una cápsula de gelatina dura, una cápsula suave u otras cápsulas.

20 Para la preparación en forma de pastas, cremas y geles, se utiliza un diluyente tal como, por ejemplo, vaselina blanca, parafina, glicerol, derivados de celulosa, polietilenglicoles, silicona, bentonita, etc.

25 Cuando se necesita, las preparaciones anteriores pueden contener agentes colorantes, conservantes, perfumes, saborizantes, edulcorantes, otros medicamentos, etc.

30 Las cantidades de tegafur, el inhibidor de DPD y el ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que son los principios activos utilizados en la invención, dependen de la forma de dosificación, de la vía de administración, del programa de dosificación, etc. y pueden seleccionarse adecuadamente sin limitación específica. En general, sin embargo, la cantidad total de principios activos en la forma de dosificación puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 70 por ciento en peso.

35 En la presente invención, la dosificación de cada principio activo puede seleccionarse según el método de administración, la edad del paciente, el sexo y otros factores, el grado de enfermedad y así sucesivamente. En el caso de administración oral, la dosificación normal para un adulto humano es normalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mg/kg/día, para tegafur, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg/día, para el inhibidor de DPD y aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente aproximadamente 1 a aproximadamente 40 mg/kg/día, para ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición de la invención se administra por lo general dos veces al día en un intervalo de 6 a 12 horas en ayunas. En el caso de supositorios, para adultos humanos, el equivalente de preferentemente 1 a 100 mg/kg/día de tegafur se administra en el recto dos veces al día en un intervalo de 6 a 12 horas.

45 En el caso de la administración oral de S-1 (es decir, una composición que comprende tegafur, CDHP y Oxo en una relación molar de tegafur:CDHP:Oxo de 1:0,4:1), tegafur preferentemente se administra preferentemente en una dosis de entre 20 mg/m<sup>2</sup> a 45 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.

50 La dosis para un paciente se determina normalmente basándose en la superficie corporal (BSA) calculada a partir de la altura y el peso del paciente. El cálculo de la superficie corporal se lleva a cabo utilizando un método convencional adecuado dependiendo de la raza, sexo, estado de salud, síntomas y similares del paciente, por ejemplo, utilizando una de las siguientes fórmulas de cálculo en virtud de los apartados 1 a 6 a continuación, preferentemente utilizando la fórmula de cálculo del apartado (6) a continuación puede utilizarse para calcular la BSA de pacientes asiáticos especialmente pacientes japoneses y la fórmula de cálculo del apartado (2) (b) a continuación puede utilizarse para calcular la BSA de los pacientes de raza blanca.

(1) la fórmula de Mosteller (ver N. Engl. J. Med. 22 de octubre de 1987; 317 (17): 1098 (carta))

$$BSA (m^2) = ([\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}] / 3.600)^{1/2}$$

(2) la fórmula de DuBois y DuBois (ver Arch. Int. Med. 1916 17:863-71; J. Clin. Anesth. 1992; 4 (1): 4-10)

60 (a)  $BSA (m^2) = 0,20247 \times \text{altura (m)}^{0,725} \times \text{peso (kg)}^{0,425}$

(b)  $BSA (m^2) = 0,007184 \times \text{altura (cm)}^{0,725} \times \text{peso (kg)}^{0,425}$



(3) la fórmula de Haycock (ver The Journal of Pediatrics 1978 93:1:62-66)

$$BSA (m^2) = 0,024265 \times \text{altura (cm)}^{0,3964} \times \text{peso (kg)}^{0,5378}$$

(4) la fórmula de Gehan y George (ver Cancer Chemother. Rep. 1970 54:225-35)

$$BSA (m^2) = 0,0235 \times \text{altura (cm)}^{0,42246} \times \text{peso (kg)}^{0,51456}$$

5 (5) la fórmula de Boyd (ver Minneapolis: University of Minnesota Press, 1935)

$$BSA (m^2) = 0,0003207 \times \text{altura (cm)}^{0,3} \times \text{peso (gr)}^{0,7285 - (0,0188 \times \text{LOG (gr)})}$$

(6) la fórmula de Fujinomoto (ver Nippon Eiseigaku Zasshi 1968;5:443-50)

$$BSA (cm^2) = 88,83 \times \text{altura (cm)}^{0,663} \times \text{peso (kg)}^{0,444}$$

10 Por ejemplo, cuando la superficie corporal de un paciente con cáncer de 175 cm de altura y 70 kg de peso se calcula por la fórmula anterior del apartado (2) (b), se determina que el área es  $[0,007184 \times 175 (cm)^{0,725} \times 70 (kg)^{0,425} = 1,85 (m^2)$ .

15 En el caso de la administración oral de S-1, la dosificación estándar para un adulto humano es normalmente de aproximadamente 40 a aproximadamente 300 mg/día, preferentemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg/día, para tegafur, de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 mg/día, preferentemente de aproximadamente 14 a aproximadamente 60 mg/día, para CDHP y de aproximadamente 38 a aproximadamente 293 mg/día, preferentemente alrededor de 48 a aproximadamente 195 mg/día, para Oxo.

20 La vía de administración de la composición antitumoral de la presente invención no está específicamente limitada siempre que sea por vía no inyectable y puede ser, por ejemplo, por vía intestinal, oral, rectal, estomacal, percutánea o similares y puede seleccionarse según la forma de dosificación, la edad, el sexo y otros factores del paciente, la gravedad de los síntomas del paciente y así sucesivamente. Sin embargo, resulta preferida la administración oral.

25 El tegafur, inhibidor de la DPD y el ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede suministrarse en forma de kit. Los componentes pueden encontrarse en recipientes separados o algunos o todos los componentes pueden combinarse en una formulación adecuada. Si se suministra en componentes separados o en una formulación, los componentes están en unidades de dosificación adecuadas para administración normalmente dos veces al día. El kit puede comprender además un indicador en forma tal como una imagen impresa en el mismo.

30 Una etiqueta fijada al mismo, un prospecto incluido en él o similares que muestra el programa de administración (es decir, la composición farmacéutica debería administrarse en ayunas) y, opcionalmente, otra información en relación con el régimen descrito anteriormente.

35 También pueden incluirse en el kit agentes antitumorales adicionales descritos anteriormente. Aunque dichos agentes antitumorales se administrarían al paciente que recibe tegafur, un inhibidor de la DPD y ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estos agentes se administrarían probablemente en diferentes momentos que el tegafur (es decir, no siempre simultáneamente).

40 En los estudios preclínicos, el S-1 mostró una acción inhibitoria de la proliferación del tumor a dosis más bajas que otros agentes anticancerígenos convencionales derivados de fluoruro de pirimidina, tales como 5-FU. En el modelo de diarrea provocada por 5-FU en macacos cangrejeros y perros sabuesos, el S-1 mostró una acción inhibitoria marcada sobre el desarrollo de diarrea cuando se administra en momentos específicos. Basándose en los resultados de los estudios preclínicos, es de esperar que el S-1 sea útil en el tratamiento de varios tipos de tumores sólidos malignos. Actualmente se está probando el S-1 para el tratamiento del cáncer gástrico, de esófago, colorrectal, de mama, NSCLC, de cabeza y cuello, de páncreas, de vías biliares, de células renales y de próstata en

45  
50 En enero de 1999 se aprobó el S-1 para su uso en Japón en el tratamiento de cáncer gástrico, en abril de 2001 para el cáncer de cabeza y cuello, en diciembre de 2003 para el cáncer colorrectal y en diciembre de 2004 para NSCLC. En julio de 2003 se aprobó el S-1 en Corea del Sur para el tratamiento de cáncer gástrico y del cáncer de cabeza y cuello y en septiembre de 2004 para el cáncer colorrectal basándose en datos japoneses.

La presente invención se describe con mayor detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos.

## Ejemplos

### (1) S-1 administrado por vía oral, dos veces al día, después de las comidas (ejemplo comparativo)

5 Se ha realizado la fase I del estudio en los EE. UU. bajo IND nº 53.765. Se trata de un estudio de 35 días (período de tratamiento de 28 días, periodo de reposo de 7 días). Se administró S-1 por vía oral, dos veces al día, después de las comidas, durante 28 días consecutivos a un total de 16 pacientes. Los niveles de dosis fueron 30 mg/m<sup>2</sup>, 35 mg/m<sup>2</sup> y 40 mg/m<sup>2</sup>. Se estudiaron tres pacientes a cada nivel de dosis antes del escalonamiento de las dosis, y 10

10 El efecto antitumoral de S-1 se determinó midiendo la reducción de tamaño del tumor. Se documentó una respuesta parcial en un paciente con cáncer colorrectal. Catorce pacientes (87,5%) interrumpieron el estudio, la mayoría (11; 68,8%) a partir de la evolución de la enfermedad. Un paciente (6,3%) lo interrumpió debido a un episodio adverso (AE) y 2 pacientes (12,5%) lo interrumpieron debido a una toxicidad inaceptable. Dos pacientes (12,5%) murieron en los 30 días de la última dosis de S-1 y se consideró improbable que estuvieran relacionados con la terapia de S-1. Durante el estudio, 8 pacientes (50,0%) experimentaron graves episodios adversos (SAE). Los graves episodios adversos se consideraron relacionados con S-1 incluidos diarrea, deshidratación y vómitos. La DMT de S-1 se determinó que era 30 mg/m<sup>2</sup>. Las toxicidades limitativas de la dosis (TLD) durante la serie 1 incluían las siguientes: diarrea, deshidratación, dolor abdominal, bilirrubinemia y la incapacidad del paciente para tomar = 75% de la quimioterapia planificada. La toxicidad era reversible en casi todos los casos al interrumpir o suspender la terapia de S-1. A la DMT, la mayoría (7/9; 77,8%) de los pacientes experimentaron AE de toxicidad máxima de grado 2 o inferior durante la serie 1, demostrando que S-1 era bien tolerado a la DMT de 30 mg/m<sup>2</sup>.

### (2) Determinación de la toxicidad limitativa de la dosis

25 Basándose en los resultados de estudios japoneses con S-1, la primera dosis estudiada fue de 25 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, después de las comidas en un estudio en fase I en Europa. Se produjo una toxicidad no limitada por la dosis en seis pacientes que fueron tratados con esta dosis. Luego, cinco pacientes fueron tratados con 45 mg/m<sup>2</sup>. Esta dosis se determinó que era la DMT, con diarrea grave como la toxicidad principal limitativa de la dosis. Otros seis pacientes fueron tratados con una dosis de 35 mg/m<sup>2</sup>; no se observó ninguna toxicidad grave. En seis pacientes en 40 mg/m<sup>2</sup>, último nivel de dosis estudiado, se observó nuevamente diarrea grave (principalmente en pacientes que habían recibido quimioterapia extensa previa). Para evaluar la seguridad de este nivel de dosis en pacientes que no habían recibido quimioterapia extensa previa, se incluyeron otros cinco pacientes que no habían sido extensamente pretratados.

35 <Resultados>

El tratamiento con 25 mg/m<sup>2</sup> de S-1 dos veces al día presentó una toxicidad leve. A 45 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, diarrea (grado 3 en 1 paciente, grado 4 en 2 pacientes) era la TLD. Otras toxicidades graves fueron vómitos de grado 4 (1 paciente), anorexia de grado 3 (2 pacientes), fatiga y malestar de grado 3 (2 pacientes) y leucopenia y neutropenia de grado 3 (1 paciente). No se observó toxicidad grave a 35 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. A 40 mg/m<sup>2</sup>, la diarrea fue la TLD para los pacientes que habían recibido quimioterapia previa extensa: de 3 pacientes que habían sido muy pretratados con quimioterapia, 1 paciente tenía diarrea de grado 3 y 1 paciente la tenía de grado 4. En ocho pacientes que no habían recibido quimioterapia previa extensa, se dio cuenta de un caso de diarrea de grado 4 y un caso de malestar de grado 3. Por lo tanto, 45 mg/m<sup>2</sup> dos veces cada día es la DMT para pacientes sin tratamiento de quimioterapia previa extensa, con diarrea como la TLD. La dosis recomendada para futuros estudios ECSG/NDDO en fase II en pacientes con cáncer de colorrectal y gástrico que no hayan recibido ninguna quimioterapia previa, o sólo con adyuvante 5-FU, es 40 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día de S-1. Para los pacientes que han sido mucho más pretratados con quimioterapia el DMT es 40 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día (diarrea como la TLD), con una dosis recomendada de 35 mg/m<sup>2</sup> S-1 dos veces al día para el tratamiento de los pacientes de esta categoría.

### (3) Estudio de efecto PK en alimentos

55 Se analizaron los efectos de los alimentos sobre los parámetros PK a una dosis de 35 mg/m<sup>2</sup> de S-1. Se inscribieron 17 pacientes y se les administró S-1 tanto después del desayuno como antes del desayuno de forma cruzada. Los diagnósticos de los pacientes eran CRC (7), mama (3), estómago (3) y otros (4). Los resultados sugieren que Oxo es más estable en ayunas (CA, es decir, ácido cianúrico, es un metabolito inactivo de Oxo). Basándose en estos datos, S-1 se administra por lo menos 1 hora antes de las comidas en los estudios en curso en EE.UU.

60 < Pacientes y procedimientos >

Se presentaron un total de 17 pacientes en este estudio farmacocinético tras consentimiento informado. Todos los pacientes se asignaron al azar para las dos ramas del estudio y recibieron S-1 a 35 mg/m<sup>2</sup>.

65 En la secuencia A, los pacientes recibieron S-1, el día 7 sin desayuno y día 0 después del desayuno. En la secuencia B, los pacientes recibieron S-1 después del desayuno en el día 7 y el día 0 sin desayuno.

Se toman muestras de sangre durante 24 horas. Las muestras se tomaron antes y a los 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 10 h y 24 h después de la toma de S-1. Se tomaron muestras de sangre por punción venosa en tubos de 19 ml heparinizados y se transportaron en hielo para su tratamiento inmediato.

5 Se centrifugaron las muestras de sangre durante 5 min a 4000 rpm y 4°C. El plasma se transfirió a 2 viales eppendorf de 2 ml y se almacenó a -20°C.

10 El análisis de tegafur y ácido cianúrico se realizó por ensayos validados de HPLC, mientras que el análisis de los demás compuestos se realizó después de la modificación por métodos validados de cromatografía de gases-espectrometría de masas como se describió anteriormente [Peters G. J., Noordhuis P., Van Kuilenburg A. B. P., Schornagel J. H., Gall H., Turner S. I., Swart M. S., Voorn D., Van Gennip A. H., Wanders, Holwerda U. Smid K., Giaccone G., Fumoleau P. y Van Groeningen C.J. Pharmacokinetics de S-1, una formulación oral de tegafur, ácido oxónico y 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina (proporción molar 1:0,4:1) en pacientes con tumores sólidos. Cancer Chemother. Pharmacol., 38:1-12, 2003.].

< Evaluación farmacocinética >

20 Los parámetros farmacocinéticos de tegafur, 5FU, ácido oxónico, ácido cianúrico y CDHP se calcularon con el programa informático WinNonLin (versión 1.5). Se analizaron los datos utilizando un modelado no compartimental. Los parámetros que podrían establecerse fueron: punto temporal de máxima concentración observada en el plasma (T<sub>máx</sub>), concentración en el plasma correspondiente a T<sub>máx</sub> (C<sub>máx</sub>), vida media terminal (t<sub>1/2</sub>), área bajo la curva (AUC<sub>call</sub>) de concentración en el plasma frente al tiempo (C-t).

#### 25 (4) RESULTADOS

< Farmacocinética de tegafur >

30 El principal compuesto, tegafur, alcanzó su T<sub>máx</sub> antes sin desayuno (Tabla 1). La C<sub>máx</sub> fue mayor en el grupo de ayuno que el grupo de alimentación. No existió ninguna diferencia significativa para el t<sub>1/2</sub> y AUC<sub>call</sub> en cada grupo.

< Farmacocinética de 5-FU >

35 La T<sub>máx</sub> de 5-FU se alcanzó antes sin desayuno. No existió ninguna diferencia significativa para el t<sub>1/2</sub>, C<sub>máx</sub> y AUC<sub>call</sub> en ambos grupos.

< Farmacocinética de CDHP >

40 La T<sub>máx</sub> de CDHP se alcanzó antes sin desayuno. No existió ninguna diferencia significativa para el t<sub>1/2</sub>, C<sub>máx</sub> y AUC<sub>call</sub> en ambos grupos.

< Farmacocinética del ácido oxónico (Oxo) >

45 La T<sub>máx</sub> del ácido oxónico se alcanzó significativamente más rápido sin desayuno. La C<sub>máx</sub> correspondiente fue significativamente mayor sin desayuno. El t<sub>1/2</sub> no fue significativamente diferente en ambos grupo. AUC<sub>call</sub> de Oxo fue mayor en el grupo en ayunas que el grupo de alimentación.

< Farmacocinética de ácido cianúrico (CA) >

50 Ácido cianúrico mostró una T<sub>máx</sub> más rápida sin desayuno. La C<sub>máx</sub> correspondiente no fue significativamente diferente en cada grupo. También el t<sub>1/2</sub> no fue significativamente diferente en ambos grupos. AUC<sub>call</sub> de ácido cianúrico mostró los valores mayores en el grupo de alimentación, en comparación con el grupo de ayuno.

TABLA 1: Parámetros farmacocinéticos de cada analito tras la administración oral de S-1 a pacientes en ayuno o alimentados

		AUC <sub>0-t</sub> (hr·ng/mL)		C <sub>máx</sub> (ng/mL)		T <sub>máx</sub> (hr)		t. (hr)	
		en ayunas	alimentado	en ayunas	alimentado	en ayunas	alimentado	en ayunas	alimentado
FT	Media aritmética	15737,8	14817,7	2374,1	1457,2	0,6	2,1	8,6	8,6
	DS	3696,6	3092,1	628,6	288,1	0,2	0,8	1,7	3,2
	Conteo	17	17	17	17	17	17	17	17
5-FU	Media aritmética	1099,7	1374,6	210,2	315,2	1,8	2,7	2,2	2,6
	DS	268,2	1623,0	53,0	525,4	0,5	1,1	1,7	1,9
	Conteo	17	17	17	17	17	17	17	16
CDHP	Media aritmética	1919,4	1685,4	464,0	328,1	1,1	2,2	4,5	5,2
	DS	380,8	828,3	121,4	260,9	0,4	0,9	2,2	3,3
	Conteo	17	17	17	17	17	17	17	17
Oxo	Media aritmética	808,7	349,9	158,1	62,3	1,6	2,4	3,9	4,2
	DS	341,9	165,5	73,2	36,2	0,5	0,9	2,0'	4,7
	Conteo	17	17	17	17	17	17	17	17
AC	Media aritmética	517,3	1220,9	117,8	160,2	1,3	3,5	5,3	6,7
	DS	571,6	818,4	129,2	119,6	1,0	1,0	6,3	7,2
	Conteo	17	17	17	17	14	15	12	14

AC: ácido cianúrico

5 Los pacientes se trataron con 35 mg/m<sup>2</sup> en ayunas o alimentados. Los resultados resumidos en la Tabla 1 muestran una mejor absorción de cada componente S-1 y aumentaron las concentraciones de 5-FU debido a la mayor absorción de CDHP (inhibidor de DPD) cuando se administran antes de las comidas.

10 Los resultados sugieren además que Oxo es más estable en ayunas (AC es un metabolito inactivo de Oxo). Por lo tanto, en ayunas, es de esperar que Oxo presente una acción reductora de la toxicidad en los trastornos gastrointestinales provocados por 5-FU satisfactoriamente.

Basándose en estos datos, S-1, cuando se administra en ayunas, consigue unas excelentes ventajas.

### 15 Aplicabilidad industrial

20 Según la invención, excelentes ventajas, tales como la disminución de la toxicidad gastrointestinal y de la diarrea, en comparación con el programa de tratamiento tras la administración de comida, el tratamiento de mayor duración debido a la menor frecuencia de la diarrea, se consiguen administrando a un paciente (A) una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur, (B) un inhibidor de dihidropirimidina deshidrogenasa en una cantidad eficaz para potenciar el efecto antitumoral y (C) ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para suprimir la toxicidad gastrointestinal, en ayunas.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende (A) una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur, (B) un inhibidor de dihidropirimidina deshidrogenasa en una cantidad eficaz para potenciar el efecto antitumoral y (C) ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para suprimir la toxicidad gastrointestinal para su utilización en el tratamiento de un paciente que padece cáncer susceptible de ser tratado con 5-FU, en el que el tratamiento se lleva a cabo en ayunas que tiene lugar por lo menos una hora antes de la comida, en el que los componentes anteriores se administran simultáneamente, en el que 0,1 a 5 moles de inhibidor de dihidropirimidina deshidrogenasa y 0,1 a 5 moles de ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por 1 mol de tegafur se administran y en el que el efecto antitumoral de tegafur se potencia aunque reduciendo la toxicidad gastrointestinal en el paciente que necesita dicho tratamiento.
- 10 2. Composición para su utilización según la reivindicación 1, en la que las administraciones de la composición son dos veces al día, en ayunas.
- 15 3. Composición para su utilización según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la dihidropirimidina deshidrogenasa es la 2, 4-dihidroxi-5-cloropiridina.
- 20 4. Composición para su utilización según la reivindicación 1, en la que las dos administraciones de la composición se separan por 6 a 12 horas.
- 25 5. Composición para su utilización según la reivindicación 3, en la que la 2, 4-dihidroxi-5-cloropiridina (B) y el ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (C) se utilizan en una proporción molar de (B) : (C) = 0,4 : 1.
- 30 6. Composición para su utilización según la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es el oxonato de potasio.
- 35 7. Composición para su utilización según la reivindicación 3, en la que el tegafur, la 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y el ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se utilizan en una proporción molar de (tegafur): (2, 4-dihidroxi-5-cloropiridina): (ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) = 1 : 0,4 : 1.
- 40 8. Composición para su utilización según la reivindicación 1, en la que el tegafur se administra a una dosis de entre 20 mg/m<sup>2</sup> a 45 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.
- 45 9. Composición para su utilización según la reivindicación 1, en la que se administra además un agente quimioterapéutico seleccionado de entre el grupo constituido por cisplatino, 1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, docetaxel, doxorubicina, epirrubicina, etopósido, metotrexato, mitomicina, gemcitabina, carboplatino, gefitinib, pemetrexed, Avastin, Cetuximab y paclitaxel.
- 50 10. Composición para su utilización según la reivindicación 9, en la que el agente quimioterapéutico es el cisplatino administrado por vía intravenosa.
- 55 11. Composición para su utilización según la reivindicación 10, en la que el cisplatino se administra a una dosis entre 50 y 80 mg/m<sup>2</sup> al día.
- 60 12. Composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur, 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina, en una cantidad eficaz para potenciar el efecto antitumoral del tegafur y ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para suprimir la toxicidad gastrointestinal para su utilización en el tratamiento de un mamífero que padece cáncer susceptible de ser tratado con 5-FU, en la que el tratamiento se lleva a cabo en ayunas que tienen lugar por lo menos una hora antes de una comida, en la que los componentes anteriores se administran simultáneamente y en la que son administrados 0,1 a 5 moles de 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina y 0,1 a 5 moles de ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por 1 mol de tegafur.
- 65 13. Composición para su utilización según la reivindicación 12, en la que las administraciones son dos veces al día, en ayunas.
14. Composición para su utilización según la reivindicación 12, en la que las dos administraciones están separadas por 6 a 12 horas.
15. Composición para su utilización según la reivindicación 12, en la que la proporción molar de (tegafur): (2,4-dihidroxi-5-cloropiridina):(ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) es 1 : 0,4 : 1.
16. Composición para su utilización según la reivindicación 12, en la que el tegafur se administra a una dosis de entre 20 mg/m<sup>2</sup> y 45 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.

- 5 17. Composición que comprende ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para suprimir la toxicidad gastrointestinal y tegafur para su utilización en el tratamiento de un paciente que padece cáncer susceptible de ser tratado con 5-FU, en la que el tratamiento se lleva a cabo en ayunas que tienen lugar por lo menos una hora antes de una comida, en la que los componentes anteriores se administran simultáneamente, en la que se administran 0,1 a 5 moles de ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por 1 mol de tegafur y en la que se inhiben la inflamación y la toxicidad gastrointestinal producidas por la administración de tegafur.
- 10 18. Composición que comprende ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para suprimir la toxicidad gastrointestinal y tegafur para su utilización en la inhibición de la inflamación y la toxicidad gastrointestinal producidas por la administración de tegafur, en la que el ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el tegafur se administran simultáneamente a un paciente que padece
- 15 19. Composición para su utilización según la reivindicación 17 ó 18, en la que las administraciones de la composición son dos veces al día en ayunas.
- 20 20. Composición para su utilización según la reivindicación 17 ó 18, en la que un inhibidor de la dihidropirimidina deshidrogenasa en una cantidad eficaz para potenciar el efecto antitumoral de tegafur se administra además simultáneamente.
- 25 21. Composición que comprende ácido oxónico y tegafur para su utilización en el tratamiento de un paciente que padece cáncer susceptible de ser tratado con 5-FU y que está sometido a un tratamiento con tegafur, en la que el tratamiento se lleva a cabo en ayunas que tienen lugar por lo menos una hora antes de una comida, en la que los componentes anteriores se administran simultáneamente, en la que se administran 0,1 a 5 moles de ácido oxónico por 1 mol de tegafur y en la que es reducida la descomposición del ácido oxónico en el aparato digestivo del
- 30 22. Composición que comprende ácido oxónico y tegafur para su utilización en la disminución de la descomposición del ácido oxónico en el aparato digestivo de un paciente que padece cáncer susceptible de ser tratado con 5-FU y que está sometido a un tratamiento con tegafur, en la que el ácido oxónico se administra simultáneamente al paciente con dicho tegafur, en la que la administración se lleva a cabo en ayunas que tienen lugar por lo menos una hora antes de una comida y en la que se administran 0,1 a 5 moles de ácido oxónico por 1 mol de tegafur.
- 35 23. Composición para su utilización según la reivindicación 21 ó 22, en la que las administraciones de tegafur simultáneamente con ácido oxónico son dos veces al día en ayunas.
- 40 24. Composición para su utilización según la reivindicación 21 ó 22, en la que un inhibidor de la dihidropirimidina deshidrogenasa en una cantidad eficaz para potenciar el efecto antitumoral del tegafur se administra además simultáneamente.
- 45 25. Composición para su utilización según la reivindicación 24, en la que el inhibidor de la dihidropirimidina deshidrogenasa es la 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina.
- 50 26. Kit que comprende tegafur, 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina, ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dosificaciones adecuadas para la administración dos veces al día para su utilización en el tratamiento del cáncer en un mamífero que padece cáncer susceptible de ser tratado con 5-FU, comprendiendo el kit opcionalmente un agente antitumoral seleccionado de entre el grupo constituido por cisplatino, 1,3-bis-(2-cloroetil)-1-nitrosourea, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, etopósido, metotrexato, mitomicina, gemcitabina, carboplatino, gefitinib, pemetrexed, Avastin, Cetuximab y paclitaxel, y comprendiendo además el kit un indicador que recuerda al
- 55 27. Composición farmacéutica que comprende (A) una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur, (B) un inhibidor de la dihidropirimidina deshidrogenasa en una cantidad eficaz para potenciar el efecto antitumoral y (C) ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para suprimir la toxicidad gastrointestinal para su utilización en la potenciación del efecto antitumoral del tegafur mientras que reduce la toxicidad gastrointestinal en un paciente que padece cáncer susceptible de ser tratado con 5-FU necesitado de dicho tratamiento, en la que se administran 0,1 a 5 moles de un inhibidor de la dihidropirimidina deshidrogenasa y 0,1 a 5 moles de ácido oxónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por 1 mol de tegafur, en la que la
- 60 65

- 5 composición farmacéutica comprende opcionalmente un agente antitumoral adicional seleccionado de entre el grupo constituido por cisplatino, 1,3-bis-(2-cloroetil)-1-nitrosourea, docetaxel, doxorubicina, epirrubicina, etopósido, metotrexato, mitomicina, gemcitabina, carboplatino, gefitinib, pemetrexed, Avastin, Cetuximab y paclitaxel, y en la que la composición farmacéutica está contenida en un envase que comprende un indicador que recuerda al paciente que la composición farmacéutica debe administrarse en ayunas que tienen lugar por lo menos una hora antes de una comida.