

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 215**

51 Int. Cl.:

A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2009 E 09746550 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2298309**

54 Título: **Agente antitumoral, kit y método de tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

12.05.2008 JP 2008124504
29.08.2008 WO PCT/JP2008/065554

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

19.05.2014

73 Titular/es:

SHIZUOKA PREFECTURE (50.0%)
9-6, Ote-machi Aoi-ku
Shizuoka-shi Shizuoka 420-8601, JP y
TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

PARK, SUNG HWA

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 461 215 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, kit y método de tratamiento del cáncer.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación antitumoral que utiliza una nueva combinación de agentes antitumorales, a un kit para el tratamiento del cáncer y a una utilización para el tratamiento del cáncer destinada a incrementar los efectos antitumorales.

10

Antecedentes de la técnica

Se ha llevado a cabo una investigación y un desarrollo activos de agentes antitumorales y se utilizan clínicamente una diversidad de potentes agentes antitumorales en el tratamiento de los tumores malignos. El tegafur, por ejemplo, es un fármaco que resulta activado *in vivo* y que libera gradualmente el principio activo, el 5-fluorouracilo (en adelante denominado "5-FU"), reduciendo de esta manera la toxicidad o efectos secundarios del 5-FU.

También se conoce un fármaco de combinación de tegafur y uracilo (nombre comercial: UFT, tegafur:uracilo (proporción molar)=1:4, fabricado por Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.). Típicamente el 5-FU resulta rápidamente metabolizado *in vivo* e inactivado; sin embargo, este fármaco de combinación muestra efectos antitumorales significativamente incrementados en comparación con la utilización de tegafur solo, debido a que el uracilo, que no presenta actividad antitumoral por sí mismo, inhibe la inactivación del 5-FU.

También se conoce una combinación de tres fármacos de tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico (nombre comercial: TS-1, tegafur:gimeracilo:oteracilo potásico (proporción molar)=1:0,4:1, fabricado por Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.). Este fármaco de combinación incrementa adicionalmente los efectos antitumorales debido a que el gimeracilo presenta una acción inhibitoria de la descomposición de 5-FU aproximadamente 200 veces superior a la del uracilo. Además, este fármaco de combinación muestra efectos terapéuticos mejorados, ya que el oteracilo potásico inhibe específicamente un potencial incremento de la toxicidad gastrointestinal causado por los efectos antitumorales incrementados proporcionados por el tegafur y el gimeracilo (literatura de patente nº 1). De esta manera, UFT y TS-1 contribuyen al tratamiento de diversos tumores malignos.

Sin embargo, todavía existe una necesidad de fármacos y métodos terapéuticos que proporcionen efectos terapéuticos adicionalmente mejorados de manera que se prolongue adicionalmente la supervivencia de los pacientes de cáncer. Con este fin se han realizado esfuerzos (terapias de combinación) para mejorar los resultados terapéuticos mediante la administración en combinación de una pluralidad de fármacos que presentan diferentes mecanismos de expresión de la acción antitumoral y que presentan diferentes efectos secundarios. Por ejemplo, se ha dado a conocer que la utilización de ácido folínico o una sal del mismo en combinación con un agente antitumoral que contiene un fármaco de combinación de tegafur y uracilo, o una combinación de tres fármacos de tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico puede incrementar significativamente los efectos antitumorales de la preparación antitumoral sin incrementar la toxicidad, contribuyendo de esta manera a mejorar los resultados terapéuticos (ver, por ejemplo, las referencias de patente nº 2 a nº 6). Por ejemplo, el oxaliplatino, que muestra efectos antitumorales reducidos al utilizarlo solo, se utiliza con otros agentes farmacéuticos en terapias de combinación. Las terapias de combinación que utilizan oxaliplatino conjuntamente con 5-fluorouracilo y folinato de calcio (FOLFOX) se aplican comúnmente en todo el mundo (ver, por ejemplo, las referencias no de patente nº 1, nº 2 y nº 3). Sin embargo, debido a sus complicados procedimientos, FOLFOX plantea problemas, tales como una menor calidad de vida (CDV) de los pacientes debido a las restricciones que acompañan a la infusión continua, y elevados costes médicos. Por lo tanto, se ha buscado desarrollar mejores terapias de combinación con oxaliplatino en todo el mundo. Un ejemplo de ello es una terapia de combinación con oxaliplatino conjuntamente con capecitabina, que es un agente anticáncer basado en pirimidina fluorada oral (nombre comercial: Xeroda). Se ha informado de que esta terapia de combinación (XELOX) proporciona efectos antitumorales sustancialmente equivalentes a los de FOLFOX (ver la referencia no de patente nº 4). Además, un nuevo enfoque en el que se utiliza oxaliplatino con TS-1 está indicado como método terapéutico que potencia significativamente los efectos antitumorales y que muestra una elevada eficacia incluso en comparación con la eficacia que resulta de la utilización combinada de oxaliplatino y capecitabina (ver referencia de patente nº 7). Sin embargo, con el fin de prolongar la supervivencia de los pacientes, todavía existe una necesidad de desarrollar una preparación farmacéutica y un método terapéutico que proporcionen efectos terapéuticos adicionalmente incrementados.

Listado de referencias

60

Literatura de patentes

- LTP 1: publicación de patente japonesa nº 2614164
- LTP 2: publicación de patente japonesa nº 2557303
- LTP 3: documento WO 2004/081012
- LTP 4: publicación de patente japonesa no examinada nº 8-169825

65

LTP 5: publicación de patente japonesa no examinada nº 2002-205945
LTP 6: patente US nº 6.602.870
LTP 7: documento WO 2005/120480

5 Literatura no de patentes

LTNP 1: Journal of Clinical Oncology 22:22-30, 2004
LTNP 2: Journal of Clinical Oncology 21:2059-2069, 2003
10 LTNP 3: Journal of Clinical Oncology 18:2938-2947, 2000
LTNP 4: Journal of Clinical Oncology 22:2084-2091, 2004

Breve descripción de la invención

15 Problema técnico

Un objetivo principal de la invención consiste en proporcionar una preparación antitumoral, un kit y una utilización médica en un método para el tratamiento de cáncer que muestra excelentes efectos terapéuticos mediante la utilización combinada de un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico y otras preparaciones farmacéuticas.

20 Solución al problema

A partir del estado actual de la técnica expuesto anteriormente, se ha estudiado una nueva terapia de combinación que utiliza una combinación de tres fármacos de tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico conjuntamente con otros agentes farmacéuticos, con el fin de desarrollar un método para el tratamiento del cáncer que contribuye a prolongar adicionalmente la supervivencia de los pacientes. Como resultado, se ha descubierto que la utilización de la combinación de tres fármacos con por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo (en adelante denominadas LV) y un complejo platinoso, es decir, cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) (nombre genérico: oxaliplatino, nombres comerciales: Eloxatin y Elplat, en adelante denominado 1-OHP), incrementa significativamente los efectos antitumorales sin agravar los efectos secundarios. Además, se ha determinado que el efecto de inhibición del crecimiento tumoral alcanzado con dicha nueva terapia de combinación es superior al de las quimioterapias estándares para el cáncer de colon que se han utilizado anteriormente. La presente invención se ha llevado a cabo basándose en estos resultados.

35 En resumen, la invención proporciona una preparación antitumoral, un kit de preparación antitumoral, su utilización para el tratamiento del cáncer, según se expone a continuación.

40 Punto 1.

Una preparación antitumoral que comprende una combinación de:

- (1) un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico,
- 45 (2) por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y
- (3) cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II).

50 Punto 2.

La preparación antitumoral según el punto 1, que se encuentra en una forma farmacéutica que comprende una pluralidad de agentes farmacéuticos, conteniendo cada uno uno o una combinación deseada de los principios activos siguientes: (1) un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico, (2) por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y (3) cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II), o que se encuentra en una forma farmacéutica que comprende un único agente farmacéutico que contiene la totalidad de los principios activos.

60 Punto 3.

La preparación antitumoral según el punto 2, que se encuentra en una forma farmacéutica que comprende: (1) un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico, (2) un agente farmacéutico que contiene, como principio activo, por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y (3) un agente farmacéutico que contiene cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) como principio activo.

Punto 4.

5 La preparación antitumoral según el punto 1, que se encuentra en una forma farmacéutica que comprende: (1) un agente farmacéutico que contiene, como principios activos, tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, y por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y (2) un agente farmacéutico que contiene cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) como principio activo.

10 Punto 5.

La preparación antitumoral según cualquiera de los puntos 1 a 4, en la que el fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico comprende tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico en una proporción molar de 1:0,4:1.

15 Punto 6.

20 La preparación antitumoral según cualquiera de los puntos 1 a 5, en la que las proporciones de los principios activos son tales que, por cada mol de tegafur, la proporción de gimeracilo es de entre 0,1 y 5 moles; la proporción de oteracilo potásico es de entre 0,1 y 5 moles; la proporción de por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo es de entre 0,01 y 10 moles, y la proporción de cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) es de entre 0,1 y 5 moles.

Punto 7.

25 La preparación antitumoral según el punto 6, en la que la proporción molar de los principios activos es tal que tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico/por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo/cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II)=1:0,4:1:0,01 a 10:0,1 a 5.

30 Punto 8.

35 La preparación antitumoral según cualquiera de los puntos 1 a 7, en la que el fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico y el agente farmacéutico que contiene, como principio activo, por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo se administran por vía oral, y el agente farmacéutico que contiene cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) como principio activo se administra por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Punto 9.

40 La preparación antitumoral según cualquiera de los puntos 1 a 5, en el que la preparación antitumoral se administra de manera que la dosis de tegafur del fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico es de 40 mg/m²/bid, consistiendo la dosis del ingrediente o ingredientes seleccionados de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo es de 25 mg/cuerpo/bid, y la dosis de cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) es de 85 mg/m².

45 Punto 10.

50 La preparación antitumoral según cualquiera de los puntos 1 a 5, en la que se administra cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) mediante infusión intravenosa por goteo y el fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico y el ingrediente o ingredientes seleccionados de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo se administran por vía oral, y en la que el cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) se administra a una dosis de 85 mg/m² el día uno y el fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico y el ingrediente o ingredientes seleccionados de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo se administran a dosis de 40 mg/m²/bid (calculado como la cantidad de tegafur) y 25 mg/cuerpo/bid, respectivamente, desde el día uno durante una semana.

Punto 11.

60 La preparación antitumoral según cualquiera de los puntos 1 a 10, en la que la preparación antitumoral es un kit que comprende:

(1) un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico,

65 (2) un agente farmacéutico que contiene por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y

(3) un agente farmacéutico que contiene cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II).

Punto 12.

Un kit que comprende una combinación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer en un mamífero, que comprende:

(a) una composición antitumoral que contiene tegafur en una cantidad terapéuticamente eficaz, gimeracilo en una cantidad eficaz para incrementar los efectos antitumorales y oteracilo potásico en una cantidad eficaz para reducir los efectos secundarios,

(b) una composición que contiene por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo en una cantidad eficaz para incrementar los efectos antitumorales, y

(c) una composición que contiene cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) en una cantidad eficaz para incrementar los efectos antitumorales.

Punto 13.

El kit según el punto 12, en el que se administra cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) mediante infusión intravenosa por goteo, y el fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico y dicho por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo se administran por vía oral, y en el que el cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) se administra a una dosis de 85 mg/m² el día uno, y el fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico y el ingrediente o ingredientes seleccionados de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo se administran a dosis de 40 mg/m²/bid (calculadas como cantidad de tegafur) y 25 mg/cuerpo/bid, respectivamente, desde el día uno durante una semana.

Punto 14.

Utilización de por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo y cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II), para la producción de una preparación antitumoral que presenta efectos antitumorales mejorados, en la producción de una preparación antitumoral que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico.

Punto 15.

Utilización de por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo y cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II), para la producción de un potenciador del efecto antitumoral que incrementa los efectos antitumorales de una preparación antitumoral que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico.

Punto 16.

Una composición para la utilización en el tratamiento del cáncer, que comprende (1) un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico en una cantidad terapéuticamente eficaz, (2) por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo en una cantidad eficaz para incrementar los efectos antitumorales, y (3) cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) en una cantidad eficaz para incrementar los efectos antitumorales.

Una característica de la preparación antitumoral de la invención es que la preparación comprende una combinación de un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico, por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II). Otra característica de la preparación antitumoral es que la preparación se encuentra en una forma farmacéutica que comprende una pluralidad de agentes farmacéuticos, conteniendo, cada uno, uno o una combinación deseada de los principios activos, o en una forma farmacéutica que comprende un único agente farmacéutico que contiene la totalidad de los principios activos.

Una característica del kit de la invención es que el kit comprende una combinación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer en un mamífero, que comprende: (a) un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico, (b) un agente farmacéutico que contiene por lo menos un ingrediente

seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables, y (c) un agente farmacéutico que contiene cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II).

Una característica de la utilización en un método para el tratamiento del cáncer de la invención es que el método comprende administrar en un mamífero un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico en una cantidad terapéuticamente eficaz, por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo en una cantidad eficaz para incrementar los efectos antitumorales y cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) en una cantidad eficaz para incrementar los efectos antitumorales.

Con respecto a la composición para la utilización en el tratamiento del cáncer que comprende (1) un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico en una cantidad terapéuticamente eficaz, (2) por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo en una cantidad eficaz para incrementar los efectos antitumorales, y (3) cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) en una cantidad eficaz para incrementar los efectos antitumorales, el término "composición" tal como se utiliza en la presente memoria indica tanto el uso concurrente como el uso sucesivo de los ingredientes contenidos en la misma.

La expresión "principio activo" o "principios activos" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere tanto al ingrediente o ingredientes que presentan actividad antitumoral como al ingrediente o ingredientes que incrementan los efectos antitumorales.

El ácido folínico utilizado como principio activo es un compuesto conocido y convencionalmente se ha utilizado principalmente como agente para reducir la toxicidad de los antagonistas del ácido fólico. El ácido folínico presenta dos isómeros ópticos, es decir, los isómeros d y l. En la invención puede utilizarse el isómero d, el isómero l y una mezcla de los mismos. En particular, preferentemente se utiliza el isómero l, o una mezcla de los isómeros d y l. Un ejemplo de una sal farmacológicamente aceptable del ácido folínico es una sal del calcio.

En la invención, la expresión "por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo" se refiere a por lo menos un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo.

El 1-OHP utilizado como principio activo es un complejo que contiene platino y es un compuesto conocido. El 1-OHP actúa eliminando las células de cáncer mediante la unión al ADN de las células de cáncer, induciendo de esta manera la disfunción del ADN y el corte de la cadena del ADN. Puede producirse 1-OHP según métodos conocidos, por ejemplo el método dado a conocer en la publicación de patente japonesa examinada nº 60-41077.

El tegafur (nombre genérico, nombre químico: 5-fluoro-1-(2-tetrahidrofuril)-2,4-(1H,3H)-pirimidindiona, en adelante en ocasiones denominado FT), que es un principio activo del fármaco de combinación, es un compuesto conocido, y es un agente farmacéutico que resulta activado *in vivo* y libera gradualmente 5-FU, que es el principio activo de actividad antitumoral. El tegafur puede producirse según métodos conocidos, por ejemplo el método dado a conocer en la publicación de patente japonesa examinada nº 49-10510.

El gimeracilo (nombre genérico, nombre químico: 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina, en adelante en ocasiones denominado CDHP) también es un compuesto conocido y puede potenciar efectos antitumorales mediante la inhibición de la inactivación metabólica *in vivo* del 5-FU.

El oteracilo potásico (nombre genérico, nombre químico: 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-1,3,5-triazín-6-carboxilato monopotasio, en adelante en ocasiones denominado OXO) también es un compuesto conocido; permanece mayoritariamente en el tracto gastrointestinal, inhibiendo la activación de 5-FU en el mismo y evitando de esta manera los trastornos del tracto gastrointestinal.

La expresión "un fármaco de combinación de tegafur/gimeracil/oteracilo potásico" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una combinación de tres fármacos de tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico. Preferentemente, el fármaco de combinación contiene, por cada mol de tegafur, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 moles, y preferentemente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 1,5 moles de gimeracilo, y entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 moles, y preferentemente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 2 moles de oteracilo potásico. Más preferentemente el fármaco de combinación contiene TS-1. La expresión "un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico" se refiere además tanto a la forma de un compuesto de estos tres ingredientes como a la forma de un agente farmacéutico que contiene estos tres ingredientes como principios activos.

La expresión "un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico en una cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una combinación de tres fármacos que contiene tegafur en una cantidad terapéuticamente eficaz, gimeracilo en una cantidad eficaz para incrementar los efectos antitumorales y oteracilo potásico en una cantidad eficaz para reducir los efectos secundarios. Preferentemente, el

fármaco de combinación contiene, por cada mol de tegafur, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 moles, y preferentemente entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 1,5 moles de gimeracilo, y entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 moles, y preferentemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2 moles de oteracilo potásico. Más preferentemente el fármaco de combinación contiene TS-1.

En el agente antitumoral que contiene los tres principios activos, es decir, tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, la proporción de cada ingrediente puede encontrarse comprendida en un intervalo similar al de un fármaco de combinación conocido descrito en, por ejemplo, la publicación de patente japonesa nº 2614164. Típicamente, por cada mol de tegafur se utiliza gimeracilo en una proporción de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 moles, y preferentemente de entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 1,5 moles, y se utiliza oteracilo potásico en una proporción de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 moles, y preferentemente de entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 2 moles. Una proporción particularmente preferida de los tres ingredientes es tal que tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico (proporción molar)=1:0,4:1 (en adelante, el fármaco de combinación que contiene los tres ingredientes en esta proporción en ocasiones se denomina TS-1).

El agente antitumoral que contiene los tres principios activos, es decir, tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, se prepara en una composición farmacéutica según un método general utilizando portadores farmacéuticos adecuados. Entre los ejemplos de portadores utilizables se incluyen los utilizados generalmente para fármacos, tales como excipientes, ligantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, potenciadores del sabor, potenciadores del aroma y surfactantes.

Las formas de dosificación unitaria para administrar el agente antitumoral que contienen los tres principios activos, es decir, tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, para el tratamiento de tumores malignos en mamíferos, incluyendo seres humanos, no se encuentran particularmente limitadas, y pueden seleccionarse convenientemente según el propósito del tratamiento. Entre los ejemplos específicos de dichas formas de dosificación unitaria se incluyen formas parenterales tales como inyecciones, supositorios, soluciones oftálmicas, pomadas, aerosoles y similares, y formas orales tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, polvos, gránulos, cápsulas, líquidos, píldoras, suspensiones, emulsiones y similares, resultando preferidas las formas orales. Estas formas de dosificación pueden producirse según métodos generalmente conocidos en la técnica.

Un agente farmacéutico que contiene, como principio activo, por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables se prepara en una composición farmacéutica según un método general utilizando portadores farmacéuticos adecuados. Entre los ejemplos de portadores utilizables se incluyen los utilizados generalmente para fármacos, tales como excipientes, ligantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, potenciadores de sabor, potenciadores del aroma y surfactantes. El agente farmacéutico que ha sido preparado en una forma de dosificación unitaria deseada puede administrarse concurrentemente con, o separadamente de, el agente antitumoral que contiene los tres principios activos, es decir, tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, que también ha sido preparado en una forma de dosificación unitaria deseada. Más concretamente, el agente farmacéutico de la invención que contiene por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables puede administrarse en un momento deseado, es decir, antes, después o concurrentemente con la administración del agente antitumoral que contiene los tres principios activos, es decir, tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico. Preferentemente, el agente farmacéutico se administra concurrentemente con, o dentro de las cuatro horas anteriores o posteriores a, la administración del agente antitumoral que contiene los tres principios activos, es decir, tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, y más preferentemente dentro de las dos horas posteriores a la administración de la preparación antitumoral.

Las formas de dosificación unitaria para la administración del agente farmacéutico que contiene, como principio activo, por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, para el tratamiento de tumores malignos en mamíferos, incluyendo seres humanos, no se encuentran particularmente limitadas, y pueden seleccionarse convenientemente según el objetivo del tratamiento. Entre los ejemplos específicos de dichas formas de dosificación unitaria se incluyen formas parenterales tales como inyecciones, supositorios, soluciones oftálmicas, pomadas, aerosoles y similares, y formas orales tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, polvos, gránulos, cápsulas, líquidos, píldoras, suspensiones, emulsiones y similares, resultando preferidas las formas orales. Estas formas de dosificación pueden producirse según métodos generalmente conocidos en la técnica.

El agente farmacéutico que contiene 1-OHP como principio activo se prepara en una composición farmacéutica según un método general utilizando portadores farmacéuticos adecuados. Entre los ejemplos de portadores utilizables se incluyen los utilizados generalmente para fármacos, tales como excipientes, ligantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, potenciadores del sabor, potenciadores del aroma y surfactantes. El agente farmacéutico que ha sido preparado en una forma de dosificación unitaria deseada puede administrarse concurrentemente con, o separadamente de, el agente antitumoral que contiene los tres principios activos, es decir, tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, que también ha sido preparado en una forma de dosificación unitaria deseada. Más concretamente, el agente farmacéutico de la invención que contiene 1-OHP como principio activo puede administrarse en cualquier momento, es decir, antes, después o concurrentemente con la administración del agente

antitumoral que contiene los tres principios activos, es decir, tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico. Preferentemente, el agente farmacéutico se administra concurrentemente o dentro de las cuatro horas anteriores o posteriores a la administración del agente antitumoral que contiene los tres principios activos, es decir, tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, y más preferentemente dentro de las dos horas posteriores a la administración de la preparación antitumoral.

Las formas de dosificación unitaria para la administración del agente farmacéutico de la invención que contiene 1-OHP como principio activo, para el tratamiento de tumores malignos en mamíferos, incluyendo seres humanos, no se encuentran particularmente limitadas, y pueden seleccionarse convenientemente según el objetivo del tratamiento. Entre los ejemplos específicos de dichas formas de dosificación unitaria se incluyen formas parenterales tales como inyecciones, supositorios, soluciones oftálmicas, pomadas, aerosoles y similares, y formas orales tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, polvos, gránulos, cápsulas, líquidos, píldoras, suspensiones, emulsiones y similares, resultando preferidas las inyecciones. Preferentemente, el agente farmacéutico que contiene 1-OHP se administra mediante inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea. Estas formas de dosificación pueden producirse según métodos generalmente conocidos en la técnica.

La preparación antitumoral de la invención también puede ser una preparación antitumoral que contenga, además del agente antitumoral que contiene los tres principios activos, es decir, tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, los principios activos anteriormente indicados, es decir, 1-OHP y por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo. Esta preparación antitumoral se encuentra en una forma farmacéutica que comprende una pluralidad de agentes farmacéuticos, cada uno de los cuales contiene uno de entre, o una combinación deseada de, el agente antitumoral que contiene los tres principios activos, es decir, tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y 1-OHP, o se encuentra en una forma farmacéutica que comprende un único agente farmacéutico que contiene la totalidad de los principios activos. Es decir, la preparación antitumoral de la invención puede ser un fármaco monocomponente que contiene la totalidad de los ingredientes anteriormente indicados, o un fármaco multicomponente que comprende un agente farmacéutico que contiene uno o dos ingredientes y un agente farmacéutico que contiene otro ingrediente o ingredientes. Resulta particularmente preferido un fármaco de tres partes que comprende separadamente un fármaco de combinación que contiene los tres principios activos, es decir, tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, un agente farmacéutico que contenga, como principio activo, por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y un agente farmacéutico que contiene 1-OHP como principio activo.

También resulta preferido un fármaco de dos componentes que comprende un fármaco de combinación que contiene, como principios activos, los tres ingredientes, es decir, tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, y por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y un agente farmacéutico que contiene 1-OHP como principio activo. En este caso, el fármaco de combinación puede encontrarse en una forma farmacéutica que comprende una pluralidad de agentes farmacéuticos, cada uno de los cuales contiene uno de entre los diversos principios activos, o una combinación de los mismos, en lugar de encontrarse en una forma farmacéutica que comprende un único agente farmacéutico que contiene la totalidad de los principios activos.

La proporción de cada ingrediente en la preparación antitumoral no se encuentra particularmente limitada, con independencia de si la preparación antitumoral es un fármaco monocomponente o un fármaco multicomponente; típicamente, sin embargo, por cada mol de tegafur, la proporción de gimeracilo es de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 moles, y preferentemente de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1,5 moles; la proporción de oteracilo potásico es de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 moles, y preferentemente de entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 2 moles; la proporción del ingrediente o ingredientes seleccionados de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo es de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 moles, preferentemente de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 5 moles, y más preferentemente de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2 moles, y la proporción de 1-OHP es de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 moles, preferentemente de entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 3 moles, y más preferentemente de entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 2 moles. En particular, la proporción molar de tegafur, gimeracilo, oteracilo potásico, por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y 1-OHP es de entre aproximadamente 1:0,4:1:0,05 a 5:0,3 a 3, y todavía más preferentemente de aproximadamente 1:0,4:1:0,1 a 2:0,4 a 2. En el caso de un fármaco de tres componentes, que es una forma de realización preferida, que comprenda separadamente un fármaco de combinación que contenga los tres principios activos, es decir, tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, un agente farmacéutico que contiene, como principio activo, por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y un agente farmacéutico que contiene 1-OHP como principio activo; la proporción molar de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico en el fármaco de combinación es de 1:0,4:1; la proporción del agente farmacéutico que contiene, como principio activo, por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo es de entre aproximadamente 0,01 y

aproximadamente 10 moles, preferentemente de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 5 moles, y más preferentemente de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2, por cada mol de tegafur, y la proporción del agente farmacéutico que contiene 1-OHP es de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 moles, preferentemente de entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 3 moles, y más preferentemente de entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 2 moles, por cada mol de tegafur.

Además, en la invención, el fármaco de combinación que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, el agente farmacéutico que contiene, como principio activo, por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y el agente farmacéutico que contiene 1-OHP puede envasarse en un kit que comprende una combinación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer en un mamífero.

El kit comprende:

- (a) una composición antitumoral que contiene tegafur en una cantidad terapéuticamente eficaz, gimeracilo en una cantidad eficaz para incrementar los efectos antitumorales, y oteracilo potásico en una cantidad eficaz para reducir los efectos secundarios,
- (b) una composición que contiene por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo en una cantidad eficaz para incrementar los efectos antitumorales, y
- (c) una composición que contiene 1-OHP en una cantidad eficaz para incrementar los efectos antitumorales.

Las composiciones que constituyen el kit pueden encontrarse en diversas formas farmacéuticas conocidas, y se encuentran típicamente contenidas en diversos tipos de recipientes utilizados generalmente según sus formas farmacéuticas.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "kit que comprende una combinación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer" se refiere a un kit que comprende una combinación deseada de las composiciones farmacéuticas anteriormente indicadas, o un kit que comprende la totalidad de los principios activos en una única forma.

El kit puede ser un kit para el tratamiento del cáncer en un mamífero, que comprende, por ejemplo, por lo menos las tres composiciones anteriormente indicadas (a) a (c) y por lo menos dos recipientes para dichas composiciones, en el que las composiciones (a) y (c) se encuentran contenidas en recipientes diferentes. Las composiciones (a) a (c) preferentemente se encuentran en una forma farmacéutica combinada con uno o más portadores farmacológicamente aceptables. Con la condición de que el kit comprenda las composiciones (a) y (c) en recipientes diferentes, la composición (b) puede encontrarse contenida en un recipiente diferente del de las otras dos composiciones, o la composición (b) puede mezclarse con la composición (a) o (c) y encontrarse contenido en el mismo recipiente que el de la composición (a) o (c).

Las formas de dosificación unitaria para la administración de la preparación antitumoral de la presente invención, para el tratamiento de tumores malignos en mamíferos, incluyendo seres humanos que sufren de tumores malignos, no se encuentran particularmente limitadas, y pueden seleccionarse según el objetivo del tratamiento. Entre los ejemplos específicos de dichas formas de dosificación unitarias se incluyen formas parenterales, tales como inyecciones, supositorios, soluciones oftálmicas, pomadas, aerosoles y similares, y formas orales, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, polvos, gránulos, cápsulas, líquidos, píldoras, suspensiones, emulsiones y similares. Estas formas de dosificación pueden producirse según métodos generalmente conocidos en la técnica.

En el caso de que la preparación antitumoral de la invención se prepare en forma de preparaciones orales sólidas, tales como comprimidos, polvos, gránulos y similares, entre los ejemplos de portadores utilizables se incluyen los siguientes: excipientes, tales como lactosa, sacarosa, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico, metilcelulosa, glicerol, alginato sódico, goma arábica, y similares; ligantes, tales como jarabes simples, glucosa líquida, almidón líquido, soluciones de gelatina, alcohol polivinílico, éter polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, shellac, metilcelulosa, etilcelulosa, agua, etanol, fosfato potásico, y similares; desintegrantes, tales como almidón seco, alginato sódico, agar en polvo, laminarán en polvo, hidrogenocarbonato sódico, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos de polioxietilén-sorbitán laurilsulfato sódico, monoglicéridos de ácido esteárico, almidón, lactosa, y similares; inhibidores de la desintegración, tales como sacarosa, ácido esteárico, manteca de cacao, aceites hidrogenados, y similares; intensificadores de la absorción, tales como laurilsulfato sódico y similares; humectantes, tales como glicerol, almidón, y similares; adsorbentes, tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal, y similares; lubricantes, tales como talco purificado, sales de ácido esteárico, ácido bórico en polvo, polietilenglicol, y similares, etc. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con recubrimientos generales, proporcionando comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos de gelatina, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con película, comprimidos bicapa, comprimidos multicapa, y similares.

- 5 En la preparación de píldoras, entre los portadores utilizables se incluyen excipientes, tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín, talco, y similares; ligantes, tales como goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina, y similares; desintegrantes, tales como laminarén, agar, y similares, etc.
- Las cápsulas se preparan mediante la mezcla de los principios activos con los diversos portadores anteriormente indicados, y mediante el rellenado de cápsulas de gelatina dura, cápsulas blandas, o similares, con la mezcla.
- 10 En la preparación de supositorios, entre los portadores utilizables se incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, lanolina, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos, Witepsol (marca comercial registrada, Dynamite Nobel Inc.), etc.
- 15 En la preparación de inyecciones, entre los portadores utilizables se incluyen diluyentes, tales como agua, alcohol etílico, macrogol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de ácidos grasos de polioxietilén-sorbitán, y similares; ajustadores del pH, tales como citrato sódico, acetato sódico, fosfato sódico, y similares; tampones, tales como fosfato dipotásico, fosfato trisódico, hidrogenofosfato sódico, citrato sódico, y similares; estabilizantes, tales como piro sulfito sódico, EDTA, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, y similares; sacáridos, tales como manitol, inositol, maltosa, sacarosa, lactosa, y similares, para la utilización como ligantes en la liofilización, etc. En este caso, puede incorporarse glucosa o glicerol en el agente farmacéutico en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica. También pueden añadirse a la solución solventes auxiliares generales, agentes calmantes, anestésicos tópicos, y similares. Pueden prepararse inyecciones subcutáneas, intramusculares e intravenosas según métodos comunes mediante la adición de los portadores anteriormente indicados.
- 20
- 25 Las preparaciones líquidas pueden adoptar la forma de suspensiones de base acuosa o de base aceitosa, soluciones, jarabes o elixires, y pueden prepararse según métodos comunes, utilizando aditivos utilizados generalmente.
- 30 En el caso de que el agente farmacéutico se prepare en forma de pomadas, por ejemplo pastas, cremas y geles, entre los diluyentes utilizables se incluyen petrolato blanco, parafina, glicerol, derivados de celulosa, polietilenglicol, silicona, bentonita, etc.
- 35 En la preparación antitumoral de la invención, la cantidad de cada uno de los principios activos, que son tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, el ingrediente o ingredientes seleccionados de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y 1-OHP, puede variar según la forma de dosificación, vía de administración, programa de dosificación, y similares. De esta manera, la cantidad de cada principio activo no se encuentra particularmente limitada, y puede seleccionarse convenientemente. Típicamente, la cantidad del principio activo en cada agente farmacéutico puede ser de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 70% en peso.
- 40
- 45 El modo de administración del agente farmacéutico de la invención no se encuentra particularmente limitado, y puede determinarse según la forma farmacéutica, la edad, sexo y otras condiciones del paciente, la severidad de los síntomas del paciente, y similares. Entre los modos de administración utilizables se incluyen la administración entérica, oral, rectal, intraoral, intraarterial, intravenosa y transdérmica. Por ejemplo, se administran por vía oral comprimidos, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas y similares; las inyecciones se administran por vía intraarterial o intravenosa; los supositorios se administran por vía intrarrectal; y las pomadas se aplican en la piel, las membranas mucosas en la boca, y similares. Por ejemplo, en el agente farmacéutico de la invención, el fármaco de combinación que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, y el agente farmacéutico
- 50 que contiene, como principio activo, por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, puede administrarse por vía oral, y el agente farmacéutico que contiene 1-OHP como principio activo puede administrarse por vía intravenosa.
- 55 La dosis de cada uno de los principios activos en la invención puede seleccionarse convenientemente según la utilización, la edad y sexo del paciente, la severidad de los síntomas del paciente, otras condiciones, y similares. El potenciador del efecto antitumoral y la preparación antitumoral de la invención pueden administrarse en dosis divididas, es decir, aproximadamente una a cuatro dosis al día.
- 60 En el caso de la administración oral, el tegafur puede administrarse en una dosis de entre aproximadamente 0,1 y 100 mg/kg/día, preferentemente de entre aproximadamente 0,2 y 40 mg/kg/día, y más preferentemente de entre aproximadamente 0,5 y 20 mg/kg/día; el gimeracilo puede administrarse en una dosis de entre aproximadamente 0,2 y 30 mg/kg/día, preferentemente de entre aproximadamente 0,05 y 12 mg/kg/día, y más preferentemente de entre aproximadamente 0,1 y 6 mg/kg/día; el oteracilo potásico puede administrarse en una dosis de entre aproximadamente 0,1 y 100 mg/kg/día, preferentemente de entre aproximadamente 0,2 y 40 mg/kg/día, y más preferentemente de entre aproximadamente 0,5 y 20 mg/kg/día, dicho por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo puede administrarse
- 65

en una dosis de entre aproximadamente 0,05 y 1000 mg/kg/día, preferentemente de entre aproximadamente 0,1 y 100 mg/kg/día, y más preferentemente de entre aproximadamente 0,2 y 10 mg/kg/día, calculado como la cantidad de ácido folínico, y 1-OHP puede administrarse en una dosis de entre aproximadamente 0,08 y 200 mg/kg/día, preferentemente de entre aproximadamente 0,15 y 80 mg/kg/día, y más preferentemente de entre aproximadamente 0,4 y 40 mg/kg/día.

En el caso de una inyección, típicamente la dosis diaria del fármaco de combinación para un adulto puede ser de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg, calculados como la cantidad de tegafur; la dosis diaria, para un adulto, de dicho por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo puede ser de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 1000 mg/kg, calculados como la cantidad de ácido folínico; y la dosis diaria de 1-OHP para un adulto puede ser de entre aproximadamente 0,08 y aproximadamente 200 mg/kg. La inyección puede diluirse según se requiera con una solución salina o solución acuosa al 5% de glucosa, y administrarse gradualmente durante un periodo de 5 minutos o más.

En el caso de un supositorio, típicamente la dosis diaria del fármaco de combinación para un adulto puede ser de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg, calculado como la cantidad de tegafur; la dosis diaria, para un adulto, de dicho por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo puede ser de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 1000 mg/kg, calculado como la cantidad de ácido folínico; y la dosis diaria de 1-OHP para un adulto puede ser de entre aproximadamente 0,08 y aproximadamente 200 mg/kg. El supositorio puede administrarse una o dos veces al día en un intervalo de entre 6 y 12 horas mediante la inserción del mismo en el recto.

Por ejemplo, puede administrarse 1-OHP mediante infusión intravenosa por goteo a una dosis de 85 mg/m² el día uno, y el fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico y dicho por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo pueden administrarse por vía oral a una dosis de 40 mg/m²/bid (calculado como la cantidad de tegafur) y una dosis de 25 mg/cuerpo/bid, respectivamente, desde el día uno durante una semana.

Los tipos de tumor maligno que pueden tratarse mediante la administración del agente farmacéutico de la invención no se encuentran limitados, en la medida en que el principio activo, es decir, 5-FU, resulte reactivo con los mismos. Entre los ejemplos de dichos tumores malignos se incluyen el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de estómago, el cáncer de colon, el cáncer rectal, el cáncer hepático, el cáncer de vesícula biliar/cáncer biliar, el cáncer pancreático, el cáncer pulmonar, el cáncer mamario, el cáncer vesical, el cáncer prostático, el cáncer uterino, el cáncer faríngeo, el cáncer esofágico, el cáncer renal, el cáncer ovárico, etc. En particular, puede esperarse que el agente farmacéutico de la invención resulte altamente eficaz contra el cáncer de colon, el cáncer rectal, el cáncer de mama, el cáncer esofágico, el cáncer de estómago, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer pulmonar, el cáncer pancreático y el cáncer de vesícula biliar/cáncer biliar. Además, puede esperarse que el agente farmacéutico resulte altamente eficaz contra los tumores resistentes a fármacos típicos y contra tumores que están empezando a adquirir resistencia a los fármacos.

Efectos ventajosos de la invención

La preparación antitumoral, el kit, la utilización en un método para el tratamiento del cáncer, de la invención pueden proporcionar efectos antitumorales superiores a los de la combinación de tres fármacos de tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, que es una preparación antitumoral conocida, o el agente farmacéutico que contiene 1-OHP solo, sin incrementar la toxicidad (en particular las toxicidades gastrointestinal y para la médula ósea). Además, los efectos antitumorales conseguidos por la invención son superiores a los obtenidos con terapias estándares para el tratamiento del cáncer de colon. Además, la preparación antitumoral, el kit, el método de tratamiento del cáncer, y similares, de la invención se espera que proporcionen excelentes efectos de potenciación del efecto antitumoral y antitumorales contra tumores resistentes a 5-FU o tumores resistentes a múltiples fármacos.

Descripción de las formas de realización

A continuación se describe la presente invención con mayor detalle haciendo referencia a los ejemplos; sin embargo, la invención no se encuentra limitada a los mismos.

Ejemplos

En pacientes (humanos) no tratados mediante quimioterapia con cánceres colorrectales avanzados y/o recurrentes se administraron por vía oral 40 mg/m² de TS-1 (calculado como la cantidad de tegafur) y 25 mg/cuerpo de folinato de calcio concurrentemente dos veces al día, tras el desayuno y la cena, durante una semana, seguido de un periodo de reposo de una semana; el día 1 de la administración se administraron 85 mg/m² de 1-OHP concurrentemente con TS-1 mediante infusión intravenosa por goteo durante un periodo de 2 horas. Considerando este programa como un solo ciclo, se llevaron a cabo ensayos clínicos en seis sujetos (hombres: 4, mujeres: 2) mediante la repetición del ciclo.

5 Como resultado, los efectos antitumorales fueron que seis sujetos consiguieron una respuesta parcial (RP), siendo la
tasa de respuesta extremadamente alta, es decir, 100%. El tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) fue de 194
días, y la supervivencia sin progresión (SSP) fue de 238 días; incluso tras aproximadamente un año y medio desde
el inicio del tratamiento sobrevivieron cinco de seis sujetos y no se había alcanzado la supervivencia global. Se ha
informado de que la terapia de combinación de TS-1 y 1-OHP resulta en una tasa de respuesta del 50% y una
supervivencia sin progresión de 196 días (6,4 meses) y de que la terapia de combinación de TS-1 y folinato de calcio
resulta en una tasa de respuesta de 57% y una supervivencia sin progresión de 6,7 meses. Por lo tanto, la terapia de
combinación del presente ejemplo consiguió resultados superiores a cualquiera de estas terapias de combinación
10 (British Journal of Cancer vol 98:1034-1038, 2008; ASCO Annual Meeting 2007).

El TFT, la SSP y la supervivencia global son criterios de valoración utilizados de manera estándar en ensayos
clínicos en el área de tumores, y presentan las mismas definiciones que las utilizadas de manera estándar.

15 Se define TFT en la presente memoria como el periodo de tiempo medido desde la fecha inicial de administración
hasta la fecha más temprana de lo siguiente: la fecha en que se diagnóstico enfermedad progresiva (EP), la fecha
de finalización del ensayo clínico, o la fecha de muerte del paciente en el caso de que el paciente muriese antes de
la fecha de finalización del ensayo clínico.

20 La SSP se define como el periodo de tiempo medido desde la fecha de registro hasta el diagnóstico de EP. En el
caso de que el paciente muriese antes del diagnóstico de los síntomas como EP, se determina que la fecha de
muerte es la fecha en que se ha diagnosticado EP.

25 En cualquiera de los casos anteriormente indicados, en el caso de que se llevase a cabo otro tratamiento del cáncer
(tal como tratamiento farmacológico anticáncer o terapia de radiación) por motivos diferentes de la EP, se utiliza la
fecha en que se llevó a cabo el tratamiento. En el caso de que se llevase a cabo cirugía radical, se utiliza la fecha de
recurrencia.

30 La supervivencia global se define como el periodo de tiempo medido desde la fecha de registro hasta la fecha de
muerte.

35 Dentro de los dos ciclos iniciales, es decir, el periodo de evaluación de la toxicidad limitante de dosis, se observaron
efectos secundarios sólo en un sujeto que mostraba diarrea e hipertensión de grado 3. Durante la totalidad de los
ciclos del tratamiento total, los efectos secundarios principales sólo fueron diarrea (dos sujetos), anorexia (dos
sujetos), náusea (un sujeto), neuropatía periférica (un sujeto), hipertensión (un sujeto) y elevación de las amilasas
(un sujeto) de grado 3 o 4. Por lo tanto, los efectos secundarios se encontraban dentro de los niveles aceptables.

40 En la actualidad, el número medio de ciclos de tratamiento ha alcanzado 12 (intervalo de 6 a 34), lo que expresa que
la administración repetida puede prolongarse adicionalmente y que el presente ensayo puede llevarse a cabo sin
problemas, incluso en vista de los efectos secundarios.

45 Los resultados de ensayo mostrados anteriormente han revelado que la terapia de combinación del fármaco de
combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico, folinato de calcio y 1-OHP incrementa significativamente la
actividad antitumoral en comparación con la utilización exclusiva del fármaco de combinación de
tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico o las quimioterapias estándares para el cáncer de colon, sin incrementar
significativamente los efectos secundarios. Por lo tanto, la terapia de combinación de la invención ha demostrado
resultar muy eficaz.

REIVINDICACIONES

1. Preparación antitumoral que comprende una combinación de
- 5 (1) un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico,
- (2) por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y
- 10 (3) cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II).
- 2 Preparación antitumoral según la reivindicación 1, que se encuentra en una forma farmacéutica que comprende una pluralidad de agentes farmacéuticos, cada uno de los cuales contiene uno o una combinación deseada de principios activos: (1) un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico, (2) por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y (3) cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II); o que se encuentra en una forma farmacéutica que comprende un único agente farmacéutico que contiene la totalidad de los principios activos.
- 15
3. Preparación antitumoral según la reivindicación 2, que se encuentra en una forma farmacéutica que comprende (1) un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico, (2) un agente farmacéutico que contiene, como principio activo, por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y (3) un agente farmacéutico que contiene cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) como principio activo.
- 20
4. Preparación antitumoral según la reivindicación 1, que se encuentra en una forma farmacéutica que comprende (1) un agente farmacéutico que contiene, como principios activos, tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, y por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo; y (2) un agente farmacéutico que contiene cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) como principio activo.
- 25
5. Preparación antitumoral según la reivindicación 1, en la que el fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico comprende tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico en una proporción molar de 1:0,4:1.
- 30
6. Preparación antitumoral según la reivindicación 1, en la que las proporciones de los principios activos son tales que, por cada mol de tegafur, la proporción de gimeracilo es de 0,1 a 5 moles; la proporción de oteracilo potásico es de 0,1 a 5 moles; la proporción de dicho por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo es de 0,01 a 10 moles; y la proporción de cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) es de 0,1 a 5 moles.
- 35
7. Preparación antitumoral según la reivindicación 6, en la que la proporción molar de los principios activos es tal que tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico/dicho por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo/cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) = 1:0,4:1:0,01 a 10:0,1 a 5.
- 40
8. Preparación antitumoral según la reivindicación 1, en la que el fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico y un agente farmacéutico que contiene, como principio activo, por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, son administrados por vía oral; y un agente farmacéutico que contiene cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) como principio activo se administra por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.
- 45
9. Preparación antitumoral según la reivindicación 1, en la que la preparación antitumoral se administra de manera que la dosis de tegafur del fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico es de 40 mg/m²/bid; la dosis de dicho por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo es de 25 mg/cuerpo/bid y la dosis de cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) es de 85 mg/m².
- 50
10. Preparación antitumoral según la reivindicación 1, en la que el cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) se administra mediante infusión intravenosa por goteo, y el fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico y dicho por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo se administran por vía oral; y en la que el cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) se administra en una dosis de 85 mg/m² el día uno, y el fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico y dicho por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo se administran en dosis de 40 mg/m²/bid (calculadas como la cantidad de tegafur) y de 25 mg/cuerpo/bid, respectivamente, desde el día uno durante una semana.
- 55
- 60
- 65

- 5 11. Preparación antitumoral según la reivindicación 1, en la que la preparación antitumoral es un kit que comprende: (1) un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico, (2) un agente farmacéutico que contiene por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y (3) un agente farmacéutico que contiene cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II).
- 10 12. Kit que comprende una combinación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer en un mamífero, que comprende: (a) una composición antitumoral que contiene tegafur en una cantidad terapéuticamente eficaz, gimeracilo en una cantidad eficaz para incrementar los efectos antitumorales, y oteracilo potásico en una cantidad eficaz para reducir los efectos secundarios; (b) una composición que contiene por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo en una cantidad eficaz para incrementar los efectos antitumorales, y (c) una composición que contiene cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) en una cantidad eficaz para incrementar los efectos antitumorales.
- 15 13. Kit según la reivindicación 12, en el que se administra cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) mediante infusión intravenosa por goteo, y el fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico y dicho por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo se administran por vía oral; y en el que el cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) se administra en una dosis de 85 mg/m² el día uno, y el fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico y dicho por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo se administran en dosis de 40 mg/m²/bid (calculadas como la cantidad de tegafur) y 25 mg/cuerpo/bid, respectivamente, desde el día uno durante una semana.
- 20 14. Utilización de por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II), para la producción de una preparación antitumoral que presenta unos efectos antitumorales incrementados, en la producción de una preparación antitumoral que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico.
- 25 15. Utilización de por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo, y cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II), para la producción de un potenciador del efecto antitumoral que incrementa los efectos antitumorales de una preparación antitumoral que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico.
- 30 35 16. Composición para su utilización en el tratamiento del cáncer, que comprende (1) un fármaco de combinación de tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico en una cantidad terapéuticamente eficaz; (2) por lo menos un ingrediente seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido folínico y sales farmacológicamente aceptables del mismo en una cantidad eficaz para incrementar los efectos antitumorales; y (3) cis-oxalato(1R,2R-diaminociclohexano)platino (II) en una cantidad eficaz para incrementar los efectos antitumorales.
- 40