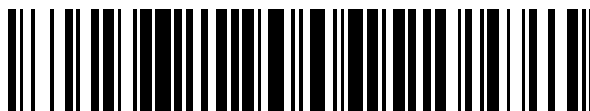


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 850**

51 Int. Cl.:
C07D 403/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07790232 .8**
96 Fecha de presentación: **28.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2036903**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2009**

54 Título: **Potenciador de radioterapia**

30 Prioridad:
30.06.2006 JP 2006181945

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2012

73 Titular/es:
Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.
1-27 Kandanishiki-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, JP

72 Inventor/es:
FUKUSHIMA, Masakazu

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

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).

ES 2 385 850 T3

DESCRIPCIÓN

Potenciador de radioterapia

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un potenciador para la radioterapia (en lo sucesivo, denominado potenciador de radioterapia) que, cuando se emplea en combinación con la radioterapia contra el cáncer, puede reducir la dosis de la radiación (en lo sucesivo, denominada dosis de radiación) y puede mitigar los efectos adversos.

10 Antecedentes de la invención

Tradicionalmente, el cáncer (tumores malignos) se ha tratado con terapia quirúrgica, quimioterapia, inmunoterapia, terapia térmica y la radioterapia. Generalmente, en los estadios progresivos III y IV, los cánceres tales como el cáncer de estómago, cáncer rectal, cáncer de páncreas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de pulmón y cáncer de mama, se tratan con radioterapia. La radioterapia (en la que, actualmente, la dosis de radiación clínica total es de 40 a 60 Gy) es difícil de emplear individualmente durante un período prolongado de tiempo debido a la toxicidad de la sangre y los efectos adversos en el sistema digestivo (p.ej., sed). Por lo tanto, la radioterapia proporciona un efecto clínico insuficiente (efecto anti-tumoral). En los últimos años, con el fin de alcanzar potentes efectos antitumorales, la combinación de un agente quimioterapéutico y la radiación (es decir, quimiorradioterapia) se ha convertido en un tratamiento estándar, y se cree que el tratamiento combinado sirve para tratar el cáncer frente al uso exclusivo de la radioterapia o de la quimioterapia (Documento no de patente 1). Por ejemplo, se revelan los siguientes casos: una combinación de carboplatino/fluorouracilo y radiación (Documento no de patente 2) y una combinación de cisplatino y radiación en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello (Documento no de patente 3); una combinación de fluorouracilo/cisplatino y radiación en el tratamiento del cáncer de esófago (Documento no de patente 4); una combinación de fluorouracilo y radiación en el tratamiento del cáncer de páncreas (Documento no de patente 5); y una combinación de cisplatino/vinblastina y radiación en el tratamiento del cáncer de pulmón no de células pequeñas (Documento no de patente 6). En esos casos, se prolonga significativamente el tiempo de supervivencia en comparación con el uso exclusivo de la radioterapia. En el tratamiento del cáncer de recto, los pacientes que han recibido quimiorradioterapia tras una cirugía presentan un porcentaje de recurrencia inferior y tienen mayor tiempo de supervivencia en comparación con pacientes similares que no han recibido quimiorradioterapia (Documento no de patente 7). Sin embargo, actualmente, la terapia combinada de un agente quimioterapéutico y radioterapia puede provocar efectos adversos atribuidos al propio agente quimioterapéutico, y en algunos casos, se debe interrumpir el tratamiento médico. Además, no se han conseguido mitigar totalmente dichos efectos adversos.

Se ha intentado de diversos modos proporcionar sensibilizadores de la radiación que reduzcan la dosis de radiación, mitigando así los efectos adversos sin reducir el efecto terapéutico de la radiación. Por ejemplo, se sabe que ciertos derivados de nitroimidazol sirven como sensibilizadores de la radiación, y se han proporcionado compuestos tales como misonidazol y etanidazol. Sin embargo, dichos compuestos tienen inconvenientes, por ejemplo, una neurotoxicidad excesivamente fuerte cuando se emplean a la dosis necesaria para alcanzar la actividad de sensibilización y, por lo tanto, no se pueden usar en la práctica. Entretanto, en el tratamiento de un tumor resistente a la radiación, es preferible el uso combinado de un fármaco que potencie la sensibilidad a la radiación. Sin embargo, la mayoría de los potenciadores de la radioterapia publicados (sensibilizadores de la radiación y agentes similares) tienen neurotoxicidad, lo que impide el desarrollo de sensibilizadores de la radiación.

[Documento no de patente 1]

"International Journal of Clinical Oncology", Vol. 9, n.º 6 (2004): 414-490

[Documento no de patente 2]

Calais *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.* 91 (1999): 2081-2086

[Documento no de patente 3]

Jeremic B. *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 18 (2000): 1458-1464

[Documento no de patente 4]

Al-Sarraf M. *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 15 (1997): 277-284

[Documento no de patente 5]

Moertel C. G. *et al.*, *Cancer* 48 (1981): 1705-1710

[Documento no de patente 6]

Sause W. *et al.*, *Chest* 117 (2000): 358-364

[Documento no de patente 7]

Tveit K. M. *et al.*, *Br. J. Cancer* 84 (1997): 1130-1135

El documento *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1978, vol 4, páginas 25-35 revela compuestos para su uso como potenciadores de la radiación.

Revelación de la invención**Problemas por resolver mediante la invención**

- 5 Así pues, un objeto de la presente invención es proporcionar un potenciador de la radioterapia que, cuando se emplee en combinación con la radioterapia contra el cáncer, pueda reducir la dosis de la radiación y pueda mitigar los efectos adversos.

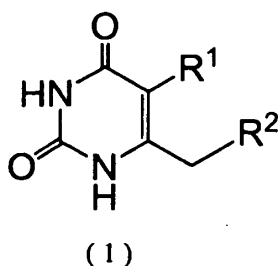
Procedimientos para resolver los problemas

- 10 En vista de lo anteriormente expuesto, el presente inventor ha llevado a cabo amplios estudios sobre los derivados de uracilo representados por la fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables en diversos aspectos, y ha descubierto que el uso combinado de dicho compuesto y una baja dosis de radiación potencia el efecto antitumoral atribuido a la radiación y produce un efecto terapéutico que es equivalente o superior al obtenido mediante una terapia
- 15 que emplea únicamente una alta dosis de radiación.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un derivado de uracilo para potenciar el efecto terapéutico de la radiación en la radioterapia contra el cáncer.

- 20 También se describe representado por la fórmula (1):

[F1]



- 25 (en la que R¹ representa un átomo de halógeno o un grupo ciano; y R² representa un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno y que tiene, opcionalmente, como sustituyente un grupo alquilo inferior, un grupo imino, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo, un grupo metanosulfoniloxilo o un grupo amino; un grupo amidinotio, en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior; un grupo guanidino, en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior o un grupo ciano; un grupo alquilamidino inferior; o un grupo 1-pirrolidinilmetilo) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 También se describe un derivado de uracilo representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para producir un potenciador de la radioterapia.

También se describe un procedimiento para potenciar la radioterapia que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un derivado de uracilo representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 35 También se describe un procedimiento para el tratamiento del cáncer que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un derivado de uracilo representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y efectuar la radioterapia contra el cáncer de forma combinada.

Efectos de la invención

- 40 Con el empleo del potenciador de la radioterapia de la presente invención y la radioterapia de forma combinada se puede obtener un excelente efecto de tratamiento del cáncer a una dosis de radiación inferior, pudiéndose mitigar los efectos adversos. Por lo tanto, se realiza un tratamiento eficaz contra el cáncer a largo plazo.

Breve descripción de las figuras

[Fig. 1]

Fotografías que muestran afecciones cutáneas de una región femoral de un ratón que pertenece a un grupo de sólo radiación del Ejemplo de prueba 3 (días 11 y 13).

50 [Fig. 2]

Fotografías que muestran afecciones cutáneas de una región femoral de un ratón perteneciente a un grupo de combinación (radiación y administración de clorhidrato 5-cloro-6-[1-(2-iminopirrolidinil)metil]uracilo) del Ejemplo de prueba 3 (días 11 y 13).

Mejores modos de llevar a cabo la invención

Los ejemplos del átomo de halógeno (R^1) de la fórmula (1) incluyen flúor, cloro, bromo y yodo, prefiriéndose el cloro y el bromo.

Los grupos alquilo inferior que pueden servir como sustituyente en el grupo heterocíclico, grupo amidinotio, grupo guanidino o grupo amidino, representados por R^2 , son grupos alquilo de C1 a C4 de cadena lineal o de cadena ramificada. Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo, prefiriéndose particularmente metilo.

Los ejemplos del grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros (R^2) que tienen de 1 a 3 átomos de nitrógeno incluyen 1-azetidino, 1-pirrolidino, 2-pirrolino-1-ilo, 3-pirrolino-1-ilo, 1-pirrolilo, 1-pirazolidino, 2-pirazolino-1-ilo, 3-pirazolino-1-ilo, 4-pirazolino-1-ilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolidino, 2-imidazolino-1-ilo, 3-imidazolino-1-ilo, 4-imidazolino-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, piperidino, 1-piperazilo, morfolino, 1-perhidroazepino y 1-perhidroazocino. Entre ellos, se prefieren 1-azetidino, 1-pirrolidino, 1-imidazolidino y 1-imidazolilo, siendo particularmente preferido el 1-pirrolidino.

El anillo heterocíclico puede tener, en su anillo, uno o dos sustituyentes. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen un alquilo inferior, imino, hidroxilo, hidroximetilo, metanosulfoniloxilo y amino. Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico que tiene un sustituyente opcional incluyen 1-azetidino, 1-pirrolidino, 2,5-dimetilpirrolidino-1-ilo, 2-iminopirrolidino-1-ilo, 3-hidroxipirrolidino-1-ilo, 2-hidroximetilpirrolidino-1-ilo, 3-metanosulfoniloxipirrolidino-1-ilo, 3-aminopirrolidino-1-ilo, 2-pirrolino-1-ilo, 3-pirrolino-1-ilo, 2-imino-3-pirrolino-1-ilo, 1-pirrolilo, 1-pirazolidino, 2-metilpirazolidino-1-ilo, 4-iminopirazolidino-1-ilo, 2-pirazolino-1-ilo, 3-pirazolino-1-ilo, 2-metil-3-pirazolino-1-ilo, 5-imino-3-pirazolino-1-ilo, 4-pirazolino-1-ilo, 2-metil-4-pirazolino-1-ilo, 3-imino-4-pirazolino-1-ilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolidino, 3-metilimidazolidino-1-ilo, 2-iminoimidazolidino-1-ilo, 2-imino-3-metilimidazolidino-1-ilo, 2-imino-3-etilimidazolidino-1-ilo, 2-imino-3-isopropilimidazolidino-1-ilo, 2-imidazolino-1-ilo, 3-imidazolino-1-ilo, 4-imidazolino-1-ilo, 3-metil-4-imidazolino-1-ilo, 2-imino-4-imidazolino-1-ilo, 2-imino-3-metil-4-imidazolino-1-ilo, 2-imino-3-etil-4-imidazolino-1-ilo, 2-imino-3-isopropil-4-imidazolino-1-ilo, 1-imidazolilo, 2-metilimidazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, piperidino, 1-piperazilo, 4-metilpiperazino-1-ilo, morfolino, 1-perhidroazepino y 1-perhidroazocino. Los ejemplos de dichos grupos heterocíclicos preferidos incluyen 1-azetidino, 1-pirrolidino, 2-iminopirrolidino-1-ilo, 2-iminoimidazolidino-1-ilo, 2-imino-3-metilimidazolidino-1-ilo, 2-imino-3-etilimidazolidino-1-ilo, 2-imino-3-isopropilimidazolidino-1-ilo, 2-imidazolino-1-ilo, 2-imino-3-metil-4-imidazolino-1-ilo, 2-imino-3-etil-4-imidazolino-1-ilo y 1-imidazolilo.

Los ejemplos del grupo amidinotio (R^2) en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior incluyen un grupo amidinotio en el que de 1 a 3 átomos de hidrógeno de los tres átomos de hidrógeno unidos a los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos con el grupo alquilo inferior anteriormente citado. Entre ellos, se prefieren particularmente amidinotio, N^1 -metilamidinotio y N^1, N^2 -dimetilamidinotio.

Los ejemplos del grupo guanidino en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo inferior o un grupo ciano incluyen un grupo guanidino en el que de 1 a 4 átomos de hidrógeno de los cuatro átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con el grupo alquilo inferior o grupo ciano anteriormente citado. Entre ellos, se prefieren particularmente 1-guanidino, 1-metilguanidino, 3-metilguanidino, 2,3-dimetilguanidino y 2-ciano-3-metilguanidino.

El grupo alquilamidino inferior es un grupo amidino al que están unidos uno o dos de dichos grupos alquilo inferior. De éstos, se prefieren metilamidino, etilamidino, dimetilamidino y dietilamidino.

Los ejemplos específicos de los grupos preferidos representados por R^2 incluyen 1-azetidino, 1-pirrolidino, 2-iminopirrolidino-1-ilo, 2-iminoimidazolidino-1-ilo, 2-imino-3-metilimidazolidino-1-ilo, 2-imino-3-etilimidazolidino-1-ilo, 2-imino-3-isopropilimidazolidino-1-ilo, 2-imidazolino-1-ilo, 2-imino-3-metil-4-imidazolino-1-ilo, 2-imino-3-etil-4-imidazolino-1-ilo, 1-imidazolilo, amidinotio, N^1 -metilamidinotio, N^1, N^2 -dimetilamidinotio, 1-guanidino, 1-metilguanidino, 3-metilguanidino, 2,3-dimetilguanidino, metilamidino y 1-pirrolidinilmetilo. Los grupos más preferidos son 1-pirrolidino, 2-iminopirrolidino-1-ilo, amidinotio, 3-metilguanidino y 1-pirrolidinilmetilo, prefiriéndose particularmente 2-iminopirrolidino-1-ilo.

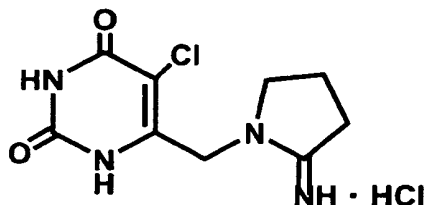
En los derivados de uracilo preferidos representados por la fórmula (1), R^1 es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo ciano; y R^2 es un grupo 1-pirrolidino, un grupo 2-iminopirrolidino-1-ilo, un grupo amidinotio, un grupo 3-metilguanidino o un grupo 1-pirrolidinilmetilo.

No se imponen limitaciones particulares en la sal del derivado de uracilo (1). Sin embargo, se prefieren las sales de adición de ácido y/o sales de adición de base que se producen por reacción con un compuesto ácido o básico farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido bromhídrico; y sales con un ácido orgánico, tal como ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, ácido *p*-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico. De éstas, se prefieren las sales de ácido clorhídrico y las sales de

ácido *p*-toluenosulfónico. Los ejemplos de sales de bases incluyen sales con un metal alcalino o un metal alcalinotérreo tal como sodio, potasio, magnesio o calcio; y sales con una amina tal como amoníaco, metilamina, dimetilamina, piperidina, ciclohexilamina o trietilamina

- 5 Los ejemplos específicos de derivados de uracilo (1) preferidos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen 5-cloro-6-(1-pirrolidinilmetil)uracilo, 5-bromo-6-(1-pirrolidinilmetil)uracilo, 5-ciano-6-(1-pirrolidinilmetil)uracilo, 5-cloro-6-(1-azetidilmetil)uracilo, clorhidrato de 5-cloro-6-[1-(2-iminopirrolidinil)metil]uracilo, clorhidrato de 5-bromo-6-[1-(2-iminopirrolidinil)metil]uracilo, 5-ciano-6-[1-(2-iminopirrolidinil)metil]uracilo, 5-cloro-6-[1-(2-iminoimidazolidinil)metil]uracilo, 5-bromo-6-[1-(2-iminoimidazolidinil)metil]uracilo, clorhidrato de 5-cloro-6-(1-imidazolilmetil)uracilo, clorhidrato de 5-cloro-6-(3-metilguanidin)metiluracilo, clorhidrato de 5-bromo-6-(3-metilguanidin)metiluracilo, clorhidrato de 5-ciano-6-(3-metilguanidin)metiluracilo, clorhidrato de 5-cloro-6-amidinotimetiluracilo, clorhidrato de 5-bromo-6-amidinotimetiluracilo, clorhidrato de 5-ciano-6-amidinotimetiluracilo, 5-cloro-6-(2-pirrolidin-1-il-etil)uracilo, 5-bromo-6-(2-pirrolidin-1-il-etil)uracilo y 5-ciano-6-(2-pirrolidin-1-il-etil)uracilo. De éstos, se prefiere particularmente clorhidrato de 15 5-cloro-6-[1-(2-iminopirrolidinil)metil]uracilo, que está representado por la siguiente fórmula.

[F2]

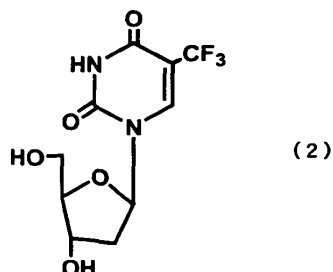


- Los compuestos representados por la fórmula (1) se pueden producir, por ejemplo, mediante un procedimiento revelado en la publicación internacional WO 96/30346 (folleto). Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (1), que sirven como un ingrediente eficaz, son compuestos conocidos, conociéndose algunas acciones farmacológicas de los mismos. En concreto, se conocen la acción inhibidora de la actividad timidina fosforilasa y la acción potenciadora del efecto antitumoral (publicación internacional WO 96/30346 (folleto)), la acción inhibidora de la metástasis del cáncer (publicación internacional WO 98/13045 (folleto)), la acción sobre la mitigación de los trastornos del tracto digestivo provocados por un agente anti-tumoral (publicación internacional WO 00/56337 (folleto)) y la acción contra el VIH (publicación internacional WO 01/34162 (folleto)). Sin embargo, nunca se ha sabido cómo funcionan los compuestos en la radioterapia.

- Con el empleo de la administración del compuesto representado por la fórmula (1) y la radioterapia de forma combinada, se puede potenciar notablemente el efecto del tratamiento del cáncer proporcionado por la radiación en comparación con el uso exclusivo de la radioterapia. Así pues, el compuesto representado por la fórmula (1) es un potenciador útil de la radioterapia. Además, puesto que se potencia el efecto de la radioterapia, se puede obtener un efecto de tratamiento del cáncer suficiente con una dosis inferior de radiación. Por lo tanto, el compuesto representado por la fórmula (1) también sirve como agente reductor de la dosis de radiación en el tratamiento del cáncer. Hasta la fecha, cuando se aplica una terapia de alta dosis de radiación de manera continua, se producen efectos adversos tales como toxicidad de la sangre, toxicidad del tracto digestivo, pérdida del apetito, cansancio y pérdida de peso corporal, lo que, en algunos casos, impide un tratamiento a largo plazo. Sin embargo, con el empleo del compuesto representado por la fórmula (1) y la radioterapia de forma combinada, es posible reducir la dosis de radiación, pudiéndose mitigar los efectos adversos. Por lo tanto, se puede aplicar la radioterapia durante un período de tiempo más largo, pudiéndose así aumentar el efecto del tratamiento del cáncer.

- Además del derivado de uracilo representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (A), el potenciador de la radioterapia de la presente invención puede contener además α,α,α -trifluorotimidina (B). La α,α,α -trifluorotimidina (que, en lo sucesivo, se puede abreviar como FTD) está representada por la fórmula (2). La FTD es un derivado de ácido nucleico en el que se ha sustituido el grupo metilo de la posición 5 de la timidina con un grupo trifluorometilo y que fue sintetizado anteriormente por Heidelberger *et al.* (*J. Am. Chem. Soc.*, 84: 3597-3598, 1962; *J. Med. Chem.*, 7: 1-5, 1964). También se conoce una composición antitumoral que contiene el compuesto representado por la fórmula (1) y α,α,α -trifluorotimidina (publicación internacional WO 96/30346, folleto). Sin embargo, nunca se ha sabido cómo funciona la composición en la radioterapia.

[F3]



No se impone ninguna limitación en concreto sobre las cantidades de los ingredientes (A) y (B) contenidos en el potenciador, y el ingrediente (A) se usa preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 moles por cada mol de ingrediente (B), más preferentemente, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 10 moles, prefiriéndose particularmente, aproximadamente 0,5 mol.

Entre los derivados de uracilo que sirven como ingrediente (A), se prefiere el 5-cloro-6-[1-(2-iminopirrolidinil)metil]uracilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Con el empleo de la composición que contiene los ingredientes (A) y (B), y la radioterapia de forma combinada, se puede potenciar notablemente el efecto del tratamiento del cáncer proporcionado por la radiación en comparación con el uso exclusivo de la radioterapia. Así pues, la composición es un potenciador de la radioterapia útil. Además, puesto que se potencia el efecto de la radioterapia, se puede obtener un efecto de tratamiento del cáncer suficiente con una dosis inferior de radiación. Por lo tanto, la composición también sirve como agente reductor de la dosis de radiación en el tratamiento del cáncer. Hasta la fecha, cuando se aplica una terapia de alta dosis de radiación de manera continua, se producen efectos adversos tales como toxicidad de la sangre, toxicidad del tracto digestivo, pérdida del apetito, cansancio y pérdida de peso corporal, lo que, en algunos casos, impide el tratamiento a largo plazo. Sin embargo, con el empleo de la composición y la radioterapia, es posible reducir la dosis de la radiación, pudiéndose mitigar los efectos adversos. Por lo tanto, la radioterapia se puede aplicar durante un período más largo de tiempo, mediante lo que es posible aumentar el efecto del tratamiento del cáncer.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "potenciador de la radioterapia" se refiere a un fármaco que potencia (aumenta) la sensibilidad a la radiación (también denominado sensibilizador de la radiación) a través de cualquier mecanismo de acción.

La radioterapia deseada en la presente invención se puede llevar a cabo mediante el protocolo que se emplea generalmente en este campo técnico y que es conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la radioterapia incluye radiación de cesio, iridio, yodo o cobalto. La radioterapia puede ser radiación sistémica (contra la leucemia aguda, linfoma maligno y un cierto tipo de cáncer sólido), pero preferentemente se dirige localmente a una o varias zonas, es decir, a zonas tumorales y tejidos de tumores sólidos (abdomen, pulmón, hígado, nódulos linfáticos, cabeza, etc.). Típicamente, la radioterapia se lleva a cabo durante 2 a 3 minutos al día y se divide entre 25 a 30 sesiones (dura aproximadamente de 5 a 6 semanas).

El potenciador de la radioterapia de la presente invención se puede emplear como un agente auxiliar con un agente principal en la radioterapia de un tumor maligno que tenga una sensibilidad a la radiación intrínsecamente baja o un tumor maligno que haya adquirido resistencia a la radiación durante la radioterapia. El potenciador de la radioterapia de la presente invención potencia la sensibilidad a la radiación de las células tumorales, mediante lo que se puede reducir las dosis de la radiación de la terapia. Por lo tanto, es posible ampliar la duración del tratamiento (tiempo de exposición) durante más tiempo del predeterminado mediante un protocolo generalmente empleado. Además, se pueden mitigar los efectos adversos (p. ej., estomatitis, mielopatía, úlcera por radiación y neumonía por radiación) atribuidos al daño provocado por la radiación que se produce inevitablemente en la radioterapia.

El potenciador de la radioterapia de la presente invención se administra de forma combinada con radioterapia, específicamente, antes o después de la radioterapia. Además, el potenciador de la radioterapia de la presente invención, que potencia el efecto de la radioterapia como se describe anteriormente, se puede emplear de forma combinada con otros agentes anti-tumorales. Los ejemplos de dichos agentes anti-tumorales incluyen fármacos que contienen platino, fármacos de taxano, fármacos del alcaloide de la vinca, inhibidores de la topoisomerasa, antimetabolitos y agentes alquilantes. Los ejemplos más específicos incluyen una o más especies de cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, clorhidrato de irinotecán, topotecán, etopósido, tenipósido, doxorubicina, fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, capecitabina, gemcitabina, citarabina, metotrexato, pemetrexed, ciclofosfamida, adriamicina y mitomicina. Cuando dichos otros agentes

antitumorales se emplean combinados, se tienen en cuenta la edad, el sexo, el grado de los síntomas y de los efectos adversos de los pacientes, las contraindicaciones tras la mezcla, etc.

El potenciador de la radioterapia de la presente invención se puede formar en productos farmacéuticos generalmente empleados con un vehículo farmacéuticamente aceptable; p. ej., una carga, un agente de carga, un aglutinante, un agente humectante, un disgregante, un tensioactivo, un lubricante o un excipiente. Cuando dicho producto farmacéutico se administra a un mamífero, incluyendo seres humanos, se pueden seleccionar diversas formas farmacéuticas de administración según el propósito de la terapia. Los ejemplos específicos incluyen comprimidos, 5 píldoras, polvos, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (líquidos, suspensiones, etc.) y pomadas. Los ejemplos de vehículos que se pueden emplear para formar los comprimidos incluyen excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, 10 celulosa cristalina, ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, glucosa líquida, almidón líquido, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona; disgregantes tales como almidón seco, alginato sódico, polvo de agar, polvo de laminaria, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, almidón y lactosa; inhibidores de la disgregación tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao y aceite hidrogenado; promotores de la absorción tales como bases de amonio cuaternario y laurilsulfato de sodio; agentes humectantes tales como glicerina y almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal; y lubricantes tales como talco purificado, sales de ácido esteárico, polvo de 20 ácido bórico y polietilenglicol. Según las necesidades, se pueden modificar los comprimidos además para formar comprimidos revestidos con una cubierta generalmente empleada; p.ej., comprimidos revestidos de azúcar, comprimidos revestidos de gelatina, comprimidos entéricos, comprimidos revestidos con una película, comprimidos de doble capa y comprimidos de múltiples capas. En la preparación de píldoras, se pueden emplear, por ejemplo, excipientes tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; 25 aglutinantes tales como polvo de goma arábiga, polvo de tragacanto, gelatina y etanol; y disgregantes tales como polvo de laminaria y agar en polvo. Las cápsulas se pueden preparar mediante un procedimiento habitual; es decir, se mezclan los ingredientes efectivos con los vehículos anteriormente mencionados y se llenan cápsulas de gelatina dura o cápsulas blandas con la mezcla. En la preparación de supositorios, se puede usar polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semi-sintetizados, etc. En la preparación de 30 productos para inyección, preferentemente, los líquidos, las emulsiones y las suspensiones, se esterilizan y son isotónicas en la sangre. Para formar los productos de inyección, se puede usar una amplia variedad de diluyentes conocidos. Los ejemplos incluyen agua, alcohol etílico, macrogol, propilenglicol, alcohol isoestearílico polietoxilado, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán. A fin de preparar una solución isotónica, se puede incorporar una cantidad suficiente de cloruro de sodio, glucosa o glicerina en dichos productos farmacéuticos. Además, en dichos 35 productos farmacéuticos, se puede incorporar un agente solubilizante, tampón, agente analgésico, etc. generalmente empleados. En la preparación de pomadas, se pueden emplear como diluyentes dicha pasta, crema y gel, vaselina blanca, parafina, glicerina, derivados de celulosa, polietilenglicol, silicona, bentonita, etc. En los productos farmacéuticos anteriormente mencionados, si es necesario, se pueden incorporar un colorante, un conservante, un perfume, un agente aromatizante, un edulcorante y otros fármacos.

No se impone ninguna limitación en particular sobre la cantidad de ingrediente eficaz (A) ni la cantidad total de ingredientes eficaces (A) y (B) incorporados en los productos farmacéuticos anteriormente mencionados, pudiéndose 40 seleccionar la/s cantidad/es adecuadamente de un amplio intervalo. En general, el contenido de ingrediente eficaz de cada producto farmacéutico es, preferentemente, del 1 al 70% en masa.

No se impone ninguna limitación en particular sobre la vía de administración de los productos farmacéuticos anteriormente mencionados, y la vía se determina adecuadamente según la forma de los productos farmacéuticos, la 45 edad, el sexo, otras condiciones del paciente, la gravedad del trastorno y similares. Los comprimidos, píldoras, polvos, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se administran por vía oral. El líquido de inyección o una mezcla del líquido de inyección y un líquido de sustitución empleado generalmente, tal como glucosa líquida o aminoácidos líquidos, se administran por vía intravenosa. El líquido de inyección se administra por separado, 50 intraarterial, intramuscular, intradérmica, subcutánea o intraperitonealmente conforme a las necesidades. El supositorio se administra por vía rectal. La pomada se aplica en la piel, mucosa oral, etc. Entre estas vías de administración, se prefiere particularmente la administración por vía oral.

La dosis de cada ingrediente eficaz del producto farmacéutico de la presente invención se puede seleccionar apropiadamente según las instrucciones de uso, la edad del paciente, el sexo, otras condiciones del paciente, la 55 gravedad del trastorno y similares. En general, la dosis del derivado de uracilo (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, preferentemente, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg/día. Cuando se incorpora α,α,α -trifluorotimidina al producto farmacéutico, la dosis de la misma es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente, 60 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg/día. Cabe señalar que el producto farmacéutico de la presente invención se puede administrar una vez al día o dividirse de 2 a 4 veces al día.

Mediante el empleo del potenciador de la radioterapia de la presente invención y la radioterapia de forma combinada, se puede proporcionar un excelente procedimiento de tratamiento del cáncer. No se impone ninguna limitación en particular sobre el tumor al que se puede aplicar el procedimiento de tratamiento. Este procedimiento es particularmente adecuado para los cánceres con una alta sensibilidad a la radiación. Sin embargo, puesto que el potenciador de la presente invención también puede aumentar la sensibilidad a la radiación de los cánceres considerados como de baja sensibilidad, cabe esperar una mejora del efecto de la radioterapia. Los ejemplos del cáncer diana incluyen cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon/recto, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar/conducto biliar, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, tumor cerebral, linfoma maligno, leucemia aguda, leucemia crónica, meduloblastoma, retinoblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, enfermedad de Hodgkins, mieloma múltiple, plasmocitoma, timoma, cáncer de células basales, cáncer de células escamosas, tumor de Ewing, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de ovario, cáncer de glándulas salivales, teratoma, melanoma maligno, glioma, cáncer de células renales y osteosarcoma. Los ejemplos de tipos de cáncer diana preferidos incluyen cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon/recto, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas y cáncer de mama. Los ejemplos de tipos de cáncer diana más preferidos incluyen el cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, etc., que son difíciles de tratar mediante resección. Entre ellos, se prefieren particularmente el cáncer de pulmón, y el cáncer de cabeza y cuello.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá más detalladamente por medio de los ejemplos de prueba, que no se deben interpretar como restrictivos de la invención.

Ejemplo de prueba 1

(a) Preparación de líquido de prueba

Se suspendió clorhidrato de 5-cloro-6-[1-(2-iminopirrolidinil)metil]uracilo (abreviado de aquí en adelante como TPI) en una solución de hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5% (p/v) (abreviada de aquí en adelante como HPMC) hasta ajustar la concentración a 2,5 ó 5,0 mg/ml, y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos con un agitador. Posteriormente, se sometió la suspensión a ultrasonidos bajo enfriamiento con hielo durante aproximadamente cinco minutos, preparándose así un líquido de fármaco de TPI con una dosis de 25 mg/kg/día o 50 mg/kg/día.

(b) Procedimiento de radiación (rayos X)

Con un aparato de radiación (modelo: MBR-1505R2, producto de Hitachi Medical Corp.), se aplicaron rayos X a los ratones en condiciones de radiación tales que se ajustó la dosis unitaria por ratón hasta 2 Gy o 5 Gy mediante el control de la distancia desde la fuente de radiación hasta el ratón. Específicamente, la radiación se aplicó localmente en la región femoral derecha de cada ratón, en la que se habían transplantado células de una cepa de tumor humano. Para evitar la radiación sistémica, se colocó el ratón en una caja de plomo de modo que sólo quedaba expuesta a la radiación la pata derecha.

(c) Procedimiento de prueba

Se retiró la cepa de cáncer de pulmón humano (LC-11) trasplantada subcutáneamente en la parte posterior de un ratón BALB/cA-nu y desarrollada previamente, se cortó en trozos pequeños (de aproximadamente de $2 \times 2 \text{ mm}^2$) con tijeras en solución salina fisiológica y se transplantaron subcutáneamente en la región femoral derecha de ratones de 5 a 6 semanas de vida de la misma cepa con una aguja de transplante. Se criaron los ratones así tratados para su adaptación durante al menos 1 a 2 semanas, y se repartieron entre un grupo de control, grupos de sólo radiación, un grupo de sólo fármaco, y grupos de combinación de radiación y fármaco, consistiendo cada grupo en 6 ratones, de manera que el volumen tumoral medio y la desviación estándar (DE) se igualaron a un punto máximo entre los grupos. Entonces, se iniciaron la administración del fármaco y la radiación. Para cada uno de los ratones de los grupos sometidos a la administración del fármaco, se administró por vía oral el mencionado líquido de TPI por medio de una sonda de administración oral una vez al día a una dosis de 0,1 ml/10 g de peso corporal durante 14 días consecutivos. Los ratones de los grupos sometidos a la radiación recibieron la radiación de rayos X a una dosis de 2 Gy o 5 Gy mediante el procedimiento mencionado aproximadamente una hora después de la administración del líquido de TPI el día de la prueba 1 y el día 8. Los ratones con cáncer del grupo de control (grupo sin radiación y sin fármaco) y los de los grupos de sólo radiación únicamente recibieron HPMC líquida al 0,5% oralmente mediante el mismo procedimiento durante 14 días consecutivos.

Se determinó el volumen del tumor de cada ratón de los grupos anteriores, que se calculó mediante la ecuación 1 que figura a continuación, antes de iniciar la prueba de tratamiento, y el día 3, día 5, día 8 (1 semana después), día 11, día 15 (tras finalizar la administración, 2 semanas después), día 18, día 21 (3 semanas después), día 25 y día 29 (4 semanas después). Se obtuvo un volumen tumoral relativo (VTR) con respecto al volumen tumoral al inicio de la

prueba para cada ratón. La Tabla 1 muestra los resultados junto con el VTR medio y la desviación estándar (DE) de cada grupo. Entonces, se calculó la tasa media de inhibición del crecimiento tumoral (TI:%) de cada grupo con respecto al grupo control el día 15 y día 22 (tras finalizar el período de tratamiento) en base a la ecuación 2. Los resultados también se muestran en la Tabla 1.

(Ecuación 1)

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = (\text{diámetro mayor}) \times (\text{diámetro menor})^2 \times 1/2$$

(Ecuación 2)

$$\text{Tasa de inhibición el crecimiento tumoral (TI, \%)} = [1 - (\text{volumen tumoral medio de un grupo de tratamiento}) / (\text{volumen tumoral medio del grupo control})] \times 100$$

[Tabla 1]

Grupo	Fármaco	Dosis (mg/kg)	Rayos X (Gy)	Día 15		Día 22	
				VTR	TI (%)	VTR	TI (%)
1	-	-	-	6,5 ± 2,6	-	13,0 ± 4,6	-
2	-	-	2	3,9 ± 1,1	40,1	6,6 ± 1,9	49,1
3	-	-	5	2,8 ± 1,1	56,2	5,0 ± 1,7	61,3
4	TPI	50	-	6,6 ± 4,2	-2,9	10,8 ± 5,8	16,7
5	TPI	25	2	2,5 ± 0,6	61,3	4,1 ± 0,9	68,7
6	TPI	50	2	2,4 ± 0,6	61,6	4,7 ± 1,3	64,1

(d) resultados de las pruebas

Mediante la radiación de rayos X de 2 Gy, se obtuvo un efecto anti-tumoral en el modelo de tumor de LC-11 el día 15 (40%) y el día 22 (49%). Cuando se administró TPI a una dosis de 50 mg/kg, no se obtuvo prácticamente ningún efecto anti-tumoral. Sin embargo, cuando se administró TPI a una dosis de 25 mg/kg o 50 mg/kg y una radiación de rayos X de 2 Gy de forma combinada, el efecto anti-tumoral fue del 61,3% o del 61,6% el día 15 y del 68,7% o del 64,1% el día 22, lo que indica que el TPI mejoró de forma significativa el efecto antitumoral de la radiación de rayos X de 2 Gy. Estos valores son comparables al 56% y 61% logrados únicamente mediante la radiación de rayos X de 5 Gy. Así pues, mediante la combinación con TPI, una radiación de rayos X a una dosis baja puede lograr un efecto anti-tumoral tan alto como el alcanzado por una radiación de rayos X de una dosis alta.

Ejemplo de prueba 2

(a) Preparación del líquido de prueba (1)

Se suspendió TPI en solución de HPMC al 0,5% (p/v) hasta ajustar la concentración a 1,5 ó 5,0 mg/ml, y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos por medio de un agitador. Posteriormente, se sometió la suspensión a ultrasonidos bajo enfriamiento con hielo durante aproximadamente cinco minutos, para preparar así un fármaco de TPI líquido con una dosis de 15 mg/kg/día o 50 mg/kg/día.

(b) Preparación de líquido de prueba (2)

Se suspendió 5-cloro-6-aminouracilo (en adelante, abreviado como TUPi) en una solución de HPMC al 0,5% (w/v) para ajustar la concentración de 5,0 mg/ml, y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos con un agitador. Posteriormente, se sometió la suspensión a ultrasonidos bajo enfriamiento con hielo durante aproximadamente cinco minutos para preparar así un fármaco de TUPi líquido a una dosis de 50 mg/kg/día.

(c) Procedimiento de radiación (rayos X)

Con un aparato de radiación (modelo: MBR-1505R2, producto de Hitachi Medical Corp.), se aplicaron rayos X a los ratones en condiciones de radiación tales que se ajustó la dosis unitaria por ratón hasta 2 Gy o 5 Gy mediante el control de la distancia desde la fuente de radiación hasta el ratón. Específicamente, la radiación se aplicó localmente en la región femoral derecha de cada ratón, en la que se habían transplantado células de una cepa de tumor humano. Para evitar la radiación sistémica, se colocó el ratón en una caja de plomo de modo que sólo quedaba expuesta a la radiación la pata derecha.

(d) Procedimiento de la prueba

Se retiró la cepa de cáncer de pulmón humano (LC-11) transplantada por vía subcutánea en la parte posterior de un ratón BALB/cA-nu y desarrollada previamente, se cortó en trozos pequeños (de aproximadamente $2 \times 2 \text{ mm}^2$) con tijeras en solución salina fisiológica y se transplantaron por vía subcutánea en la región femoral derecha de ratones de 5 a 6 semanas de edad de la misma cepa con una aguja de trasplante. Se criaron los ratones así tratados para su adaptación al menos durante 1 a 2 semanas y se repartieron entre un grupo de control, grupos de sólo radiación, grupos de sólo fármaco, y grupos de combinación de radiación y fármaco, consistiendo cada grupo en 6 ratones, de tal manera que el volumen tumoral medio y la desviación estándar (DE) se igualaron a un punto máximo entre los grupos. Entonces, se iniciaron la administración del fármaco y la radiación. Para cada uno de los ratones de los grupos a los que se administró el fármaco, se administró oralmente el mencionado TPI líquido o TUPI líquido, por medio de una sonda de administración oral una vez al día a una dosis de 0,1 ml/10 g de peso corporal durante 14 días seguidos. A los ratones de los grupos sometidos a la radiación, se les aplicaron rayos X a una dosis de 2 Gy o 5 Gy mediante el procedimiento mencionado aproximadamente una hora después de la administración del TPI líquido o del TUPI líquido el día de la prueba 1 y el día 8. Los ratones con cáncer del grupo de control (grupo sin radiación y sin fármaco) y los de los grupos de sólo radiación recibieron únicamente HPMC líquida al 0,5% oralmente mediante el mismo procedimiento durante 14 días consecutivos.

Se determinó el volumen tumoral de cada ratón de los grupos anteriores, que se calculó mediante la ecuación 1 del Ejemplo de prueba 1, antes de comenzar el tratamiento de prueba, y el día 3, día 5, día 8 (1 semana después), día 11, día 15 (tras terminar la administración, 2 semanas después), día 18, día 22 (3 semanas después), día 25 y día 29 (4 semanas después). Se obtuvo un volumen tumoral relativo (VTR) con respecto al volumen del tumor al inicio de la prueba para cada ratón. La Tabla 2 muestra los resultados junto con el VTR medio y la desviación estándar (DE) de cada grupo. Entonces, se calculó la tasa media de inhibición del crecimiento tumoral (TI:%) con respecto al grupo control el día 15, día 22 y día 29 (tras finalizar el período de tratamiento) en una manera similar a la del Ejemplo de prueba 1. Los resultados también se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]									
Grupo	Fármaco	Dosis (mg/kg)	Rayos X (Gy)	Día 15		Día 22		Día 29	
				VTR	TI (%)	VTR	TI (%)	VTR	TI (%)
1	-	-	-	$5,0 \pm 1,5$	-	$8,9 \pm 1,8$	-	$17,8 \pm 3,8$	-
2	-	-	2	$3,1 \pm 0,9$	38,3	$4,9 \pm 1,8$	45,4	$9,7 \pm 3,0$	45,4
3	-	-	5	$2,3 \pm 0,7$	54,9	$3,3 \pm 0,6$	63,5	$4,9 \pm 1,0$	72,6
4	TUPI	50	-	$4,4 \pm 1,8$	12,7	$7,4 \pm 3,3$	17,5	$14,0 \pm 6,3$	21,4
5	TUPI	50	2	$3,2 \pm 0,8$	36,6	$5,3 \pm 1,7$	41,2	$8,8 \pm 2,5$	50,2
6	TPI	50	-	$4,7 \pm 1,3$	5,6	$8,1 \pm 2,0$	9,8	$14,5 \pm 4,1$	18,6
7	TPI	15	2	$2,9 \pm 0,8$	42,1	$4,2 \pm 1,8$	52,8	$7,4 \pm 3,2$	58,4
8	TPI	50	2	$2,5 \pm 1,2$	50,6	$3,8 \pm 2,1$	56,9	$5,4 \pm 1,7$	69,7

(e) resultados de las pruebas

Mediante el uso exclusivo de la radiación de rayos X de 2 Gy, se obtuvo un efecto anti-tumoral en el modelo de tumor de LC-11 el día 15 (38%), el día 22 (45%) y el día 29 (45%). Cuando la dosis fue de 5 Gy, las TI fueron del 55%, 63,5% y 72,6%, respectivamente. Cuando únicamente se administró TUPI a una dosis de 50 mg/kg, no se obtuvo prácticamente ningún efecto anti-tumoral en el modelo tumoral. Aún cuando se combinó la administración de TUPI con una radiación de rayos-X de 2 Gy, se siguió sin observar una potenciación del efecto antitumoral. Por el contrario, cuando únicamente se administró TPI, no se obtuvo prácticamente ningún efecto anti-tumoral. Sin embargo, cuando se emplearon la administración de TPI a una dosis de 50 mg/kg y la radiación de rayos X de 2 Gy de forma combinada, se mejoró el efecto anti-tumoral en respuesta a la dosis. En concreto, se obtuvieron TI del 50,6% el día 15, del 57% el día 22 y del 70% el día 29. Estos valores son comparables a los obtenidos únicamente con la radiación de rayos X de 5 Gy.

Ejemplo de prueba 3

(a) Preparación de líquido de prueba

Se suspendió TPI en solución de HPMC al 0,5% (p/v) hasta ajustar la concentración a 10,0 mg / ml, y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos con un agitador. Posteriormente, se sometió la suspensión a ultrasonidos bajo enfriamiento con hielo durante aproximadamente cinco minutos, para preparar así un fármaco de TPI líquido con una dosis de 100 mg/kg/día.

(b) Procedimiento de radiación (rayos X)

Con un aparato de radiación (modelo: MBR-1505R2, producto de Hitachi Medical Corp.), se aplicaron rayos X a los ratones en condiciones de radiación de manera que se ajustó la dosis unitaria por ratón hasta 20 Gy mediante el control de la distancia desde la fuente de radiación hasta el ratón. Específicamente, la radiación se aplicó localmente en la región femoral derecha de cada ratón. Para evitar la radiación sistémica, se colocó el ratón en una caja de plomo de modo que sólo quedaba expuesta a la radiación la pata derecha.

(c) Procedimiento de prueba

Se repartieron ratones BALB/cA-nu ratones de 6 a 8 semanas de vida entre un grupo de control, un grupo de sólo radiación, y un grupo de combinación de radiación y fármaco, consistiendo cada grupo en 6 ratones. Entonces, se iniciaron la administración del fármaco y la radiación. Dado que el fármaco (TPI) en sí no presenta efecto anti-tumoral ni efectos adversos cuando se administra por vía oral y de forma continua, un grupo de sólo fármaco no se analizó. Los ratones de los grupos sometidos a la radiación recibieron rayos X de 10 Gy el día 1, día 2 y día 3 de la prueba. Los ratones del grupo de combinación de radiación-fármaco fueron radiados de manera similar durante tres días, y cada ratón recibió el TPI líquido por vía oral con una sonda de administración oral una vez al día a una dosis de 0,1 ml/10 g de peso corporal durante 7 días seguidos. Los ratones del grupo de combinación recibieron rayos X a una dosis de 10 Gy aproximadamente una hora después de la administración del TPI líquido. Los ratones normales del grupo de control (grupo que no recibió radiación ni fármaco) sólo recibieron HPCM líquida al 0,5% por vía oral mediante el mismo procedimiento durante 7 días seguidos.

(d) Evaluación del grado de daño cutáneo

Tras el día 7 de la prueba, se evaluó el grado de daño cutáneo en la región femoral de cada ratón causado por la radiación a través de un procedimiento de Douglas *et al.* (Douglas B. G., *et al.*: "The effect of multiple small doses of X-rays on skin reactions in the mice and a basic interpretation". *Radiation Res.*, 66: 401-426, 1976).

(e) resultados de las pruebas

En el grupo de sólo radiación, los seis ratones presentaron pérdida de humedad y queratinización de la piel (grado 1,0 a 1,5), y un pelado de la superficie cutánea (grado 2,5 a 3,0) a partir del día 10, y estos síntomas se agravaron hasta el grado máximo el día 13 (Fig. 1). Por el contrario, en el grupo de combinación de radiación y fármaco (TPI), no se observaron afecciones graves, aunque sí se observaron lesiones leves (erupción, inflamación o queratinización de la superficie cutánea) (Fig. 2). Los ratones del grupo de control no mostraron ningún daño cutáneo.

Por consiguiente, se descubrió que el TPI potencia el efecto anti-tumoral proporcionado por la radiación sin aumentar el daño producido por la radiación en el tejido normal (piel normal en la prueba anterior). Además, se descubrió que el TPI mitiga el daño producido por dicha radiación.

Ejemplo de prueba 4

(a) Preparación de líquido de prueba I

Se suspendieron α,α,α -trifluorotimidina (en lo sucesivo, abreviada como FTD) y TPI en una solución de HPMC al 0,5% (p/v) hasta ajustar sus concentraciones a 5,0 mg/ml y 2,65 mg/ml, respectivamente, y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Posteriormente, se sometió la suspensión a ultrasonidos bajo enfriamiento con hielo para preparar así un líquido de fármaco con una dosis de 50 mg/kg/día (como reducido a FTD). En lo sucesivo, el líquido de fármaco se denomina TAS-102. La dosis del líquido TAS-102 está a un "nivel al que no se observan efectos adversos" cuando el líquido se administra por vía oral a un ratón durante 14 días.

(b) Preparación del líquido de prueba II

Se suspendió FTD en una solución de HPMC al 0,5% (p/v) hasta ajustar sus concentraciones a 5,0 mg/ml, y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Posteriormente, se sometió la suspensión a ultrasonidos bajo enfriamiento con hielo para preparar así un líquido de fármaco FTD con una dosis de 50 mg/kg/día. La dosis de FTD está a un "nivel al que no se observan efectos adversos" cuando el líquido se administra por vía oral a un ratón durante 14 días.

(c) Procedimiento de radiación (rayos X)

Con un aparato de radiación (modelo: MBR-1505R2, producto de Hitachi Medical Corp.), se aplicaron rayos X a los ratones en condiciones de radiación tales que se ajustó la dosis unitaria por ratón hasta 2 Gy o 5 Gy mediante el control de la distancia desde la fuente de radiación hasta el ratón. Específicamente, la radiación se aplicó localmente en la región femoral derecha de cada ratón, en la que se habían transplantado células de una cepa de tumor humano. Para evitar la radiación sistémica, se colocó el ratón en una caja de plomo de modo que sólo quedaba expuesta a la

radiación la pata derecha.

(d) Procedimiento de prueba

- 5 Se retiró la cepa de cáncer de pulmón humano (LC-11) trasplantada subcutáneamente en la parte posterior de un ratón BALB/cA-nu y desarrollada previamente, se cortó en trozos pequeños (de aproximadamente de $2 \times 2 \text{ mm}^2$) con tijeras en solución salina fisiológica y se transplantó subcutáneamente en la región femoral derecha de ratones de 5 a 6 semanas de vida de la misma cepa con una aguja de trasplante. Se criaron los ratones así tratados para su adaptación al menos durante 1 a 2 semanas y se repartieron entre un grupo de control, grupos de sólo radiación, grupos de sólo fármaco, y grupos de combinación de radiación y fármaco, consistiendo cada grupo en 6 ratones, de tal manera que el volumen tumoral medio y la desviación estándar (DE) se igualaron a un punto máximo entre los grupos. Entonces, se iniciaron la administración del fármaco y la radiación. Para cada uno de los ratones de los grupos sometidos a la administración del fármaco, se administró el líquido anteriormente mencionado de TAS-102 o el líquido de FTD por vía oral con una sonda de administración oral una vez al día a una dosis de 0,1 ml/10 g de peso corporal durante 14 días seguidos. Los ratones de los grupos sometidos a la radiación recibieron la radiación de rayos X a una dosis de 2 Gy o 5 Gy mediante el procedimiento mencionado aproximadamente una hora después de la administración del líquido de TAS-102 o el líquido de FTD el día de la prueba 1 y el día 8. Los ratones con cáncer del grupo de control (grupo sin radiación y sin fármaco) y los de los grupos de sólo radiación únicamente recibieron HPMC líquida al 0,5% oralmente mediante el mismo procedimiento durante 14 días consecutivos.

- 20 Se determinó el volumen tumoral de cada ratón de los grupos anteriores, que se calculó mediante la ecuación 1 del Ejemplo de prueba 1, antes de comenzar el tratamiento de prueba, y el día 3, día 5, día 8 (1 semana después), día 11, día 15 (tras terminar la administración, 2 semanas después), día 18, día 22 (3 semanas después), día 25 y día 29 (4 semanas después). Se obtuvo un volumen tumoral relativo (VTR) con respecto al volumen tumoral al inicio de la prueba para cada ratón. Entonces, se calculó la tasa media de inhibición del crecimiento tumoral (TI:%) con respecto al grupo control el día 15, día 22 (tras finalizar el período de tratamiento) y el día 29 (4 semanas después) de una manera similar a la del Ejemplo de prueba 1. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Fármaco	Dosis (mg/kg)	Rayos X (Gy)	N	TI (%)		
				Día 15	Día 22	Día 29
-	-	2	6	21,2	16,3	25,7
-	-	5	6	48,9	58,6	68,6
TAS-102	50	-	6	22,9	32,3	48,7
TAS-102	50	2	6	48,7	55,5	60,9
FTD	50	-	6	51,8	57,2	59,0
FTD	50	2	6	35,8	48,6	58,5

30

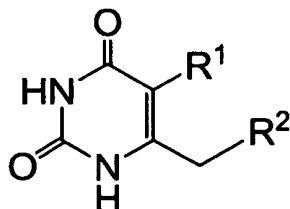
(e) resultados de las pruebas

- Mediante el uso exclusivo de la radiación de rayos X de 2 Gy, se obtuvo un efecto anti-tumoral en el modelo de tumor de LC-11 el día 15 (21%), el día 22 (16%) y el día 29 (25,7%). Cuando se administró únicamente TAS-102, se obtuvieron TI del 23% el día 15, del 32% el día 22 y del 49% el día 29. Sin embargo, cuando se emplearon TAS-102 y radiación de forma combinada, se mejoró el efecto anti-tumoral significativamente, obteniéndose una TI del 49% el día 15, del 55,5% el día 22 y del 61% el día 29. Estos valores son comparables a los obtenidos sólo con la radiación de rayos X de 5 Gy. Entretanto, cuando se administró únicamente FTD, se obtuvieron unas TI del 52% el día 15, del 57% el día 22 y del 59% el día 29. Sin embargo, incluso empleando una radiación de rayos-X de 2 Gy de forma combinada, no aumentó el efecto anti-tumoral. Por lo tanto, se descubrió que el producto farmacéutico TAS-102, que contiene TPI, potencia el efecto anti-tumoral proporcionado por la radiación.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de derivado de uracilo para usarlo en el aumento del efecto terapéutico de la radiación de la radioterapia contra el cáncer, estando dicho compuesto representado por la fórmula (1):



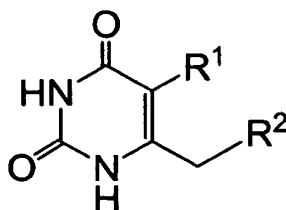
(1)

(en la que R¹ representa un átomo de halógeno o un grupo ciano; y R² representa un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno y que tiene opcionalmente como sustituyente un grupo alquilo de C1 a C4, un grupo imino, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo, un grupo metanosulfoniloxilo o un grupo amino; un grupo amidinotio, en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo de C1 a C4; un grupo guanidino, en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo de C1 a C4 o un grupo ciano; un grupo alquilamidino e C1 a C4; o un grupo 1-pirrolidinilmetilo) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto para usarlo según la reivindicación 1, en el que R¹ es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un grupo ciano; y R² es un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 2-iminopirrolidin-1-ilo, un grupo amidinotio, un grupo 3-metilguanidino o un grupo 1-pirrolidinilmetilo.

3. El compuesto para usarlo según la reivindicación 2, en el que el compuesto es 5-cloro-6-[1-(2-iminopirrolidinil)metil]uracilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un producto farmacéutico para usarlo en el aumento del efecto terapéutico de la radiación de la radioterapia contra el cáncer, que comprende un compuesto de derivado de uracilo representado por la fórmula (1):



(1)

(en la que R¹ representa un átomo de halógeno o un grupo ciano; y R² representa un grupo heterocíclico de 4 a 8 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno y que tiene opcionalmente como sustituyente un grupo alquilo de C1 a C4, un grupo imino, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo, un grupo metanosulfoniloxilo o un grupo amino; un grupo amidinotio, en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo de C1 a C4; un grupo guanidino, en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo de C1 a C4 o un grupo ciano; un grupo alquilamidino de C1 a C4; o un grupo 1-pirrolidinilmetilo) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. El producto farmacéutico para usarlo según la reivindicación 1, en el que R¹ es un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano; y R² es un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 2-iminopirrolidin-1-ilo, un grupo amidinotio, un grupo 3-metilguanidino o un grupo 1-pirrolidinilmetilo.

6. El producto farmacéutico para usarlo según la reivindicación 5, en el que el compuesto es 5-cloro-6-[1-(2-iminopirrolidinil)metil]uracilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El producto farmacéutico para usarlo según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 que contiene además α,α,α-trifluorotimidina.

Fig. 1

Día 11

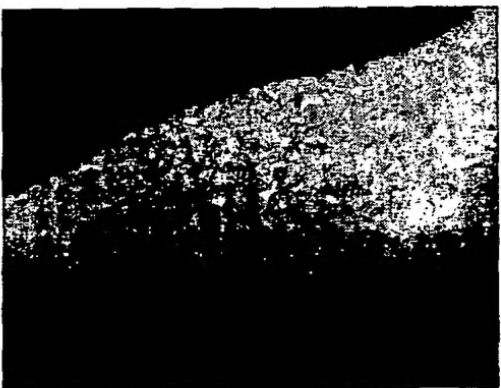


Día 13



Fig. 2

Día 11



Día 13

