

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 402 954**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/7068** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2008 E 08738486 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 2145625**

---

(54) Título: **Agente antitumoral que contiene un derivado de citidina para administración continua intravenosa**

(30) Prioridad:

**06.04.2007 JP 2007100676**

(73) Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
1-27 KANDANISHIKI-CHO CHIYODA-KU  
TOKYO 1018444, JP**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.05.2013**

(72) Inventor/es:

**KAZUNO, HIROMI;  
KOIZUMI, KATSUHISA y  
MITA, AKIRA**

(74) Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 402 954 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 antitumoral que contiene un derivado de citidina para administración continua intravenosa

**5 Campo técnico**

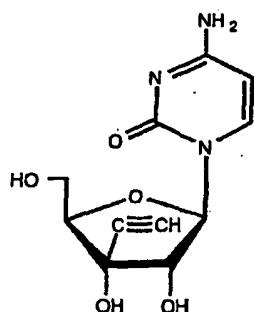
La presente invención se relaciona con un agente antitumoral que se administra intravenosamente de manera continua a pacientes de cáncer, según se define en las reivindicaciones.

**10 Técnica anterior**

La 1-(3-C-etinil-β-D-ribopentofuranosil)citosina e (ECyd, representada por la siguiente fórmula) es un nuevo antimetabolito que tiene una estructura en la cual la posición 3'-β de la ribosa de la citidina está substituida por un grupo etinilo.

**15**

[F1]



**20** ECyd es un análogo de citidina que fue sintetizado por vez primera en Japón. A diferencia de un derivado de pirimidina (5-FU) o de un derivado de desoxicitidina (gemcitabina), que son agentes antitumorales generalmente empleados en los ámbitos clínicos, ECyd actúa débilmente sobre el ADN y principalmente inhibe la síntesis de ARN. Específicamente, en un mecanismo propuesto, la ECyd es fosforilada por la uridina/citidina kinasa intracelular, para de este modo formar un trifosfato (ECTP), que inhibe las ARN polimerasas I, II y III, y conducir a las células relevantes a la muerte.

**25**

Muchos agentes antitumorales generalmente empleados en los ámbitos clínicos y que funcionan en base a la inhibición de la síntesis de ADN como acción principal exhiben el efecto inhibitorio en una fase S. Las células tumorales empleadas en los ensayos con animales exhiben, en general, una proliferación relativamente rápida. Sin embargo, los estudios han revelado que, en los ámbitos clínicos, las células tumorales proliferan a un ritmo lento, y un pequeño número de las células están en la fase S. Dado que, a diferencia de los agentes que inhiben la síntesis del ADN, el efecto antitumoral de ECyd basado en la acción inhibitoria de la síntesis de ARN no resulta afectado por el ciclo celular de las células tumorales, se piensa que ECyd sirve como agente antitumoral clínicamente útil, que difiere de los agentes inhibidores de la síntesis de ADN generalmente empleados en los ámbitos clínicos.

**35**

ECyd exhibe un potente efecto antitumoral sobre una amplia variedad de tumores (Documentos no de patente 1 y 2). En una prueba de inhibición de tumores que emplea modelos animales, se vio que ECyd exhibía un potente efecto antitumoral sobre una variedad de cepas tumorales derivadas de humanos por inyección intravenosa rápida (es decir, inyección intravenosa en bolo) una vez por semana durante dos semanas (Documento no de patente 3). En los modelos animales, no se observaron virtualmente efectos adversos significativos a una dosis efectiva de ECyd que proporciona un efecto antitumoral y, por lo tanto, ECyd es un candidato prometedor a agente útil en el ámbito clínico.

**45**

Mientras tanto, se realizó un ensayo clínico de fase I de un agente para el tratamiento del cáncer que contenía ECyd como principio activo en los Estados Unidos. En el ensayo, cuando se administró ECyd por inyección intravenosa rápida con un régimen de administración de una vez cada tres semanas o un régimen de administración de una vez por semana durante tres semanas y un período de descanso de una semana, se obtuvo un nivel suficiente de ECyd en sangre. El ensayo mostró que ECyd tiene una acción inhibitoria del crecimiento tumoral con respecto a algunos pacientes con cáncer múltiple que no pueden ser tratados con un fármaco convencional.

**50**

Sin embargo, se observó neurotoxicidad periférica como toxicidad limitante de dosis, haciendo difícil un mayor incremento en la dosis de ECyd para su evaluación como agente antitumoral y una administración continua de

ECyd. Por lo tanto, el efecto terapéutico del cáncer de ECyd es insatisfactorio en el ámbito clínico (Documentos no de patente 4 y 5).

- 5 Documento no de patente 1: J. Med. Chem., 39, 5005-5011, 1996  
 Documento no de patente 2: Oncol. Rep., 3, 1029-1034, 1996  
 Documento no de patente 3: Jpn. J. Cancer Res., 92, 343-351, 2001  
 Documento no de patente 4: EORTC-NCI-AACR Symposium, Abs. 67A, 2002  
 Documento no de patente 5: EORTC-NCI-AACR Symposium, Abs. 364, 2002

## 10 Descripción de la invención

### Problemas que la invención ha de resolver

15 La presente invención se dirige a la provisión de un nuevo modo de administración de ECyd, cuyo modo de administración alcanza un elevado efecto antitumoral y conlleva un bajo riesgo de expresión de neurotoxicidad periférica.

### Medios para resolver los problemas

20 Los presentes inventores han realizado amplios estudios sobre el uso de ECyd y han visto que, mediante administración intravenosa de ECyd a lo largo de un prolongado período de tiempo a un paciente, se puede alcanzar un elevado efecto antitumoral y se puede reducir la toxicidad, haciendo que el modo de administración sea efectivo para prolongar la supervivencia del paciente.

25 Por consiguiente, la presente invención se dirige a los siguientes puntos 1) a 7).

- 30 1) Un agente antitumoral que contiene ECyd o una sal de la misma para uso en el tratamiento del cáncer, que se ha de administrar a un paciente con cáncer por administración intravenosa continua a una dosis de 1,30 a 8,56 mg/m<sup>2</sup> en términos de ECyd por cada período de administración de 2 a 336 horas.  
 2) El agente antitumoral descrito en el punto 1) anterior, donde el período de administración es de 4 a 72 horas.  
 3) El agente antitumoral para uso según se describe en el punto 1) anterior, donde el período de administración es de 24 horas.  
 35 4) El agente antitumoral para uso según se describe en cualquiera de los puntos 1) a 3) anteriores, que se administra a una dosis de 2,80 a 8,56 mg/m<sup>2</sup> en términos de ECyd.  
 5) El agente antitumoral para uso según se describe en cualquiera de los puntos 1) a 3) anteriores, que se administra a una dosis de 6,85 mg/m<sup>2</sup> en términos de ECyd.  
 40 6) Uso de 1-(3-C-etinil-β-D-ribopentofuranosil)citosina o de una sal de la misma para producir un agente antitumoral para el tratamiento del cáncer, donde se ha de administrar el agente antitumoral a un paciente con cáncer por administración intravenosa continua a una dosis de 1,30 a 8,56 mg/m<sup>2</sup> en términos de 1-(3-C-etinil-β-D-ribopentofuranosil)citosina por cada período de administración de 2 a 336 horas.

### Efectos de la invención

45 Según el agente antitumoral de la presente invención, se puede alcanzar un elevado efecto antitumoral con un reducido riesgo de expresión de neurotoxicidad periférica. En otras palabras, mediante un tratamiento para el cáncer que emplea el agente antitumoral, se puede prolongar con seguridad la supervivencia del paciente, reduciéndose al mismo tiempo el riesgo de suspensión del tratamiento que causarían de lo contrario los efectos adversos.

## 50 Breve descripción de los dibujos

[Fig 1]

55 Gráficos que muestran la expresión de neurotoxicidad como toxicidad limitante de dosis en el tratamiento del cáncer y la eficacia de la terapia cuando se administra una formulación de ECyd por administración intravenosa rápida una vez cada tres semanas, o por administración intravenosa continua. (RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable). El eje lateral representa el caso de aparición de neurotoxicidad (%) o el de eficacia terapéutica (%).

[Fig. 2]

60 Un gráfico que muestra los efectos del programa de contacto con ECyd sobre la inhibición del crecimiento de células cromafínes de médula adrenal de rata derivadas de la cresta neural (cepa PC12).

[Fig. 3]

Un gráfico que muestra los efectos del programa de contacto con ECyd sobre la inhibición del crecimiento de células tumorales pulmonares humanas (cepa A549).

- 5                   **Mejores modos de realización de la invención**
- 10                  La ECyd, 1-(3-C-etinil-β-D-ribopentofuranosil)citosina, empleada como principio activo del agente antitumoral de la presente invención, es un compuesto conocido y se sabe que exhibe un efecto antitumoral para una variedad de cánceres a través de una acción inhibitoria de la síntesis de ARN. En particular, nunca se ha dicho que el cáncer pueda ser tratado de una manera efectiva con supresión de los efectos adversos por administración intravenosa continua de ECyd.
- 15                  No se impone ninguna limitación particular sobre la sal de ECyd, en la medida en que sea farmacéuticamente aceptable. Como ejemplos de la sal, se incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos y fosfatos, y sales de ácidos orgánicos, tales como acetatos, propionatos, tartratos, fumaratos, maleatos, malatos, citratos, metanosulfonatos, p-toluensulfonatos y trifluoroacetatos.
- 20                  Se puede producir la ECyd o una sal de la misma empleada en la presente invención por un método conocido, por ejemplo un método descrito en JP-B-3142874.
- 25                  El agente antitumoral de la presente invención es administrado por vía intravenosa a los pacientes y la forma de dosificación es una inyección. La inyección puede ser una formulación para inyección líquida o una formulación para inyección sólida, tal como formulaciones para inyección liofilizadas y en polvo que pueden ser reconstituidas en el momento de su uso.
- 30                  El agente antitumoral de la presente invención puede ser preparado añadiendo ECyd o una sal de la misma a un soporte farmacológicamente aceptable y procesando la mezcla por un método rutinario. Como ejemplos del soporte empleado en la invención, se incluyen soportes orgánicos e inorgánicos generalmente empleados como materiales de formulaciones de fármacos. Específicamente, se puede añadir un excipiente, un lubricante, un ligante, un desintegrante, etc. a una formulación para inyección sólida, y se puede añadir un diluyente, un agente solubilizante, un agente de suspensión, un agente de tonicidad, un agente ajustador del pH, un tampón, un estabilizador, un agente calmante, etc. a una formulación para inyección líquida. Si es necesario, también se pueden emplear aditivos para formulaciones de fármacos, tales como un agente antiséptico, un antioxidante y un agente colorante.
- 35                  Como ejemplos del excipiente, se incluyen lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, maltosa, manitol, eritritol, xilitol, maltitol, inositol, dextrano, sorbitol, albúmina, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silílico, metilcelulosa, glicerina, alginato de sodio, goma arábiga y sus mezclas. Como ejemplos del lubricante, se incluyen talco purificado, sales de estearato, bórax, polietilenenglicol y sus mezclas. Como ejemplos del ligante, se incluyen jarabe simple, líquido de glucosa, líquido de almidón, solución de gelatina, poli(alcohol vinílico), polí(éster vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, etilcelulosa, agua, etanol, fosfato de potasio y sus mezclas. Como ejemplos del desintegrante, se incluyen almidón seco, alginato de sodio, agar en polvo, laminarano en polvo, hidrógeno carbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de polioxietilensorbitán y ácidos grasos, laurilsulfato de sodio, monoglicérido esteárico, almidón, lactosa y sus mezclas. Como ejemplos del diluyente, se incluyen agua, alcohol etílico, Macrogol, propilenenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de polioxietilensorbitán y ácidos grasos y sus mezclas. Como ejemplos del estabilizador, se incluyen piroslufito de sodio, ácido etilendiaminotetraacético, ácido tioglicólico, ácido tioláctico y sus mezclas. Como ejemplos del agente de tonicidad, se incluyen cloruro de sodio, ácido bórico, glucosa, glicerina y sus mezclas. Como ejemplos del agente ajustador del pH y del tampón, se incluyen citrato de sodio, ácido cítrico, acetato de sodio, fosfato de sodio y sus mezclas. Como ejemplos del agente calmante, se incluyen clorhidrato de procaína, clorhidrato de lidocaína y sus mezclas.
- 55                  Se determina la dosis del agente antitumoral de la presente invención tomando en consideración el equilibrio entre el riesgo de efectos adversos y el efecto antitumoral. Su dosis es de 1,30 a 8,56 mg/m<sup>2</sup> en términos de ECyd, más preferiblemente de 2,80 a 8,56 mg/m<sup>2</sup> y en particular preferiblemente de 6,85 mg/m<sup>2</sup>.
- 60                  Se administra el agente antitumoral de la presente invención a un paciente con cáncer por cada período de administración de 2 a 336 horas por administración intravenosa continua. Tomando en consideración el equilibrio entre el riesgo de efectos adversos y el efecto antitumoral, el tiempo de administración es más preferiblemente de 4 a 72 horas, en particular preferiblemente de 24 horas.
- Mediante administración intravenosa continua durante un tiempo tan prolongado, se puede tratar con efectividad el cáncer diana, con supresión de la aparición de efectos adversos, tales como neurotoxicidad periférica.

En la administración intravenosa continua del agente antitumoral de la presente invención, se repite preferiblemente un régimen de administración específico que sirve como un curso para alcanzar un mayor efecto antitumoral con supresión de la neurotoxicidad periférica. El régimen de administración es preferiblemente una administración intravenosa continua una vez cada una a tres semanas, más preferiblemente una vez cada tres semanas.

5 En un régimen de administración preferido del agente antitumoral de la presente invención, se realiza un curso que incluye una administración intravenosa continua durante 24 horas una vez cada tres semanas a una dosis de 1,30 a 8,56 mg/m<sup>2</sup> en términos de ECyd por cada administración una vez o una pluralidad de veces. En otro régimen de administración preferido, se realiza un curso que incluye una administración intravenosa continua durante 4 horas una vez cada tres semanas de un período continuo de cuatro semanas a una dosis de 1,30 a 8,56 mg/m<sup>2</sup> en términos de ECyd por cada administración una vez o una pluralidad de veces. En un régimen de administración más preferido, se realiza un curso que incluye una administración intravenosa continua durante 24 horas una vez cada tres semanas a una dosis de 6,85 mg/m<sup>2</sup> en términos de ECyd por cada administración una vez o una pluralidad de veces. En otro régimen de administración más preferido, se realiza un curso que incluye una administración intravenosa continua durante 4 horas una vez cada tres semanas de un período continuo de cuatro semanas a una dosis de 1,30 mg/m<sup>2</sup> en términos de ECyd por cada administración una vez o una pluralidad de veces.

20 No se impone ninguna limitación particular sobre el cáncer al que se aplica el agente antitumoral de la presente invención. Como ejemplos del cáncer, se incluyen cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar/conductos biliares, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumor testicular, sarcoma de huesos y de tejidos blandos, linfoma maligno, leucemia, cáncer cervical, cáncer de piel y tumor cerebral. Entre ellos, son particularmente preferidos el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de pulmón, el cáncer de estómago, el cáncer colorrectal, el cáncer pancreático y el cáncer de mama.

25 25 El paciente con cáncer a quien se administra el agente antitumoral de la presente invención puede ser un paciente con cáncer que no hubo recibido ningún tratamiento para el cáncer, un paciente con cáncer que está recibiendo actualmente un tratamiento para el cáncer o un paciente con cáncer que ha recibido alguna vez un tratamiento para el cáncer.

30 30 El agente antitumoral de la presente invención puede ser empleado en combinación con otro agente antitumoral o radiación. Como ejemplos del agente antitumoral que puede ser utilizado en combinación, se incluyen 5-FU, formulación de tegafur-uracilo, formulación de tegafur-gimeracilo-oteracilo potasio, doxorrubicina, epirrubicina, clorhidrato de irinotecán, etopósido, docetaxel, paclitaxel, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, crestina, lentinán y picibanilo.

### Ejemplos

40 Se describirá a continuación la presente invención con detalle a modo de ejemplo.

#### Ejemplo 1

45 Se sometió repetidamente a un grupo de pacientes con cáncer a un curso que incluía una administración intravenosa continua durante 24 horas una vez cada tres semanas a una dosis de 2,80 a 8,56 mg/m<sup>2</sup> en términos de ECyd por cada administración. Se sometió repetidamente a otro grupo de pacientes con cáncer a un curso que incluía una administración intravenosa rápida una vez cada tres semanas a una dosis de 2,81 a 9,46 mg/m<sup>2</sup> en términos de ECyd. En ambos casos, se investigaron la aparición de neurotoxicidad y el efecto terapéutico debidos a ECyd.

50 La prueba anterior es equivalente al ensayo clínico de fase I, que se realiza principalmente para evaluar la seguridad del fármaco estudiado y determinar la dosis recomendada (DR) del fármaco, que asegura la seguridad del fármaco sin efectos adversos en el ensayo clínico de fase II llevado a cabo con respecto al cáncer diana. Se realiza la prueba para pacientes con cánceres sólidos (v.g., cánceres gastrointestinales, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama) que no pueden ser curados mediante un método terapéutico estándar o a quienes no se puede aplicar ningún método efectivo. Cuando se realiza la prueba, si es posible, se valora el efecto terapéutico sobre el tumor diana. En los siguientes ejemplos, se valoró el efecto terapéutico sobre el tumor diana según el método RECIST (véase Journal of the National Cancer Institute, 2000, Vol. 92, N° 3, pp. 205 a 216). Se confirmó el efecto de ECyd sobre la retracción del tumor generalmente a partir de una lesión diana (una lesión con un tamaño igual o superior al tamaño mensurable dependiendo de la anchura del corte obtenida por TC o un medio similar) y de las lesiones no diana (todas las lesiones aparte de la lesión diana). En la prueba anterior, RP (respuesta parcial) se refiere a un estado en el cual la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana se redujo en un 30% o más en comparación con la obtenida antes de la administración del fármaco, se mantuvo el efecto de retracción durante un cierto período (generalmente cuatro semanas) y no se observó ninguna exacerbación en las lesiones no diana

durante la prueba. EP (enfermedad progresiva) se refiere a un estado en el cual la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana aumentó en un 20% o más en comparación con la suma mínima de los diámetros mayores registrados tras el inicio de la prueba, o a un estado en el cual se observó una clara exacerbación en las lesiones no diana o una nueva lesión. EE (enfermedad estable) se refiere a un estado en el cual no se pudo evaluar el grado de retracción del tumor como RP y que no pudo ser evaluado como EP, y en el cual se hubo detenido el progreso del tumor y no se observó exacerbación. RM (respuesta menor) se refiere a un caso en el cual se mantuvo un cierto grado de retracción del tumor de aproximadamente un 15% (aunque fue menor de un 30%), o en el cual se observó temporalmente un efecto terapéutico correspondiente a RP. La Fig. 1 muestra los resultados.

- 5 10 La Fig. 1 muestra los resultados de la administración de una formulación (inyección) de ECyd una vez cada tres semanas a una dosis de 2,80 a 9,46 mg/m<sup>2</sup> por administración intravenosa rápida y los resultados de la administración intravenosa continua durante 24 horas. En el caso de la administración intravenosa rápida, dos de los tres casos (66%) en los que se empleó una dosis de 2,81 mg/m<sup>2</sup> exhibían neurotoxicidad periférica y no se observó efecto terapéutico. Cuando se aumentó la dosis a 6,31 mg/m<sup>2</sup>, dos de los tres casos exhibían neurotoxicidad periférica y se observó una eficacia terapéutica (EE o superior) en dos de los tres casos. Por el contrario, cuando se realizó una administración intravenosa continua, a una dosis de 2,80 mg/m<sup>2</sup> a 5,48 mg/m<sup>2</sup>, no se observó neurotoxicidad periférica y se vio que la eficacia terapéutica (EE o superior) era del 20 al 50%.
- 15 20 Por lo tanto, se ha considerado que la administración intravenosa continua de ECyd es un modo de administración que exhibe una elevada eficacia terapéutica para pacientes con cánceres sólidos (v.g., cánceres gastrointestinales, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama) que no pueden curarse por un método terapéutico estándar o a quienes no se puede aplicar ningún método efectivo, mientras que se suprime la aparición de neurotoxicidad periférica.

## 25 Ejemplo 2

Se realizó repetidamente un curso que incluía una administración intravenosa continua durante 4 horas una vez cada tres semanas de un período continuo de cuatro semanas a una dosis de 1,30 mg/m<sup>2</sup> en términos de ECyd por cada administración. Se realizó repetidamente también un curso que incluía una administración intravenosa rápida una vez cada tres semanas de un período continuo de cuatro semanas a una dosis de 1,32 mg/m<sup>2</sup> en términos de ECyd. En ambos casos, se investigaron la aparición de neurotoxicidad y el efecto terapéutico debidos a ECyd. En el Ejemplo 2, la selección de los pacientes y el método y las calificaciones de la evaluación fueron los mismos que los empleados en el Ejemplo 1.

- 35 30 Los resultados de la prueba fueron los siguientes. En el caso de la administración intravenosa rápida, uno de los tres casos (33%) exhibía neurotoxicidad periférica y no se observó ninguna eficacia terapéutica (EE o superior). Por el contrario, cuando se realizó la administración intravenosa continua, se observó neurotoxicidad periférica en uno de los tres casos (33%), pero se vio que la eficacia terapéutica (EE o superior) era del 66%.
- 40 45 Por lo tanto, se ha considerado que la administración intravenosa continua de ECyd es un modo de administración que exhibe una elevada eficacia terapéutica para pacientes con cánceres sólidos (v.g., cánceres gastrointestinales, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama) que no pueden curarse mediante un método terapéutico estándar o a quienes no se puede aplicar un método efectivo, mientras que se suprime la aparición de neurotoxicidad periférica.

## 45 Ejemplo 3

Se investigaron los efectos del programa de contacto con ECyd sobre la inhibición del crecimiento de células cromafines de la médula adrenal de rata derivadas de las crestas neurales (cepa PC12).

50 55 Se realizó el experimento del Ejemplo 3 a un AUC (producto del tiempo de contacto y de la concentración de ECyd) constante. Específicamente, en cada régimen estudiado, se mantuvo el AUC a un nivel tal que se ajustara la concentración de ECyd para obtener una CI<sub>80</sub> (0,08 µM) como resultado del contacto entre ECyd y las células PC12 durante 100 horas. En cada régimen estudiado, se sembraron células PC12 sobre una placa y se trataron con ECyd. A continuación, se renovó el líquido del cultivo celular. Se obtuvo el perfil de crecimiento celular después por tinción con cristal violeta. La Fig. 2 muestra los resultados.

- 60 65 En el caso de un tiempo de contacto de 0,5 horas, el crecimiento de las células PC12 virtualmente no se había restaurado el día 6. En los casos de tiempos de contacto de 25 y 100 horas, se restauró el crecimiento de las células PC12. Se alcanzó más rápidamente la restauración del crecimiento celular a medida que el tiempo de contacto era mayor. Por lo tanto, se vio que la inhibición del crecimiento de las células neuronales PC12 era más susceptible a la Cmáx, y la inhibición no era más significativa en el caso del contacto de ECyd a baja concentración durante un largo período de tiempo que en el caso del contacto de ECyd a alta concentración durante un corto período de tiempo.

Por lo tanto, el efecto de la administración continua de ECyd sobre la inhibición del crecimiento de las células neuronales resultó no ser significativo.

**Ejemplo 4**

- 5 Se investigaron los efectos del programa de contacto con ECyd sobre la inhibición del crecimiento de células tumorales de pulmón humano (cepa A549).
- 10 Se realizó el experimento del Ejemplo 4 a un AUC (producto del tiempo de contacto y de la concentración de ECyd) constante. Específicamente, en cada régimen estudiado, se mantuvo el AUC a un nivel tal que se ajustara la concentración de ECyd para obtener una CI<sub>80</sub> (0,08 µM) como resultado del contacto entre ECyd y las células A549 durante 100 horas. En cada régimen estudiado, se sembraron células A549 sobre una placa y se trataron con ECyd. A continuación, se renovó el líquido del cultivo celular. Se obtuvo el perfil de crecimiento celular después por tinción con cristal violeta. La Fig. 3 muestra los resultados.
- 15 En los casos de tiempos de contacto de 0,5 a 100 horas, el crecimiento de las células A549 virtualmente no se había restaurado el día 6. Por lo tanto, se vio que la inhibición del crecimiento de las células tumorales no estaba influenciado por la Cmáx.
- 20 Por lo tanto, se vio que la administración continua de ECyd alcanzaba un efecto inhibitorio del crecimiento de las células tumorales equivalente al proporcionado por la administración rápida.
- 25 Como se ha descrito aquí con anterioridad, se vio que la administración continua de ECyd según la presente invención era una terapia efectiva contra el cáncer que exhibe una elevada inhibición del crecimiento de las células tumorales sin causar neurotoxicidad periférica.

**REIVINDICACIONES**

- 5      1. Un agente antitumoral que contiene 1-(3-C-etinil-β-D-ribopentofuranosil)citosina o una sal de la misma para uso en el tratamiento del cáncer, que se ha de administrar a un paciente con cáncer por administración intravenosa continua a una dosis de 1,30 a 8,56 mg/m<sup>2</sup> en términos de 1-(3-C-etinil-β-D-ribopentofuranosil)citosina por cada período de administración de 2 a 336 horas.
- 10     2. El agente antitumoral para uso según la reivindicación 1, donde el período de administración es de 4 a 72 horas.
- 15     3. El agente antitumoral para uso según la reivindicación 1, donde el período de administración es de 24 horas.
- 20     4. El agente antitumoral para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se administra a una dosis de 2,80 a 8,56 mg/m<sup>2</sup> en términos de 1-(3-C-etinil-β-D-ribopentofuranosil)citosina.
5. El agente antitumoral para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se administra a una dosis de 6,85 mg/m<sup>2</sup> en términos de 1-(3-C-etinil-β-D-ribopentofuranosil)citosina.
6. Uso de 1-(3-C-etinil-β-D-ribopentofuranosil)citosina o de una sal de la misma para producir un agente antitumoral para el tratamiento del cáncer, donde el agente antitumoral ha de ser administrado a un paciente con cáncer por administración intravenosa continua a una dosis de 1,30 a 8,56 mg/m<sup>2</sup> en términos de 1-(3-C-etinil-β-D-ribopentofuranosil)citosina por cada período de administración de 2 a 336 horas.

Fig. 1

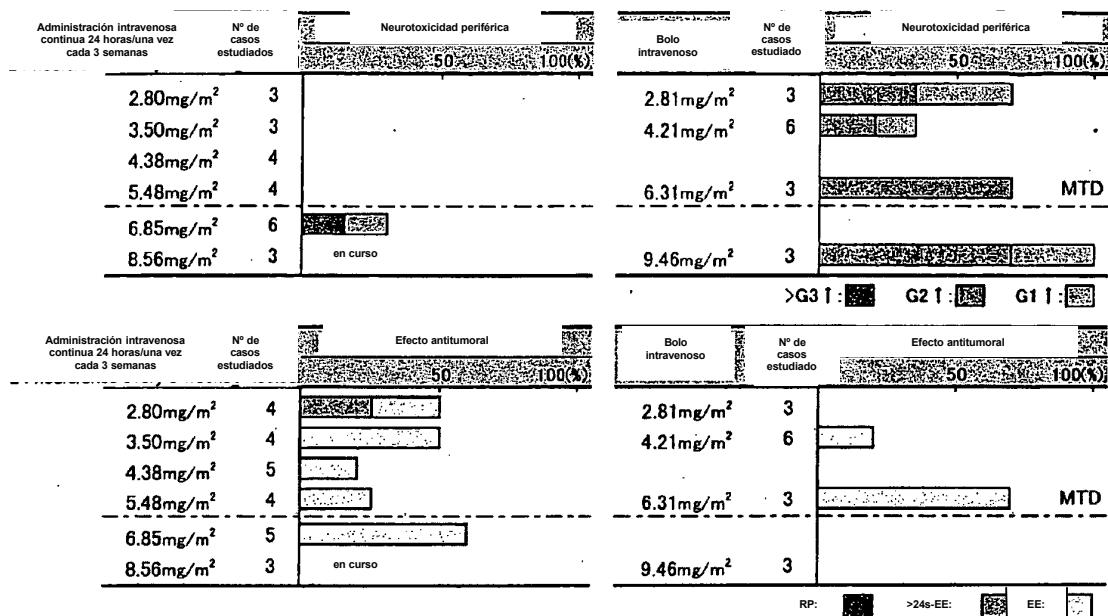


Fig. 2

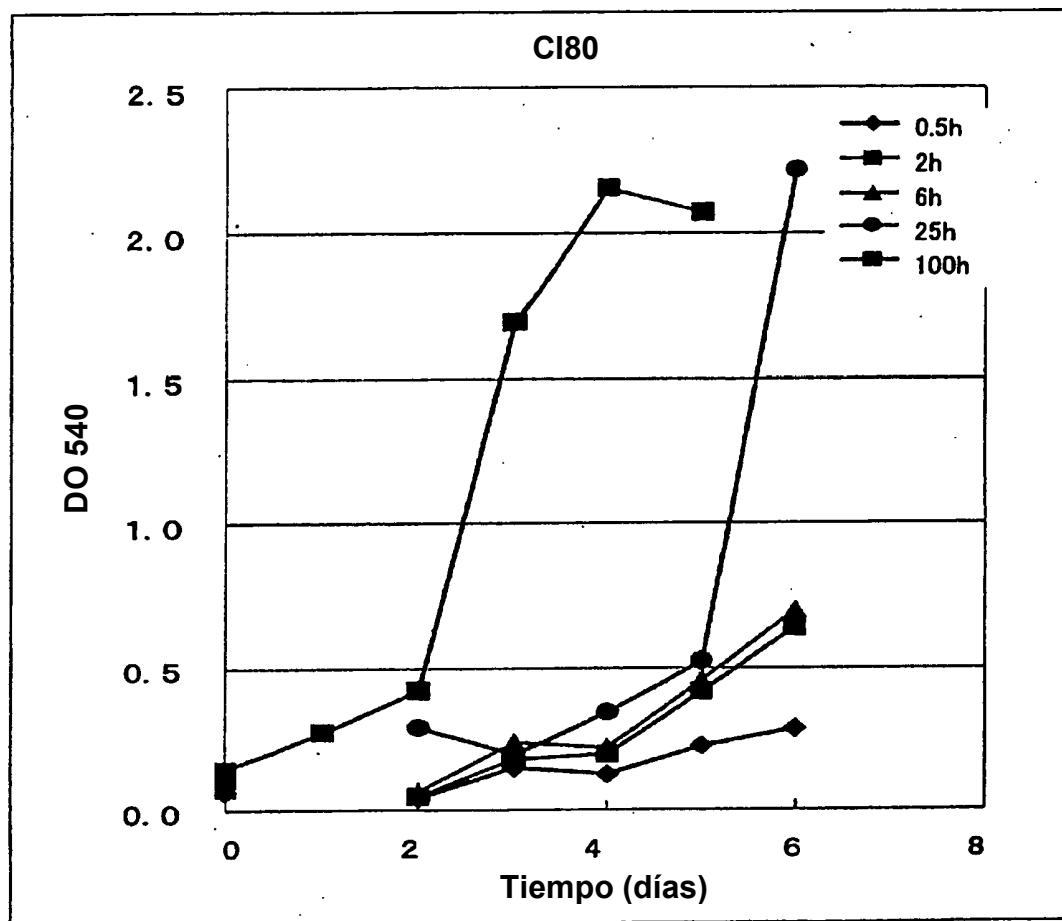


Fig. 3

