(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 393 398**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/132 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **05745983 .6**
(96) Fecha de presentación: **02.06.2005**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1757283**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

(54) Título: **Agente reforzante del efecto antitumoral, agente antitumoral y procedimiento de terapia para el cáncer**

(30) Prioridad:

09.06.2004 JP 2004171520

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:

21.12.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:

21.12.2012

(73) Titular/es:

TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27, KANDANISHIKI-CHO, CHIYODA-KU
TOKYO 101-0054, JP

(72) Inventor/es:

KOIZUMI, KATSUHISA;
UCHIDA, JUNJI;
TAKECHI, TEIJI y
NUKATSUKA, MAMORU

(74) Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 393 398 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

Agente reforzante del efecto antitumoral, agente antitumoral y procedimiento de terapia para el cáncer.

Campo técnico

La presente invención se refiere a un potenciador del efecto antitumoral y a su utilización en un procedimiento destinado al tratamiento del cáncer, potenciando el efecto antitumoral según una nueva administración concomitante de una preparación antitumoral. Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que incluye, entre otros, este potenciador del efecto antitumoral.

Antecedentes de la técnica

La investigación y el desarrollo de preparaciones antitumorales se han llevado a cabo activamente. En el tratamiento de tumores malignos, se utilizan clínicamente diversas preparaciones antitumorales eficaces. Por ejemplo, tegafur es un medicamento que se activa *in vivo* y que libera gradualmente el principio activo, es decir, 5-fluorouracilo (al que se alude seguidamente como “5-FU”), disminuyendo, por tanto, la toxicidad y los efectos secundarios que presenta el 5-FU.

Se conoce un agente farmacéutico compuesto de este tegafur y uracilo (nombre comercial: UFT, relación molar tegafur/uracilo = 1:4, fabricado por Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.). Este agente farmacéutico compuesto muestra un significante efecto antitumoral debido al hecho de que el uracilo, que no tiene por sí mismo ningún efecto antitumoral, inhiba la inactivación del 5-FU, que cuando se utiliza solo, es metabolizado rápidamente e inactivado *in vivo*.

Un agente farmacéutico compuesto de 3 elementos que contiene tegafur, gimeracil y potasio oteracilo (nombre comercial: TS-1, proporción molar tegafur/gimeragil/potasio oteracilo = 1:04:1, fabricado por Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.) también es conocido. Este agente farmacéutico compuesto posee un efecto antitumoral más intenso, debido al hecho de que gimeracil muestra una acción inhibitoria de la descomposición de 5-FU alrededor de 200 veces superior que la del uracilo. Con respecto a este agente farmacéutico compuesto, el potasio oteracilo inhibe específicamente el aumento en la toxicidad gastrointestinal que está acompañada probablemente por la potenciación de un efecto antitumoral alcanzado por los dos ingredientes, es decir, tegafur y gimeracil, potenciando de este modo el efecto terapéutico. UFT y TS-1 contribuyen al tratamiento de diversos tumores malignos.

Son necesarios todavía los medicamentos y los procedimientos terapéuticos que proporcionen un efecto terapéutico más intenso, de forma que se prolongue más la supervivencia para los pacientes cancerosos. Un ejemplo de un procedimiento terapéutico que se ha utilizado mucho tiempo para alcanzar dicho objetivo, es la administración de diversos medicamentos que muestran distintos mecanismos de expresión de los efectos antitumorales y distintos efectos secundarios, de forma que se mejore el resultado terapéutico (terapia combinatoria). Algunas terapias combinatorias contribuyen a mejorar los resultados terapéuticos (véase, por ejemplo, las publicaciones de patentes japonesas nº 2557303 y nº 2614164, y las publicaciones de patentes japonesas no examinadas nº 1996-169825 y nº 2002-205945). Por ejemplo, el oxaliplatino, cuando se utiliza solo exhibe un escaso efecto antitumoral, y se usa por tanto en terapias combinatorias con otros agentes farmacéuticos. Las terapias combinatorias utilizando 5-fluorouracilo y folinato cálcico (FOLFOX) se utilizan habitualmente (ver, por ejemplo, Journal of Clinical Oncology, Vol. 22, 22-30, 2004; ibid. Vol. 21, 2059-2069, 2004, y ibid. Vol. 18, 2938-2947, 2000), FOLFOX necesita procedimientos complicados y son, por lo tanto, problemáticos, siendo nocivo para los pacientes QOL, debido a la limitación física acompañada de la infusión continua, a los altos costes médicos, etc. Por lo tanto, el desarrollo de mejores terapias combinatorias utilizando oxaliplatino, se ha intentado por todo el mundo. Como ejemplo, de una terapia combinacional utilizando oxaliplatino y capecitabina (XELOX), que es un agente anticanceroso pirimidin-fluorado (nombre comercial: Xeroda), se informa que da lugar a un efecto antitumoral casi idéntico al FOLFOX (véase por ejemplo Journal of Clinical Oncology, Vol. 22, 2084-2091, 2004). Sin embargo, todavía se requieren terapias combinacionales que den lugar a un efecto terapéutico más intenso.

M. Malet-Martino *et al.*, The Oncologist, 7, 288-323 (2002) es un artículo de revisión sobre estudios clínicos de tres pro-medicamentos por vía oral de 5-FU. Entre estos procedimientos, S-1 es una combinación de 5-cloro-2,4-dihidroxipiridina (gimeracil), oxonato potásico (potasio oteracilo) y 5-fluoro-1-(tetrahidro-2-furilo) uracilo (tegafur). Se informó en un estudio comparativo de S-1 con o sin cis-diamino difloropalatino (II) (cisplatino) a dosis bajas, para pacientes con cáncer gástrico recurrente o avanzado, de una tasa de respuesta significativamente superior (RR) pero con tiempo medio de supervivencia reducido (MST), en el grupo S-1/cisplatino.

W. Scheithauer *et al.*, Colorectal Disease, 5(3), 36-44 (2003) informaron de que una combinación de 5-FU con oxaliplatino, muestra sinergia en el tratamiento del cáncer colorectal, y que el oxaliplatino muestra un perfil más tolerable de efectos secundarios que el cisplatino, sugiriendo una mayor eficacia.

Exposición de la invención

Un objetivo primario de la invención es proporcionar un potenciador del efecto antitumoral para un agente farmacéutico compuesto de tegafur/gimeracil/potasio oteracilo; la utilización de un procedimiento para tratar el cáncer, que provoca un efecto terapéutico excelente, debido a la utilización de un agente farmacéutico específico combinado con el agente farmacéutico compuesto, una preparación antitumoral que contiene el agente farmacéutico especifico y el agente farmacéutico compuesto; y un equipo.

En vista del estado habitual de la técnica que se ha descrito anteriormente, los inventores estudiaron una nueva terapia combinatoria, con un agente farmacéutico compuesto de 3 elementos, que contenía tegafur, gimeracil y potasio oteracilo, combinado con otra preparación antitumoral, con objeto de desarrollar un procedimiento para tratar el cáncer, que contribuye intensamente a prolongar la supervivencia de los pacientes, y que como resultado, encontraron que la utilización de un complejo de platino, es decir, cis-oxalato (1R,2R-diaminociclohexano) de platino (II) (nombre genérico: oxaliplatino, nombres comerciales: Eloxatin y Elplat, a los que se alude a continuación en la presente memoria como 1-OHP), en combinación con el agente farmacéutico compuesto de 3 elementos, potencia significativamente el efecto antitumoral sin esperar los efectos secundarios. Los inventores confirmaron que el efecto inhibitorio del crecimiento tumoral que se obtuvo mediante esta nueva terapia combinacional era superior al de las quimioterapias estándar para el cáncer del intestino grueso, tal, tal como una combinación terapéutica que utilizaba un agente farmacéutico compuesto de tegafur/uracilo, y una sal del ácido d,1-folínico (véase la publicación de patente japonesa nº 2557303) y una terapia combinacional que utilizaba un agente farmacéutico compuesto de tegafur/uracilo, una sal del ácido d,1-folínico, y 1-OHP (véase el documento de patente US nº 6.602.870). La presente invención se ha llevado a cabo basándose en estos nuevos hallazgos.

Así, la presente invención proporciona cis-oxalato (*1R,2R*-diamino ciclohexano) platino (II), para utilizarlo en un procedimiento para potenciar la actividad antitumoral de una composición que incluye:

- una cantidad de tegafur terapéuticamente eficaz,
- una cantidad de gimeracil que potencia el efecto antitumoral, y
- una cantidad eficaz de potasio oteracilo que inhibe los efectos secundarios.

Asimismo, la presente invención proporciona cis-oxalato (*1R,2R*-diaminociclohexano) platino (II), combinado con:

- una cantidad de tegafur terapéuticamente eficaz,
- una cantidad de gimeracil que potencia el efecto antitumoral, y
- una cantidad eficaz de potasio oteracilo que inhibe los efectos secundarios.

para su utilización en un procedimiento destinado al tratamiento del cáncer.

Además incluso, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye tegafur, gimeracil, potasio oteracilo, y cis-oxalato (*1R,2R*-diaminociclohexano) platino (II), como principios activos en uno o más agentes farmacéuticos, conteniendo cada uno, uno o más de estos principios activos.

Las formas de realización de la presente invención son tal como se definen en las reivindicaciones dependientes adjuntas y en la descripción que se detalla a continuación.

Según la presente invención, el cis-oxalato (1R,2R-diaminocilo hexano) platino (II) (oxaliplatino, 1-OHP), como principio activo, se utiliza en un procedimiento para potenciar el efecto antitumoral de una preparación antitumoral que contiene 3 ingredientes, es decir, tegafur, gimeracil y potasio oteracilo como principios activos, pudiéndose potenciar significativamente el efecto antitumoral de esta preparación antitumoral.

En la presente invención una característica de la utilización para tratar el cáncer, es administrar de forma concomitante a un mamífero el tegafur en una cantidad terapéuticamente eficaz, el gimeracil en una cantidad eficaz para potenciar un efecto antitumoral, y el potasio oteracilo en una cantidad eficaz para inhibir efectos secundarios, y en una cantidad eficaz para potenciar un efecto antitumoral, el cis-oxalato (1R-2R-diaminociclohexano), platino (II).

Una característica de la composición farmacéutica (preparación antitumoral) de la presente invención, es que se encuentra en una forma que incluye distintos agentes farmacéuticos, de tal manera que cada uno de los cuales contiene un principio activo seleccionado a partir del tegafur, gimeracil, potasio oteracilo y 1-OHP, o conteniendo cada uno de los cuales dichos principios activos en cualquier combinación, o en una forma farmacéutica que comprende un agente farmacéutico único que contenga todos estos principios activos.

En la presente invención, una característica del procedimiento para potenciar un efecto antitumoral, es administrar 1-OHP en una cantidad eficaz para potenciar un efecto antitumoral combinado con una preparación antitumoral que incluye tegafur en una cantidad terapéuticamente eficaz, gimeracil en una cantidad eficaz para potenciar un efecto antitumoral, y potasio pteracilo en una cantidad eficaz para la inhibición de efectos secundarios.

El cis-oxalato (1R-2R, diamino ciclohexano) platino (II) (oxaliplatino, 1-OHP), es un complejo que contiene platino, siendo un compuesto conocido, 1-OHP induce una alteración funcional en el ADN y una rotura de las cadenas de éste, uniéndose al ADN de las células cancerosas, y dando lugar, por tanto, a una acción de aniquilación de las células cancerosas 1-OHP puede obtenerse según procedimientos conocidos, por ejemplo, el que se da a conocer en la publicación de patente japonesa examinada nº 1985-41077.

Tegafur (nombre genérico, denominación química: 5-fluoro-1-(2-tetrahidrofurol)-2,4-(1H,3H)-pirimidinadiona, al que a veces se hace referencia como FT), un principio activo de la preparación antitumoral, es un compuesto conocido, y constituye un medicamento que se activa *in vivo* y libera el principio activo, es decir, 5-FU revelando, por tanto, una actividad antitumoral. Tegafur puede obtenerse según procedimientos conocidos, por ejemplo, el dado a conocer en la publicación de patente japonesa examinada nº 1974-10510.

El gimeracil (nombre genérico, denominación química: 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina, al que se aludirá a continuación en esta Memoria como CDHP), es también un compuesto conocido, y aunque no exhibe per se ninguna actividad antitumoral, puede potenciar un efecto antitumoral inhibiendo la inactivación metabólica *in vivo* de 5-FU.

El potasio oteracilo (nombre genérico, denominación química: monopotasio 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-1,3,5-triazina-6-carboxilato, al que a veces se alude en la presente memoria continuación como OXO), es también un compuesto conocido. Aunque por sí mismo no exhibe ninguna actividad tumoral, permanece en su mayor parte en el tracto gastrointestinal e inhibe la activación del 5-FU en este lugar, previniendo, por lo tanto, las alteraciones del tracto gastrointestinal provocadas por el 5-FU.

Con respecto a la preparación antitumoral que contiene 3 ingredientes, es decir, tegafur, gimeracil y potasio oteracilo como principios activos, pudiendo ser la proporción de cada principio activo del orden descrito en relación con un agente farmacéutico conocido, por ejemplo, el que se da a conocer en la publicación de patente nº 2614164. Es habitual que, por mol de tegafur, el gimeracil se utilice en una proporción de alrededor de 0,1-5 moles y preferentemente de 0,2-1,5 moles, empleándose el potasio o teracilo en una proporción de alrededor de 0,1-5 moles y preferentemente, de alrededor de 0,2-2 moles. Una proporción particularmente preferible de los 3 ingredientes; tegafur : gimeracil : potasio oteracilo = 1: 0,4 : 1 en la proporción molar, haciéndose referencia a continuación en la presente memoria como TS-1 a un gente farmacéutico compuesto que contiene los ingredientes en esta proporción).

La preparación antitumoral que contiene tegafur, gimeracil y potasio oteracilo como principios activos, puede prepararse en una forma farmacéutica que incluye dos o más agentes farmacéuticos, cada uno de los cuales contiene uno de los principios activos, o cada uno de los cuales contiene dichos ingredientes activos en cualquier combinación, o en una forma farmacéutica que incluye un agente farmacéutico único que contenga la totalidad de los principios activos. En cualquier caso, dichas preparaciones antitumorales se preparan como composiciones farmacéuticas según los procedimientos estándar, utilizando transportadores farmacéuticos apropiados. Los transportadores que pueden utilizarse en la presente memoria son los que se emplean habitualmente en los medicamentos convencionales, por ejemplo, excipientes, cementantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, potenciadores del sabor, potenciadores del olor, surfactantes, etc.

Cuando se utiliza una preparación antitumoral, en una forma farmacéutica que incluye dos o más agentes farmacéuticos tal como se describe antes, cada agente farmacéutico puede administrarse conjuntamente, o puede administrarse un agente farmacéutico algún tiempo antes o después de la administración de los otros agentes farmacéuticos. Preferentemente, todos los agentes farmacéuticos se administran conjuntamente, o un agente farmacéutico se administra en un intervalo de 4 horas, o más preferentemente en un intervalo de 2 horas, antes o después de la administración del otro agente (o agentes) farmacéuticos.

1-OHP como un principio activo para utilizarlo en un procedimiento para potenciar un efecto antitumoral de la presente invención (al que se aludirá a continuación en esta memoria como el potenciador del efecto antitumoral), puede prepararse de forma única en una forma unitaria de dosificación. En este caso, el potenciador del efecto antitumoral se prepara como una composición farmacéutica según los procedimientos estándar, utilizando transportadores farmacéuticos apropiados. Los transportadores que pueden utilizarse en la presente memoria son aquellos que se emplean habitualmente en medicamentos convencionales, por ejemplo, excipientes, cementantes, desintegradores, lubricantes, colorantes, potenciadores del gusto, potenciadores aromáticos, surfactantes, etc. El potenciador del efecto antitumoral que se prepara en cada forma unitaria de dosificación puede administrarse conjuntamente con, o antes o después, de la preparación antitumoral que contiene 3 ingredientes, es decir, tegafur, gimeracil y potasio oteracilo, como principios activos que pueden también prepararse en cualquier forma unitaria de dosificación. Es decir, el potenciador del efecto antitumoral de la presente invención, puede administrarse en cualquier momento antes o después, o conjuntamente con la administración de la preparación antitumoral que contiene 3 ingredientes, es decir, tegafur, gimeracil y potasio oteracilo, como principios activos.

Preferentemente, el potenciador del efecto antitumoral se administra en conjunción con o dentro de las 4 horas antes o después de la administración de la preparación antitumoral, y preferentemente dentro de las 2 horas antes o después de la administración de la preparación antitumoral.

Cuando el potenciador del efecto antitumoral se administra conjuntamente con, o antes o después de la preparación antitumoral anteriormente mencionada, que contiene 3 ingredientes, es decir, tegafur, gimeracil y potasio oteracilo como principios activos, el potenciador del efecto antitumoral se administra preferentemente en una cantidad tal que la cantidad de 1-OHP, por mol de tegafur, es del orden de entre alrededor de 0,1 a 5 moles aproximadamente, preferentemente entre 0,3 y 3 moles aproximadamente y más preferentemente, de entre alrededor de 0,4 a 1 mol aproximadamente.

Las formas unitarias de dosificación que pueden utilizarse para tratar tumores malignos de mamíferos, incluyendo al hombre, no están limitadas y pueden seleccionarse apropiadamente según el propósito del tratamiento. Ejemplos específicos son inyecciones, supositorios, soluciones oftálmicas, pomadas, aerosoles y formas de tipo parenteral; tipo parenteral; comprimidos, comprimidos revestidos, polvos, gránulos, cápsulas, líquidos, píldoras, suspensiones, emulsiones y formas de tipo oral, siendo las inyecciones una forma preferible de administración. El potenciador del efecto antitumoral puede obtenerse en dichas formas de dosificación según procedimientos que son habitualmente conocidos en este campo técnico.

Según la presente invención, puede prepararse una composición farmacéutica (preparación antitumoral) que contiene un potenciador del efecto antitumoral, en la que 1-OHP, que es el principio activo del efecto potenciador antitumoral anteriormente mencionado, se encuentra presente conjuntamente con una preparación antitumoral que contiene 3 ingredientes, es decir, tegafur, gimeracil y potasio oteracilo, como principios activos. Tal preparación antitumoral puede encontrarse en una forma farmacéutica que comprende diversos agentes farmacéuticos cada uno de los cuales contiene uno de los 4 principios activos anteriormente mencionados, o cada uno de los cuales contiene dichos ingredientes en cualquier combinación, o en una forma farmacéutica que comprende un agente farmacéutico único que contiene todos los ingredientes. En otras palabras dicha preparación antitumoral puede consistir en un medicamento que incluye una porción única formada por un agente farmacéutico que contiene los 4 ingredientes anteriormente mencionados, o puede consistir en un medicamento que comprende porciones múltiples que consten en un agente farmacéutico que contiene de 1 a 3 ingredientes y un agente farmacéutico que contiene otro ingrediente. En particular es preferible una preparación en 2 partes en la que un agente farmacéutico compuesto que contiene 3 ingredientes, es decir, tegafur, gimeracil y potasio oteracilo, como principios activos, y un agente farmacéutico que contiene 1-OHP como principio activo, se encuentran como porciones separadas.

Con respecto a la preparación antitumoral, la proporción de los ingredientes no está limitada, ya esté compuesta de un único agente farmacéutico o de múltiples agentes farmacéuticos. Habitualmente, por mol de tegafur, el gimeracil se utiliza en una proporción de aproximadamente 0,1-5 moles, preferentemente entre 0,2-1,5 moles, empleándose el potasio de oteracilo en una proporción de 0,1-5 moles aproximadamente, preferentemente aproximadamente 0,2-2 moles, utilizándose 1-OHP en una proporción de aproximadamente 0,1-5 moles, preferentemente de aproximadamente 0,3-3 moles, y más preferentemente de aproximadamente 0,4-1 moles. En particular, una proporción molar preferible de los ingredientes es: tegafur : gimeracil : potasio oteracilo : 1-OHP = alrededor de 1:0,4:1:(0,1-5), más preferiblemente de alrededor de 1:0,4:1:(0,3-3), particularmente preferible de alrededor de 1:0,4:1:(0,4-1). Cuando la preparación antitumoral es un medicamento en 2 partes, en el cual un agente farmacéutico compuesto que contiene 3 ingredientes, es decir, tegafur, gimeracil y potasio de oteracilo, como principios activos, y un agente farmacéutico que contiene 1-OHP como un ingrediente activo, se encuentran como porciones separadas tal como se ha descrito anteriormente, la preparación antitumoral contiene preferentemente el agente farmacéutico compuesto que contiene tegafur, gimeracil y potasio oteracilo, en una proporción molar de 1:0,4:1, y la preparación farmacéutica que contiene, por mol de tegafur, 1-OHP en una proporción de alrededor de 0,1-5 moles, preferentemente alrededor de 0,3-3 moles, y más preferentemente de alrededor de 0,4-1 moles.

Los ingredientes activos pueden prepararse como composiciones farmacéuticas según los procedimientos estándar que utilizan transportadores farmacéuticos apropiados. Los transportadores que pueden utilizarse en la presente memoria son aquellos que se utilizan habitualmente en los medicamentos convencionales, por ejemplo, excipientes, cementantes, desintegradores, lubricantes, colorantes, potenciadores del sabor, potenciadores aromáticos, surfactantes, etc.

Cuando una preparación antitumoral compuesta de partes distintas, que comprende dos o más agentes farmacéuticos, se utiliza tal como se describe anteriormente, cada agente farmacéutico puede administrarse conjuntamente, o cada agente farmacéutico puede administrarse algún tiempo antes o después de la administración del otro agente farmacéutico. Preferentemente, todos los agentes farmacéuticos se administran conjuntamente, o un agente farmacéutico se administra en un intervalo de 4 horas, y más preferiblemente en uno de 2 horas, antes o después de la administración de los otros agentes farmacéuticos.

La composición farmacéutica de la presente invención comprende:

a) Un agente farmacéutico (composición antitumoral) que contiene

(i) tegafur en una cantidad terapéuticamente eficaz,

(ii) gimeracil en una cantidad eficaz para potenciar un efecto antitumoral, y

(iii) potasio oteracilo en una cantidad eficaz para inhibir los efectos secundarios, y

b) un agente farmacéutico (composición) que contiene 1-OHP en una cantidad eficaz para potenciar un efecto antitumoral.

Pueden estar en cualquier forma farmacéutica conocida. Las composiciones se guardan habitualmente en cualquier contenedor que se utilice habitualmente según su forma farmacéutica.

Por ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención puede encontrarse en, por lo menos, 2 contenedores, para albergar los principios activos anteriormente mencionados, en los que tegafur y 1-OHP se guardan en contenedores separados. Los ingredientes anteriormente mencionados (i)-(iv) están preferentemente en una forma farmacéutica preparada en combinación con transportadores farmacéuticamente aceptables, por lo que como los ingredientes (i)y (iv),se guardan en contenedores separados, los ingredientes (ii) y (iii) pueden albergarse independientemente en contenedores que están separados de aquéllos en los que se guardan los dos ingredientes anteriormente mencionados, o los ingredientes (ii) y (iii) pueden mezclarse independientemente con el ingrediente (i) o (iv), para guardarlos en el mismo contenedor. Preferentemente, un agente farmacéutico que contenga los ingredientes (i)-(iii) se guarda en un contenedor, y un agente farmacéutico que contiene el ingrediente (iv), se alberga en otro contenedor.

Las formas unitarias de dosificación que pueden utilizarse para administrar la composición farmacéutica de la presente invención para tratar los tumores malignos de los mamíferos, incluyendo a los humanos que sufren tumores malignos, no están limitadas, y pueden seleccionarse según sea la finalidad del tratamiento. Ejemplos específicos son formas parenterales (tales como inyecciones, supositorios, soluciones oftálmicas, pomadas y aerosoles) y formas orales (tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, polvos, gránulos, cápsulas, líquidos, píldoras, suspensiones y emulsiones. La preparación antitumoral puede obtenerse en dichas formas de dosificación según los procedimientos habitualmente conocidos en este campo técnico.

En relación con el potenciador del efecto antitumoral y la composición farmacéutica de la presente invención, en la preparación de agentes orales sólidos, tales como comprimidos, polvos y gránulos, por ejemplo, lo que se menciona a continuación puede utilizarse como transportadores: excipientes (tales como lactosa, sacarosa, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico, metilcelulosa, glicerol, alginato sódico y goma arábiga); cementantes (tales como siropes únicos, glucosa líquida, almidón líquido, soluciones de gelatina, alcohol polivinílico, éter polivinílico, polivinil pirrolidona, carboximetilcelulosa, shellac, metilcelulosa, etilcelulosa, agua, etanol y fosfato potásico); desintegradores (tales como almidón seco, alginato sódico, agar en polvo, laminaria en polvo, hidrogenocarbonato sódico, carbonato cálcico, ésteres polioxietilen sorbitano de ácidos grasos, sulfato lauril sódico, monoglicéridos de ácido esteárico, almidón y lactosa); inhibidores de la desintegración (tales como sacarosa, ácido esteárico, manteca de coco y aceites hidrogenados); potenciadores de la absorción (tales como sulfato lauril sódico); humectantes (tales como glicerol y almidón); adsorbentes (tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal), y lubricantes (tales como talco purificado, sales del ácido esteárico, ácido bórico en polvo y polietilén glicol). Además, los comprimidos pueden proveerse; si es necesario, con un revestimiento estándar, tales como comprimidos, revestimientos con azúcar, comprimidos revestidos con gelatina, revestidos entéricos, comprimidos revestidos de una película, comprimidos revestidos con doble capa o multicapas.

Para la preparación de grageas, pueden utilizarse como transportadores: excipientes 8tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín y talco), cementantes (tales como goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo y gelatina (y desintegrantes (tales como agar y laminaria).

Las cápsulas pueden prepararse mezclando los principios activos con los diversos transportadores anteriormente mencionados y rellenando, por ejemplo, cápsulas blandas o duras de gelatina con la mezcla.

Para preparar supositorios por ejemplo, pueden utilizarse como transportadores polietilenglicol, manteca de cacao, lanolina, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, glicéridos semisintéticos o Witepsol (marca registrada, Dynamite nobel Inc.).

Para preparar inyecciones, ejemplos de transportadores que pueden utilizarse son diluyentes (tales como agua, alcohol etílico, macrogol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, y ésteres polioxietilén sorbitano de ácidos grasos; ajustadores de pH (tales como citrato sódico, acetato sódico, y fosfato sódico); tampones (tales como fosfato dipotásico, fosfato trisódico, fosfato sódico hidrogenado y citrato sódico); estabilizantes (tales como pirosulfito sódico, EDTA, ácido tioglicólico y ácido tioláctico); y sacáridos para cementantes en liofilización (tales como manitol, inositol, maltosa, sacarosa y lactosa).

En tales casos, pueden utilizarse, en la composición farmacéutica, glucosa y glicerol, en cantidades suficientes para preparar una solución isotónica. Además, pueden utilizarse, por ejemplo, disolventes estándar auxiliares, agentes

tranquilizantes y anestésicos tópicos. Pueden prepararse, según procedimientos estándar, conjuntamente con dichos transportadores, inyecciones subcutáneas, intramusculares e intravenosas.

Las preparaciones líquidas pueden tomar forma de suspensiones basadas en agua o aceite, soluciones, jarabes, o elíxeres, y pueden prepararse según procedimientos estándar que utilizan aditivos que se utilizan habitualmente.

Para preparar la composición farmacéutica en una forma de pomada, tal como pasta, crema y geles, pueden utilizarse como diluyentes vaselina blanca, parafina, glicerol, derivados de la celulosa, polietilenglicol, sílice o bentonita.

Las cantidades de tegafur, gimeracil, potasio oteracilo, 1-OHP, que son principios activos de la composición farmacéutica, (preparación antitumoral) de la presente invención, varían de acuerdo (por ejemplo) a la forma de dosificación, vía de administración o del esquema de dosificación, no estando limitadas, y pudiendo, por tanto, seleccionarse adecuadamente. Es preferible habitualmente que la proporción de los principios activos represente alrededor de entre el 1 y el 70% en peso de la preparación farmacéutica,

Los procedimientos para la administración de la composición farmacéutica de la presente invención no están limitados y pueden determinarse según su forma, edad, sexo y situaciones del paciente, y de otros factores, pudiendo dicha administración ser enteral, oral, rectal, intraoral, intraarterial, intravenosa o transdérmica. Por ejemplo, comprimidos, grageas, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se administran oralmente; las inyecciones se administran intraarterial o intravenosamente; los supositorios se administran intrarectalmente; y las pomadas se aplican a, por ejemplo, la piel o las membranas mucosas en la boca. Con respecto a la composición farmacéutica de la presente invención, es posible que el agente farmacéutico compuesto que contiene tegafur, gimeracil y potasio oteracilo se administre oralmente, mientras que el agente farmacéutico que contiene 1-OHP se administre intravenosamente.

La dosis de cada principio activo de la presente invención puede seleccionarse apropiadamente según la aplicación, la edad y el sexo del paciente, la importancia de la patología, y otros factores. El potenciador del efecto antitumoral y la composición farmacéutica (preparación antitumoral) de la presente invención, pueden administrarse en 1-4 dosis al día.

En la administración oral, la composición farmacéutica de la presente invención se proporciona preferentemente en una cantidad del orden de los estándares: la cantidad de tegafur es de alrededor de 0,1-100 mg/Kg/día, preferentemente de alrededor de 0,2-40 mg/Kg/día, y más preferentemente de alrededor de 0,5-20 mg/Kg/día; la cantidad de gimeracil es del orden, aproximadamente, de 0,02-30 mg/Kg/día, preferentemente de alrededor de 0,5-12 mg/Kg/día, y más preferentemente de alrededor de 0,1-6 mg/Kg/día; la cantidad de potasio oteracilo es de alrededor de 0,1-100 mg/Kg/día, preferentemente de alrededor de 0,2-40 mg/Kg/día, y más preferentemente de alrededor de 0,5-20 mg/Kg/día; y la cantidad de 1-OHP es de alrededor de 0,5-20 mg/Kg/día; y la cantidad de 1-OHP es de alrededor de 0,08-200 mg/Kg/día, preferentemente de alrededor de 0,15-80 mg/Kg/día, y más preferentemente de alrededor de 0,4-40 mg/Kg/día.

Si está en forma de inyección, la composición farmacéutica, que puede diluirse con solución acuosa de glucosa, si es necesario, puede administrarse gradualmente a un adulto durante 5 minutos o más, habitualmente en una cantidad que corresponde a aproximadamente 0,1-100 mg/Kg/día de tegafur y de aproximadamente 0,08-200 mg/Kg/día de 1-OHP.

Si está en forma de supositorio, la composición farmacéutica de la invención se administra una o dos veces al día con un intervalo de 6-12 horas habitualmente, en una cantidad en un adulto que corresponde a aproximadamente 0,1-100 mg/Kg/día de tegafur y de aproximadamente 0,08-200 mg/Kg/día de 1-OHP, insertándolo en el recto.

Los tipos de tumores malignos que pueden tratarse mediante la administración de la composición farmacéutica de la presente invención no están limitados, ya que el principio activo, es decir, 5-FU, es reactivo; por ejemplo, en el cáncer de cuello y cabeza, de estómago, de colon, rectal, hepático, de la vesícula biliar, del páncreas, pulmonar, mamario, de vejiga, prostáticos de útero, esofágico, renal y ovárico. En particular, puede esperarse un efecto notable de la preparación farmacéutica de la presente invención con respecto al cáncer de colon, del recto, mamario, esófago, estomacal y de cabeza y cuello. Además, puede esperarse un efecto notable en tumores resistentes a los medicamentos, y en tumores que están empezando a ser resistentes a dichos medicamentos.

Debido al potenciador del efecto antitumoral y a la composición farmacéutica (preparación antitumoral) de la presente invención, puede obtenerse un efecto antitumoral que sobrepasa el efecto que se obtiene mediante la utilización única de un agente farmacéutico con 3 elementos que contiene medicamentos antitumorales conocidos, por ejemplo, tegafur, gimeracil y potasio oteracilo, y el efecto obtenido mediante un agente farmacéutico que contiene sólo 1-OHP, sin empeorar la toxicidad (toxicidad gastrointestinal y de la médula ósea, en particular). Además, este efecto antitumoral es superior al efecto antitumoral obtenido mediante una terapia de combinación utilizando un agente farmacéutico compuesto de tegafur/uracilo y una sal del ácido d,1-ácido folínico, que constituye una terapia estándar para el cáncer del intestino grueso, y que la obtenida mediante una terapia combinacional, que

utilice un agente farmacéutico compuesto de tegafur/uracilo, una sal de ácido d,1-folínico y de 1-OHP. Además, a partir de la composición farmacéutica de la presente invención puede esperarse una notable acción potenciadora del efecto antitumoral y un efecto antitumoral con respecto a los tumores que son resistentes a 5-FU, o a otros medicamentos diversos.

Mejor forma de realizar la invención

A continuación, se proporcionan ejemplos para ilustrar la invención más detalladamente.

Ejemplo 1 de Ensayo farmacológico

Formulación de las preparaciones farmacéuticas

Un agente farmacéutico tegafur/gimeracil/potasio oteracilo.

Proporción molar = 1 : 0,4 : 1, al que a veces se alude en la presente Memoria , a continuación, como TS-1, un agente farmacéutico compuesto tegafur/uracilo (proporción molar = 1 : 4, al que a veces se alude en la presente memoria como UFT), y el d,1-folinato cálcico se disolvieron independientemente o se suspendieron en soluciones de hidroxipropilmetil celulosa al 0,5% (HPMC), formulándose preparaciones farmacéuticas de forma que permitieran su administración a una dosis final de 10 ml/Kg. Por ejemplo, si el tegafur iba a administrarse en una cantidad de 8,3 mg/Kg, se suspendió o disolvió en 10 ml de HPMC un agente farmacéutico correspondiente a 8,3 mg de tegafur, formulándose entonces una preparación farmacéutica de tal forma que el medicamento podía administrarse en una cantidad de 10 ml/Kg.

1-OHP se disolvió en una solución acuosa al 5% de glucosa (Otsuka Glucose, fabricada por Otsuka Pharmaceutical Factory Inc.) que dio lugar entonces, por lo tanto, a una preparación de 1-OHP.

Administración de preparaciones farmacéuticas

Un fragmento que medía alrededor de 2 mm cúbicos, de la capa KM20C del implante canceroso de colon humano, se implantó subcutáneamente en el dorso de ratas macho F344/NJcl-rnu desnudas. Cuando el volumen medio tumoral (= 0,5 x el eje mayor (mm) x el eje menor $(mm)^2$) alcanzó alrededor de 200 mm^3, los animales se dividieron en grupos (día 0).

La preparación TS-1 o la preparación UFT+LV anteriormente mencionada se administró oralmente una vez al día en cantidades que se mencionan en la Tabla 1, desde el día después de la constitución grupal (día 1), durante 14 días consecutivos. La preparación 1-OHF se administró en la vena de la cola en el día 1 a 10 mg/Kg inmediatamente antes de la administración de las preparaciones anteriormente mencionadas.

La proporción del volumen tumoral en la formación grupal (día 0) con respecto al volumen tumoral en el día 15, se consideró como el volumen tumoral relativo: volumen tumoral en el día 15/volumen tumoral en el día 0.

El grado de inhibición del crecimiento tumoral (%) se calculó utilizando el volumen tumoral promedio relativo de los grupos a los que se administró el medicamento y el volumen tumoral promedio relativo del grupo de control;

[1-(volumen tumoral relativo del grupo al que se administró el medicamento)/(volumen tumoral relativo del grupo de control que contiene el tumor)] x 100 (%).

Además, el efecto debido a la utilización combinada se analizó empleando los volúmenes tumorales relativos en el día 15 según el procedimiento IUT (ensayo de intersección-unión) (véase *Statistical Science* 1996, Vol. 11, nº 4, 283-319).

La diferencia en el peso corporal entre las ratas en el día 0 y en el día 15, que se presentó como una proporción (grado del cambio ponderal corporal), se utilizó como un índice de la toxicidad sistémica de la preparación farmacéutica:

[(Peso corporal de las ratas en el día 15-peso corporal en el día 0)/peso corporal de las ratas en el día 0] x 100 (%)

Los resultados así obtenidos se presentan en la Tabla 1. Aunque el folinato cálcico se utilizó en el experimento, la dosis que se proporciona en la tabla es la que se calcula como la cantidad equivalente de ácido folínico.

Tabla 1

Medicamento	Dosis del agente compuesto que contiene tegafur (mg/Kg/día)	Dosis del oxaliplatino (mg/Kg/día)	Volumen tumoral relativo (media)	Grado de inhibición del crecimiento tumoral (%)	Grado de cambio de peso corporal (%)
Ninguno	-	-	5,81	-	1,3
Oxaliplatino (1-OHP)	-	10	4,64	20,1	0,9
Tegafur + gimeracil + potasio oteracilo (TS-1)	12+3,5+11,7	-	2,83	51,4	-3,4
Tegafur + gimeracil + potasio de oteracilo + oxaliplatino (TS-1+1-OHP)	12+3,5+11,7	10	2,13 *, ##	63,3	-6,4
Tegafur + uracilo + ácido folínico (UFT+LV)	24+53,8+20,0	-	3,73	35,8	-3,1
Tegafur + uracilo + ácido folínico + oxaliplatino (UFT+LV+1-OHP)	24+53,8+20,0	10	2.79 *	51,9	-4,5

*: Grupo con un efecto determinado significativo según el procedimiento IUT ($p<0,05$).
##: Grupo con un efecto significativo comparado con un grupo al que se proporcionó UFT + LV en combinación con la misma cantidad de 1-OHP ($p<0,01$).

Los resultados que se muestran anteriormente establecen que la administración de TS-1 en combinación con 1-OHP constituye un procedimiento terapéutico extremadamente efectivo, ya que proporciona efectos significativos estadísticamente, cuando se compara con la administración sólo de TS-1, y, que cuando se compara con la administración de UFT + LV combinados con 1-OHP, da lugar a efectos estadísticamente superiores sin aumentar sustancialmente la toxicidad.

Ejemplo 2 de Ensayo farmacológico (Acción contra una cepa resistente a 5-FU)

Un fragmento que medía alrededor de 2 mm cúbicos de una cepa resistente al 5-FU de la cepa KM12C del injerto canceroso del colon humano, establecida por el solicitante, se implantó a continuación en el dorso de ratones BALB/*c-nu/nu* desnudos. Cuando el volumen tumoral promedio (= 0,5 x eje mayor (mm) x eje menor $(mm)^2$) alcanzó alrededor de 200 m^3, los ratones se dividieron en grupos (día 0). La preparación TS-1 que se formuló en el Ejemplo 1 del Ensayo Farmacológico, se administró oralmente a los ratones una vez al día en una cantidad tal como se muestra en la Tabla 2, desde el día 1 durante 9 días consecutivos. La preparación 1-OHP se administró en la vena de la cola en el día 1 a una dosis de 8,3 mg/Kg inmediatamente antes de la administración de la preparación TS-1. Se calculó la proporción del volumen tumoral en el día 0 con respecto al volumen tumoral en el día 10, para obtener un volumen tumoral relativo. Tal como en el Ejemplo 1 del Ensayo Farmacológico, el grado de inhibición del crecimiento tumoral y el grado del cambio ponderal corporal se calcularon utilizando los volúmenes tumorales relativos promedio de los grupos a los que se habían administrado medicamentos, y del grupo control.

Tabla 2

Medicamento	Dosis del agente que contiene tegafur (mg/Kg/día)	Dosis del agente que contiene oxaliplatino (mg/Kg/día)	Volumen tumoral relativo (media)	Grado de inhibición del crecimiento tumoral (%)	Grado de cambio de peso corporal (%)
Ninguno	-	-	9,5	-	-6,2
Oxaliplatino (1-OHP)	-	8,3	7,97	16,1	-8,0
Tegafur + gimeracil + potasio oteracilo (TS-1)	8,3+2,4+8,1	-	6,39	32,7	-9,2
Tegafur + gimeracil + potasio de oteracilo + oxaliplatino (TS-1+1-OHP)	8,3+2,4+8,1	8,3	4,89 *	48,5	-18,6

*: Grupo con un efecto determinado significativo según el procedimiento IUT (p<0,05).

Los resultados que se indican anteriormente establecen que la administración de TS-1 en combinación con 1-OHP constituye un procedimiento terapéutico efectivo con respecto a las cepas resistentes a 5-FU, pues, mientras que el TS-1 sólo no exhibe raramente ningún efecto sobre la cepa resistente a 5–FU, la administración de TS-1 combinado con 1-OHP, potenció el grado de inhibición del crecimiento tumoral en esencialmente la misma cuantía (alrededor del 50%) que con las cepas sensibles a 5-FU, sin estar acompañada por un cambio significativo del peso corporal.

Ejemplo 3 del Ensayo Farmacológico (Acción con respecto a una cepa resistente multimedicamentosa)

Un fragmento que medía 2 mm cúbicos de la cepa injerto HCT-15 cancerosa de cáncer de colon, que expresa la P-glicoproteína en grandes cantidades y es resistente a diversos medicamentos, se implantó subcutáneamente en el dorso de ratones maduros desnudos BALB/*c-nu/nu*. Cuando el volumen tumoral medio (= 0,5 x eje mayor (mm) x eje menor $(mm)^2$) alcanzó alrededor de 200 mm^3, los animales se dividieron en grupos (día 0). Una preparación TS-1 tal como se llevó a cabo en el Ejemplo 1 de Ensayo Farmacológico, se administró oralmente a los ratones una vez un día, en una cantidad tal como se muestra en la Tabla 3, desde el día 1, durante 14 días consecutivos. La preparación 1-OHP se administró sólo una vez en la vena de la cola en el día 1, a una dosis de 10,0 mg/Kg, inmediatamente antes de la administración de la preparación de TS-1. El grado de inhibición del crecimiento tumoral, se calculó como en el Ejemplo 1 de Ensayo Farmacológico. Utilizando los volúmenes tumorales relativos en el día 15, se determinó, según el ensayo de Dunnett, la diferencia en el volumen tumoral relativo entre el grupo de control y los grupos a los que se administró el medicamento, evaluándose, según el ensayo-t de Student, la diferencia entre el grupo al cual se administró, bien TS-1 o 1-OHP, y el grupo al que se administró TS-1 y 1-OH combinados.

Tabla 3

Medicamento	Dosis del agente compuesto que contiene tegafur (mg/Kg/día)	Dosis del oxaliplatina (mg/Kg/día)	Volumen tumoral relativo (media)	Grado de inhibición del crecimiento tumoral (%)
Ninguno	-	-	4,53	-
Oxaliplatino (1-OHP)	-	10	4,33	4,3
Tegafur + gimeracil + potasio oteracilo (TS-1)	10+2,9+9,8	-	2,56*	43,4
Tegafur + gimeracil + potasio de oteracilo + oxaliplatino (TS-1+1-OHP)	10+2,9+9,8	10	1,54 **,#,$	66,0

*: Grupo con un efecto significativo respecto al grupo de control que posee el tumor (p<0,05).
**: Grupo con un efecto significativo respecto al grupo de control que posee el tumor (p<0,01).

#: Grupo con un efecto significativo respecto al grupo al que se administró sólo TS-1 (p<0,025).
$: Grupo con un efecto significativo respecto al grupo que se proporcionó sólo oxaliplatino (p<0,01).

Tal como se ha demostrado anteriormente, la administración de TS-1 en combinación con 1-OHP potenció significativamente el efecto antitumoral de TS-1 en un tumor sobre el cual el 1-OHP solo muestra raramente un efecto antitumoral. Los resultados establecen, por tanto, que la potenciación del efecto antitumoral se debe a la actividad potenciadora de 1-OHP con respecto a TS-1. Los resultados sugieren que una terapia combinacional que utiliza TS-1 y 1-OHP es eficaz contra tumores que no responden a gran número de preparaciones anticancerosas, ya que el tumor que se utiliza en la presente memoria es uno que es multimedicamento resistente.

Ejemplo 4 de Ensayo Farmacológico (Dependencia de la dosis de 1-OHP)

Se implantó subcutáneamente en el lomo de ratones machos desnudos BALB/c-nu/nu un fragmento de 2 mm^3 de la cepa injerto COL-1 del cáncer de colon humano. Cuando el volumen tumoral promedio (= 0,5 x el eje mayor (mm) x el eje menor $(mm)^2$), alcanzó alrededor de 125 mm^3, los ratones se dividieron en grupos (día 0). La preparación TS-1 que se formula en el Ejemplo 1 del Ensayo Farmacológico se administró oralmente a los ratones una vez al día en una cantidad equivalente a 6,9 mg/Kg de tegafur, desde el día después de la formación de los grupos durante 14 días consecutivos. 1-OHP, disuelto en una solución acuosa al 5% de glucosa, se administró en la vena de la cola en los días 1 y 8, a 2,8, 3,5, 4,2 ó 5,0 mg/Kg/día, inmediatamente antes de la administración de la preparación de TS-1.

Para la determinación del efecto antitumoral, la proporción del volumen tumoral después de la formación grupal (día 0) con respecto al volumen tumoral en el día 15, se calculó, para obtener un volumen tumoral relativo. El grado de inhibición del crecimiento tumoral se determinó utilizando los volúmenes tumorales promedio relativos de los grupos a los que se habían administrado y del grupo control. Utilizando los volúmenes tumorales relativos en el día de la evaluación, se analizó de acuerdo con el ensayo de Student, la significación estadística de la diferencia en el volumen tumoral relativo entre el grupo de control y aquél al que se había administrado sólo la preparación TS-1; y según el ensayo de Williams, se analizó la correlación entre el efecto antitumoral mediante 1-OHP y su dosis; analizándose y según el ensayo de Dunnett, el significado estadístico de la diferencia en el volumen tumoral relativo entre el grupo control y aquél al que se le administró sólo 1-OHP; analizándose según el procedimiento IUT el efecto observado en aquel grupo al que se le administró TS-1 y 1-OHP en combinación, respecto al que recibió TS-1 o 1-OHP.

El grado del cambio ponderal corporal entre los ratones en el día 0 y los ratones en el día 1, se utilizó como un índice de la toxicidad sistémica del 1-OHP.

Tabla 4

Medicamento	Dosis del agente compuesto que contiene tegafur (mg/Kg)	Dosis de oxaliplatino (mg/Kg)	Volumen tumoral relativo (media)	Grado de inhibición del crecimiento tumoral (%)	Grado cambio en peso corporal (%)	Número animales muertos
Ninguno	-	-	5,75	-	-16,1	-
Tegafur+gimeracil+ potasio oteracilo (TS-1)	6,9 + 2,0 + 6,8	-	3,80 **	33,9	-20,5	0
Oxaliplatino (1-OHP)	-	2,9	5,06 §	11,9	-18,0	0
1-OHP	-	3,5	4,54 §,*	21,0	-20,6	0
1-OHP	-	4,2	4,43 §,**	23,0	-19,0	0
1-OHP	-	5,0	4,41 §,**	23,3	-16,8	0
TS-1 + 1-OHP	6,9 + 2,0 + 6,8	2,9	3,70 #	35,7	-20,1	0
TS-1 + 1-OHP	6,9 + 2,0 + 6,8	3,5	2,55 #	55,6	-19,3	0
TS-1 * 1-OHP	6,9 + 2,0 + 6,8	4,2	2,65 #	53,9	-22,0	0
TS-1 + 1-OHP	6,9 + 2,0 + 6,8	5,0	2,34 #	59,3	-23,4	1

*: Grupo con un efecto significativo con respecto al grupo de control (p<0,05).
**: Grupo con un efecto significativo respecto al grupo de control (p<0,01).
§: Grupo con un efecto correlacionado significativamente con la dosis (p<0,05).
#: Grupo con un efecto significativo mediante una utilización combinada determinada según el procedimiento IUT (p<0,05).

Los resultados que se dan a conocer anteriormente establecen que el efecto del agente farmacéutico compuesto tegafur/gimeracil/potasio oteracilo es proporcional a la dosis de 1-OHP.

Ejemplo 5 de Ensayo Farmacológico (Ensayo para la comparación de la eficacia)

Ensayo preliminar (investigación de la dosis máxima tolerable de capecitabina)

Un fragmento que medía 2 mm cúbicos de la cepa COL-1 injerto del cáncer colónico humano, se implantó subcutáneamente en el dorso de ratones BALB/c-nu/nu machos desnudos. Cuando el volumen tumoral promedio (= 0,5 x eje mayor (mm) x eje menor $(mm)^2$) alcanzó alrededor de 190 mm^3, los ratones se dividieron en grupos (día 0). La Capecitabina suspendida en una solución HPMC al 0,5%, se administró oralmente a los ratones una vez al día a 240, 360 ó 540 mg/Kg, a partir del día del agrupamiento, durante 14 días consecutivos. 1-OHP disuelto en una solución acuosa al 5% de glucosa, se administró en la vena de la cola en los días 1 y 8, a una dosis de 4,2 mg/Kg/día inmediatamente antes de la administración de la Capecitabina. La diferencia en el peso corporal entre los ratones en el día 0 y en el 15, presentado como una proporción, y las muertes que tuvieron lugar se utilizaron como índice de la toxicidad sistémica de la Capecitabina. Los resultados mostraron que la dosis máxima tolerable a la cual no se observó la muerte debida a la toxicidad, fue de 360 mg/Kg/día de Capecitabina.

Ensayo principal (Ensayo para la comparación de eficacia)

Un fragmento que medía alrededor de 2 mm^3 de la cepa COL-1 injerto del cáncer colónico humano, se implantó subcutáneamente en el dorso de ratones machos desnudos BALB/c-un/nu. Cuando el volumen tumoral promedio (0,5 x el eje mayor/mm) x el eje menor $(mm)^2$) alcanzó alrededor de 170 mm^3, los animales se dividieron en grupos (día 0). La preparación TS-1 formulada en el Ejemplo 1 del Ensayo Farmacológico, se administró oralmente a un grupo de ratones una vez al día a partir del día después del agrupamiento, durante 14 días consecutivos, en una cantidad igual a la dosis máxima tolerable de tegafur, es decir, 6,9 mg/Lg. 1-OHP disuelto en una solución acuosa al 5% de glucosa, se administró en la vena de la cola en los días 1 y 8, a la máxima dosis tolerable, es decir, 4,2 mg/Kg/día inmediatamente antes de la administración de la preparación TS-1. La Capecitabina suspendida en solución HPMC al 0,5%, se administró oralmente a otro grupo de ratones una vez al día a partir del día después de la formación grupal durante 14 días consecutivos en la cantidad máxima tolerable determinada en el ensayo preliminar, es decir, 360 mg/Kg. 1-OHP disuelto en la solución acuosa al 5% de glucosa, se administró en la vena de la cola en los días 1 y 8 a una dosis de 4,2 mg/Kg/día, inmediatamente antes de la administración de Capecitabina.

Para la determinación del efecto antitumoral, se calculó la proporción del volumen tumoral en el agrupamiento (día 0) con respecto al volumen tumoral en el día 15, para obtener un volumen tumoral relativo. El grado de inhibición del crecimiento tumoral se determinó utilizando el volumen tumoral promedio relativo de los grupos a los que se había administrado el medicamento y al grupo control. Utilizando los volúmenes tumorales relativos en el día del ensayo, se analizó, según el ensayo Dunnett, el significado estadístico de la diferencia en el volumen tumoral relativo entre el grupo de control y aquel al cual se proporcionaron los agentes farmacéuticos; y analizándose, según el ensayo t de Student el significado estadístico de la diferencia en el volumen tumoral relativo entre el grupo al que se administraron TS-1 y 1-OHP en combinación, y el grupo al que se administró Capecitabina y 1-OHP en combinación. El grado de cambio del peso corporal entre los ratones en el día 0 y en el día 15, se utilizó como un índice de toxicidad sistémica de las preparaciones farmacéuticas.

Tabla 5

Medicamento	Dosis de pirimidina fluorada (mg/Kg)	Dosis de oxaliplatino (mg/Kg)	Tiempo admón. De oxaliplatino (día)	Volumen tumoral relativo (media)	Grado de inhibición del crecimiento tumoral (%)	Grado de cambio de peso corporal (%)
Ninguno	-	-	-	5,42	-	-14,8
Tegafur + gimeracil + potasio oteracilo + oxaliplatino (TS-1+1-OHP)	6,9 + 20 + 8,6	4,2	1,8	1,87 ***,###	65,5	-24,0
Capecitabina + oxaliplatino	360	4,2	18	2,94 ***	45,7	-26,4

***: Grupo con un efecto significativo respecto al grupo de control (p<0,001).
###: Grupo con un efecto significativo respecto al grupo al que se administró capecitabina + oxaliplatino.

El ensayo para la comparación de la eficacia a las máximas dosis tolerables anteriormente descritas, demostró que una terapia combinacional que utiliza un agente farmacéutico compuesto (tegafur/gimeracil/potasio oteracilo y 1-OHP), muestra un efecto antitumoral claramente mejor que una terapia combinacional utilizando capecitabina y 1-OHP. Las toxicidades sistémicas (pérdidas de peso corporal) fueron casi idénticas.

Los resultados de los Ejemplos del Ensayo presentados anteriormente, revelan que una terapia de combinación que utiliza un agente farmacéutico compuesto de tegafur/gimeracil/potasio oteracilo y 1-OHP, potencia significativamente la actividad antitumoral sin empeorar sustancialmente los efectos secundarios, comparado con la utilización de un único agente farmacéutico compuesto de tegafur/gimeracil/potasio oteracilo. Los resultados demuestran también que, en términos del efecto antitumoral, la terapia combinacional constituye un procedimiento terapéutico más significativamente efectivo, comparado con una terapia estándar en la que un agente farmacéutico compuesto de tegafur/uracilo, d,1-folinat cálcico, así como Capecitabina, se utilizan combinadamente. Aunque se ha considerado que, en el caso de cánceres recurrentes después de terapias que utilizan principalmente pirimidinas fluoradas, la repetición de dichas terapias en las que las pirimidinas fluoradas se utilizan principalmente y que probablemente den menos frutos, los resultados del Ejemplo 2 del Ensayo Farmacológico establece que un agente farmacéutico compuesto de tegafur/gimeracil/potasio oteracilo puede utilizarse ventajosa y continuadamente en dichos tratamientos sin empeorar sustancialmente los efectos secundarios si se utiliza combinadamente con 1-OHP. Además, en la presente memoria se indica que la potenciación en el efecto antitumoral alcanzado cuando 1-OHP se emplea en combinación, se debe a la acción potenciadora del efecto antitumoral del 1-OHP con respecto al gente farmacéutico compuesto tegafur/gimeracil/potasio oteracilo, ya que se obtuvo un efecto antitumoral significativo cuando un agente farmacéutico compuesto de tegafur/gimeracil/potasio oteracilo se utilizó combinadamente con 1-OHP, incluso con un tumor para el que el 1-OHP en sí mismo no muestra ningún efecto antitumoral. Los resultados del ensayo que utiliza un tumor resistente multimedicamento establecen que una terapia combinacional con un agente farmacéutico compuesto de tegafur/gimeracil/potasio oteracilo y 1.OHP, es efectivo con respecto a los tumores que no son sensibles es decir, que son resistentes a un gran número de agentes anticáncer.

Ejemplos de formulación

Los ejemplos de formulación de la preparación antitumoral y del efecto potenciador antitumoral de la presente invención, se expresan seguidamente.

Ejemplo 1 de formulación: Solución inyectable.

1-OHP	100 mg
Solución acuosa al 5% de glucosa	50 ml
Cantidad por vial	50 ml

Las soluciones inyectables se prepararon de acuerdo con un procedimiento estándar utilizando la fórmula anteriormente mencionada.

Ejemplo 2 de formulación: gránulos

Tegafur	50 mg
Gimeracil	14,5 mg
Potasio oteracilo	49 mg
1-OHP	55 mg
Lactosa	280 mg
Almidón de maíz	298 mg
Hidroxipropilmetil celulosa	10 mg
Cantidad por contenedor	756,5 mg

Los gránulos se prepararon según un procedimiento estándar utilizando la fórmula anteriormente mencionada.

Ejemplo 3 de formulación: cápsulas

Tegafur	25 mg
Gimeracil	7,25 mg
Potasio oteracilo	24,5 mg
1-OHP	40 mg
Lactosa	51 mg
Celulosa cristalina	28 mg
Estearato magnésico	5 mg
Cantidad por cápsula	180,75 mg

Las cápsulas se prepararon según un procedimiento estándar utilizando la fórmula anteriormente mencionada.

Ejemplo 4 de formulación: Comprimido.

Tegafur	20 mg
Gimeracil	5,8 mg

Potasio oteracilo	19,6 mg
1-OHP	39,6 mg
Lactosa	51 mg
Celulosa cristalina	15 mg
Estearato magnésico	3 mg
Almidón de maíz	14 mg
Hidroxipropilmetil celulosa	10 mg
Cantidad por comprimido	178,0 mg

Los comprimidos se prepararon según un procedimiento estándar que utiliza la fórmula anteriormente mencionada.

Ejemplo 5 de formulación: supositorios.

Tegafur	200 mg
Gimeracil	58 mg
Potasio oteracilo	196 mg
1-OHP	396 mg
Witapsol W-35	1.150 mg
Cantidad por supositorio	2.000 mg

Los supositorios se prepararon según un procedimiento estándar utilizando la fórmula mencionada anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Cis-oxalato (*1R,2R*-diaminociclohexano) platino (II) para su utilización en un procedimiento destinado a potenciar la actividad antitumoral de una composición, que comprende:

- una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur,
- una cantidad de gimeracil que potencia el efecto antitumoral, y
- una cantidad eficaz de potasio oteracilo que inhibe los efectos secundarios.

2. Cis-oxalato (*1R,2R*-diaminociclohexano) platino (II) para su utilización según la reivindicación 1, en el que la composición que presenta actividad antitumoral incluye tegafur, gimeracil y potasio oteracilo en una proporción molar de 1:0,4:1.

3. Cis-oxalato (*1R,2R*-diaminociclohexano) platino (II), combinado con:

- una cantidad terapéuticamente eficaz de tegafur,
- una cantidad de gimeracil potenciadora del efecto antitumoral, y
- una cantidad eficaz de potasio oteracilo que inhibe los efectos secundarios,

para su utilización en un procedimiento destinado al tratamiento del cáncer.

4. Cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano) platino (II) para su utilización según la reivindicación 3, en el que la proporción molar de cis-oxalato(*1R,2R*-diaminociclohexano) platino (II), tegafur, gimeracil y potasio oteracilo es de (0,1-5):1:0,1-5):(0,1-5).

5. Cis-oxalato(*1R,2R*-diaminociclohexano) platino (II) para su utilización según la reivindicación 4, en el que la proporción molar es de (0,1-5):1:0,4:1.

6. Cis-oxalato(*1R,2R*-diaminociclohexano) platino (II) para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el procedimiento comprende la administración de cis-oxalato(*1R,2R*-diaminociclohexano) platino (II) simultáneamente con, o dentro de las 4 horas antes o después de la administración de tegafur, gimeracil y potasio oteracilo.

7. Composición farmacéutica que comprende tegafur, gimeracil, potasio oteracilo, y cis-oxalato(*1R,2R*-diaminociclohexano) platino (II) como principios activos en uno o más agente (o agentes) farmacéuticos, conteniendo cada uno, uno o más de estos principios activos.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, que comprende:

- un agente farmacéutico que comprende tegafur, gimeracil y potasio oteracilo, y
- un agente farmacéutico que comprende cis-oxalato(*1R,2R*-diaminociclohexano) platino (II).

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 7 u 8, en la que el cis-oxalato(*1R,2R*-diaminociclohexano) platino (II), el tegafur, el gimeracil y el potasio oteracilo, están presentes en una proporción molar de (0,1-5):1:(0,1-5):(0,1-5).

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que la relación molar es de (0,1-5):1:0,4:1.