

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 381**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7068** (2006.01)

**A61K 31/513** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2008 PCT/GB2008/001424**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2008 WO08132443**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2008 E 08737080 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2148676**

54 Título: **Uso de sapacitabina para tratar una enfermedad proliferativa**

30 Prioridad:

**25.04.2007 GB 0708021**  
**04.12.2007 GB 0723723**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.10.2016**

73 Titular/es:

**CYCLACEL LIMITED (100.0%)**  
**New Bridge Street House 30 - 34 New Bridge**  
**Street**  
**London EC4V 6BJ, GB**

72 Inventor/es:

**CHIAO, JUDY**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 587 381 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Uso de sapacitabina para tratar una enfermedad proliferativa

5 La presente invención se refiere a usos terapéuticos y regímenes de dosificación para el compuesto 1-(2-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabino-pentofuranosil)-N<sup>4</sup>-palmitoilcitosina o un metabolito de la misma, conocida de otro modo como sapacitabina.

Antecedentes de la invención

10 Los análogos de nucleósido representan un grupo principal de fármacos citotóxicos antitumorales. Por ejemplo, el uso terapéutico de nucleósidos de pirimidina en el tratamiento de trastornos proliferativos se ha documentado bien en la técnica. Algunos agentes antitumorales de la serie de pirimidina disponibles en el mercado incluyen 5-fluorouracilo (Duschinsky, R., *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 79, 4559 (1957)), Tegafur (Hiller, SA., *et al.*, Dokl. Akad. Nauk USSR, 176, 332 (1967)), UFT (Fujii, S., *et al.*, Gann, 69, 763 (1978)), Carmofur (Hoshi, A., *et al.*, Gann, 67, 725 (1976)), Doxifluridina (Cook, A. F., *et al.*, J. Med. Chem., 22, 1330 (1979)), Citarabina (Evince, J. S., *et al.*, Proc. Soc. Exp. Bio. Med., 106, 350 (1961)), Ancitabina (Hoshi, A., *et al.*, Gann, 63, 353, (1972)) y Enocitabina (Aoshima, M., *et al.*, Cancer Res., 36, 2726 (1976)). Citarabina (ara-C) y fludarabina son los dos fármacos más activos frente a las leucemias, mientras que, gemcitabina y 5-fluorouracilo son activos frente a una amplia gama de tumores sólidos.

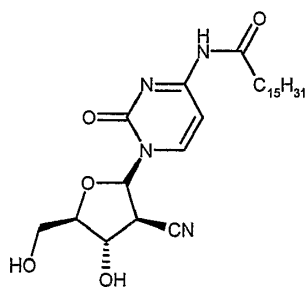
20 Los análogos de nucleósido disponibles en la actualidad para uso en clínicas son profármacos que no son activos por sí mismos. Al entrar en las células, estos análogos de nucleósido son fosforilados por las quinasas de nucleósidos y los metabolitos fosforilados se incorporan en el ADN causando una pausa en, o la terminación de, la síntesis del ADN. La estrecha correlación entre el grado de muerte celular inducida por fármacos y la cantidad de moléculas de análogo incorporadas en el ADN celular sugiere fuertemente que la incorporación de estas moléculas en el ADN es un suceso citotóxico fundamental (Azuma A *et al.*; 2'-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabino-pentafuranosil citosina: un análogo de nucleósido novedoso anticáncer que hace que ambas hebras de ADN se rompan y detención de G2; Molecular Pharmacology, 59 (4), 725-73 1, 2001).

30 Parece que la eficacia clínica de los análogos de nucleósido está influenciada por múltiples factores que incluyen las especificidades del sustrato de nucleósido quinasas, los niveles de expresión de quinasas en tejidos tumorales, y la tasa de eliminación metabólica mediante enzimas de inactivación (Azuma A *et al.*; *ibid.*; Matsuda A y Sasak T, Antitumour activity of sugar-modified cytosine nucleosides; Cancer Science. 95 (2), 105-111, 2004). Los análogos de nucleósido diseñados de forma racional con mejora de las propiedades bioquímicas pueden ser agentes antitumorales más eficaces.

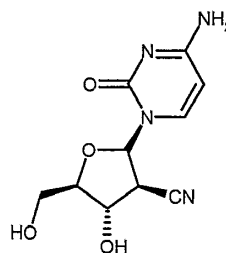
40 La 2'-C-Ciano-2'-desoxi-β-D-*arabino*-pentafuranosilcitosina (CNDAC) es un análogo de la desoxicitidina diseñado de forma racional. Provoca la ruptura del ADN monocatenario que no se puede reparar por ligación. Este tipo de daño en el ADN es diferente del causado por otros análogos de nucleósido tales como ara-C y gemcitabina, que termina no paran la síntesis del ADN en el sitio de incorporación [Azuma A *et al.*; *ibid.*]. Parece que esta acción de rotura de la hebra única parece que es la base de la capacidad de la CNDAC para inducir la parada del ciclo celular en la fase G2, a diferencia del bloqueo de la fase S observado con ara-C o gemcitabina. Durante la fase de descubrimiento del fármaco, se sintetizaron muchos derivados de la CNDAC y se investigaron para una actividad antitumoral más fuerte que la de CNDAC. Por ejemplo, el documento de patente EP 536936 (Sankyo Company Limited) desvela diversos 2'-ciano-2'-desoxi-derivados de 1-β-D-arabinofuranosilcitosina de los que se ha mostrado que presentan una valiosa actividad antitumoral. Un compuesto en particular desvelado en el documento de patente EP 536936 es la 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina (denominada en lo sucesivo en el presente documento "sapacitabina" o "CYC682" o "CS-682"); la sapacitabina se ha elegido para desarrollo clínico debido a su amplio espectro de actividad antitumoral en estudios preclínicos.

50 La sapacitabina, también conocida como 1-(2-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabino-pentofuranosil)-N<sup>4</sup>-palmitoil citosina, (Hanaoka, K., *et al.*, Int. J. Cancer, 1999: 82:226-236; Donehower R, *et al.*, Proc Am Soc Clin Oncol, 2000: resumen 764; Burch, PA, *et al.*, Proc Am Soc Clin Oncol, 2001: resumen 364), es un nuevo profármaco de CNDAC antimetabolito de la 2'-desoxicitidina administrado por vía oral.

55



CYC682



CNDAC

La sapacitabina ha sido el centro de un número de estudios en vista de su biodisponibilidad oral y su aumento de la actividad con respecto a la gemcitabina (el principal análogo de nucleósido comercializado) y 5-FU (un fármaco antimetabolito ampliamente usado) basándose en datos preclínicos en tumores sólidos. Recientemente, algunos investigadores informaron que la sapacitabina presentaba una fuerte actividad anticáncer en un modelo de cáncer de colon. En el mismo modelo, se encontró que la sapacitabina era superior a cualquiera de gemcitabina o 5-FU en términos de aumento de la supervivencia y también de prevención de la propagación de la metástasis de cáncer de colon al hígado (Wu M, *et al.*, Cancer Research, 2003: 63:2477-2482). Hasta la fecha, los datos de la fase I de pacientes con una diversidad de cánceres sugieren que la sapacitabina es bien tolerada en seres humanos, con mielosupresión como la toxicidad limitante de la dosis.

Después de la administración oral, la sapacitabina se convierte en CNDAC con amidasas y esterases en el intestino, plasma, e hígado. La CNDAC se puede convertir en mono fosfato de CNDAC con la desoxicitidina quinasa de la que se cree que es la etapa limitante de la pasa en la formación del trifosfato de CNDAC (CNDACTP). El CNDACTP es el metabolito activo de la sapacitabina y ejerce sus efectos citotóxicos a través de los siguientes mecanismos: a) potente inhibición de la ADN polimerasa, b) cese del alargamiento de la hebra de ADN por incorporación en hebras de ADN, y c) rotura de las hebras de ADN en el enlace 3'-diéster de la CNDAC después de su incorporación en el ADN. Se considera que este último mecanismo es un nuevo efecto que no presentan otros análogos de nucleósido. Los fosfatos de CNDAC se pueden degradar con la citidina desaminasa y la 5'-nucleotidasa. Sin embargo, en comparación con ara-C, la CNDAC es un sustrato débil de la citidina desaminasa.

Además de la actividad antitumoral de su metabolito, el fármaco precursor, sapacitabina, por sí mismo es citotóxicos frente a una diversidad de líneas de células cancerosas, que incluyen las que carecen de la desoxicitidina quinasa. Esto sugiere que es probable que la actividad antitumoral de la sapacitabina *in vivo* esté mediada tanto por el fármaco precursor así como por su metabolito activo, CNDAC. La farmacología celular de la sapacitabina está actualmente en investigación.

La sapacitabina y sus metabolito activo, CNDAC, muestran un amplio espectro de actividad frente a células tumorales humanas de diversos órganos. En modelos de xenoinjerto de tumor humano, la sapacitabina era activa frente a una diversidad de tumores, y era especialmente eficaz frente a xenoinjertos de tumor gástrico, de mama, pulmón, rectal y hepático cuando en los que se observaban regresiones tumorales. Aunque la sapacitabina presentaba una resistencia cruzada parcial con respecto a líneas de células tumorales resistentes a ara-C, era activa *in vivo* con respecto a líneas de células de leucemia P388 resistentes a mitomicina C, vincristina, 5-FU, o cisplatino. En un modelo de leucemia P388 de ratón y en xenoinjertos humanos de adenocarcinoma gástrico poco diferenciado, la sapacitabina presentaba una actividad antitumoral mucho más potente que 5'-DFUR y gemcitabina.

Se han completado algunos estudios de toxicidad de una sola dosis en roedores, y estudios de dosis repetidas de hasta 3 meses de duración en ratones y perros. La sapacitabina tiene un efecto tóxico directo en células que proliferan rápidamente, lo que es coherente con los efectos secundarios conocidos de fármacos citotóxicos. Las toxicidades principales son hematopoyética, gastrointestinal, y testicular. Parece que las toxicidades son similares entre clasificación individual y repetida, así como entre especies.

En resumen, la sapacitabina, un análogo de nucleósido diseñado de forma racional, puede ser un agente antitumoral más eficaz que otros análogos de nucleósido. Su vía de administración oral es más conveniente para pacientes en comparación con la vía de administración intravenosa requerida por otros análogos de nucleósido.

La sapacitabina se administra generalmente una vez al día durante 3 o 5 días a la semana, durante cuatro semanas cada seis semanas. Tolcher *et al.*, han desvelado (Póster 463, Phase I study of sapacitabine, an oral nucleoside analogue, in patients with refractory solid tumours or lymphoma, Eur. J. of Cancer, Supl. Vol 4, n.º 12, 142) un régimen de dosificación en el que la sapacitabina se administra dos veces al día durante 7 días a la semana durante dos semanas, seguido de 2 semanas de descanso.

La presente invención busca proporcionar mejores regímenes de dosificación para sapacitabina o CNDAC.

Declaración de la invención

Un primer aspecto de la invención se refiere a

5 sapacitabina, o 2'-C-Ciano-2'-desoxi-β-D-*arabino*-pentafuranosilcitosina (CNDAC), para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que la sapacitabina o metabolito de la misma se administra en un régimen de dosificación que comprende al menos un ciclo de tratamiento, en el que dicho ciclo de tratamiento comprende:

- 10 (i) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina o metabolito de la misma de 3 a 5 días consecutivos a la semana, durante 2 semanas;  
 (ii) un periodo de descanso de 5 a 15 días durante el que no se administra sapacitabina o metabolito de la misma, o hasta que las toxicidades relacionadas con el tratamiento se solucionan, lo que tenga una duración mayor.

15 Los regímenes de dosificación de sapacitabina de la técnica anterior por lo general implican la administración del agente activo durante periodos de tiempo prolongados, por ejemplo, durante 7 o 14 días consecutivos en un ciclo de 21 días. De forma ventajosa, los regímenes de dosificación reivindicados en el presente documento maximizan la eficacia del fármaco, a la vez que minimizan los efectos secundarios adversos asociados con el tratamiento. La administración de sapacitabina a un paciente durante un periodo de duración menor seguido por un periodo de descanso permite la administración de dosificaciones más elevadas de sapacitabina al paciente y se ha mostrado  
 20 que alivia ciertos efectos secundarios adversos.

Descripción detallada

Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención se refiere a

25 sapacitabina, o 2'-C-Ciano-2'-desoxi-β-D-*arabino*-pentafuranosilcitosina (CNDAC), para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que la sapacitabina o metabolito de la misma se administra en un régimen de dosificación que comprende al menos un ciclo de tratamiento, en el que dicho ciclo de tratamiento comprende:

- 30 (i) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina o metabolito de la misma de 3 a 5 días consecutivos a la semana, durante 2 semanas;  
 (ii) un periodo de descanso de 5 a 15 días durante el que no se administra sapacitabina o metabolito de la misma, o hasta que las toxicidades relacionadas con el tratamiento se solucionan, lo que tenga una duración mayor.

35 De forma ventajosa, los regímenes de dosificación reivindicados en el presente documento maximizan la eficacia del fármaco, a la vez que minimizan los efectos secundarios adversos asociados con el tratamiento, tales como inmunosupresión, por ejemplo. En particular, el presente estudio sugiere que la administración de sapacitabina a un paciente durante un periodo de duración relativamente corto, seguido de un periodo de descanso, algunos efectos secundarios adversos y permite la administración de dosificaciones de sapacitabina más elevadas.

40 En una realización altamente preferente, el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina durante 5 días consecutivos a la semana, durante 2 semanas.

45 En otra realización altamente preferente, el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina durante 4 días consecutivos a la semana, durante 2 semanas.

Además, en otra realización altamente preferente, el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina durante 3 días consecutivos a la semana, durante 2 semanas.

50 De forma ventajosa, el uso de un periodo de dosificación tan breve como 3 días permite la administración de dosificaciones más elevadas de sapacitabina al paciente, mientras que al mismo tiempo se alivian algunos efectos se da en los adversos asociados con el tratamiento.

55 En una realización preferente, la sapacitabina, o metabolito de la misma, se administra dos veces al día.

En una realización más preferente, la sapacitabina, o metabolito de la misma, se administra dos veces al día aproximadamente cada 12 horas.

60 En una realización incluso más preferente, la sapacitabina, o metabolito de la misma, se administra dos veces al día en dosificaciones aproximadamente iguales.

En una realización preferente, el régimen de dosificación comprende al menos dos ciclos de tratamiento.

65 En una realización preferente, los ciclos se repiten uno después de otro de forma consecutiva, sin lapso de tiempo entre ciclos, es decir, el día 1 del siguiente ciclo comienza inmediatamente después del día 21 del ciclo precedente.

En otra realización preferente, los ciclos se repiten de forma secuencial con un lapso de tiempo entre ciclos secuenciales, es decir, hay un tiempo de demora entre el día 21 del ciclo precedente y el día 1 del siguiente ciclo.

5 En una realización preferente, los ciclos se separan con un periodo de tiempo de 1 a 21 días, más preferentemente, de 1 a 14 días, incluso más preferentemente, de 1 a 7 días.

Preferentemente, el régimen de dosificación comprende de dos a un número infinito de ciclos de tratamiento según lo dicte la tolerabilidad del paciente y la respuesta al tratamiento.

10 Más preferentemente, el régimen de dosificación comprende al menos tres ciclos de tratamiento.

En una realización preferente, el régimen de dosificación comprende de dos a cincuenta ciclos de tratamiento, más preferentemente de dos a treinta, aún más preferentemente, de dos a veinte ciclos, incluso más preferentemente de dos a quince ciclos.

15 En una realización altamente preferente, el régimen de dosificación comprende de dos a diez ciclos de tratamiento.

Todavía más preferentemente, el régimen de dosificación comprende de dos a seis ciclos de tratamiento.

20 En una realización preferente, la dosificación diaria total administrada es de aproximadamente 25 a aproximadamente 600 mg de sapacitabina, más preferentemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 225 mg, todavía más preferentemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 125 mg de sapacitabina.

25 En una realización preferente, el medicamento se administra en forma de dosificación unitaria, conteniendo dicha dosificación unitaria de aproximadamente 25 a aproximadamente 600 mg de sapacitabina.

En una realización más preferente, el medicamento se administra en forma de dosificación unitaria, conteniendo dicha dosificación unitaria de aproximadamente 25 a aproximadamente 225 mg de sapacitabina.

30 Más preferentemente, el medicamento se administra en forma de dosificación unitaria, conteniendo dicha dosificación unitaria de aproximadamente 50 a aproximadamente 125 mg de sapacitabina.

35 En una realización especialmente preferente, el medicamento se administra dos veces al día en una forma de dosificación unitaria que contiene aproximadamente 20, 25, 60, 75, 100, 150, 200, 300, 400 o 450 mg de sapacitabina.

En una realización preferente, la dosis diaria total se compone de una o más dosificaciones unitarias. Cuando se administra más de una dosificación unitaria, las dosificaciones unitarias pueden ser las mismas o diferentes.

40 En otra realización especialmente preferente, el medicamento se administra dos veces al día en una forma de dosificación unitaria que contiene aproximadamente 200 mg de sapacitabina.

En otra realización especialmente preferente, el medicamento se administra dos veces al día en una forma de dosificación unitaria que contiene aproximadamente 100 mg de sapacitabina.

45 En otra realización especialmente preferente, el medicamento se administra dos veces al día en una forma de dosificación unitaria que contiene aproximadamente 50 mg de sapacitabina.

En una realización preferente de la invención, el ciclo de tratamiento comprende:

50 (i) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina los días 1 a n de una primera semana, en la que n es un número entero de 3 a 5; interrumpir dicha administración durante (7-n) días; administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina los días 1 a n de una segunda semana, en la que n es un número entero de 3 a 5; interrumpir dicha administración durante (7-n) días;

55 (ii) un periodo de descanso de una semana durante el que no se administra sapacitabina.

60 A diferencia de los regímenes de dosificación convencionales para la sapacitabina y agentes anticáncer relacionados de la técnica anterior, el régimen de dosificación reivindicado en el presente documento implica la administración de la sapacitabina en periodos de dosificación cortos (por ejemplo de 3 a 5 días) cada uno de los cuales va seguido de un periodo sin sapacitabina (por ejemplo, de 2 a 4 días). Estos periodos sin dosificación/sapacitabina van seguidos a continuación por un periodo de descanso más largo (por ejemplo 1 semana), antes de repetir el ciclo preferentemente dos o más veces.

65 De forma ventajosa, la interrupción del periodo de dosificación de la sapacitabina con un periodo de descanso breve

*dentro de cada ciclo de tratamiento* (es decir, dos periodos de 3 a 5 días, separados por un breve periodo de descanso), permiten la administración del fármaco en un breve marco temporal con intensidad máxima y con una toxicidad tan baja como sea posible.

5 En una realización altamente preferente, la sapacitabina se administra en un régimen de dosificación que comprende al menos un ciclo de tratamiento de 21 días, en el que dicho ciclo de tratamiento comprende:

(i) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina los días 1 a 3 del ciclo de tratamiento; interrumpir dicha administración durante los días 4 a 7 del ciclo de tratamiento;

10 administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina los días 8 a 10 del ciclo de tratamiento; interrumpir dicha administración durante los días 11 a 14 del ciclo de tratamiento;

(ii) un periodo de descanso de los días 15 a 21 del ciclo de tratamiento durante el que no se administra sapacitabina.

15 En otra realización especialmente preferente, la sapacitabina se administra en un régimen de dosificación que comprende al menos un ciclo de tratamiento de 21 días, en el que dicho ciclo de tratamiento comprende:

(i) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina los días 1 a 5 del ciclo de tratamiento; interrumpir dicha administración durante los días 6 y 7 del ciclo de tratamiento;

20 administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina los días 8 a 12 del ciclo de tratamiento; interrumpir dicha administración durante los días 13 y 14 del ciclo de tratamiento;

(ii) un periodo de descanso de los días 15 a 21 del ciclo de tratamiento durante el que no se administra sapacitabina.

25 Otra realización de la invención se refiere al uso de sapacitabina, o un metabolito de la misma, en la preparación de un medicamento para tratar CTCL, en la que la sapacitabina se administra en un régimen de dosificación que comprende al menos un ciclo de tratamiento de 21 días, en el que dicho ciclo de tratamiento comprende:

(i) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina los días 1 a 3 del ciclo de tratamiento; interrumpir dicha administración durante los días 4 a 7 del ciclo de tratamiento;

30 administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina los días 8 a 10 del ciclo de tratamiento; interrumpir dicha administración durante los días 11 a 14 del ciclo de tratamiento;

(ii) un periodo de descanso de los días 15 a 21 del ciclo de tratamiento durante el que no se administra sapacitabina.

35 En una realización preferente, la sapacitabina se administra en forma de dosificación unitaria de 50-300 mg dos veces al día, más preferentemente, en forma de dosificación unitaria de 100-300 mg dos veces al día, incluso más preferentemente, en forma de dosificación unitaria de 250-300 mg dos veces al día.

40 En una realización altamente preferente, la sapacitabina se administra en forma de dosificación unitaria de 100 mg o 200 mg dos veces al día, más preferentemente, 200 mg. Como alternativa, la sapacitabina se administra en forma de dosificación unitaria de 50 mg dos veces al día.

Otra realización de la invención se refiere al uso de sapacitabina, o un metabolito de la misma, en la preparación de un medicamento para tratar CTCL, en la que la sapacitabina se administra en un régimen de dosificación que comprende al menos un ciclo de tratamiento de 21 días, en el que dicho ciclo de tratamiento comprende:

45 (i) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina los días 1 a 5 del ciclo de tratamiento; interrumpir dicha administración durante los días 6 y 7 del ciclo de tratamiento;

administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina los días 8 a 12 del ciclo de tratamiento; interrumpir dicha administración durante los días 13 y 14 del ciclo de tratamiento;

50 (ii) un periodo de descanso de los días 15 a 21 del ciclo de tratamiento durante el que no se administra sapacitabina.

Preferentemente, para esta realización, la sapacitabina se administra en 50-200 mg forma de dosificación unitaria dos veces al día, o 50-125 mg forma de dosificación unitaria dos veces al día. Más preferentemente, la sapacitabina se administra en 50 mg or 100 mg forma de dosificación unitaria dos veces al día, incluso más preferentemente, 100 mg forma de dosificación unitaria dos veces al día.

55 Otra realización de la invención se refiere al uso de sapacitabina, o un metabolito de la misma, en la preparación de un medicamento para tratar leucemia, en la que la sapacitabina se administra en un régimen de dosificación que comprende al menos un ciclo de tratamiento de 21 días, en el que dicho ciclo de tratamiento comprende:

60 (i) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina los días 1 a 3 del ciclo de tratamiento; interrumpir dicha administración durante los días 4 a 7 del ciclo de tratamiento; administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina los días 8 a 10 del ciclo de tratamiento;

interrumpir dicha administración durante los días 11 a 14 del ciclo de tratamiento;

65 (ii) un periodo de descanso de los días 15 a 21 del ciclo de tratamiento durante el que no se administra sapacitabina.

Preferentemente, para esta realización, el medicamento se administra en forma de dosificación unitaria, conteniendo dicha dosificación unitaria de aproximadamente 375 mg a aproximadamente 475 mg de sapacitabina.

5 En una realización particularmente preferente, el medicamento se administra en forma de dosificación unitaria, aumentando dicha dosificación unitaria de manera creciente con cada ciclo de tratamiento.

Más preferentemente, el medicamento se administra en forma de dosificación unitaria, conteniendo dicha dosificación unitaria aproximadamente 375 mg y aumentando en incrementos de 50 mg con cada ciclo de tratamiento hasta un máximo de 1200 mg.

10 De forma ventajosa, los regímenes de dosificación descritos anteriormente maximizan la eficacia del fármaco, a la vez que minimizan algunos efectos secundarios adversos asociados con el tratamiento, tales como inmunosupresión, por ejemplo. La inmunosupresión es un efecto secundario grave padecido por muchos pacientes con CTCL debido a que la mayoría de los pacientes presentan una alteración inmunológica como resultado de la enfermedad subyacente. Además, debido al estado inmunocomprometido de estos pacientes existente previamente, 15 la inmunosupresión aditiva que puede resultar del tratamiento farmacológico y la presencia de lesiones cutáneas, los pacientes se encuentran en mayor riesgo de infecciones oportunistas graves. El presente estudio sugiere que la administración de sapacitabina al paciente durante un breve periodo de tiempo ayuda a aliviar los efectos secundarios inmunosupresores adversos de este tipo.

20 Además, otra realización de la invención se refiere al uso de sapacitabina, o un metabolito de la misma, en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno proliferativo, en el que la sapacitabina o metabolito de la misma se administra en un régimen de dosificación que comprende al menos un ciclo de tratamiento, en el que dicho ciclo de tratamiento comprende:

- 25 (i) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina o metabolito de la misma de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 días a la semana, durante 2 semanas;  
 (ii) un periodo de descanso de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 días durante el que no se administra sapacitabina o metabolito de la misma o hasta que las toxicidades relacionadas con el tratamiento se solucionan, lo 30 que tenga una duración mayor.

Preferentemente, para esta realización, el periodo de descanso es de aproximadamente 7 a aproximadamente 14 días, más preferentemente aproximadamente 7 días.

35 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para tratar un trastorno proliferativo, método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina, o un metabolito de la misma, a un sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación que comprende al menos un ciclo de tratamiento, en el que dicho ciclo de tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina o metabolito de la misma de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 días a la semana, durante 2 semanas de 3 semanas.

40 Además, otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar un sujeto que padece linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL), método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina, o un metabolito de la misma, a dicho sujeto.

45 Un aspecto adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL), composición que comprende sapacitabina, o un metabolito de la misma, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Preferentemente, dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente un diluyente y/o un excipiente. A continuación se describen algunos vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados con el título "Composiciones Farmacéuticas".

#### FORMULACIÓN

55 Preferentemente, el medicamento usado en el régimen de dosificación de la invención es para administración oral.

En una realización preferente, el medicamento está en forma de una cápsula rellena con polvo granulado. Preferentemente, el medicamento comprende (i) una cápsula; y (ii) un núcleo que comprende sapacitabina y un excipiente, diluyente y/o vehículo sólido. A continuación se describen algunos vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados con el título "Composiciones Farmacéuticas".

Preferentemente, para esta realización, la sapacitabina está en forma amorfa.

65 Preferentemente, la cápsula es una cápsula de gelatina.

Más preferentemente, para esta realización el núcleo comprende una mezcla granular de sapacitabina, lactosa,

carmelosa cálcica, hidroxipropil celulosa y estearato cálcico.

En una realización preferente alternativa, el medicamento está en forma de una formulación de relleno líquido.

- 5 Preferentemente, el medicamento comprende (i) una cápsula; y (ii) un núcleo que comprende sapacitabina y un vehículo líquido. Algunas formulaciones de relleno líquido para sapacitabina se describen con más detalle en la Solicitud Internacional PCT/GB2006/004927 (documento de patente WO 2007/072061; Cyclacel Limited).

10 De forma ventajosa, las formulaciones de relleno líquido presentan un aumento de la estabilidad y se pueden almacenar a temperatura ambiente, en comparación con los 4 °C para formulaciones de relleno en polvo. Además, algunos estudios preliminares indican que las formulaciones de relleno líquido permiten una absorción equivalente del agente activo en el torrente sanguíneo y, en el caso de la dosificación en seres humanos, muestran efectos farmacodinámicos similares. Por último, el proceso para la preparación de las formulaciones de relleno líquido tiene ventajas de preparación porque minimiza la manipulación del agente activo citotóxico en la forma de polvo y aquí  
15 una vez que la mezcla se ha producido, todos los procesos de llenado implican manipulación del líquido sin la necesidad de amplia contención.

Preferentemente, para la formulación de relleno líquido, la sapacitabina es cristalina. Más preferentemente, la  
20 sapacitabina es la forma B cristalina de la sapacitabina.

Algunos materiales de cápsula adecuados serán familiares para la persona experta en la materia e incluirán, por ejemplo, cualquier material polimérico (polímeros o copolímeros, naturales o sintéticos) que posean las características físicas deseadas para permitir la administración del agente activo mediante administración oral.

- 25 A modo de ejemplo, algunas cápsulas adecuadas incluyen las preparadas a partir de derivados de celulosa solubles en agua, un agente de gelificación y un agente de cogelificación (véase por ejemplo, el documento de patente US 5.431.917). Otros ejemplos incluyen cápsulas preparadas a partir de hidroxipropil metilcelulosa y una sala de amonio de polímero de acetato ftalato de celulosa, o cápsulas preparadas a partir de gelatina y una sal de amonio de un copolímero de ácido metacrílico y éster de alquilo del ácido metacrílico.  
30

Algunos ejemplos adicionales incluyen polímeros que se pueden obtener mediante la polimerización de al menos un éster de vinilo en presencia de uno o más compuestos que contienen poliéter y, cuando sea apropiado, uno u otros monómeros más con polimerizables (véase por ejemplo, el documento de patente US 6.783.770).

- 35 Otros materiales de cápsula adecuados incluyen polímeros o copolímeros obtenidos mediante polimerización o copolimerización de al menos un monómero de vinilo polimerizable en presencia de alcohol polivinílico y/o derivados del mismo (véase por ejemplo, el documento de patente US20050186268). A diferencia de las cápsulas convencionales, las cápsulas duras de este tipo son compatibles con núcleos líquidos o semilíquidos.

- 40 Preferentemente, la cápsula es una cápsula dura, aunque también se pueden usar cápsulas blandas.

Preferentemente, para esta realización, la cápsula es una cápsula de gelatina. Las cápsulas de gelatina se pueden preparar usando técnicas convencionales (véase por ejemplo, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Ed. Lachman L. *et al.*, Tercera Edición, Lea y Febiger, 1986, Filadelfia, pp. 398-412).

- 45 Preferentemente, la cápsula está cerrada herméticamente con una banda de gelatina.

En una realización preferente, la cápsula comprende uno o más agentes de opacidad y/o uno o más pigmentos.

- 50 Preferentemente, cada uno de los pigmentos y/o agentes de opacidad están presentes en la cantidad de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 10 % en peso.

Algunos pigmentos adecuados incluyen, por ejemplo, dióxido de titanio, pigmentos de laca (por ejemplo lacas de aluminio de FS&C o lacas de D&C), pigmentos de óxido de hierro, colorantes naturales, óxidos sintéticos o similares,  
55 o un colorante seleccionado entre azul índigo, carmín, amarillo de quinolina, naranja amarillo S, curcumina, riboflavina y rojo de cochinilla.

Un agente de opacidad especialmente preferente es el dióxido de titanio. Más preferentemente, el dióxido de titanio está presente en una cantidad de aproximadamente un 2 %.

- 60 Además, el material de cápsula también puede contener otros aditivos. Estos incluyen, pero no se limitan a, absorbentes, ácidos, adyuvantes, agentes antiaglutinantes, sustancias de deslizamiento, agentes antiadhesivos, antiespumantes, anticoagulantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes, antiflogísticos, astringentes, antisépticos, bases, aglutinantes, agentes de quelación, secuestrantes, coagulantes, agentes de revestimiento, colorantes, tintes, pigmentos, agentes de compatibilización, agentes de formación de complejos, suavizantes, reguladores del crecimiento del cristal, agentes desnaturalizantes, desecantes, agentes de secado, agentes deshidratantes,  
65 diluyentes, dispersantes, emolientes, agentes emulgentes, agentes de encapsulación, enzimas, cargas, diluyentes,



agentes de enmascaramiento del sabor, saborizantes, fragancias, agentes gelificantes, endurecedores, agentes de refuerzo, humectantes, lubricantes, agentes de hidratación, agentes de tamponamiento, agentes de control del pH, plastificantes, agentes calmantes, demulcentes, agentes de retardo, agentes de extensión, estabilizantes, agentes de suspensión, edulcorantes, agentes desintegrantes, agentes espesantes, reguladores de la consistencia, agentes tensioactivos, agentes de opacidad, polímeros, conservantes, agentes antigelificantes, agentes de control de la reología, absorbentes de UV, agentes tonificantes y agentes moduladores de la viscosidad. En las composiciones pueden estar presentes uno o más aditivos de cualquier clase en particular, así como una o más clases de aditivos diferentes. En la técnica se conocen bien algunos ejemplos específicos de aditivos. Los aditivos preferentes incluyen tensioactivos y polímeros.

Preferentemente, sustancialmente todo el agente activo se suspende en el vehículo líquido. Sin embargo, en algunos casos, el agente activo se puede solubilizar parcialmente y suspender parcialmente en el vehículo líquido.

En una realización particularmente preferente, el agente activo se suspende en el vehículo líquido.

En otra realización, el agente activo está parcial o totalmente disuelto en el vehículo líquido.

En una realización particularmente preferente, el vehículo líquido es un medio de aceite de cadena de triglicéridos.

En una realización altamente preferente, el medio de cadena de triglicéridos es aceite de coco fraccionado o triglicérido caprílico/cáprico. El Myglyol 812 N disponible en el mercado es particularmente preferente.

A temperatura ambiente, el Myglyol 812 N (también conocido como MCT, DAC, *oleum neutrale*, CTFA, triglicérido caprílico/cáprico (ácido caprílico: C<sub>8</sub>, ácido cáprico: C<sub>10</sub>)) es un aceite lípido líquido de baja viscosidad. Normalmente, la composición del ácido graso MCT está dominada por ácidos grasos C<sub>8</sub> (de un 50 % a un 65 %), seguido de C<sub>10</sub> (de un 30 % a un 45 %), C<sub>12</sub> (máx un 5 %) y C<sub>6</sub> (máx un 3 %). Se sabe que el aceite es más biodegradable que los lípidos con cadenas de ácido graso más largas. Debido a la ausencia de toxicidad en la piel y en las membranas mucosas, el MCT tiene aplicaciones en productos dérmicos en los que aumenta la permeación y la propagación. El MCT también se usa ampliamente en formulaciones orales como un lubricante y disolvente de fármaco, y como un potenciador de la solución en formulaciones parenteral es.

En una realización alternativa, el vehículo líquido comprende glicéridos poliglicolizados, por ejemplo, Gelucire®.

Las composiciones de Gelucire son materiales de cera semisólidos inertes que tienen un carácter anfífilo y están disponibles con características físicas variables. Tienen una naturaleza de superficie activa y se dispersan o solubilizan en medios acuosos formando micelas, glóbulos microscópicos o vesículas. Se identifican por su valor de punto de fusión/HLB. El punto de fusión se expresa en grados Celsius y el HLB (Equilibrio Hidrófilo-Lipófilo) es una escala numérica que se extiende de 0 a aproximadamente 20. Los valores de HLB más bajos indican sustancias más lipófilas e hidrófobas, y los valores más elevados indican sustancias más hidrófilas y lipófilas. La afinidad de un compuesto hacia el agua o hacia sustancias oleosas se determina y su valor de HLB se asigna de forma experimental. Se puede elegir una o una mezcla de diferentes calidades de excipiente Gelucire para conseguir las características deseadas de valor de punto de fusión y/o HLB.

Algunos Gelucires preferentes para uso en la presente invención incluyen Gelucire® 44/14, 53/10, 50/13, 42/12, y 35/10 de la compañía Gattefossé.

Las composiciones de Gelucire 50/13 son glicéridos poliglicolizados que se preparan mediante la reacción de alcoholisis de aceites naturales con polietilenglicoles (PEG). Se trata de mezclas de monoésteres, diésteres y/o triésteres de glicéridos de ácidos grasos de cadena larga (C<sub>12</sub> a C<sub>18</sub>), y PEG (mono y/o di) ésteres de ácidos grasos de cadena larga (C<sub>12</sub> a C<sub>18</sub>) y pueden incluir PEG libre. En el presente documento se describen por lo general algunas composiciones de Gelucire como ésteres de ácido graso de glicerol y ésteres de PEG o como glicéridos poliglicolizados.

La gran familia de las composiciones de Gelucire se caracteriza por un amplio intervalo de puntos de fusión de aproximadamente 33 °C a aproximadamente 64 °C y lo más habitualmente de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 55 °C, y mediante una diversidad de valores de HLB de aproximadamente 1 a aproximadamente 14, lo más habitualmente de aproximadamente 7 a aproximadamente 14. Por ejemplo, Gelucire 50/13 tiene un punto de fusión de aproximadamente 50 °C y un valor de HLB de aproximadamente 13 para esta calidad de Gelucire. La elección apropiada del valor del punto de fusión/HLB de un Gelucire o una mezcla de composiciones de Gelucire proporcionará las características de administración necesarias para una función específica, por ejemplo, liberación inmediata, liberación sostenida, y similares. Los puntos de fusión bajos de muchas de las composiciones de Gelucire sólido proporcionan un medio para incorporar los principios farmacéuticamente activos en las mismas a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C por encima de sus respectivos puntos de fusión, y a continuación se rellena la sustancia fundida (solución y/o dispersión) en cápsulas de gelatina dura. La sustancia fundida se solicita dentro de las cápsulas después de enfriamiento a temperatura ambiente.

En una realización altamente preferente de la invención, el vehículo líquido comprende Gelucire 44/14. Este vehículo es un excipiente semisólido que es una mezcla de glicerol y ésteres de PEG1500 de ácidos grasos de cadena larga. Los sufijos 44 y 14 se refieren a su punto de fusión y equilibrio hidrófilo/lipófilo (HLB) respectivamente. El Gelucire 44/14 está disponible en el mercado (CAS 121548-04-7) y también se conoce como laurato de PEG 32 y glicerol.

Gelucire 44/14 y Miglyol 812 N se pueden usar ya sea solos, o en combinación con uno u otros covehículos o aditivos más. En una realización preferente, el Miglyol 812 N se usa en combinación con dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200). Preferentemente, el Miglyol 812 N se usa con una combinación de dióxido de sílice coloidal de hasta un 2 %.

De forma ventajosa, las formulaciones que comprenden tanto Myglyol 812 N como Gelucire 44/14 muestran una estabilidad excelente superior a la de otras formulaciones. El Myglyol 812 N es particularmente preferente, el vehículo líquido en vista de sus propiedades de viscosidad más favorables.

En una realización de la invención, el núcleo puede comprender adicionalmente ingredientes adicionales, por ejemplo, uno o más aceites vegetales, especialmente aceite de cacahuete o aceite de sésamo, u otros diluyentes con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. El núcleo también puede contener uno o más agentes solubilizantes, uno o más tensioactivos y/o uno o más co tensioactivos. Un solubilizante preferente es el dietilenglicol monoetil éter. Algunos tensioactivos preferentes incluyen derivados de macroglicéridos de caprilocaproilo o de aceite de ricino polioxietilenado. Algunos derivados de aceite de ricino polioxietilenado particularmente preferentes son el aceite de ricino hidrogenado con polioxilo (40) o aceite de ricino hidrogenado con polioxilo (35). Un preferente cotensioactivo es el polietilenglicol 400. Un agente de transmisión de viscosidad preferente es la polivinilpirrolidona. Un agente de transmisión de viscosidad particularmente preferente es la povidona (PVP K-30).

Otros ejemplos de ingredientes adicionales incluyen dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, Aerosil 200), Gelucire 44/11, PEG4005, Polioxámeros 188 y 124, Lipoide PPL, Captex 200 y Labrafil.

Preferentemente, la cantidad de vehículo líquido es de 2 a 50 partes en peso con respecto a 1 parte en peso de sapacitabina.

Más preferentemente, la cantidad de vehículo líquido es de 2 a 10 partes en peso con respecto a 1 parte en peso de sapacitabina.

Incluso más preferentemente, la cantidad de vehículo líquido es de 2 a 5 partes en peso con respecto a 1 parte en peso de sapacitabina.

Aún más preferentemente, la cantidad de vehículo líquido es de aproximadamente 3 partes en peso con respecto a aproximadamente 1 parte en peso de sapacitabina.

En una realización altamente preferente, el núcleo comprende un 25 % en p/p de agente activo y un 75 % en p/p de vehículo líquido.

En una realización altamente preferente, el núcleo consiste esencialmente en sapacitabina cristalina y un vehículo líquido.

En una realización más preferente, el núcleo consiste en sapacitabina y el vehículo líquido solo, es decir, no está presente ningún otro ingrediente.

#### AGENTE ACTIVO

La sapacitabina se desveló en primer lugar en el documento de patente EP 536936 (Sankyo Company Limited; equivalente al documento de patente JP 2569251) y se demostró que tenía una excelente actividad antitumoral.

Posteriormente, se han desvelado diversas formas cristalinas de la sapacitabina (véase por ejemplo el documento de patente EP 1364959; solicitud europea derivada del documento de patente WO 02/64609 en nombre de Sankyo Company Limited). Estas formas cristalinas presentan un aumento de la estabilidad en el almacenamiento y facilidad de manipulación, a la vez que mantienen un perfil farmacocinético deseable.

En una realización particularmente preferente de la invención, el agente activo es cristalino y comprende la forma B de la sapacitabina.

En una realización especialmente preferente, el agente activo consiste esencialmente en la forma B de la sapacitabina.

En una realización especialmente preferente, el agente activo consiste en la forma B de la sapacitabina. La forma B de la sapacitabina se puede preparar de acuerdo con las enseñanzas del documento de patente EP 1364959. La

sapacitabina se prepara por sí misma de acuerdo con las enseñanzas del documento de patente EP 536936.

A modo de resumen, el monoclóhidrato de 2'-ciano-2'-desoxi-1-β-D-arabinofuranosilcitosina se pasa a través de una resina de intercambio iónico (tipo CHCOO) para formar 2'-ciano-2'-desoxi-1-β-D-arabinofuranosilcitosina. Este compuesto se hace reaccionar posteriormente con 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano para formar 2'-ciano-2'-desoxi-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-β-D-arabinofuranosilcitosina, que a su vez reacciona con ácido palmítico para formar 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano-1,3-diil)-1-β-D-arabinofuranosilcitosina. La etapa final implica la desprotección usando fluoruro de tetrabutilamonio para formar el producto deseado, 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina (sapacitabina).

Como alternativa, la sapacitabina se puede preparar haciendo reaccionar 2'-ciano-2'-desoxi-1-β-D-arabinofuranosilcitosina con anhídrido palmítico.

La forma B de la sapacitabina se prepara por adición de agua que contiene acetato de metilo a aproximadamente un 2,5 % en volumen con respecto a la sapacitabina y calentando aproximadamente 55 °C para preparar una solución transparente. A continuación, la solución se enfría en condiciones específicas y los cristales de la placa se retiran separándolos de la solución. Después de agitar adicionalmente, los cristales separados se recogen mediante filtración y se lavan con acetato de metilo que contiene agua a un volumen de un 2,5 % en volumen para proporcionar el cristal B deseado.

## TRASTORNOS PROLIFERATIVOS

El régimen de dosificación de la invención es adecuado para tratar una diversidad de diferentes trastornos proliferativos. Preferentemente, el sujeto con necesidad de tratamiento es un mamífero, más preferentemente un ser humano.

En una realización preferente, el trastorno proliferativo es cáncer o leucemia.

Preferentemente, el cáncer es un tumor sólido o linfoma.

En una realización preferente, el cáncer es cáncer de pulmón.

Los cánceres de pulmón (carcinomas broncogénicos) se pueden dividir en dos amplias categorías, en particular, cáncer de pulmón microcítico (SCLC) y cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC). La distinción entre estos dos tipos de cáncer se basa en el aspecto de las células tumorales o no se visualizan con microscopio.

El SCLC representa un 20 % de los cánceres de pulmón diagnosticados y se caracteriza por células pequeñas que están principalmente llenas con el núcleo (de ahí el nombre). En algunas ocasiones también se denomina cáncer de "células en grano de avena". El SCLC es el tipo de cáncer más agresivo, que hace metástasis rápidamente en otras partes del organismo. El diagnóstico de SCLC a menudo se produce solamente después de que el cáncer se haya extendido por todo el cuerpo. En general, el SCLC casi siempre está causado como resultado del tabaquismo.

El NSCLC se puede subdividir en un grupo de cánceres de pulmón relacionados que incluyen carcinomas epidermoide o de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma macrocítico. El cáncer de pulmón microcítico representa aproximadamente un 30 % de todos los casos de cáncer de pulmón y se desarrolla a partir de células de reserva (que tienen el papel de sustituir células del epitelio dañadas) en el revestimiento de los pulmones y bronquios. Como resultado, el cáncer a menudo se desarrolle inicialmente en el centro del pecho. Los cánceres de pulmón de las escamosas frecuentemente tienen un crecimiento necesitan varios años para evolucionar desde un tumor confinado a un cáncer invasivo. En un 10-20 % de los casos, el cáncer cavita dentro de los pulmones. En la metástasis, a menudo se extiende al hueso, hígado, glándulas adrenales, intestino delgado y cerebro.

El Adenocarcinoma es la forma más común del cáncer de pulmón constituyendo un 30-40 % de todos los casos de cáncer de pulmón. El adenocarcinoma se desarrolla en la parte externa del pulmón y se desarrolla a partir de células que producen moco. El curso de este cáncer varía ampliamente, pero a menudo evoluciona lentamente y el paciente presentará pocos o ningún síntoma. En algunos casos, sin embargo, puede ser extremadamente agresivo y rápidamente mortal. En un 50 % de los casos en los que hace metástasis, se extiende solamente al cerebro. Otras ubicaciones a las que se extiende el adenocarcinoma incluyen el hígado, las glándulas adrenales y hueso.

La incidencia de carcinoma macrocítico se produce de manera menos frecuente que cualquiera del adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas y representa un 10-20 % de los casos de cáncer de pulmón. El cáncer está formado por células de tamaño grande que son de naturaleza anaplásica y a menudo aparecen en los bronquios. El carcinoma macrocítico se desarrolla en la periferia los pulmones se puede extender a la pleura.

En la actualidad, el cáncer de pulmón se puede tratar con cirugía, terapia de radiación o quimioterapia. La quimioterapia se puede administrar ya sea sola o en combinación con las otras opciones de tratamiento. Algunos fármacos y regímenes comunes para el de NSCLC incluyen Camptosar<sup>®</sup> (irinotecán; CPT-11), camptotecina,

Paraplatin® (carboplatino), Platinol® (cisplatino), epirrubicina, Gemzar® (gemcitabina), Navelbine® (vinorelbina), oxaliplatino, Taxol® (paclitaxel) y Taxotere® (docetaxol) (Tratamiento para NSCLC - Quimioterapia, Cáncer de Pulmón En Línea). Sin embargo, la quimioterapia no es curativa. Otras desventajas de este tratamiento incluyen toxicidad, daño circunstante a tejidos normales y resistencia a fármacos (W. Wang *et al.*, Cancer Sci., 2005, 96 (10), 706). Además, algunos estudios han mostrado que existe un pequeño beneficio de supervivencia con algunos de los tratamientos conocidos, tales como vinorelbina (M. A. Socinski *et al.*, Clin. Adv. Hematol. Oncol., 2003, 1 (1), 33). Se ha mostrado que incluso un nuevo agente activo tal como la troxacitabina tiene una pequeña actividad en el NSCLC a dosis de 10 mg/m<sup>2</sup> administradas por vía intravenosa durante 30 minutos cada tres semanas (S. F. Dent *et al.*, Lung, 2005, 183 (4), 265).

En una realización particularmente preferente de la invención, el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC).

En otra realización preferente, el trastorno proliferativo es un trastorno maligno hematológico, por ejemplo, leucemias avanzadas con síndromes mielodisplásicos (MDS). Otros ejemplos incluyen leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL) o leucemia linfocítica crónica (CLL).

De forma ventajosa, para los pacientes de AML con Leucemia cutis, los regímenes de dosificación reivindicados en el presente documento conducen a una reducción significativa de los infiltrados leucémicos en la piel.

En una realización altamente preferente, el trastorno proliferativo es AML. Preferentemente, la AML está previamente sin tratar o es una primera recaída de la leucemia mieloide aguda.

De manera incluso más preferente, el medicamento es para el tratamiento de AML en sujetos de 60 o más años de edad.

Más preferentemente aún, el medicamento es para el tratamiento de AML en sujetos de 65 o más años de edad.

Más preferentemente aún, el medicamento es para el tratamiento de AML en sujetos de 70 o más años de edad.

Preferentemente, para el tratamiento de AML, la sapacitabina se administra en una dosificación diaria total de 375 mg a 475 mg, más preferentemente de 400 mg a 450 mg, incluso más preferentemente de 410 a 440 mg, más preferentemente aún de 420 a 430 mg, incluso más preferentemente 425 mg. Preferentemente, la sapacitabina se administra dos veces al día.

Preferentemente, para el tratamiento de AML, el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina durante 3 días consecutivos a la semana, durante 2 semanas, seguido de un periodo de descanso de 7 días.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de sapacitabina, o un metabolito de la misma, en la preparación de un medicamento para tratar AML en sujetos de edad avanzada, en el que la sapacitabina o metabolito de la misma se administra en un régimen de dosificación que comprende al menos un ciclo de tratamiento, en el que dicho ciclo de tratamiento comprende:

- (i) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina o metabolito de la misma de 3 a aproximadamente 5 días a la semana, durante 2 semanas;
- (ii) un periodo de descanso de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 días durante el que no se administra sapacitabina o metabolito de la misma.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sujetos de edad avanzada" se refiere a pacientes de 60 o más años de edad. Más preferentemente, los sujetos tienen 65 o más años de edad, más preferentemente 70 o más años de edad.

Preferentemente, el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina durante 3 días consecutivos a la semana, durante 2 semanas, seguido de un periodo de descanso de 7 días.

Incluso más preferentemente, la sapacitabina se administra dos veces al día a una dosificación de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 425 mg durante 3 días consecutivos a la semana, durante 2 semanas, cada 21 días. Más preferentemente, la sapacitabina se administra dos veces al día a una dosificación de aproximadamente 425 mg durante 3 días consecutivos a la semana, durante 2 semanas, cada 21 días.

#### LINFOMA CUTÁNEO DE LINFOCITOS T (CTCL)

En una realización altamente preferente de la invención, el trastorno proliferativo es linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL).

- De forma ventajosa, el tratamiento del CTCL con sapacitabina maximizar la eficacia del fármaco, a la vez que se minimizan los efectos secundarios adversos padecidos con inmunosupresión. La inmunosupresión es un efecto secundario grave padecido por muchos pacientes con CTCL debido a que la mayoría de los pacientes presentan una alteración inmunológica como resultado de la enfermedad subyacente. Además, debido al estado inmunocomprometido de estos pacientes existente previamente, la inmunosupresión aditiva que puede resultar del tratamiento farmacológico y la presencia de lesiones cutáneas, los pacientes se encuentran en mayor riesgo de infecciones oportunistas graves. El presente estudio sugiere que la administración de sapacitabina al paciente ayuda a aliviar los efectos secundarios inmunosupresores adversos de este tipo.
- Los linfomas cutáneos de linfocitos T (CTCL) son un grupo de trastornos linfoproliferativos caracterizados por la localización de los linfocitos T neoplásicos en la piel en el momento de la presentación. La micosis fungoide (MF) y el síndrome de Sezary (SS) representan la mayoría de estas enfermedades (Siegel RS *et al.*, Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concept. Clin Oncol 18: 2908-2925, 2000).
- MF y SS son linfomas de bajo grado con manifestaciones cutáneas, quedarían de parches con escamas o placas en el estadio inicial hasta eritrodermia generalizada y tumores en estadio avanzado. Además de ser desfigurantes, los tumores se pueden ulcerar, provocando una infección recurrente dolor crónico. Algunos pacientes también experimentan prurito sin remisión, fiebre y escalofríos (Duvic M *et al.*, Quality-of-life improvements in cutaneous T-cell lymphoma patients treated with denileukin diftitox (ONTAK), Clin Lymphoma 2 (4): 222-228, 2002). Por lo general la cura no se puede conseguir los objetivos del tratamiento son el alivio de los síntomas y una mejora de las condiciones de la piel (Siegel RS *et al.*, Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concept, Clin Oncol 18: 2908-2925, 2000).
- Existen múltiples opciones terapéuticas para MF y SS. Algunas terapias sistémicas aprobadas por la FDA incluyen Targretin® (bexaroteno), Zolinza™ (vorinostat), Ontak® (denileuquina diftitox) y fotoforesis. A pesar de la eficacia de estos tratamientos, normalmente las respuestas no son duraderas y se producen toxicidades significativas relacionadas con el tratamiento. Se necesitan nuevos fármacos y regímenes de dosificación eficaces para mejorar el tratamiento de estas enfermedades.
- Los análogos de nucleósido son un grupo principal de fármacos citotóxicos antitumorales que parece que tienen actividad en el CTCL. Se informó que la gemcitabina, un análogo de la desoxicitidina, tiene una tasa de respuesta de un 60-70 % en CTCL (Zinzani PL *et al.*, Gemcitabine treatment in pretreated CTCL lymphoma: Experience in 44 patients; J of Clin Oncol 18: 2603-2606, 2000; Sallah S *et al.*, Treatment of relapsing T-cell malignancies using gemcitabine; British J of Hematology 118: 185-187, 2001; Duvic M *et al.*, Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma; Clin Lymphoma Myeloma 7 (1): 5 1-58, 2006). La sapacitabina es un análogo de la desoxicitidina diseñado de forma racional con un mecanismo de acción único y una buena biodisponibilidad oral. En estudios preclínicos, demostró una actividad significativa frente a una amplia gama de trastornos malignos. La toxicidad principal de la sapacitabina es la mielosupresión que parece que está determinada por la dosis diaria total y la duración de los días de dosificación consecutivos, que es similar a la de la gemcitabina, en la que se encontró que MTD era dependiente de la dosis y la frecuencia de infusión (Duvic M *et al.*, Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma 7 (1): 5 1-58, 2006; Kaye SB, Current status of phase I and II trials. J of Clin Oncol 12: 1527-153 1, 1994).
- En una realización preferente, el linfoma cutáneo de linfocitos T es linfoma cutáneo de linfocitos T sin tratar avanzado.
- En una realización preferente, el linfoma cutáneo de linfocitos T es linfoma cutáneo de linfocitos T tratado previamente.
- En una realización altamente preferente, el linfoma cutáneo de linfocitos T es Micosis fungoide (MF).
- En una realización altamente preferente, el linfoma cutáneo de linfocitos T es síndrome de Sezary (SS).
- Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de sapacitabina, o un metabolito de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar linfoma cutáneo de linfocitos T. Preferentemente, la sapacitabina, o metabolito de la misma, se administra en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Algunos vehículos, diluyentes y excipientes adecuados se detallan a continuación bajo el título "Composiciones Farmacéuticas".
- Preferentemente, la sapacitabina o metabolito de la misma se administra de acuerdo con el régimen de dosificación del primer aspecto de la invención.
- COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS
- Aunque la sapacitabina se puede administrar de forma individual, para terapia humana se administrará por lo

general en mezcla con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico.

Por lo tanto, una realización preferente de la invención se refiere a la administración de sapacitabina, o un metabolito de la misma, en combinación con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Algunos ejemplos de excipientes adecuados de este tipo para las diversas formas de composiciones farmacéuticas diferentes descritas en el presente documento se pueden encontrar en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª Edición, (1994), Editado por A Wade y PJ Weller.

10 En la técnica farmacéutica se conocen bien algunos vehículos o diluyentes aceptables para uso terapéutico, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). Algunos ejemplos de vehículos adecuados incluyen lactosa, almidón, glucosa, metil celulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Algunos ejemplos de diluyentes adecuados incluyen etanol, glicerol y agua.

15 La elección del vehículo, excipientes diluyente farmacéutico se puede seleccionar con respecto a la vía de administración y la práctica farmacéutica convencional pretendidas. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como, o además de, el vehículo, excipiente o diluyente, cualquier aglutinante(s), lubricante(s), agente(s) de suspensión, agente(s) de revestimiento, agente(s) de solubilización adecuados.

20 Algunos ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa, lactosa anhidra, lactosa de flujo libre, beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, goma de tragacanto o alginato sódico, carboximetil celulosa y polietilenglicol.

25 Algunos ejemplos de lubricantes adecuados incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares.

En la composición farmacéutica se pueden proporcionar algunos agentes conservantes, estabilizantes, colorantes e incluso saborizantes. Algunos ejemplos de conservantes incluyen benzoato sódico, ácido sórbico y ésteres del ácido p-hidroxibenzoico. También se pueden usar agentes antioxidantes y de suspensión.

30 SALES/ÉSTERES

El agente activo de la presente invención puede estar presente en la forma de una sal o de un éster, en particular una sal o éster farmacéuticamente aceptable.

35 Algunas sales farmacéuticamente aceptables del agente activo de la invención incluyen sales de adición de ácido o de base adecuadas de las mismas. Una revisión de sales farmacéuticas adecuadas pueden encontrar en Berge *et al.*, J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977). Algunas sales se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácidos hidrohálicos; con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están sin sustituir o sustituidos (por ejemplo, con halógeno), tales como ácido acético; con ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tetraftálico; con ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, cítrico málico o tartárico; con aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico; con ácido benzoico; o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- o aril-sulfónicos que están sin sustituir o sustituidos (por ejemplo, con un halógeno) tales como ácido metano- o p-tolueno sulfónico.

40 Los ésteres se forman usando ácidos orgánicos o alcoholes/hidróxidos, dependiendo del grupo funcional que se está esterificando. Algunos ácidos orgánicos incluyen ácidos carboxílicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 12 átomos de carbono que están sin sustituidos o sustituidos (por ejemplo, con halógeno), tales como ácido acético; con ácido dicarboxílico saturado o insaturado, por ejemplo ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tetraftálico; con ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico; con aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico; con ácido benzoico; o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- o aril-sulfónicos que están sin sustituir o sustituidos (por ejemplo, con un halógeno) tales como ácido metano- o p-tolueno sulfónico. Algunos hidróxidos adecuados incluyen hidróxidos orgánicos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, hidróxido de aluminio. Algunos alcoholes incluyen alcancoholes de 1 a 12 átomos de carbono que pueden estar sin sustituidos, por ejemplo con un halógeno).

60 ENANTIÓMEROS/TAUTÓMEROS

La invención también incluye, cuando sea apropiado, todos los enantiómeros y tautómeros del agente activo. La persona experta en la materia reconocerá algunos compuestos que poseen propiedades ópticas (uno o más átomos de carbono quiral) o características tautoméricas. Los enantiómeros y/o tautómeros correspondientes se pueden aislar/preparar con métodos conocidos en la técnica.

65

## ESTEREOISÓMEROS E ISÓMEROS GEOMÉTRICOS

5 El agente activo de la invención puede existir en forma de diferentes estereoisómeros y/o isómeros geométricos, por ejemplo puede poseer uno o más centros asimétricos y/o geométricos y por lo tanto puede existir en dos o más formas estereoisoméricas y/o geométricas. La presente invención contempla el uso de todos los estereoisómeros el isómeros geométricos individuales del agente, y mezclas de los mismos. Los términos usados en las reivindicaciones incluyen estas formas, con la condición de que dichas formas retengan la actividad funcional apropiada (aunque no necesariamente hasta el mismo grado).

10 La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas del agente activo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Una variación isotópica de un agente de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se define como una en la que al menos un átomo está reemplazado con un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada normalmente en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en el agente y sales farmacéuticamente aceptables del mismo incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas del agente y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo, aquéllas en las que se incorpora un isótopo radiactivo tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en estudios de distribución de fármaco y/o sustrato en tejido. Los isótopos tritados, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación y por lo tanto se pueden preferir en algunas constancias. Por lo general, algunas variaciones isotópicas de los agentes de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar mediante procedimientos convencionales usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

## SOLVATOS

30 La presente invención también incluye formas de solvato del agente activo de la presente invención. Los términos usados en las reivindicaciones incluyen estas formas.

## POLIMORFOS

35 La invención también se refiere a diversas formas cristalinas, formas polimórficas y (an)hidras del agente activo. Dentro de la industria farmacéutica está bien establecido que algunos compuestos químicos se pueden aislar en cualquiera de tales formas variando ligeramente el método de purificación y/o forma de aislamiento de los disolventes usados en la preparación sintética de los compuestos de este tipo.

## ADMINISTRACIÓN

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden adaptar para vías de administración oral, rectal, vaginal, parenteral, intramuscular, intraperitoneal, intraarterial, intratecal, intrabronquial, subcutánea, intradérmica, intravenosa, nasal, bucal o sublingual.

45 Para administración oral, se hace uso en particular de comprimidos formados por compresión, píldoras, comprimidos, cápsulas de gelatina, gotas, y cápsulas. Preferentemente, estas composiciones contienen de 1 a 2000 mg y más preferentemente de 50-1000 mg, de principio activo por dosis.

50 Otras formas de administración comprenden soluciones o emulsiones que se pueden inyectar por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía intratecal, por vía subcutánea, por vía intradérmica, por vía intraperitoneal o por vía intramuscular, y que se preparan a partir de soluciones estériles o que se pueden esterilizar. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de supositorios, supositorios vaginales, suspensiones, emulsiones, nociones, pomadas, cremas, geles, pulverizaciones, soluciones o polvos para espolvorear.

55 Un medio alternativo de administración transdérmica es mediante el uso de un parche cutáneo. Por ejemplo, los principios activos se pueden incorporar en una crema que consiste en una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. Los principios activos también se pueden incorporar, a una concentración entre un 1 % y 10 % en peso, en una, la que consiste en una base de cera blanca o parafina blanda blanca base junto con estabilizantes y conservantes de este tipo siempre que pueda ser necesario.

60 Las formas inyectables pueden contener entre 10-1000 mg, preferentemente entre 10-500 mg, de principio activo por dosis.

65 Las composiciones se pueden formular en forma de dosificación unitaria, es decir, en forma de porciones discretas que contienen una dosis unitaria, o un múltiplo o subunidad de una dosis unitaria.

En una realización particularmente preferente, la combinación o composición farmacéutica de la invención se administra por vía intravenosa.

## DOSIFICACIÓN

5 Una persona con experiencia habitual en la materia puede determinar fácilmente una dosis apropiada de una de las presentes composiciones a administrar a un sujeto sin experimentación indebida. Por lo general, un médico determinará la dosificación real que será la más adecuada para un paciente individual y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del agente activo, la estabilidad metabólica y la duración de la acción del agente, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección en particular, y el individuo que se somete a la terapia. Las dosificaciones la frecuencia de aplicación por lo general se adaptan a la condición médica general del paciente y a la gravedad de los efectos adversos causados, en particular, a los causados al sistema hematopoyético, hepático y al sistema renal. Las dosificaciones desveladas en el presente documento son a modo de ejemplo del promedio de los casos. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que se requieran dosificaciones más elevadas o más bajas, y tales están dentro del alcance de la presente invención.

20 Como se ha descrito anteriormente, la sapacitabina se administra preferentemente en una cantidad terapéuticamente eficaz, preferentemente en forma de una cantidad farmacéuticamente aceptable. Esta cantidad será conocida para los expertos en la materia.

## COMBINACIONES

25 En una realización preferente de la invención, la sapacitabina o metabolito de la misma se administra en combinación con uno o otros agentes antiproliferativos más. En tales casos, los compuestos de la invención se pueden administrar de forma consecutiva, de forma simultánea o de forma secuencial con el uno o otros agentes antiproliferativos más.

30 En la técnica se sabe que muchos fármacos son más eficaces cuando se usan en combinación. En particular, la terapia de combinación es deseable para evitar un solapamiento de las toxicidades principales, mecanismo de acción y mecanismo(s) de resistencia. Además, también es deseable administrar la mayoría de los fármacos en sus dosis máximas toleradas con intervalos de tiempo mínimos entre tales dosis. Las ventajas principales de la combinación de fármacos son que pueden estimular efectos sinérgicos aditivos o posibles a través de interacciones bioquímicas y también pueden disminuir la aparición de resistencia a fármacos que de lo contrario habrían respondido al tratamiento inicial con un solo agente.

40 Algunas combinaciones beneficiosas se pueden sugerir estudiando la actividad de los compuestos de ensayo con agentes conocidos de los que se sospecha que son valiosos en el tratamiento de un trastorno en particular. Este procedimiento también se puede usar para determinar el orden de administración de los agentes, es decir, antes, de forma simultánea, o después de la administración.

La presente invención se ilustra adicionalmente a modo de los siguientes ejemplos no limitantes.

## Ejemplos

### 45 Ejemplo 1

La forma B de la sapacitabina se preparó de acuerdo con la metodología descrita en el documento EP 536936 y en el documento EP 1364959, ambos en el nombre de Sankyo Company Limited.

### 50 Preparación de Cápsulas

Las cápsulas rellenas de líquido se prepararon de acuerdo con la metodología descrita en el documento PCT/GB2006/004927 (documento WO 2007/072061; Cyclacel Limited).

55 El fármaco se suministra como cápsulas de gelatina, de color blanco opaco, de 25 mg y 75 mg. Esta formulación comprende cápsulas rellenas de líquido de una forma B cristalina de sapacitabina en Miglyol 812 N. Las cápsulas se envasan en frascos de polietileno de alta densidad (50 cápsulas por frasco), con tapa a rosca de polietileno de baja densidad, y cierres resistentes a los niños. Se formuló una resistencia más elevada para de llenar en una cápsula de tamaño 1, mientras que se formuló una resistencia menor para rellenar una cápsula de tamaño 3 cuando fuera apropiado. Todos los materiales son de calidad fármaco de farmacopea. Un resumen de la formulación de los componentes se proporciona en la tabla que sigue a continuación.



| Cápsula de la Formulación (mg/cápsula)               |                  |          |
|--|------------------|----------|
| Ingrediente  | Fórmula Unitaria |          |
|  | 25 mg            | 75 mg    |
| Forma B de la Sapacitabina                           | 25 mg            | 75 mg    |
| Miglyol 812 N Ph. Eur/GRAS                           | 100 mg           | 300 mg   |
| Cápsula de Gelatina y banda de gelatina USP/Ph. Eur. | Tamaño 3         | Tamaño 1 |

Ph. Eur = Farmacopea Europea; GRAS: Por lo general contemplado como seguro; USP = Farmacopea de Estados Unidos

5 Preparación: Las cápsulas de gelatina se rellenan con los componentes mencionados anteriormente en condiciones de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP).

10 Almacenamiento y Estabilidad: Las cápsulas se deberían almacenar a temperatura ambiente (15-25 °C) en un envase cerrado, protegido de la luz en una zona de almacenamiento de acceso limitado y segura. Ambas concentraciones de la cápsula (25 mg y 75 mg) son estables durante al menos 24 meses.

15 La formulación del núcleo es una suspensión sencilla preparada por mezcla del agente activo con Miglyol 812 N. El Myglyol 812 N también se conoce como aceite de coco fraccionado y se describe en la Ph. Eur y se enumera como GRAS. Éstos son los únicos ingredientes de la formulación aparte de la cubierta de la cápsula y el material de la banda.

20 Se usaron cubiertas de cápsula de color blanco que contenían dióxido de titanio de USP/Ph. Eur. al 2 % (en peso) y Gelatina de USP/Ph. Eur al 100 %. Las cápsulas cerraron con una banda en la unión del cuerpo y se protegieron para evitar pérdidas. El material de la banda contiene Gelatina de USP/Ph. Eur.

25 Ambas concentraciones de cápsula se fabrican a partir de la misma mezcla diferenciándose las dosis en sus diferencias en el peso de la carga. Las cápsulas se preparan como sigue a continuación:

1. Pesar la sapacitabina en el recipiente de mezcla.
2. Añadir el Miglyol 812 N en incrementos hasta que se haya añadido la cantidad total correcta.
3. Mezclar los dos componentes usando una mezcladora Silverson a velocidad elevada durante 5-8 minutos.
4. Retirar la muestra y comprobar la homogeneidad.
5. Si fuera homogénea, producir un vacío para desgasificar la mezcla.
6. Equipar el aparato de llenado de la cápsula de 1500 l de Bosch con partes de cambio de tamaño 3 y ajustar la bomba de llenado para dar el peso de la carga de relleno deseado para la dosis de 25 mg.
7. Llenar las cápsulas de 25 mg usando los siguientes objetivos para un promedio de 12 cápsulas, es decir, Aviso al 2,5 %; Acción al 3,5 %; Rechazo al 5,0 %. Los límites de las cápsulas individuales son de un 7,5 %.
8. Repetir para las cápsulas de 75 mg incluyendo las partes de cambio del tamaño 3 con las partes de cambio del tamaño 1 y volviendo establecer los pesos de la carga. Las demás condiciones son las mismas.
9. Al finalizar el llenado de toda la cápsula, las cápsulas se cierran con banda usando gelatina transparente.

35 Los pesos de la carga para las dos concentraciones de las cápsulas son 100 mg y 300 mg, respectivamente.

40 Las cubiertas de la cápsula y la gelatina para la formación de bandas de cierre se obtuvieron en los siguientes proveedores: Cápsula - Capsugel Bornem, Rijksweg 11, B-2880 Bornem, Bélgica); Gelatina (para formación de bandas de cierre para la cápsula) - Stoess AG, Gammelsbacherstr.2, 8412 Eberbach, Alemania.

#### Tratamiento del CTCL

45 La población de estudio para este ensayo son pacientes con avanzado CTCL (estadio IB o superior) que habían presentado una enfermedad progresiva, recurrente o persistente en o después de dos terapias sistémicas.

#### Diseño y Plan del Estudio

50 El estudio es un estudio en fase II, con asignación aleatoria, sin enmascaramiento. Los pacientes idóneos se asignan de forma aleatoria a 1:1 para recibir un régimen de dosis elevada o de dosis baja usando la formulación de cápsula de relleno líquido mencionada anteriormente:

55 Dosis elevada (Grupo de tratamiento A): 100 mg *b. i. d.* x 3 días consecutivos a la semana durante 2 semanas seguido de un descanso de 1 semana; modificado posteriormente a 200 mg *b. i. d.* x 3 días consecutivos a la semana durante 2 semanas seguido de un descanso de 1 semana

Dosis baja (Grupo de tratamiento B): 50 mg *b. i. d.* x 3 días consecutivos a la semana durante 2 semanas seguido de un descanso de 1 semana; modificado posteriormente a 100 mg *b. i. d.* x 3 días consecutivos a la semana durante 2 semanas seguido de un descanso de 1 semana.

5 El diseño asignado de forma aleatoria asegura que los dos regímenes de dosificación se evalúen en una población de pacientes similar. Un ciclo de tratamiento es de 3 semanas. Los pacientes que reciben el régimen de dosis baja se pueden entrecruzar con respecto al régimen de la dosis elevada si toleran el régimen de la dosis baja pero no consiguen una respuesta al menos parcial después de tres ciclos de tratamiento.

10 El tratamiento continúa hasta: enfermedad progresiva; falta de eficacia; toxicidad inaceptable; retirada del consentimiento del paciente; criterio del investigador que se produce en el mejor interés del paciente que se retira; enfermedades intercurrentes o cambios en la condición del paciente que hace que el paciente no sea idóneo, o continuación no segura con el tratamiento de sapacitabina, o seguimiento regular imposible; incumplimiento de la medicación del estudio o evaluaciones y seguimiento requeridos por el protocolo; o terminación del ensayo clínico por el patrocinador.

15 Los pacientes se controlan regularmente con exámenes físicos incluyendo evaluación de la piel, evaluación de los ganglios linfáticos, fotografías, ensayos de laboratorio, y estudios apropiados de formación de imágenes del tumor. Una visita de seguimiento después del tratamiento se realizará a las 4 semanas de la administración de la última dosis del fármaco en estudio, o antes del inicio de nuevo tratamiento para el cáncer.

20 El criterio de evaluación de la eficacia principal es la tasa de respuesta de la enfermedad cutánea global tal como se mide mediante una herramienta de evaluación ponderada por la gravedad modificada (SWAT) por investigadores en la clínica, mediante documentación con fotografías digitales.

25 Tratamiento de AML en Pacientes de Edad Avanzada

La población de estudio para este ensayo son pacientes de edades avanzadas con leucemia mieloide aguda (AML) previamente sin tratado con una primera recaída. El estudio es un estudio fase II asignado de forma aleatoria.

30 Los pacientes idóneos son los que tienen  $\geq 70$  años de edad con AML histológica o patológicamente confirmada que no han recibido ninguna terapia sistémica para AML o que se encuentran en una primera recaída después de conseguir CR hasta terapia de inducción inicial, consolidación y/o mantenimiento. Los pacientes reciben 400 mg de sapacitabina *b. i. d.* x 3 días consecutivos a la semana durante 2 semanas seguido de un descanso de 7 días.

35 El tratamiento continúa hasta: enfermedad progresiva clínicamente significativa; falta de eficacia; toxicidad inaceptable; retirada del consentimiento del paciente; criterio del investigador que se produce en el mejor interés del paciente que se retira; enfermedad intercurrente o cambios en la condición del paciente que hace que el paciente no sea idóneo, o continuación no segura con el tratamiento de sapacitabina, o seguimiento regular imposible; incumplimiento de la medicación del estudio o evaluaciones y seguimiento requeridos por el protocolo; o terminación del ensayo clínico por el patrocinador.

40 Los pacientes se supervisan con exámenes físicos, ensayos de laboratorio, y estudios apropiados de formación de imágenes del tumor. Una visita de seguimiento después del tratamiento se realizará a las 4 semanas de la administración de la última dosis del fármaco en estudio, o antes del inicio de nuevo tratamiento para el cáncer.

45

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Sapacitabina, o 2'-C-Ciano-2'-desoxi-β-D-*arabino*-pentafuranosilcitosina (CNDAC), para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que la sapacitabina o metabolito de la misma se administra en un régimen de dosificación que comprende al menos un ciclo de tratamiento, en el que dicho ciclo de tratamiento comprende:
- 10 (i) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina o metabolito de la misma de 3 a 5 días consecutivos a la semana, durante 2 semanas;  
(ii) un periodo de descanso de 5 a 15 días durante el que no se administra sapacitabina o metabolito de la misma, o hasta que las toxicidades relacionadas con el tratamiento se solucionan, lo que tenga una duración mayor.
- 15 2. Sapacitabina o CNDAC para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina durante 3 días consecutivos a la semana, durante 2 semanas.
- 20 3. Sapacitabina o CNDAC para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina durante 5 días consecutivos a la semana, durante 2 semanas.
- 25 4. Sapacitabina o CNDAC para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la sapacitabina, o metabolito de la misma, se administra dos veces al día, preferentemente en dosificaciones aproximadamente iguales.
- 30 5. Sapacitabina o CNDAC para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el régimen de dosificación comprende al menos dos ciclos de tratamiento.
- 35 6. Sapacitabina o CNDAC para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que los ciclos se repiten de forma secuencial con un lapso de tiempo entre ciclos secuenciales.
- 40 7. Sapacitabina o CNDAC para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el medicamento se administra dos veces al día en una forma de dosificación unitaria que contiene 20, 25, 60, 75, 100, 150, 200, 300, 400 o 450 mg de sapacitabina.
- 45 8. Sapacitabina o CNDAC para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el medicamento se administra en una dosificación diaria total de 25 a 600 mg de sapacitabina, más preferentemente de 25 a 225 mg, aún más preferentemente de 50 a 125 mg de sapacitabina.
- 50 9. Sapacitabina o CNDAC para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el trastorno proliferativo es síndrome mielodisplásico (MDS).
- 55 10. Sapacitabina o CNDAC para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en las que el trastorno proliferativo es AML.
- 60 11. Sapacitabina o CNDAC para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en las que el trastorno proliferativo es cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC).
- 65 12. Sapacitabina o CNDAC para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en las que el trastorno proliferativo es linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL), preferentemente linfoma cutáneo de linfocitos T sin tratar avanzado, linfoma cutáneo de linfocitos T tratado previamente, Micosis fungoide (MF) o síndrome de Sezary (SS).
13. Sapacitabina o CNDAC para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el trastorno proliferativo es CTCL, y en la que la sapacitabina se administra en un régimen de dosificación que comprende al menos un ciclo de tratamiento de 21 días, en el que dicho ciclo de tratamiento comprende:
- (i) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina los días 1 a 3 del ciclo de tratamiento; interrumpir dicha administración durante los días 4 a 7 del ciclo de tratamiento; administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina los días 8 a 10 del ciclo de tratamiento; interrumpir dicha administración durante los días 11 a 14 del ciclo de tratamiento;
- (ii) un periodo de descanso de 5 a 15 días durante el que no se administra sapacitabina o metabolito de la misma o hasta que las toxicidades relacionadas con el tratamiento se solucionan, lo que tenga una duración mayor.
14. Sapacitabina o CNDAC para uso de acuerdo con la reivindicación 13 en la que la sapacitabina se administra en forma de dosificación unitaria de 200 mg dos veces al día o forma de dosificación unitaria de 100 mg dos veces al día.

15. Sapacitabina o CNDAC para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el trastorno proliferativo es CTCL, y en la que la sapacitabina se administra en un régimen de dosificación que comprende al menos un ciclo de tratamiento de 21 días, en el que dicho ciclo de tratamiento comprende:

- 5 (i) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina los días 1 a 5 del ciclo de tratamiento; interrumpir dicha administración durante los días 6 y 7 del ciclo de tratamiento; administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de sapacitabina los días 8 a 12 del ciclo de tratamiento; interrumpir dicha administración durante los días 13 y 14 del ciclo de tratamiento;
- 10 (ii) un periodo de descanso de los días 15 a 21 del ciclo de tratamiento durante el que no se administra sapacitabina.
16. Sapacitabina o CNDAC para uso de acuerdo con la reivindicación 15, en la que la sapacitabina se administra en forma de dosificación unitaria de 50 mg a 200 mg dos veces al día, más preferentemente, en forma de dosificación unitaria de 50 mg a 125 mg dos veces al día.
- 15 17. Sapacitabina o CNDAC para uso de acuerdo con la reivindicación 15, en la que los ciclos se repiten de forma secuencial con un lapso de tiempo entre ciclos secuenciales.