

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 968**

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: **28.04.2009 E 09738900 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2268287**

54 Título: **Regímenes de dosificación de un agente antitumoral que comprende un derivado de desoxicitidina**

30 Prioridad:

**29.04.2008 US 111369**

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

**13.06.2014**

73 Titular/es:

**DELTA-FLY PHARMA, INC. (100.0%)  
37-2, Nishikino, Miyajima, Kawauchi-cho  
Tokushima-city, Tokushima771-0116, JP**

72 Inventor/es:

**OKABE, HIROYUKI y  
ARAKAWA, KAZUHITO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 467 968 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

## Regímenes de dosificación de un agente antitumoral que comprende un derivado de desoxicitidina

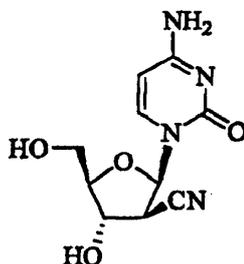
5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente antitumoral para su uso en el tratamiento del cáncer mediante infusión intravenosa continua.

10 **Técnica anterior**

La 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona (CNDAC; Véase la Fórmula 1 de más abajo) es un antimetabolito en el que la posición 2'-β de la ribosa de la desoxicitidina se reemplaza por un grupo ciano.

15

**[Fórmula 1]**

20

La CNDAC es un análogo de la desoxicitidina, que en el momento de presentación de esta solicitud, se sintetiza en Japón. A diferencia de los derivados de desoxicitidina (gemcitabina), que son ampliamente utilizados clínicamente, la CNDAC causa principalmente roturas de las cadenas de ADN. Específicamente, se considera que la CNDAC es fosforilada por la desoxicitidina quinasa intracelular, y de ese modo se proporciona una forma trifosforilada (CNDACTP); que la CNDACTP se incorpora a una cadena de ADN, induciendo de este modo la hidrólisis y la rotura de la cadena de ADN; y que el ciclo celular se detiene por lo tanto en la fase G2/M y la célula se destruye. (Véanse, por ejemplo, la Publicación de Patente Japonesa Núm. 2559917; J. Med. Chem., 1991, 34 (9): 2917-9; y J. Med. Chem., 1993, 36 (26): 4183-9).

25

30

La mayoría de los agentes antitumorales, que tienen un efecto inhibitor sobre la síntesis de ADN como efecto principal y son ampliamente utilizados clínicamente, demuestran el efecto de exhibición del efecto inhibitor en la fase S. A diferencia de los tumores de crecimiento relativamente rápido utilizados en los ensayos con animales, sin embargo, se ha identificado que los tumores crecen lentamente en circunstancias clínicas y que hay pocas células en la fase S. Mientras tanto, el efecto antitumoral de la CNDAC, que se consigue por el efecto de rotura de la cadena de ADN, por último detiene el ciclo celular en la fase G2/M y por lo tanto destruye las células tumorales. Por consiguiente, se considera que la CNDAC puede diferenciarse de los inhibidores de la síntesis de ADN en amplio uso clínico, y que la CNDAC es un agente antitumoral clínicamente eficaz (Molecular Pharmacology, 2001, 59 (4): 725-31).

35

40

El documento EP 0 535 231 describe 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona (CNDAC) para el tratamiento de tumores en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos. La forma de administración incluye inyecciones intravenosas en una cantidad de 0,01 g a 5 g por día.

45

TANAKA M ET AL: "Antitumor activity of a novel nucleoside, 2'-C-cyano-2'-deoxy-1-beta-d-arabinofuranosylcytosine (CNDAC) against murine and human tumors", CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US, vol. 64, no. 1, 30 May 1992 (1992-05-30), páginas 67-74, describe CNDAC como un agente anti-tumoral, que se inyecta a un ratón en una cantidad de 1 mg/día durante 10 días consecutivos.

50

El documento WO 2007/132228 describe una combinación que comprende CNDAC y un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de trastornos proliferativos, preferiblemente cáncer. La CNDAC se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg al día por persona o alrededor de 1,5 mg/kg/día 14 días cada 21 días o aproximadamente 150 mg al día o aproximadamente 2,1 mg/kg/día, siete días cada 21 días. Preferiblemente, el CNDAC o un profármaco del mismo, se administra por vía oral.

55

El documento WO 2005/053699 describe una combinación de inhibidor de CDK y CNDAC para el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como preferiblemente cáncer. Las formas inyectables pueden contener entre 10-1000 mg, preferiblemente 10-5000 mg de un ingrediente activo por dosis.

Con el fin de lograr un efecto antitumoral superior de CNDAC para uso clínico, es necesario desarrollar un régimen de dosificación muy eficaz que permita la medicación continua y prolongue con seguridad la supervivencia del paciente.

## 5 Descripción de la invención

### Problemas técnicos

10 La presente invención resuelve los problemas antes mencionados mediante el uso de CNDAC de una manera que logra un alto efecto antitumoral y un bajo riesgo de causar toxicidad que conduce a la interrupción de la administración continua.

### Solución Técnica

15 Como resultado de una amplia investigación sobre la CNDAC por los autores de la presente invención, se encontró que se logra un alto efecto antitumoral cuando la CNDAC se administró por medio de infusión intravenosa continua durante un largo período de tiempo, y por lo tanto que este régimen de dosificación sería eficaz para ayudar a prolongar la supervivencia del paciente.

20 Un agente antitumoral que comprende 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona-1, o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde dicho agente se administra por medio de infusión intravenosa continua, en una cantidad de 2,0 a 4,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente, por día, para una duración de 168 a 336 horas. En algunas formas de realización preferidas, el agente antitumoral se administra en una cantidad de 2,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente, por día, para una duración de 336 horas. En algunas realizaciones preferidas, el agente antitumoral se administra en una cantidad de 3,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente, por día, para una duración de 168 horas. En algunas realizaciones, se lleva a cabo un curso de tratamiento al menos dos veces, en donde el curso comprende la administración del agente antitumoral por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 2,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente, por día, para una duración de 336 horas una vez cada tres semanas. En algunas realizaciones, se lleva a cabo un curso de tratamiento al menos dos veces, en donde el curso comprende la administración del agente antitumoral por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 3,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente, por día, para una duración de 168 horas una vez cada dos semanas.

35 La invención también proporciona una composición que comprende 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde dicha composición se administra por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 2,0 a 4,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente, por día, para una duración de 168 a 336 horas. En algunas realizaciones preferidas, la concentración del agente antitumoral es suficiente para proporcionar una cantidad de 2,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente, por día, para una duración de 336 horas. En algunas realizaciones preferidas, la concentración del agente antitumoral es suficiente para proporcionar una cantidad de 3,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente, por día, para una duración de 168 horas.

45 La invención también proporciona un recipiente que comprende una composición que comprende 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, o una sal del mismo, que se diluye en un medio fluido fisiológicamente aceptable, para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde dicha composición se administra por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 2,0 a 4,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente, por día, para una duración de 168 a 336 horas.

50 También se describe un uso de 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona o una sal del mismo para la producción de un agente antitumoral, en donde el agente antitumoral se administra a un paciente, por medio de infusión intravenosa continua, en una cantidad de 2,0 a 4,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente, por día, para una duración de 168 a 336 horas.

### 55 Efectos ventajosos

El agente antitumoral de acuerdo con la presente invención es capaz de lograr un alto efecto antitumoral, mientras que reduce el riesgo de efectos secundarios, incluyendo principalmente la supresión del peso corporal y la leucopenia. En otras palabras, el agente antitumoral tiene un bajo riesgo de interrumpir el tratamiento debido a efectos secundarios y proporciona un alto efecto de tratamiento con el fin de prolongar la supervivencia del paciente con seguridad.

### Breve descripción de las figuras

La presente invención se describe adicionalmente en la descripción de la invención que sigue, en referencia a la pluralidad observada de dibujos no limitantes, en donde:

La FIGURA 1 muestra el efecto antitumoral en infusión intravenosa rápida y la infusión intravenosa continua de CNDAC administrada a ratas portadoras de tumor que tienen la línea LX-1 de cáncer de pulmón humano.

La FIGURA 2 muestra el efecto antitumoral en infusión intravenosa continua de CNDAC y gemcitabina administradas a ratas portadoras de tumor que tienen la línea KM20C de cáncer de colon humano.

La FIGURA 3 muestra el efecto antitumoral en infusión intravenosa continua de CNDAC administrada a ratas portadoras de tumor que tienen la línea PAN-4 de cáncer pancreático humano.

La FIGURA 4 muestra el efecto secundario (supresión de peso corporal) en infusión intravenosa continua de CNDAC administrada a ratas portadoras de tumor que tienen la línea PAN-4 de cáncer pancreático humano.

### Descripción detallada de la invención

A menos que se indique lo contrario, una referencia a un compuesto o componente incluye el compuesto o componente por sí mismo, así como combinado con otros compuestos o componentes, tales como mezclas de compuestos.

Según se utiliza en la presente memoria, las formas en singular "un", "uno", "una", "el" y "la" incluyen la referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

Además, se considera que la recitación de intervalos numéricos en esta memoria descriptiva es una descripción de todos los valores numéricos dentro de ese intervalo. Por ejemplo, si un intervalo es de aproximadamente 1 a aproximadamente 50, se considerará que incluye, por ejemplo, 1, 7, 34, 46,1, 23,7, o cualquier otro valor dentro del intervalo.

Los autores de la presente invención han descubierto que la CNDAC exhibe un fuerte efecto antitumoral contra una amplia gama de líneas tumorales. Se encontró en pruebas antitumorales utilizando modelos animales que la CNDAC demostró fuertes efectos antitumorales y antiproliferativos en la mayoría de líneas tumorales derivadas de seres humanos cuando se administra por medio de infusión intravenosa rápida durante 10 días consecutivos, cinco veces por semana durante dos semanas, y una vez a la semana durante dos semanas. Sin embargo, se observó un nuevo crecimiento de los tumores después de la finalización de la administración, y no se mostró necesariamente el efecto citorreductor. Adicionalmente, el aumento de la dosis con el fin de aumentar el efecto antitumoral causa toxicidad, incluyendo la supresión de peso corporal y leucopenia.

Como resultado de una exhaustiva investigación sobre un método de uso de CNDAC por los autores de la presente invención, se encontró que se lograba un alto efecto antitumoral cuando se administraba CNDAC por medio de infusión intravenosa continua durante un largo período de tiempo, y por lo tanto que el método de uso sería un método eficaz para ayudar a prolongar la supervivencia del paciente.

La CNDAC, que es un ingrediente activo del agente antitumoral de acuerdo con la presente invención, es un compuesto conocido indicado como 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona. Se sabe que el compuesto tiene un efecto antitumoral en muchos tipos de cáncer por su efecto de rotura de la cadena de ADN. En *Biochemical Pharmacology*, 2001; 61 (12): 1497-507, se describe que poniendo en contacto la CNDAC con células tumorales durante un largo período de tiempo aumenta el efecto inhibitorio sobre el crecimiento celular. No se sugiere, sin embargo, que el cáncer pueda ser tratado eficazmente a la vez que se inhibe el desarrollo de efectos secundarios.

Como sal de CNDAC, se pueden utilizar sales farmacéuticamente aceptables cualesquiera, tales como, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales de ácidos inorgánicos incluyen hidrocloreuro, hidrobromato, sulfato, nitrato, fosfato. Las sales de ácidos orgánicos incluyen acetato, propionato, tartrato, fumarato, maleato, malato, citrato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, trifluoroacetato. Entre las sales anteriores, son preferibles el hidrocloreuro o el acetato.

La CNDAC de acuerdo con la presente invención y la sal del mismo se pueden elaborar por medio de cualquier método, cuyos ejemplos son conocidos, tales como, por ejemplo, un método descrito en la Publicación de Patente Japonesa Núm. 2559917.

El agente antitumoral de acuerdo con la presente invención se administra por vía intravenosa. El agente se administra en forma de inyectables. Los inyectables pueden ser inyectables líquidos o inyectables sólidos, tales como, inyecciones liofilizadas, que se disuelven cuando se utilizan, inyectables en polvo.

El agente antitumoral de acuerdo con la presente invención se puede preparar en cualquier procedimiento, cuyos ejemplos son conocidos, en los que se añaden portadores farmacológicamente aceptables para CNDAC o la sal del mismo. Se pueden utilizar como portadores una variedad de materiales portadores orgánicos e inorgánicos

utilizados comúnmente como materiales farmacéuticos. A los inyectables sólidos, se les pueden añadir excipientes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes. A los inyectables líquidos, se les pueden añadir diluyentes, disolventes auxiliares, agentes suspensores, agentes osmóticos, agentes para el ajuste del pH, tampones, estabilizantes, agentes calmantes. Además, se pueden utilizar cuando sea necesario aditivos farmacéuticos, tales como antisépticos, antioxidantes, colorantes.

Los excipientes pueden incluir, por ejemplo, lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, maltosa, manitol, eritritol, xilitol, maltitol, inositol, dextrano, sorbitol, albúmina, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico, metilcelulosa, glicerina, alginato de sodio, goma arábiga, y mezclas de los ingredientes enumerados anteriormente. Los lubricantes pueden incluir, por ejemplo, talco purificado, estearato, bórax, polietilenglicol, y mezclas de los ingredientes enumerados anteriormente. Los aglutinantes pueden incluir, por ejemplo, jarabes simples, soluciones de dextrosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, poli(alcohol vinílico), poli(éter vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, etilcelulosa, agua, etanol, fosfato de potasio, y mezclas de los ingredientes enumerados anteriormente. Los disgregantes pueden incluir, por ejemplo, almidón seco, alginato de sodio, agar en polvo, laminaria en polvo, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, laurilsulfato de sodio, estearato de monoglicérido, almidón, lactosa, y mezclas de los ingredientes enumerados anteriormente. Los diluyentes pueden incluir, por ejemplo, agua, alcohol etílico, macrogol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, y mezclas de los ingredientes enumerados anteriormente. Los estabilizadores pueden incluir, por ejemplo, piro-sulfito de sodio, ácido etilendiaminotetraacético, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, y mezclas de los ingredientes enumerados anteriormente. Los agentes osmóticos pueden incluir, por ejemplo, cloruro de sodio, ácido bórico, glucosa, glicerina, y mezclas de los ingredientes enumerados anteriormente. Los agentes para el ajuste del pH y los tampones pueden incluir, por ejemplo, citrato de sodio, ácido cítrico, acetato de sodio, fosfato de sodio, y mezclas de los ingredientes enumerados anteriormente. Los agentes calmantes pueden incluir, por ejemplo, hidrocloreuro de procaína, hidrocloreuro de lidocaína, y mezclas de los ingredientes enumerados anteriormente.

Una dosificación preferible del agente antitumoral de acuerdo con la presente invención es de 2,0 a 3,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente (también presentado en la presente memoria como mg/m<sup>2</sup>) por día, en términos de una razón entre el riesgo de desarrollo de efectos secundarios y el efecto antitumoral.

En vista de un tratamiento eficaz del cáncer con la inhibición del desarrollo de efectos secundarios, incluyendo la supresión de peso corporal y la leucopenia, es preferible administrar el agente antitumoral de la presente invención para una duración de 168 a 336 horas cuando la dosis por día es de 2,0 mg/m<sup>2</sup>. Es más preferible para administrar el agente antitumoral para una duración de 336 horas. Cuando la dosis por día es de 3,0 mg/m<sup>2</sup>, es preferible administrar el agente antitumoral para una duración de 168 horas.

Con el fin de reducir la toxicidad y lograr un mejor efecto antitumoral, es preferible administrar el agente antitumoral de la presente invención por vía intravenosa en una manera repetida en un curso de una serie de programas de administración. Un programa de administración preferible es que se realice un curso, una vez o una pluralidad de veces repetidas, en el que el agente antitumoral se administra por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 2,0 a 4,0 mg/m<sup>2</sup> por día para una duración de 336 horas, una vez cada tres semanas; y que se realice un curso, una vez o una pluralidad de veces repetidas, en el que el agente antitumoral se administra por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 3,0 a 4,0 mg/m<sup>2</sup> por día para una duración de 168 horas, una vez cada dos semanas. Es más preferible que se realice un curso, una vez o una pluralidad de veces repetidas, en el que el agente antitumoral se administra por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 2,0 mg/m<sup>2</sup> por día para una duración de 336 horas, una vez cada tres semanas; y que se realice un curso, una vez o una pluralidad de veces repetidas, en el que el agente antitumoral se administra por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 3,0 mg/m<sup>2</sup> por día para una duración de 168 horas, una vez cada dos semanas.

El agente antitumoral de la presente invención se puede aplicar a tipos de cáncer no limitantes, incluyendo cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de vesícula y conducto biliar, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumor de testículos, sarcoma de hueso y tejidos blandos, linfoma maligno, leucemia, cáncer de cuello de útero, cáncer de piel, tumor cerebral, y similares. Es particularmente preferible aplicar el agente antitumoral para el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón, el cáncer de estómago, el cáncer colorrectal, el cáncer de páncreas y el cáncer de vejiga.

El agente antitumoral de la presente invención se puede administrar a los pacientes que nunca han sido sometidos a tratamiento contra el cáncer, los pacientes tratados en la actualidad, y los pacientes previamente tratados.

El agente antitumoral de la presente invención se puede administrar simultáneamente con otros agentes antitumorales y/o radiación. Los agentes antitumorales que se pueden administrar concurrentemente pueden incluir, por ejemplo, 5-FU, preparaciones tegafur/uracilo, preparaciones tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico, doxorubicina,

epirrubicina, hidroclicloruro de irinotecán, etopósido, docetaxel, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, Krestin, lentinano, picibanilo.

## Ejemplos

5 Todos los reactivos químicos referidos en los ejemplos adjuntos están disponibles en el mercado a menos que se indique lo contrario.

### Ejemplo 1

10 La frecuencia de los eventos adversos y el efecto del tratamiento se estudiaron en un caso en el que se realizó repetidamente un curso en el que el agente antitumoral se administró a pacientes de cáncer mediante infusión intravenosa continua en una cantidad de 2,0 a 4,0 mg/m<sup>2</sup>/día de CNDAC (base libre) para una duración de 336 horas, una vez cada tres semanas.

15 El presente ensayo se realizó en pacientes que tienen una variedad de cánceres sólidos para los que el tratamiento convencional era ineficaz o no estaba disponible ningún tratamiento (por ejemplo, cáncer del sistema digestivo, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, y similares). El ensayo es equivalente al Ensayo en Fase Clínica I, que evalúa principalmente la seguridad con el fin de determinar una dosis recomendada (DR) que se puede administrar de forma segura sin preocupaciones de efectos secundarios en el Ensayo Clínico en Fase II implementado según el tipo de cáncer. El efecto del tratamiento sobre tumores también se evaluó en el ensayo cuando fue posible. En el ensayo del efecto del tratamiento, el efecto citorreductor se determinó basándose en la evaluación integral de las lesiones diana (lesiones que tienen un tamaño medible a una anchura de corte de la TC y un tamaño más grande) y las lesiones no diana (todas las lesiones no incluidas en las lesiones diana), con referencia al método de evaluación RECIST (Journal of the National Cancer Institute, 2000, Vol. 92, Núm. 3, 205 - 216). En el presente ensayo, RP (respuesta parcial) indica un caso en el que se demostró una reducción de 30% o más en la suma del diámetro más largo de lesiones diana, en comparación con la suma del diámetro más largo pre-administración; el efecto se mantuvo durante un período predeterminado (normalmente cuatro semanas); y las lesiones no diana no resultaron exacerbadas durante el período. La PE (progresión de la enfermedad) indica un caso en el que se demostró un aumento de 20% o más en la suma del diámetro más largo de lesiones diana, en comparación con la suma más pequeña del diámetro más largo registrado desde el inicio de la prueba; o se reconocieron lesiones no diana existentes obviamente exacerbadas, o nuevas lesiones. La EE (enfermedad estable) indica un caso en el que la reducción de los tumores no fue suficiente para ser determinada como PR, sino insuficiente para ser determinado como PE; y la progresión de los tumores se detuvo y no se observó ninguna exacerbación.

35 Como resultado de la administración de una infusión intravenosa continua de preparaciones de CNDAC (inyectable) en una cantidad de 2,0 a 4,0 mg/m<sup>2</sup>/día para una duración de 336 horas, una vez cada tres semanas, se observó toxicidad limitante de la dosis (TLD) en tres de cada tres casos (100%) (neutropenia febril de CTCAE de grado 3 en todos los casos; reducción plaquetaria de Grado 4 en uno de los tres casos) cuando se administraron 4,0 mg/m<sup>2</sup>/día, y por lo tanto no se pudo completar la administración de un mínimo de dos cursos que se han definido en el plan de implementación. Adicionalmente, aunque no se observó TLD cuando se administraron 3,0 mg/m<sup>2</sup>/día, se encontró neutropenia de Grados 3 y 4 en el segundo caso de cada uno de los dos cursos, y por lo tanto se necesitó reducir la dosis en un caso. La eficacia (EE) se demostró en uno de los tres casos. Mientras tanto, cuando se administraron 2,0 mg/m<sup>2</sup>/día, no se observó efecto adverso que requiriera la interrupción de la administración. Se demostró EE en cuatro de los seis casos (66%), para los cuales se podría evaluar la eficacia, y un caso entre los casos demostró una reducción de alrededor del 15%.

50 Por lo tanto, se concluyó en la administración de CNDAC que la infusión intravenosa continua era un método de administración que conseguía una alta eficacia a la vez que inhibía el desarrollo de toxicidad, administrándose la infusión intravenosa continua a pacientes que tenían una variedad de cánceres sólidos (p. ej., cáncer del sistema digestivo, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, y similares) para los que el tratamiento convencional era ineficaz o no estaba disponible ningún tratamiento.

### Ejemplo 2

55 La frecuencia de los eventos adversos y el efecto del tratamiento se estudiaron en un caso en el que se realizó repetidamente un supuesto en el que el agente antitumoral se administró por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 3,0 a 4,0 mg de CNDAC (base libre) por metro cuadrado de área de superficie corporal por día para una duración de 168 horas, una vez cada dos semanas. Los pacientes sometidos a ensayo, los métodos de evaluación, y las normas de evaluación son los mismos que los del ensayo del Ejemplo 1.

60 Como resultado de la administración de una infusión intravenosa continua de preparaciones de CNDAC (inyectable) en una cantidad de 3,0 a 4,0 mg/m<sup>2</sup>/día para una duración de 168 horas una vez cada dos semanas, cuando se administraron 4,0 mg/m<sup>2</sup>/día, se observó toxicidad limitante de dosis (TLD) en dos de cada tres casos (67%), para

los cuales se pudo evaluar la seguridad (neutropenia febril de CTCAE de Grado 3 en un caso; neutropenia de Grado 4 en un caso). La eficacia (EE) se demostró en dos de los tres casos (67%), para los cuales se pudo evaluar la seguridad. Mientras tanto, cuando se administraron 3,0 mg/m<sup>2</sup>/día, no se observó efecto adverso que requiriera la interrupción de la administración. La EE se demostró en dos de los ocho casos (25%), para los cuales se pudo evaluar la eficacia.

Por lo tanto, se concluyó en la administración de CNDAC que la infusión intravenosa continua era un método de administración que conseguía una alta eficacia a la vez que inhibía el desarrollo de toxicidad, administrándose la infusión intravenosa continua a pacientes que tenían una variedad de cánceres sólidos (por ejemplo, cáncer del sistema digestivo, y cáncer de cabeza y cuello) para los que el tratamiento convencional era ineficaz o no estaba disponible ningún tratamiento.

#### Ejemplo 3

El efecto antitumoral se estudió en infusión intravenosa rápida e infusión intravenosa continua de CNDAC en modelos de ratas portadoras de tumores. La Fig. 1 indica los resultados del estudio del efecto antitumoral en la infusión intravenosa rápida y la infusión intravenosa continua de CNDAC administrada a ratas portadoras de tumores que tienen la línea LX-1 de cáncer de pulmón humano.

La CNDAC (base libre) se administró por medio de infusión intravenosa rápida (inyectada rápidamente en una vena caudal usando una jeringa) en una cantidad de 800 mg/kg/día los Días 1, 5, 8 y 12, o 20 mg/kg/día los Días 1 a 5, y 8 a 12. Alternativamente, la CNDAC se administró por medio de infusión intravenosa continua (inyectada de forma continua debajo de la piel durante 24 horas utilizando una bomba de velocidad constante de implantación subcutánea) en una cantidad de 4,5 mg/kg/día durante dos semanas. El volumen tumoral relativo (una proporción del volumen del tumor el Día 1 de administración y el del Día 14 de administración) se obtuvo en un grupo al que se administró y un grupo al que no se administró CNDAC (grupo de control) de cada método de administración, y se comparó el volumen relativo del tumor obtenido. Se demostró un alto efecto antitumoral en la infusión intravenosa continua, en comparación con la infusión intravenosa rápida. El efecto fue exhibido no solo en la línea de cáncer de pulmón humano, sino también en las líneas de cáncer de mama y cáncer de colon humanos.

#### Ejemplo 4

El efecto antitumoral se estudió en una infusión intravenosa continua de CNDAC y gemcitabina administrada a ratas portadoras de tumores que tienen la línea KM20C de cáncer de colon humano. La Fig. 2 indica los resultados.

La CNDAC se administró por medio de infusión intravenosa continua (inyectada de forma continua debajo de la piel durante 24 horas usando una bomba de velocidad constante de implantación subcutánea) en una cantidad de 36 mg/kg/día los Días 1 y 8, o 4,5 mg/kg/día los Días 1 a 14. Alternativamente, la gemcitabina se administró por medio de infusión intravenosa rápida en una cantidad de 300 mg/kg/día una vez a la semana durante dos semanas (Días 1 y 8), o por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 1,0 mg/kg/día durante dos semanas. Se obtuvo el volumen relativo del tumor y se comparó en un grupo al que se había administrado y un grupo al que no se había administrado fármaco (grupo de control) de cada método de administración. En la infusión intravenosa continua de CNDAC, el volumen del tumor se redujo significativamente incluso después de que se completó la administración. En contraste, en la infusión intravenosa continua de gemcitabina, que es un derivado de desoxicitidina que tiene una estructura similar a la CNDAC, el volumen del tumor no se redujo después de completar la administración. Los resultados indican que la administración de CNDAC a dosis bajas durante un largo período de tiempo aumentaba el efecto antitumoral extremadamente fuerte más allá de lo esperado, en comparación con el aumento de la gemcitabina.

#### Ejemplo 5

Se estudió una relación entre el efecto antitumoral y el efecto secundario (supresión de peso corporal) en una infusión intravenosa continua de CNDAC administrada a ratas portadoras de tumores que tenían la línea PAN-4 de cáncer pancreático humano. Las Figs. 3 y 4 indican los resultados.

La CNDAC se administró por medio de infusión intravenosa continua (inyectada continuamente bajo la piel durante 24 horas utilizando una bomba de velocidad constante de implantación subcutánea) en una cantidad de 36 mg/kg/día el Día 1, o 4,5 mg/kg/día los Días 1 a 14. Se obtuvo el volumen relativo del tumor y se comparó en un grupo al que se había administrado y un grupo al que no se había administrado CNDAC (grupo de control) de cada método de administración. Se demostró un efecto antitumoral significativamente alto en la infusión intravenosa continua de dos semanas, en comparación con la infusión intravenosa continua de 24 horas.

Adicionalmente, se estudió la reducción de peso corporal en el grupo de infusión intravenosa continua de dos semanas y el grupo de infusión intravenosa continua de 24 horas. Se confirmó una reducción del peso corporal de hasta 20,4% como máximo en el grupo de infusión intravenosa continua de 24 horas, mientras que la reducción de

peso corporal fue de 4,6%, incluso al máximo en la infusión intravenosa continua de dos semanas. Los resultados indican que la infusión intravenosa continua a largo plazo proporcionó un efecto antitumoral significativamente alto a la vez que reducía suficientemente el efecto secundario (reducción de peso corporal).

## REIVINDICACIONES

1. Un agente antitumoral que comprende 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, o una sal de la misma, para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde dicho agente es administrado por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 2,0 a 4,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente de 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, por día, para una duración de 168 a 336 horas.
2. El agente antitumoral que comprende 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, o una sal de la misma, para el uso según la reivindicación 1, en donde dicho agente es administrado por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 2,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente de 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, por día, para una duración de 336 horas.
3. El agente antitumoral que comprende 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, o una sal de la misma, para el uso según la reivindicación 1, en donde dicho agente es administrado por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 3,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente de 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, por día, para una duración de 168 horas.
4. El agente antitumoral que comprende 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, o una sal de la misma, para el uso según la reivindicación 1, en donde un curso de tratamiento se lleva a cabo al menos dos veces, en donde el curso de tratamiento comprende la administración de dicho agente por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 2,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente de 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, por día, para una duración de 336 horas una vez cada tres semanas.
5. El agente antitumoral que comprende 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, o una sal del mismo, para el uso según la reivindicación 1, en donde un curso de tratamiento se lleva a cabo al menos dos veces, en donde el curso de tratamiento comprende la administración de dicho agente por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 3,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente de 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, por día, para una duración de 168 horas una vez cada dos semanas.
6. Una composición que comprende 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, o una sal de la misma, para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde dicha composición se administra por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 2,0 a 4,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente de 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, por día, para una duración de 168 a 336 horas.
7. La composición que comprende 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, o una sal de la misma, para el uso según la reivindicación 6, en donde dicha composición se administra por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 2,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente de 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, por día, para una duración de 336 horas.
8. La composición que comprende 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, o una sal de la misma, para el uso según la reivindicación 6, en donde dicha composición se administra por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 3,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente de 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, por día, para una duración de 168 horas.
9. La composición que comprende 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, o una sal de la misma, para el uso según la reivindicación 6, en donde dicha composición se administra por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 2,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente de 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, por día, para una duración de 336 horas, en donde la composición se administra al paciente una vez cada tres semanas como un ciclo de tratamiento y en donde el ciclo de tratamiento se lleva a cabo al menos dos veces.
10. La composición que comprende 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, o una sal de la misma, para el uso según la reivindicación 6, en donde dicha composición se administra por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 3,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente de 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, por día, para una duración de 168 horas, en donde la composición se administra al paciente una vez cada dos semanas como un ciclo de tratamiento y en donde el ciclo de tratamiento se lleva a cabo al menos dos veces.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la composición está comprendido en un recipiente, que comprende 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, o una sal de la misma, que se

diluye en un medio fluido fisiológicamente aceptable, para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde dicha composición se administra por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 2,0 a 4,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente de 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, por día, para una duración de 168 a 336 horas.

5 12. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la composición está incluida en un recipiente, que comprende 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, o una sal de la misma, que se diluye en un medio fluido fisiológicamente aceptable, para el uso según la reivindicación 11, en donde dicha  
10 composición se administra por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 2,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente de 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, por día, para una duración de 336 horas.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la composición está incluida en un recipiente, que  
15 comprende 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, o una sal de la misma, que se diluye en un medio fluido fisiológicamente aceptable, para el uso según la reivindicación 11, en donde dicha composición se administra por medio de infusión intravenosa continua en una cantidad de 3,0 mg por m<sup>2</sup> de área de superficie corporal total del paciente de 4-amino-1-(2-ciano-2-desoxi-β-D-arabinofuranosil)-2(1H)-pirimidinona, por día, para una duración de 168 horas.

Figura 1

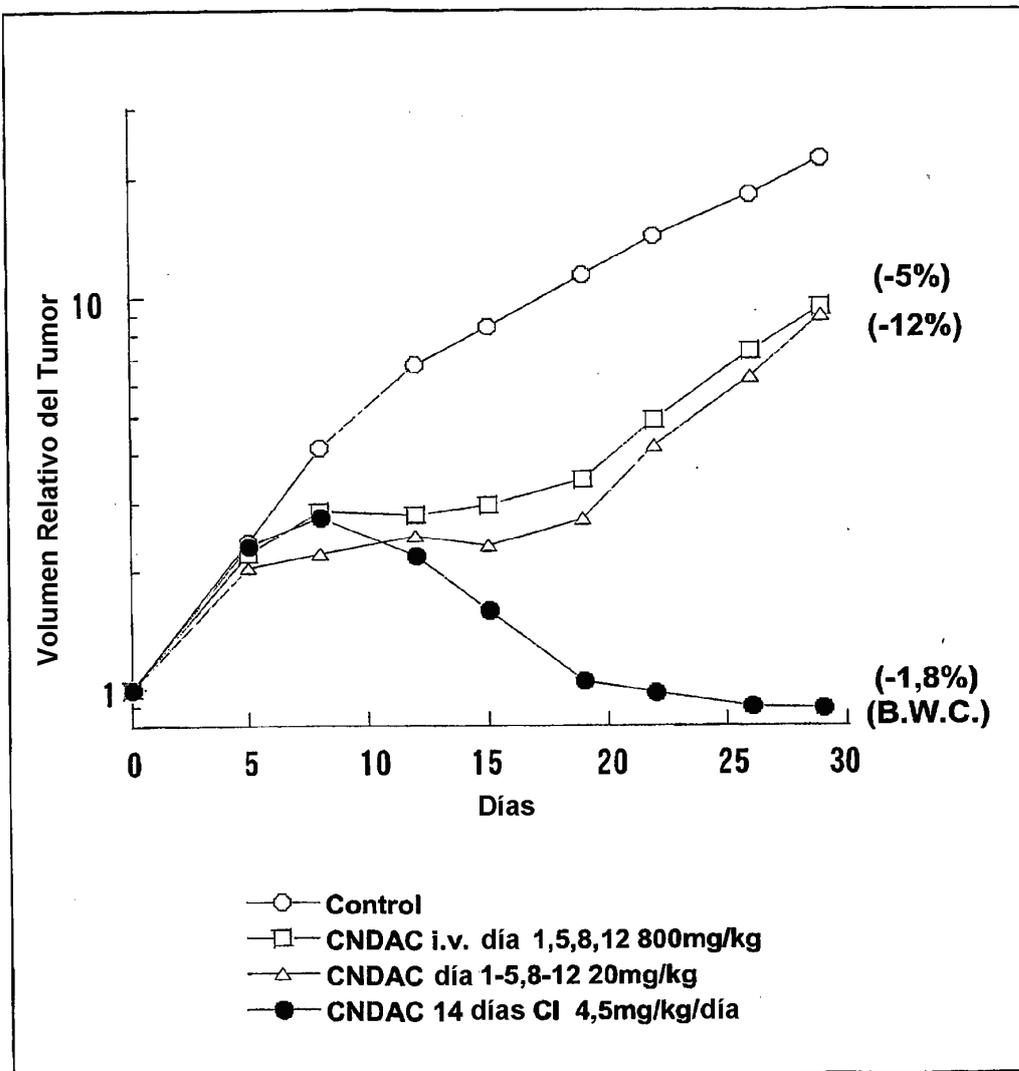


Figura 2

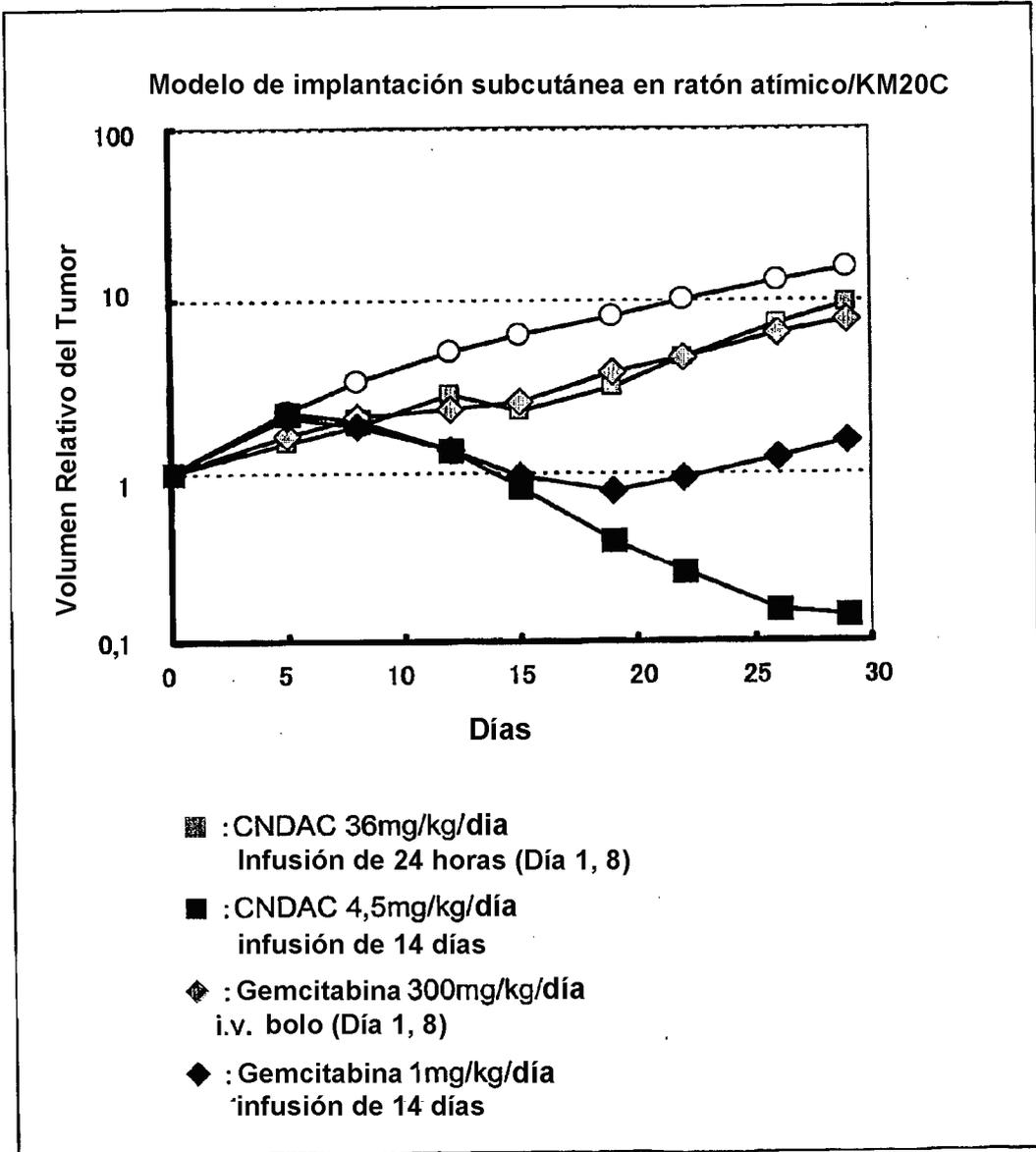


Figura 3

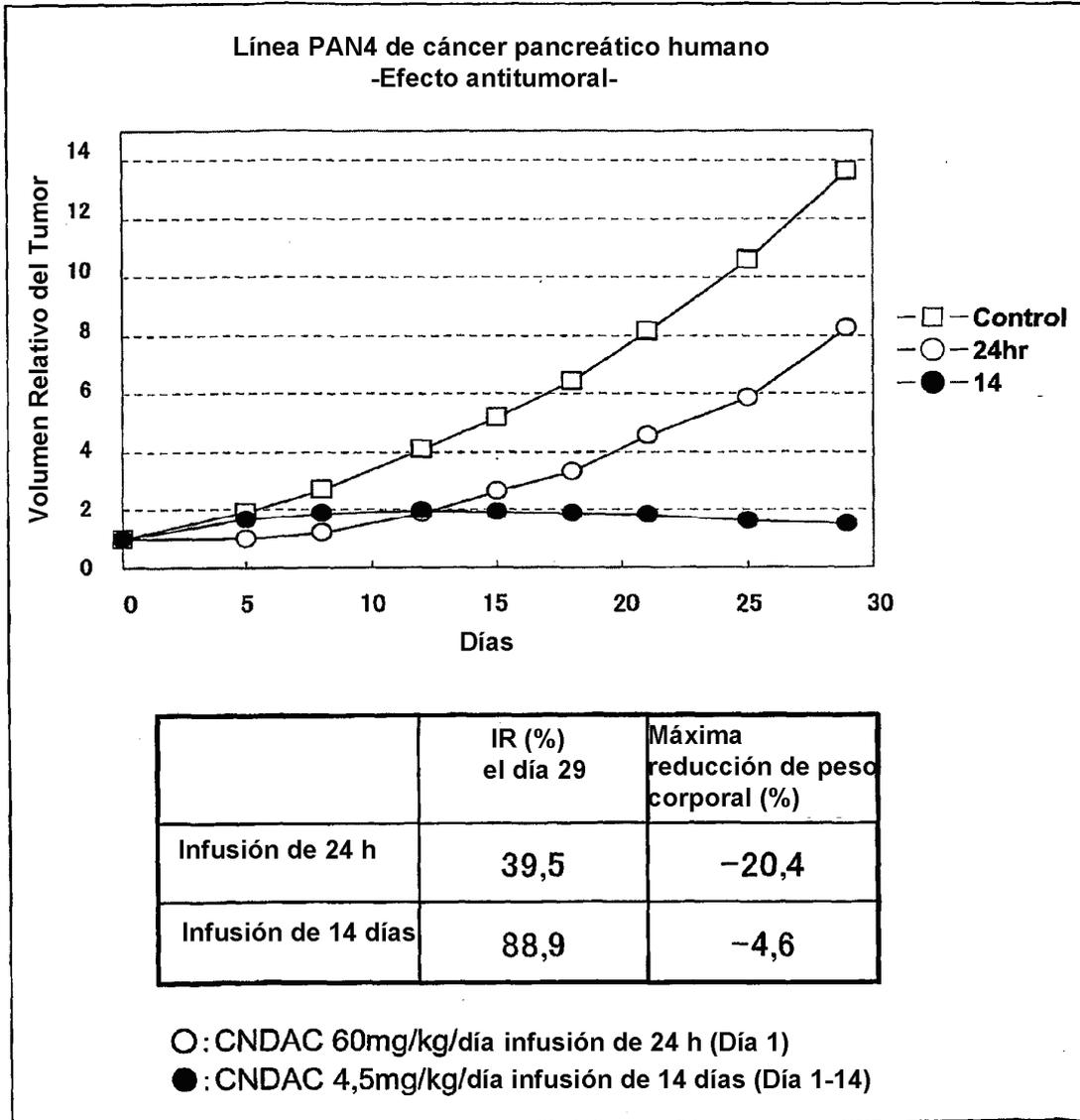


Figura 4

