

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 861**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/19** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 37/06** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

**A61P 1/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2005 E 10183723 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 2301528**

54 Título: **Uso del FTS para el tratamiento de trastornos malignos**

30 Prioridad:

**18.08.2004 US 602361 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.07.2013**

73 Titular/es:

**KADMON CORPORATION, LLC (100.0%)  
450 East 29th St.  
New York, NY 10016, US**

72 Inventor/es:

**BAUER, VICTOR J.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 414 861 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**

Uso del FTS para el tratamiento de trastornos malignos

**5 Prioridad**

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional Estadounidense N° 60/602.361, presentada el 18 de agosto de 2004, cuyo contenido se incorpora en la presente memoria como referencia.

**10 Antecedentes de la invención**

La Patente US-5.705.528 enseña el ácido farnesil-tiosalicílico (FTS) y análogos del mismo y su utilidad como agentes antineoplásicos. La Patente US-6.462.086 enseña utilidades terapéuticas adicionales de estos compuestos, en particular en conexión con el tratamiento de enfermedades no malignas, estados patológicos u otros trastornos que cursan o de otra manera incluyen la proliferación de células inducida por Ras. La patente también enseña que estos compuestos son inactivos cuando se administran por vía oral, pero que este inconveniente puede superarse preparando una sal del compuesto (es decir, salificación), formulando la sal en ciclodextrina y preparando después un comprimido bucal (que se disuelve en la boca cuando se mantiene contra la membrana mucosa).

20 El documento WO2005/018562 se refiere al uso de un inhibidor de mTOR, tal como FTS para tratar el desarrollo de la resistencia a la terapia hormonal, pero no divulga la administración por vía oral de FTS.

Marom M et al. (1995: J Biol. Chem. Vol 270 N° 38 págs. 22263-22270) divulga que el FTS es un potente inhibidor competitivo de la enzima PPMTasa en sistemas libres de células.

25 Gana-Weisz Mali et al. (2002: Clin Cancer Res Vol 8 N° 2 págs. 555-565) describe que las células de cáncer de páncreas Panc-1, las células de cáncer de colon SW480 y los fibroblastos de rata-1 transformados (EJ) con H-Ras expuestos a FTS durante períodos prolongados no desarrollaron resistencia al FTS.

30 Smalley Keirn S M et al. (2002: Int. J. Cancer Vol 98 N° 4 págs. 514-522) describe que el FTS inhibía el crecimiento de células de melanoma *in vitro*.

MCPerson R A et al. (2004: Prostate Vol 58 N° 4 págs. 325-334) describe que el FTS inhibe el crecimiento de células de cáncer de próstata, *in vitro*.

35 Janson B et al. (1999: Proc Nat Acad Sci Vol 96 N° 24 págs. 14019-14024) describe la evaluación de la actividad antitumoral de FTS, tanto *in vitro* como *in vivo*, en dos modelos independientes de xenotrasplante en ratón SCID de melanoma humano que expresan Ras de tipo silvestre o Ras activada. El documento no divulga el tratamiento de un cáncer con una forma farmacéutica oral de FTS.

40 Halaschek-Wiener Julius et al. (2003: J Invest Derm Vol 120 N° 1 págs. 109-115) describe la evaluación de la eficacia de FTS en xenoinjertos establecidos de melanoma humano cultivados en ratones con inmunodeficiencia combinada severa, así como el efecto quimiosensibilizador de FTS en combinación con dacarbazina. El documento no divulga el uso de una forma farmacéutica oral para el tratamiento del cáncer.

45 El documento WO 00/78303 se centra en los requisitos estructurales de los análogos S-prenilo, tales como FTS con el fin de ejercer actividad anti-Ras. La memoria descriptiva no contempla formas farmacéuticas orales de FTS y su uso en el tratamiento del cáncer. Por lo tanto, esta publicación no compromete la novedad de ninguna de las presentes reivindicaciones.

**50 Sumario de la invención**

Los solicitantes han descubierto que el FTS y sus análogos no requieren salificación ni formulación en ciclodextrina para ser activos tras la administración oral.

55 Según la presente invención, se proporciona una forma farmacéutica oral que comprende:

- (i) una cantidad eficaz de ácido farnesil-tiosalicílico (FTS), o un análogo del mismo seleccionado a partir de 5-fluoro-FTS, 5-cloro-FTS, 4-cloro-FTS o éster metílico del ácido S-farnesil-tiosalicílico (FTSME) y
- (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable distinto de una ciclodextrina

para su uso como un medicamento para la administración oral en el tratamiento del cáncer en un sujeto humano.

**65 Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 es un gráfico que muestra las concentraciones (ng/ml) de FTS en plasma de ratones con el tiempo tras la

administración oral (por ej., sonda) de FTS en un vehículo de aceite de maíz.

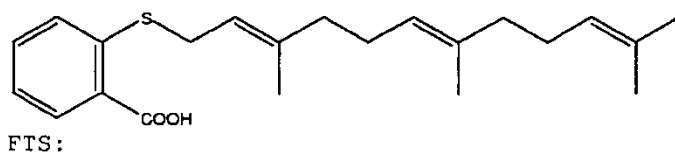
La Fig. 2 es un gráfico que muestra las concentraciones (ng/ml) de FTS en plasma de ratones con el tiempo tras la administración oral (sonda) de FTS en un vehículo de carboximetilcelulosa (CMC) acuosa.

La Fig. 3 es un gráfico de barras que muestra el peso tumoral promedio en ratones (en gramos) tras la administración oral (sonda) de diferentes cantidades de FTS en carboximetilcelulosa, en comparación con un control.

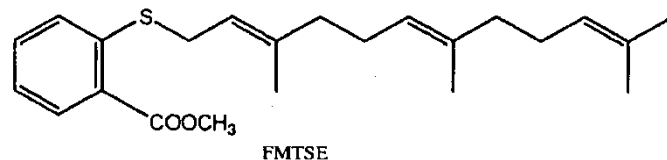
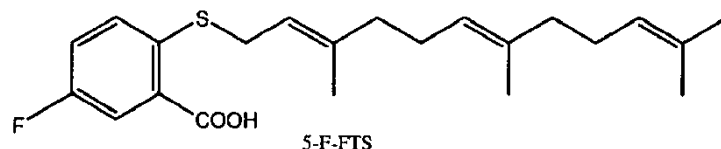
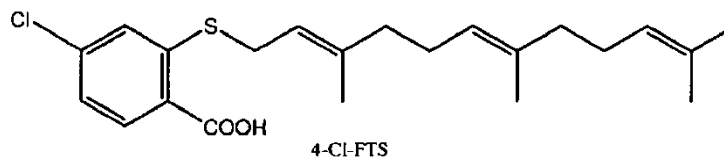
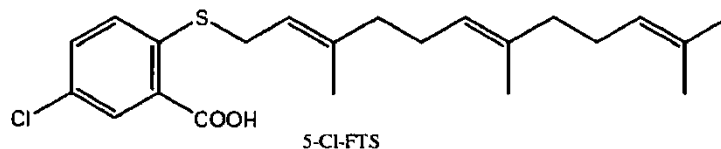
La Fig. 4 es un gráfico de barras que muestra la concentración plasmática de FTS (ng/ml) durante 1-24 horas tras la administración oral de 200 mg/kg de FTS a ratas.

**Descripción detallada**

La estructura del ácido farnesil-tiosalicílico (FTS) (es decir, S-trans, trans-FTS) es la siguiente:



Los análogos del FTS de acuerdo con la invención son 5-fluoro-FTS, 5-cloro-FTS, 4-cloro-FTS y éster metílico del ácido S-farnesil-tiosalicílico (FTSME). Las estructuras de estos compuestos se exponen a continuación:



Las sales farmacéuticamente aceptables de FTS pueden ser útiles. En realizaciones preferidas, sin embargo, el FTS o sus análogos no están en forma de sal (es decir, no salificados).

En las Patentes US-5.705.528 y US-6.462.086 se divulgan procedimientos para preparar FTS y sus análogos. Estas divulgaciones (por ej., el Ejemplo 7 de la patente 086) se incorporan en la presente memoria por referencia.

Las formas farmacéuticas orales útiles en la presente invención incluyen comprimidos (por ej., con cubierta pelicular, con cubierta de azúcar, de liberación sostenida o controlada) y cápsulas, por ej., cápsulas de gelatina dura (incluyendo las de liberación controlada o sostenida) y cápsulas de gelatina blanda.

Las formas farmacéuticas orales pueden prepararse mezclando el componente farmacéutico activo, que en este caso son FTS o sus análogos, con uno o más vehículos apropiados (excipientes) y formulando después la composición

para obtener la forma farmacéutica deseada, por ej., comprimiendo la composición para obtener un comprimido o cargando una cápsula. La condición es que las formas farmacéuticas orales no contengan una ciclodextrina. Los excipientes típicos útiles como agentes expansores de volumen o diluyentes, aglutinantes, tampones o agentes para ajuste de pH, disgregantes (incluyendo disgregantes reticulados y superdisgregantes, tales como croscarmelosa), agentes deslizantes y/o lubricantes incluyen lactosa, almidón, manitol, celulosa microcristalina, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, fosfato de calcio dibásico, goma arábica, gelatina, ácido esteárico, estearato de magnesio, aceite de maíz, aceites vegetales y polietilenglicoles y otros conocidos por el experto farmacéutico. Pueden emplearse agentes de recubrimiento, como azúcar, goma laca y polímeros sintéticos. También pueden añadirse tintes y otros colorantes. Véase, Remington's Pharmaceutical Sciences, The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, (2000).

Las formas farmacéuticas orales de la presente invención son útiles en el tratamiento del cáncer. Los cánceres a tratar preferidos son cáncer de mama, cáncer de colon, glioblastoma, cáncer de pulmón (cáncer de pulmón microcítico y no microcítico), melanoma, carcinoma de células de Merkel, neuroblastoma, neurofibromatosis, cáncer de ovario, cáncer pancreático y cáncer de próstata.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "cantidad efectiva" se refiere a una dosis de FTS o sus análogos que inhiben la aparición o progresión o mejora el o los síntomas de la enfermedad. La dosis diaria típica es 5 mg a 1000 mg, por ejemplo 100 mg a 1.000 mg por día, que puede administrarse una vez por día o como dosis divididas dos o tres veces por día. De ese modo, las formas farmacéuticas orales de la presente invención, por ej., comprimido, cápsula de gelatina dura o cápsula de gelatina blanda, contienen generalmente de 5 mg a 500 mg de FTS o de sus análogos. En realizaciones preferidas, las formas farmacéuticas orales contienen de 10 mg a 250 mg del componente farmacéutico activo. Las formas farmacéuticas orales generalmente se administran a un individuo diagnosticado de cáncer aunque la administración profiláctica puede ser útil para inhibir la aparición de una enfermedad.

Las formas farmacéuticas orales pueden acondicionarse apropiadamente para la distribución y venta, incluyendo instrucciones impresas para administrarlas según se describe en la presente memoria.

La presente invención se describirá a continuación por medio de los siguientes ejemplos no restrictivos. Los mismos se presentan únicamente con fines ilustrativos y no tienen como objetivo limitar la invención de ninguna manera.

#### Ejemplo 1: Biodisponibilidad de FTS administrado por vía oral

##### a. FTS formulado en aceite de maíz

Se dispersó FTS (40 mg) en aceite de maíz (10 ml). Se administraron alícuotas de la suspensión resultante mediante sonda a ratones CD-1 (dieciocho) a una dosis de 40 mg/ml (en un volumen de 10 ml/kg de suspensión de FTS calculado para el peso real del animal). Se recolectaron muestras de sangre en tubos de heparina de litio del plexo retroorbital mientras los animales se hallaban bajo anestesia de CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> en las horas 1, 2, 4, 8, 12 y 24 (3 animales en cada punto temporal) después de la administración. Se mezclaron alícuotas (100 µl) de plasma con agua, solución tampón de pH 11 y acetonitrilo. Después de la centrifugación, se evaporó el sobrenadante hasta sequedad. El residuo se resuspendió en agua/acetonitrilo y se centrifugó y el sobrenadante se transfirió a viales del inyector automático de muestras para la determinación de FTS mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas (CL/EM).

Como se muestra en la Fig. 1, las concentraciones plasmáticas medias de FTS fueron 2159 ng/ml en la hora 1 y 1326 ng/ml después de 2 horas. Hubo una rápida reducción de hasta menos de 3 ng/ml después de 24 horas. Estos valores indicaron un 55% de biodisponibilidad oral en comparación con la inyección intraperitoneal de FTS en un grupo control de animales.

##### b. FTS formulado en carboximetilcelulosa acuosa al 0,5%.

Se dispersó FTS (40 mg) en carboximetilcelulosa acuosa al 0,5% (10 ml). Se administraron alícuotas de la suspensión resultante mediante sonda a ratones CD-1 (dieciocho) a una dosis de 40 mg/ml (en un volumen de 10 ml/kg de suspensión de FTS calculado para el peso real del animal). Se recolectaron muestras de sangre en tubos de heparina de litio del plexo retroorbital mientras los animales se hallaban bajo anestesia de CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> en las horas 1, 2, 4, 8, 12 y 24 (3 animales en cada punto temporal) después de la administración. Se mezclaron alícuotas (100 µl) de plasma con agua, solución tampón de pH 11 y acetonitrilo. Después de la centrifugación, el sobrenadante se evaporó hasta sequedad. Se resuspendió el residuo en agua/acetonitrilo y se centrifugó y el sobrenadante se transfirió a viales del inyector automático de muestras para la determinación de FTS mediante CL/EM.

Como se muestra en la Fig. 2, las concentraciones plasmáticas medias de FTS fueron 3381 ng/ml en la hora 1, 1593 ng/ml después de 2 horas y se redujeron rápidamente hasta menos de 3 ng/ml después de 24 horas. Estos valores indicaban una disponibilidad oral del 69% en comparación con la inyección intraperitoneal de FTS en un grupo control de animales.

Estos resultados, según se ilustra en las Figs. 1 y 2, fueron inesperados y, además, demuestran que pueden obtenerse fácilmente concentraciones terapéuticas con la administración oral.

Ejemplo 2: Inhibición del crecimiento de un tumor pancreático con FTS administrado por vía oral

Se implantaron en ratones lampiños CD<sub>1</sub>-Nu por vía subcutánea 5,0 x 10<sup>6</sup> células Panc-1 en 0,2 ml de PBS justo por encima de la articulación femoral derecha. Once días después del implante, se observaban tumores palpables.

Se dispersó FTS en carboximetilcelulosa acuosa al 0,5% a una concentración de 5 mg/ml. El día once después del implante, se dividieron los ratones en tres grupos y se les administró vehículo o suspensión de FTS mediante sonda.

El Grupo 1 (Controles, 6 ratones) recibió 0,2 ml de vehículo por día.

El Grupo 2 (20 mg/kg de FTS, 7 ratones) recibió 0,1 ml de suspensión de FTS por día.

El Grupo 3 (40 mg/kg de FTS, 6 ratones) recibió 0,2 ml de suspensión de FTS por día.

Los ratones se trataron durante diez días y se sacrificaron. Se extirparon los tumores y se pesaron.

Como se muestra en la Fig. 3, el peso promedio de los tumores en el Grupo 1 (controles) fue 1,02 g; el peso promedio de los tumores en el Grupo 2 (20 mg/kg de FTS) fue 0,68 g (32% menor que el control) y el peso promedio de los tumores en el Grupo 3 (40 mg/kg de FTS) fue 0,47 g (53% menor que el control).

Ejemplo 3: Compatibilidad de FTS con los excipientes farmacéuticos

Las mezclas físicas (1:1 p/p) de FTS y los excipientes farmacéuticos representativos comúnmente utilizados en las formulaciones orales se conservaron en condiciones de estrés acelerado 40 °C/75% de HR durante cuatro semanas en viales tapados con la tapa floja. Las muestras se analizaron mediante HPLC en los puntos temporales de la semana 0, 2 y 4. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

TABLA

Excipiente	0 semanas	2 semanas	4 semanas	Observación
Lactosa	97,94	97,23	98,09	Compatible
Fosfato de calcio dibásico	97,95	95,75	97,08	Compatible
Almidón	97,88	97,30	98,11	Compatible
Hidroxipropilmetilcelulosa	97,93	98,06	98,12	Compatible
Celulosa microcristalina	97,93	97,72	98,12	Compatible
Polivinilpirrolidona	97,71	92,44	92,56	Posible incompatibilidad
Croscarmelosa sódica	97,76	98,14	98,13	Compatible
Carboximetilcelulosa sódica	97,76	98,12	98,17	Compatible
Sustancia FTS	97,75	97,10	97,76	

Los resultados del estudio de estabilidad en condiciones aceleradas demostraron que pueden emplearse muchos excipientes farmacéuticos convencionales en comprimidos y cápsulas de FTS.

Ejemplo 4: Comprimidos de FTS (200 mg)

Se mezclan el componente farmacéutico activo FTS (2000 g), celulosa microcristalina (2000 g), croscarmelosa sódica (200 g) y estearato de magnesio (100 g) hasta uniformidad y se compactan para obtener comprimidos que pesan 430 mg. Suponiendo una pérdida del 5% en las transferencias de material y la puesta en marcha de la comprimidora, ajuste y desconexión se producen aproximadamente 9.500 comprimidos de 200 mg de FTS.

Ejemplo 5: Comprimidos de gelatina dura de FTS (100 mg)

Se mezclan el componente farmacéutico activo FTS (1000 g), lactosa (1000 g), celulosa microcristalina (1000 g) y dióxido de silicio coloidal amorfo (15 g) hasta uniformidad y se carga en cápsulas de gelatina dura. Suponiendo una pérdida del 5% en las transferencias de material y la puesta en marcha de la máquina encapsuladora, ajuste y desconexión, se producen aproximadamente 9.500 cápsulas de 100 mg de FTS.

6: Cápsulas de gelatina blanda de FTS (50 mg)

5 Se dispersa uniformemente el componente farmacéutico activo FTS (500 g) en una mezcla de aceite de maíz (3000 g), lecitina (30 g) y Tween-80 (150 g) y se carga en cápsulas de gelatina blanda. Suponiendo una pérdida del 5% en las transferencias de material y puesta en marcha de la máquina encapsuladora de gelatina blanda, ajuste y desconexión, se producen aproximadamente 9.500 cápsulas de gelatina blanda de 50 mg de FTS.

Ejemplo 7: Cápsulas de FTS (200 mg)

10 Se mezclan el componente farmacéutico activo FTS (2841 g), celulosa microcristalina (1421 g), almidón (710 g) y estearato de magnesio (29 g) hasta uniformidad y se carga en cápsulas de gelatina dura de tamaño 0, con un peso de relleno de 0,357 g por cápsula. Suponiendo una pérdida del 5% en las transferencias de material, puesta en marcha del equipo de encapsulado y ajuste, se producen aproximadamente 13.000 cápsulas de 200 mg de FTS.

15 Ejemplo 8: Cápsulas de FTS (200 mg)

20 Se mezclan el componente farmacéutico activo FTS (1000 g) y celulosa microcristalina (125 g) hasta uniformidad y se cargan cápsulas de gelatina de gelatina dura de tamaño 1, con un peso de relleno de 0,225 g por cápsula. Suponiendo una pérdida del 5% en las transferencias de material, puesta en marcha del equipo de encapsulado y ajuste, se producen aproximadamente 4.750 cápsulas de 200 mg de FTS.

Ejemplo 9: Cápsulas de FTS (100 mg)

25 Se mezclan el componente farmacéutico activo FTS (1000 g) y celulosa microcristalina (125 g) hasta uniformidad y se cargan cápsulas de gelatina dura de tamaño 2, con un peso de relleno de 0,1125 g por cápsula. Suponiendo una pérdida del 5% en las transferencias de material, puesta en marcha del equipo de encapsulado y ajuste, se producen aproximadamente 9.500 cápsulas de 100 mg de FTS.

30 Ejemplo 10: Cápsulas de FTS (50 mg)

35 Se mezclan el componente farmacéutico activo FTS (1000 g) y celulosa microcristalina (125 g) hasta uniformidad y se cargan cápsulas de gelatina dura de tamaño 3, con un peso de relleno de 0,056 g por cápsula. Suponiendo una pérdida del 5% en las transferencias de material, puesta en marcha del equipo de encapsulado y ajuste, se producen aproximadamente 18.000 cápsulas de 50 mg de FTS 50.

Ejemplo 11: Biodisponibilidad de FTS administrado por vía oral a ratas

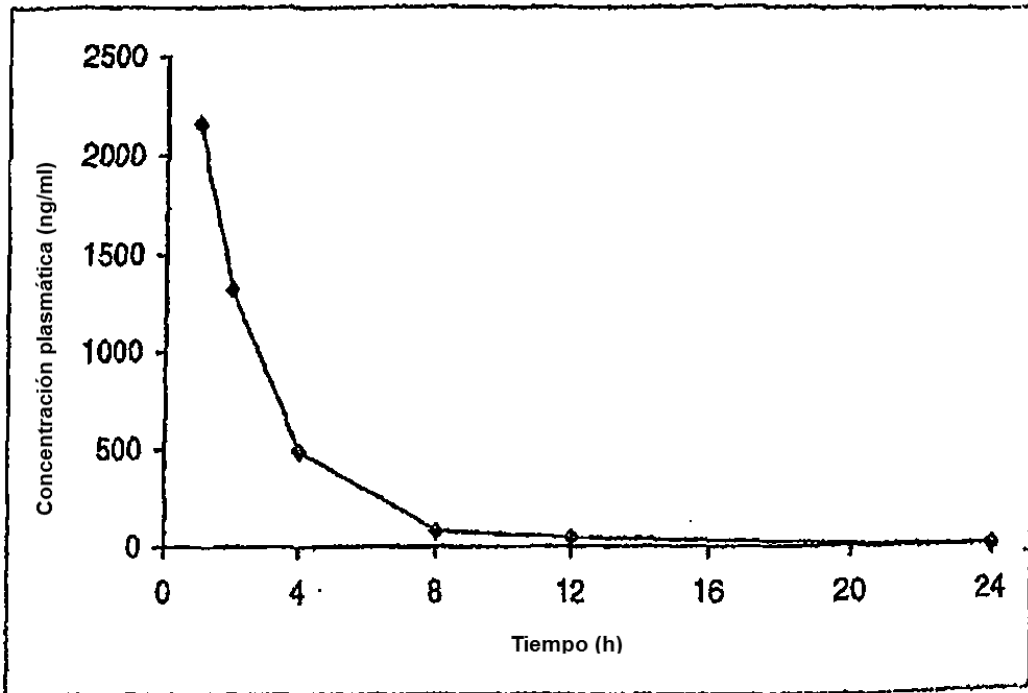
40 Se disolvió FTS en una mezcla de aceite de maíz (95%) y etanol (5%). Se administraron alícuotas de la solución resultante a ratas CrI:CD(SD)(IGS)BR (veinticuatro) a una dosis de 200 mg/kg. Se recolectaron muestras de sangre en tubos que contenían heparina de litio del plexo retroorbital mientras los animales se hallaban bajo anestesia de CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> en las horas 1, 2, 4, 8, 12 y 24 después de la administración. Se determinó la concentración de FTS en cada punto temporal mediante CL/EM. Como se muestra en la Fig. 4, las concentraciones plasmáticas medias de FTS fueron 4454 ng/ml a la hora 1, 4550 ng/ml a las 2 horas, 3047 ng/ml a las 4 horas, 2216 ng/ml a las 8 horas, 685 ng/ml a las 12 horas y 140 ng/ml a las 24 horas. Estos valores indican un alto nivel de biodisponibilidad oral.

45 Todas las publicaciones patentes o no patentes citadas en la presente memoria descriptiva son indicativas del nivel de experiencia de los expertos en la materia a los que pertenece la presente invención. Todas estas publicaciones se incorporan en la presente memoria por referencia igual que si cada publicación o solicitud de patente individual se hubiera indicado específicamente e individualmente que se incluye en la presente memoria por referencia.

50 Aunque la invención se ha descrito en la presente memoria con referencia a realizaciones particulares, se debe entender que estas realizaciones son simplemente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención.

**REIVINDICACIONES**

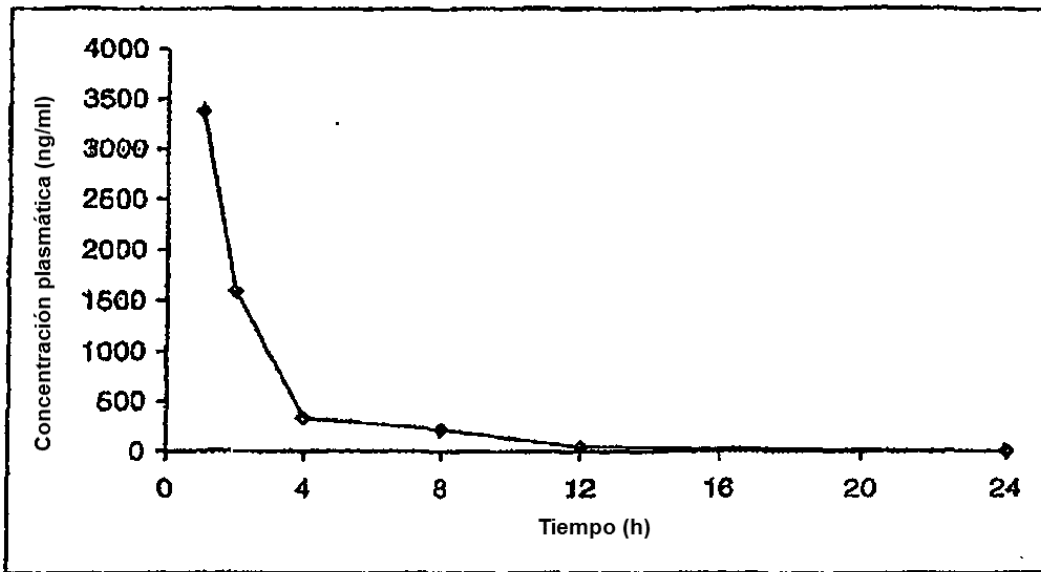
1. Una forma farmacéutica oral que comprende:
- 5 (i) una cantidad eficaz de ácido farnesil-tiosalicílico (FTS), o un análogo del mismo seleccionado a partir de 5-fluoro-FTS, 5-cloro-FTS, 4-cloro-FTS o éster metílico del ácido S-farnesil-tiosalicílico (FTSME) y  
(ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable distinto de una ciclodextrina  
para su uso como un medicamento para la administración oral en el tratamiento del cáncer en un sujeto humano.
- 10 2. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el cáncer tratado es cáncer de páncreas.
- 15 3. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende FTS y un vehículo farmacéuticamente aceptable distinto de una ciclodextrina.
4. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende 5-fluoro-FTS y un vehículo farmacéuticamente aceptable distinto de una ciclodextrina.
- 20 5. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg.
6. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg.
- 25 7. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho vehículo comprende uno o más de un agente expansor de volumen, aglutinante, disgregante, deslizante o lubricante.
- 30 8. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la forma de un comprimido.
9. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el comprimido tiene un recubrimiento sobre una superficie exterior de la misma.
- 35 10. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en la forma de una cápsula.
- 40 11. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la forma de una cápsula de gelatina blanda o dura.
12. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-11, en donde el cáncer que está siendo tratado es uno de cáncer de mama, cáncer de colon, glioblastoma, cáncer de pulmón (microcítico y no microcítico), melanoma, carcinoma de células de Merkel, neuroblastoma, neurofibromatosis, cáncer de ovario o cáncer de próstata.
- 45 13. La forma farmacéutica oral para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 5-12 en donde el FTS es S-trans, trans-FTS.



Concentración plasmática de FTS en aceite de maíz

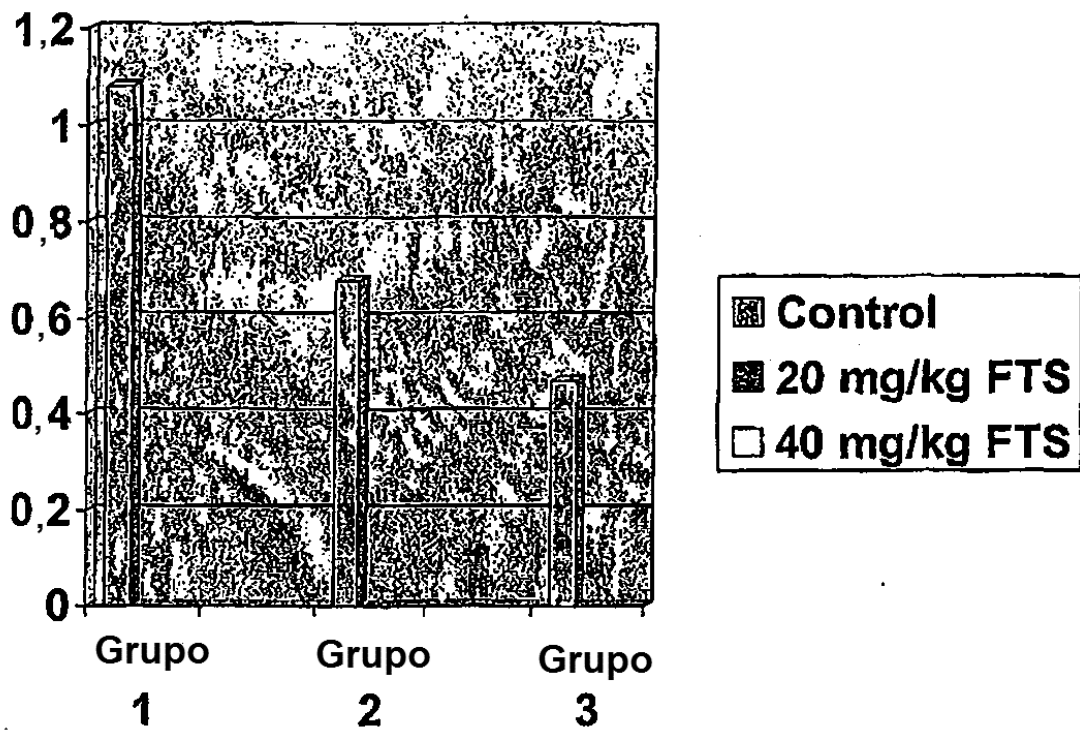
Fig. 1





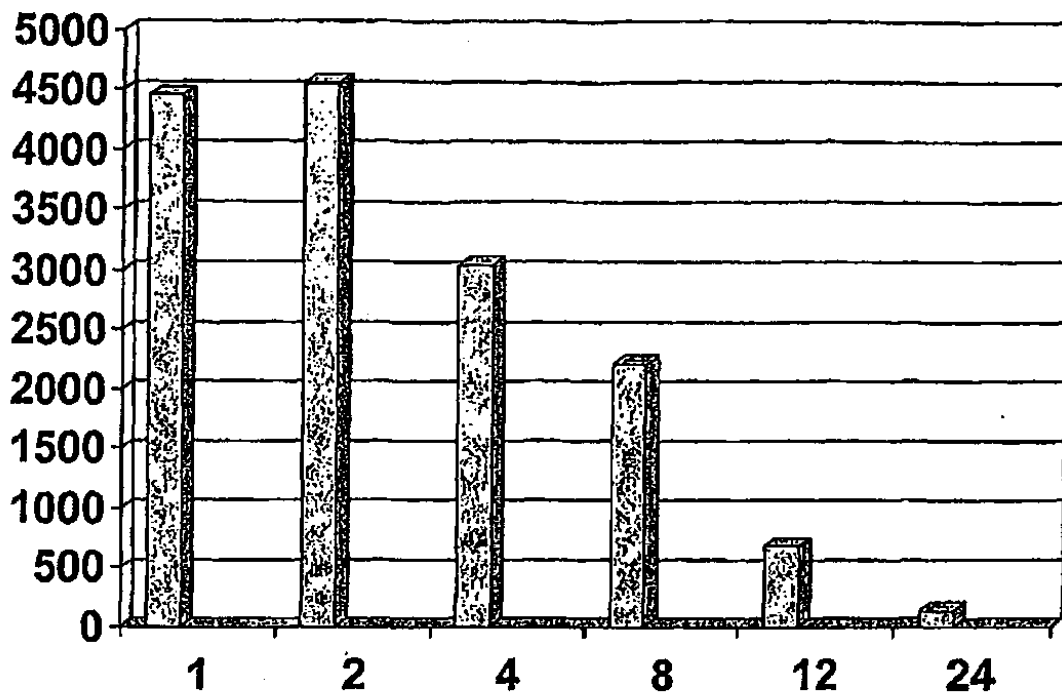
Concentración plasmática (ng/ml) de FTS en CMC al 0,5%

Fig. 2



Peso promedio del tumor después de la administración oral de FTS

Fig. 3



Concentración plasmática de FTS (ng/ml) durante 1-24 horas tras la administración de 200 mg/kg por vía oral a ratas

Fig. 4