

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 237**

51 Int. Cl.:

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: **14.10.2010 PCT/US2010/052734**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2011 WO11047195**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2010 E 10768670 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2488182**

54 Título: **Tratamiento de neurotoxicidad asociada a combinaciones de 5-FU o sus profármacos e inhibidores de DPD**

30 Prioridad:

14.10.2009 US 251449 P

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

28.11.2017

73 Titular/es:

**ELION ONCOLOGY LLC (100.0%)
4800 Hampden Lane Suite 200
Bethesda MD 20814, US**

72 Inventor/es:

SPECTOR, THOMAS

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 644 237 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

Tratamiento de neurotoxicidad asociada a combinaciones de 5-FU o sus profármacos e inhibidores de DPD

5 **Referencia(s) cruzada(s) a solicitud(es) relacionada(s)**

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad bajo el art. 119(e) 35 U.S.C. de la solicitud de patente provisional de EE.UU. nº 61/251.449, presentada el 14 de octubre de 2009.

10 **Antecedentes de la invención**Campo de la invención

15 Esta invención se refiere en general a la terapia del cáncer y, más particularmente, a métodos para prevenir o minimizar la neurotoxicidad asociada a la terapia del cáncer usando un inhibidor de DPD en combinación con 5-FU y/o profármacos de 5-FU.

Descripción de la técnica relacionada

20 El 5-fluorouracilo (5-FU) ha sido clínicamente usado para tratar tumores sólidos en pacientes de cáncer durante tres décadas (Ansfield et al., Cancer 39: 34-40, 1977; Grem et al., Cancer Treat Rep 71: 1249-1264, 1987; Chabner et al., Cancer, Principles and Practice of Oncology, 2nd Ed, pp 287-328 Philadelphia, PA: J B Lippincott Co, 1985). El 5-FU debe ser activado mediante conversión metabólica para nucleótidos de uridina fraudulentos (por ejemplo, FUMP, FUDP, FUTP) y nucleótidos de desoxiuridina (por ejemplo, FdUMP, FdUDP, FdUTP) que interfieren con la
25 síntesis de DNA y funciones del RNA (examinadas por Meyers en Pharmacol Rev, 33: 1-15, 1981; Dasher et al., Pharmac Ther 48: 189-222, 1990). Como el 5-FU difiere del uracilo, su correspondiente natural, en solamente una sustitución de flúor en la posición 5, es fácilmente activado en pacientes de cáncer. Desgraciadamente, su analogía estructural al uracilo contribuye también a su conversión rápida y extensiva en productos que no tienen actividad antitumoral. Este procedimiento metabólico es denominado catabolismo. El 5-FU es rápidamente catabolizado por la
30 enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD: EC 1312, uracilo reductasa) (Meyers, Pharmacol Rev, 33: 1-15, 1981; Dasher et al., Pharmac Ther 48: 189-222, 1990). Por lo tanto, la eficacia antitumoral de 5-FU para tratar cáncer se basa en el delicado equilibrio entre la conversión metabólica en nucleótidos antitumorales (activación) y la conversión metabólica en metabolitos inservibles (catabolismo).

35 Además, surgen diversas cuestiones clínicas debidas al catabolismo metabólico de 5-FU. En primer lugar, como los niveles de DPD varían entre individuos (Fleming et al., Cancer Res 52: 2899-2902, 1992; Grem et al., Cancer Chemother Pharmacol 40: 117-125, 1997) y en valores individuales durante el transcurso del día (Grem et al., Cancer Chemother Pharmacol 40: 117-125, 1997; Harris et al., Cancer Res 50: 197-201, 1990; Petit et al., Cancer Res 48: 1676-1679, 1988), los niveles sistémicos de T-FU o 5-FU generado a partir de un profármaco producido a
40 partir de una dosis dada varían grandemente y, por lo tanto, hacen que la eficacia y toxicidad sean altamente impredecibles. En el caso extremo, los pacientes genéticamente deficientes en DPD experimentan una toxicidad grave y a veces mortal cuando son tratados con dosis terapéuticas "estándar" de 5-FU (examinado por Morrison et al., Oncol Nurs Forum 24: 83-88, 1997). En segundo lugar, los niveles variables de DPD gastrointestinal (Ho et al., Anticancer Res 6: 781-784, 1986; Naguib et al., Cancer Res 45: 5405-5412, 1985; Spector et al., Biochem
45 Pharmacol 46: 2243-2248, 1993) crean una absorción altamente variable de 5-FU dosificado por vía oral (Christophidis et al., Clin Pharmacokinetics 3: 330-336, 1978; Cohen et al., Cancer Chemother Rep 58: 723-731, 1974; Finch et al., Br J Clin Pharmacol 7: 613-617, 1979) que puede dar lugar a niveles en plasma impredecibles de fármaco y produce una toxicidad no deseable o una eficacia inadecuada. En tercer lugar, los tumores que contienen niveles elevados de DPD son menos propensos a responder a un tratamiento de 5-FU (Etienne et al., J Clin Oncol
50 13: 1663-1670, 1995; Fischel et al., Clin Cancer Res 1: 991-996, 1995).

Finalmente, los productos de descomposición de 5-FU, como F-Bal, pueden producir neurotoxicidad neurotoxicity (Okeda et al., Acta Neuropathol 81: 66-73, 1990; Koenig et al. Arch Neurol 23: 155-160, 1970; Davis ST, et al. Biochem Pharmacol 1994;48:233-6; reviewed in Saif MW, et al. Anticancer Drugs 2001;12:525-31.), cardiotoxicidad
55 et al., Lancet 337: 560, 1991; Lemaire et al., Br J Cancer 66: 119-127, 1992), palmerplantaeritrodiseaestesia (síndrome de las manos y los pies) (Hohneker, Oncology 12: 52-56, 1998), and GI toxicity (Spector et al., Cancer Res 55: 1239-1241, 1995) y parece que interfieren con la actividad antitumoral (Spector et al., Cancer Res 55: 1239-1241, 1995; Cao, et al., Pharmacol 59: 953-960, 2000).

60 La DPD es una enzima ubícuota que es la etapa primera y limitadora de la velocidad en la degradación (catabolismo de 5-FU. Hay estudios que han mostrado que la inhibición de DPD aumenta grandemente la semivida de 5-FU en plasma. Han sido estudiados varios inhibidores de DPD, incluidos los que inactivan irreversiblemente DPD, así como los que inhiben reversiblemente DPD. Por ejemplo, el eniluracilo (5-etniluracilo, 776C85) es un potente inactivador irreversible de DPD. Como la DPD y las enzimas secuenciales en la trayectoria catabólica convierten
65 ocasionalmente 5-FU en α -fluoro- β -alanina (F-Bal) (examinado por Spector et al., Drugs of The Future 1994;19:565-71; Paff et al., Invest New Drugs 2000;18:365-71), el eniluracilo convierte la vía de eliminación de 5-FU a partir del

catabolismo en la excreción renal, y aumenta así la semivida de eliminación de 5-FU de 10-20 minutos a 4,5-6,5 horas (Adjei et al., J Clin Oncol 2002;20:1683-91; Ochoa et al., Ann Oncol 2000;11:1313-22 ; Baker, Invest New Drugs 2000;18:373-81; Baker et al., J Clin Oncol 1996;14:3085-96; Guo et al., Cancer Chemother Pharmacol 2003;52:79-85; Schilsky et al., J Clin Oncol 1998;16:1450-7).

5 Al prevenir la descomposición de 5-FU en el tracto gastrointestinal, el eniluracilo hace posible también que el 5-FU se administre por vía oral (Baker et al., J Clin Oncol 1996;14:3085-96). Además, el eniluracilo evita la formación de catabolitos de 5-FU, como F-Bal, que parece que son responsables de neurotoxicidad asociada a 5-FU neurotoxicity (Davis et al., Biochem Pharmacol 1994;48:233-6 examinado por Saif MW, et al. Anticancer Drugs 2001;12:525-31), y
10 del síndrome de toxicidad de las manos y los pies (Schilsky et al., J Clin Oncol 2002;20:1519-26). Además, los catabolitos de 5-FU, como F-Bal, parece que disminuyen la actividad antitumoral de 5-FU (Cao et al., Biochem Pharmacol 2000;59:953-60; Spector T, et al. Cancer Res 1995;55:1239-41 Spector et al., Drugs of The Future 1994;19:565-71; Paff et al., Invest New Drugs 2000;18:365-71).

15 Además, como la DPD está presente en pacientes a niveles diferentes, las características altamente variables y no lineales de 5-FU se hacen altamente predecibles y lineales cuando la DPD es inactivada por eniluracilo (examinado por Baker, Invest New Drugs 2000;18:373-81). De hecho, el eniluracilo mejoró significativamente la eficacia antitumoral de 5-FU y aumentó el índice terapéutico en animales de laboratorio que portan tumores (Baccanari et al., Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:11064-812; Cao et al., Cancer Res 1994;54:1507-10).

20 El eniluracilo ha sido ensayado en ensayos clínicos de fase I en paciente de cáncer (examinado por Levin et al., Invest New Drugs 18:383-90, 2000; Baker et al., J Clin Oncol 18: 915-926 2000; Schilsky et al., J Clin Oncol 4:1450-7, 1998). En estos estudios, el eniluracilo eliminó muy potentemente la actividad de DPD sin provocar toxicidad, Por ejemplo, una dosis de 0,74 mg/m² (aproximadamente 1 mg total) eliminó más de 90% de DPD en células de sangre periférica durante períodos prolongados. La semivida de eliminación de 5-FU fue aumentada desde
25 aproximadamente 10 minutos a 3,5 horas mediante una dosis de eniluracilo. Una dosis de 3,7 mg/m² de eniluracilo aumentó la semivida de 5-FU hasta 4,5-6,5 horas. Las dosis superiores añadidas no tuvieron beneficio aparente.

30 Posteriormente, se realizaron dos estudios de fase III multicéntrica en pacientes con cáncer colorrectal usando una píldora de combinación que contenía eniluracilo en un exceso de diez veces para 5-FU. Los pacientes recibieron 10 mg por área de superficie corporal en metros cuadrados (mg/m²) de eniluracilo y 1 mg/m² de 5-FU cada 12 horas durante 28 días. Después de una semana sin fármacos, se repitió el ciclo. Aunque los resultados del ensayo norteamericano, en los que el cumplimiento no es un problema, mostraron una actividad antitumoral alentadora, una tolerancia elevada y un síndrome de pies y manos mínimo, el régimen tuvo tendencia a producir menos beneficio
35 antitumoral que el régimen estándar de 5-FU/leucovorina sin eniluracilo (Schilsky et al, J Clin Oncol 2002;20:1519-26). No hay evidencia alguna de una explicación para estos resultados, por el momento.

40 El documento WO 2006/060797 describe el importante descubrimiento de que la actividad antitumoral de 5-FU es significativamente disminuido cuando está presente eniluracilo en exceso en el momento en que 5-FU es administrado a un sujeto. Por lo tanto, para maximizar la actividad antitumoral de 5-FU, se proponen dosis bajas de eniluracilo antes del 5-FU de forma que en el momento de administración de 5-FU, el 5-FU debe estar presente en un exceso sustancial respecto al eniluracilo. Si no es así, la eficacia antitumoral del t-FU puede verse comprometida. Estos resultados proporcionan una explicación para la actividad antitumoral menor que la esperada en los ensayos de fase III en los que la relación de eniluracilo a 5-FU era de 10:1 cuando se administró 5-FU.

45 Por lo tanto, se inició un ensayo clínico en el que a los pacientes de cáncer se les administró una dosis de 5 mg de eniluracilo seguida de 5-FU a dosis de 30-160 mg, 12-24 horas después. Inesperadamente, la mayoría de los 41 pacientes que se sometieron a este tratamiento experimentaron alguna forma de neurotoxicidad leve a grave, en que los principales síntomas neurológicos son ataxia (un modo de andar inestable), neuropatía, confusión, vértigo y
50 problemas de dicción.

Claramente, continúa habiendo una necesidad importante y no cumplida en la técnica anterior de identificar una dosificación y esquemas de administración óptimos para inhibidores de DPD usados en combinación con 5-FU y profármacos de 5-FU con el fin de evitar o minimizar la neurotoxicidad, para maximizar la eficacia antitumoral y el
55 índice terapéutico de 5-FU y profármacos de 5-FU, para mejorar la capacidad de predicción de la dosificación y para hacer posible que 5-FU y los profármacos de 5-FU sean eficazmente dosificados por administración oral. La presente invención satisface estas necesidades y ofrece otras ventajas relacionadas.

Sumario de la invención

60 Por lo tanto, se proporciona un tratamiento combinado para prevenir o minimizar la neurotoxicidad asociada al tratamiento de un paciente de cáncer con una combinación que comprende un inhibidor de DPD que es eniluracilo y un agente anticancerígeno seleccionado entre 5-FU o un profármaco de 5-FU, que implica administrar en primer lugar un inhibidor de DPD a una dosis suficiente para eliminar sustancialmente la actividad de DPD en tejidos tanto
65 nerviosos como no nerviosos y, posteriormente, administrar el 5-fu o profármaco de 5-FU, en que el 5-FU o profármaco de 5-FU es administrado a una dosis tal que el 5-FU o 5-FU generado a partir del profármaco de 5-FU

está presente en el paciente en un exceso sustancial del inhibidor de DPD. Por tanto, según la presente invención, se proporciona un inhibidor de DPD para ser usado en un tratamiento combinado con un agente cancerígeno según la reivindicación 1.

- 5 En una realización ilustrativa, el 5-FU o profármaco de 5-FU es administrado aproximadamente 11-16 horas después de que se administre el inhibidor de DPD.

10 En otra realización ilustrativa, el inhibidor de DPD es administrado a una dosis suficiente para reducir la actividad de DPD en el tejido nervioso y no nervioso del paciente a menos de 5% de la actividad de DPD de referencia en el paciente.

15 Todavía en otra realización ilustrativa, el 5-FU o profármaco de 5-FU es administrado a una dosis tal que en momento de administración el 5-FU o 5-FU generado a partir de un profármaco está presente en el paciente en un exceso de al menos 10 veces del inhibidor de DPD.

20 Los profármacos de 5-FU para ser usados en la presente invención incluyen 5'-ésteres, incluidos ésteres de fosfatos, que consisten en 5-fluorouridina, 5-fluorocitidina, 5-fluoro-2-desoxiuridina, 5-fluoro-2-desoxicitidina, 5'-desoxi-4',5-fluorouridina y 5-fluoroarabinosiluracilo, 5'-desoxi-5-fluorouridina, 1-(2-tetrahidrofuranyl)-5-fluorouracilo, derivado de 1-alquil C₁₋₈-carbamoil-5-fluorouracilo, 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo, 5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentoxi)carbonil-citidina (capecitabina).

En una realización preferida, el agente anticancerígeno empleado en los métodos de la invención es 5-FU o capecitabina.

- 25 Los inhibidores de DPD conocidos en la técnica incluyen inhibidores de DPD irreversibles. Por ejemplo, los inhibidores de DPD conocidos comprenden un compuesto de uracilo sustituido en la posición 5 con un átomo de halógeno, un grupo alqueno C₂₋₄, un grupo alqueno C₂₋₄ sustituido con halógeno, un grupo alqueno C₂₋₆, un grupo alqueno C₂₋₆ sustituido con halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno. Otros inhibidores de DPD conocidos comprenden un compuesto de uracilo seleccionado entre el grupo
30 que consiste en eniluracilo, 5-prop-1-iniluracilo, 5-cianouracilo, 5-prop-1-iluracilo, 5-bromoetiluracilo, 5-(1-clorovinil)uracilo, 5-yodouracilo, 5-(2-bromovinil)uracilo, (E)-5-(2-bromovinil)uracil-5-hex-1-iniluracilo, 5-viniluracilo, 5-trifluorouracilo, 5-bromouracilo y 5-(2-bromo-1-clorovinil)uracilo.

Según la invención, el inhibidor de DPD es eniluracilo.

- 35 En una realización preferida, el inhibidor de DPD es eniluracilo y el agente anticancerígeno es 5-FU.

En otra realización preferida, el inhibidor de DPD es eniluracilo y el agente anticancerígeno es capecitabina.

- 40 En una realización ilustrativa, el inhibidor de DPD es eniluracilo, el agente anticancerígeno es 5-FU, el eniluracilo es administrado a una dosis entre aproximadamente 16,40 mg/m², o a otra dosis o intervalo de inhibidor de DPD como se describe en la presente memoria descriptiva y el 5-FU es administrado aproximadamente 11-16 horas después a una dosis entre aproximadamente 15-50 mg/m².

- 45 En otra realización ilustrativa, el inhibidor de DPD es eniluracilo, el agente anticancerígeno es 5-FU, el eniluracilo es administrado a una dosis entre aproximadamente 16-40 mg/m², o a otra dosis o intervalo de inhibidor de DPD como se describe en la presente memoria descriptiva y el profármaco de 5-FU es administrado aproximadamente 11-16 horas después a una dosis entre aproximadamente 40-150 mg/m².

- 50 En otra realización ilustrativa, el inhibidor de DPD es eniluracilo, el agente anticancerígeno es 5-FU, el eniluracilo es administrado a una dosis entre aproximadamente 16-40 g/m², o a otra dosis o intervalo de inhibidor de DPD como se describe en la presente memoria descriptiva y el 5-FU es administrado a una dosis entre aproximadamente 15-50 mg/m² en un tiempo en el que han pasado al menos aproximadamente 3-5 semividas de eliminación del eniluracilo, desde que se administró el eniluracilo.

- 55 En otra realización ilustrativa, el inhibidor de DPD es eniluracilo, el agente anticancerígeno es un profármaco de 5-FU, el eniluracilo es administrado a una dosis entre aproximadamente 16-40 mg/m², o a otra dosis o intervalo de inhibidor de DPD como se describe en la presente memoria descriptiva y el profármaco de 5-FU es administrado a una dosis entre aproximadamente 40-150 mg/m² en un tiempo en el que han pasado al menos aproximadamente 3-5 semividas de eliminación del eniluracilo desde que se administró el eniluracilo.
60

En otra realización ilustrativa, el inhibidor de DPD es eniluracilo, el agente anticancerígeno es 5-FU, el eniluracilo es administrado a una dosis suficiente para reducir la actividad de DPD en tejido nervioso y no nervioso en el paciente hasta menos de 5% de la actividad de DPD de referencia en el paciente y el 5-FU es administrado aproximadamente
65 11-16 horas después a una dosis entre aproximadamente 15-50 mg/m².

En otra realización ilustrativa, el inhibidor de DPD es eniluracilo, el agente anticancerígeno es un profármaco de 5-FU, el eniluracilo es administrado a una dosis suficiente para reducir la actividad de DPD en un tejido nervioso y no nervioso en el paciente hasta menos de 5% de la actividad de DPD de referencia en el paciente y el profármaco de 5-FU es administrado aproximadamente 11-16 horas después a una dosis entre aproximadamente 40-150 mg/m².

5 En otra realización ilustrativa, el inhibidor de DPD es eniluracilo, el agente anticancerígeno es 5-FU o un profármaco de 5-FU, el eniluracilo es administrado a una dosis entre aproximadamente 16-40 mg/m², o a otra dosis o intervalo de inhibidor de DPD como se describe en la presente memoria descriptiva, el 5-FU o profármaco de 5-FU es administrado aproximadamente 11-16 horas después a una dosis tal que el 5-FU o 5-FU generado a partir del profármaco de 5-FU está presente en el paciente en un exceso de al menos 10 veces del inhibidor de DPD.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes haciendo referencia a la siguiente descripción detallada y figuras anejas.

15 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra las estructuras químicas de eniluracilo y 5-FU.

20 La figura 2 muestra una formulación de liberación en el tiempo oral ilustrativa que comprende eniluracilo y 5-FU en una forma de comprimido.

La figura 3 muestra la trayectoria catabólica para 5-FU y su bloqueo por eniluracilo.

25 Descripción detallada de la invención

Como se describe en el documento WO 2006/060697, los inhibidores de DPD como eniluracilo en relaciones en exceso respecto a 5-FU y 5-FU generados a partir de profármacos pueden comprometer su actividad antitumoral, posiblemente inhibiendo una o más de las etapas de activación metabólica. Por tanto, al asegurar que 5-FU o 5-FU generado a partir de niveles de profármacos que están en exceso suficiente de los niveles de inhibidor de DPD en el momento en que el 5-FU o profármaco de 5-FU es administrado al paciente, se puede minimizar ventajosamente el alcance al que el inhibidor de DPD puede interferir con la actividad antitumoral de 5-FU o profármaco de 5-FU, y se puede mejorar así la eficacia antitumoral de estos agentes. Por tanto, un inhibidor de DPD irreversible como eniluracilo debe ser dosificado a la dosis más baja que inactive eficazmente DPD y debe transcurrir tiempo suficiente para permitir que no se una inhibidor de DPD extra a DPD que va a ser parcialmente suprimido, de forma que en su momento de administración el 5-FU esté presente en exceso del inhibidor de DPD.

Basándose en este descubrimiento importante, se inició un ensayo clínico en el que a pacientes de cáncer se les administró una dosis de 5 mg de eniluracilo, que se cree que es suficiente para eliminar sistémicamente la actividad de DPD en los pacientes. Seguidamente se administró 5-FU 12-24 horas más tarde a una dosis de 30-160 mg. Sin embargo, inesperadamente, la mayoría de los 41 pacientes que se sometieron a este tratamiento experimentaron alguna forma de neurotoxicidad leve a grave, en que los principales síntomas neurológicos fueron ataxia (un modo de andar inestable), neuropatía, confusión, vértigo y problemas de dicción.

45 Por tanto, la presente invención se refiere a un tratamiento combinado mediante el cual puede ser evitada o minimizada esta neurotoxicidad a través de la selección apropiada de los parámetros de dosificación y tiempo para eliminar suficientemente DPD en los tejidos tanto nerviosos como no nerviosos, mientras se asegura también que el 5-FU o profármaco de 5-FU, en el momento de su administración, está en suficiente exceso de cualquier inhibidor de DPD restante de forma que no interfiera con la actividad antitumoral del 5-FU o 5-FU generado a partir de un profármaco.

50 Los tratamientos descritos en la presente memoria descriptiva son aplicables al tratamiento de esencialmente cualquier tipo de cáncer en el que el 5-FU y/o profármacos de 5-FU tengan actividad (por ejemplo, cualquier tipo de cáncer sensible a 5-FU o tipo de cáncer sensible a profármacos de 5-FU) que incluyen, a modo de ilustración pero en modo alguno de limitación, cáncer de mamas, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, de vejiga, cáncer renal, cáncer craneal y del cuello, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular y leucemias malignas y linfomas. Además, como la presente invención mejora la eficacia antitumoral de 5-FU y profármacos de 5-FU, los tipos de cánceres que pueden haber mostrado una respuesta menos que deseable a 5-FU previamente, pueden mostrar una respuesta mejorada cuando son administrados según los métodos descritos en la presente memoria descriptiva.

60 Debe entenderse por parte del experto en la técnica, considerando esta descripción, que existe una multitud de esquemas de administración y dosificación que pueden ser usados en los métodos descritos en la presente memoria descriptiva, aunque aseguren que el inhibidor de DPD es administrado a un nivel suficiente para inhibir adecuadamente la actividad de DPD en tejidos tanto nerviosos como no nerviosos en el paciente, al mismo tiempo que aseguran también que los niveles de 5-FU o profármaco de 5-FU en el momento de administración están en una cantidad terapéuticamente eficaz y están en un exceso suficiente de inhibidor de DPD en el paciente, para minimizar

o eliminar la inhibición de la actividad antitumoral de 5-FU. Todos estos esquemas de administración y dosificación se consideran dentro del alcance de la presente invención.

Según la invención, un inhibidor de DPD es administrado primero (es decir, pre-dosificado) a un paciente que lo necesita a una dosis suficiente para eliminar sustancialmente la actividad de DPD en el paciente en tejidos tanto nerviosos como no nerviosos, seguido de la administración de 5-FU o un profármaco de 5-FU, según el tratamiento combinado como se define en la reivindicación 1 aneja. Mediante "eliminar sustancialmente", se quiere indicar que el nivel de actividad de DPD en tejidos tanto nerviosos como no nerviosos en el paciente es reducido a menos de 10% y, preferentemente, menos de 5% del nivel de referencia de la actividad de DPD en el paciente antes de la administración del inhibidor de DPD. Un nivel de referencia de la actividad de DPD para un paciente puede ser fácilmente determinado en muestras biológicas tomadas de un paciente usando técnicas conocidas (por ejemplo, Baker et al., J Clin Oncol 18: 915-926 2000; Schilsky et al., J Clin Oncol 4:1450-7, 1998). Sin embargo, se entiende ahora que los ensayos de inhibición de DPD en tejidos no nerviosos, como células sanguíneas en circulación, puede sobreestimar el grado de inhibición de DPD en tejidos nerviosos.

Después de administrar primero el inhibidor de DPD, y eliminar así sustancialmente la actividad de DPD en el paciente, en tejidos tanto nerviosos como no nerviosos, el 5-FU o profármaco de 5-FU, o combinación de los mismos, es seguidamente administrado al paciente después de que haya pasado un tiempo suficiente para permitir que el inhibidor de DPD sea sustancialmente, pero no completamente suprimido del paciente por eliminación. A este respecto, puede ser deseable en ciertas realizaciones que permanezca un nivel bajo de inhibidor de DPD en el sistema, que conduzca y/o durante la administración de 5-FU con el fin de inactivar la actividad del DPD sintetizado nuevamente.

La demora de tiempo entre la administración del inhibidor de DPD y el 5-FU o profármaco de 5-FU puede variar con la condición de que la administración de 5-FU o profármaco de 5-FU, esté presente en el paciente en un exceso sustancial con relación al nivel de inhibidor de DPD restante en el paciente en ese momento. En una realización ilustrativo, el 5-FU o profármaco de 5-FU es administrado a una dosis tal que el nivel de 5-FU o 5-FU generado a partir de un profármaco esté presente en el paciente en al menos un exceso de 5 veces del inhibidor de DPD que permanece en el paciente, o al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 25 veces, al menos aproximadamente 50 veces o al menos aproximadamente un exceso de 100 veces con relación al nivel de inhibidor de DPD que permanece en el paciente en el momento en que es administrado 5-FU o profármaco de 5-FU. El experto en la técnica reconocerá que puede ser usada cualquiera de un cierto número de técnicas conocidas y disponibles para calcular y/o determinar el nivel de exceso de 5-FU o 5-FU generado a partir de un profármaco en un paciente con relación al inhibidor de DPD, de acuerdo con las realizaciones descritas en la presente memoria descriptiva. Estas técnicas pueden incluir, por ejemplo, HPLC, LC-MS, ELISA y otras. Como se indicó anteriormente, se cree que asegurando que el 5-FU o 5-FU generado a partir de un profármaco esté presente en un exceso suficiente con relación al nivel de inhibidor de DPD en el paciente, en el momento en que el 5-FU o profármaco de 5-FU es administrado, puede ser así minimizada una interferencia por el inhibidor de DPD con la actividad antitumoral del 5-FU o profármaco de 5-FU, y se mejora así la eficacia del 5-FU o profármaco de 5-FU.

Según la invención, en 5-FU o profármaco de 5-FU es administrado al paciente solo después de que hayan pasado al menos aproximadamente 3, 5, 7, 10, 14 ó 21 semividas de eliminación desde que se administró el inhibidor de DPD. Se determinaron las semividas de eliminación para ciertos inhibidores de DPD y, para los que no se hizo, las semividas de eliminación pueden ser fácilmente determinadas usando técnicas de cromatografía de gases/espectrometría de masas y HPLC bien establecidas (recogidas como referencia por Baker et al, J Clin Oncol 18: 915-926 2000; Schilsky et al, J Clin Oncol 4: 1450-7, 1998). La semivida de eliminación para eniluracilo en seres humano se ha expuesto que es de aproximadamente 3,5 horas (por ejemplo, Baker et al, J Clin Oncol 18: 915-926 2000; Ochoa et al, Ann Oncol 11:1313-22, 2000), sin embargo, es posible que la semivida para los inhibidores de DPD pueda ser dependiente de la dosis y esta dependencia de la dosis debe ser considerada al determinar un tiempo de demora apropiado entre la administración de inhibidor de DPD y 5-FU o profármaco de 5-FU.

Para ciertas realizaciones de la invención, con el fin de permitir que el nivel de eniluracilo disminuya suficientemente por eliminación antes de la administración del 5-FU o profármaco de 5-FU, el 5-FU o profármaco de 5-FU es administrado al menos aproximadamente 3 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 48 horas o aproximadamente 72 horas después de la administración del eniluracilo. En ciertas realizaciones relacionadas de la presente invención, el 5-FU o profármaco de 5-FU es administrado en un momento entre aproximadamente 11-16 horas, aproximadamente 8-20 horas, aproximadamente 6-36 horas, aproximadamente 3-48 horas o aproximadamente 3-72 horas después de la administración del eniluracilo. En todavía otras realizaciones de la invención, el 5-FU o profármaco de 5-FU no es administrado hasta que, en su momento de administración, la relación de eniluracilo a 5-FU en el paciente sea menor que aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:4 o aproximadamente 1:3. Naturalmente, se entenderá que estos intervalos y relaciones son de carácter ilustrativo y se pueden variar en la medida necesaria o deseada para un esquema de dosificación particular, con la condición de que se minimice o desaparezca la presencia de eniluracilo cuando el dosificado el 5-FU o profármaco de 5-FU, y con la condición adicional de que la actividad de <DPD se haya eliminado sustancialmente hasta un alcance deseado en tejidos tanto nerviosos como no nerviosos en el

momento en que el dosificado el 5-FU o profármaco de 5-FU.

El inhibidor de DPD usado según la presente invención es uno que inactive irreversiblemente DPD. Por tanto, el inhibidor, que es eniluracilo, inactivará la enzima y el inhibidor extra y el inhibidor extra que no se une covalentemente a la enzima es parcialmente suprimido antes de que se administre el 5-FU o profármaco de 5-FU. Los inhibidores de DPD irreversibles ilustrativos incluyen, pero sin limitación, inhibidores de DPD que comprenden un compuesto de uracilo 5-sustituido, o un profármaco del mismo, particularmente un compuesto de uracilo sustituido en la posición 5 con un átomo de halógeno, un grupo alqueno C_{2-4} (por ejemplo, vinilo) opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, 2-bromovinilo, 1-clorofenilo o 2-bromo-1-clorovinilo), un grupo alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano o un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno (por ejemplo, trifluorometilo).

Son conocidos numerosos profármacos de 5-FU que pueden ser usados también de acuerdo con la presente invención. Un profármaco de 5-FU es un compuesto que es metabolizado in vivo a 5-fluorouracilo y puede incluir, a modo de ilustración, 5-fluorouridina, 5-fluorocitidina, 5-fluoro-2-desoxiuridina, 5-fluoro-2-desoxicitidina, 5-fluoroarabinosiluracilo y sus 5'-ésteres, incluidos ésteres de fosfato. Otros compuestos ilustrativos incluyen 5'-desoxi-4',5-fluorouridina, 5'-desoxi-5-fluorouridina, 1-(2-tetrahidrofuranyl)-fluorouracilo, un derivado de 1-alquilo C_{1-8} carbamoil-5-fluorouracilo, 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracilo, Ftorafur (Tegafur, un profármaco de 5-FU oral que es ampliamente usado en países asiáticos) y 5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)carbonil]-citidina (capecitabina, comercializado por la empresa Roche Laboratories Inc. como Xeloda®), o un compuesto que se convierte en 5-FU in vivo.

En ciertas realizaciones particularmente preferidas de la presente invención, el tratamiento combinado descrito en la presente memoria descriptiva emplea la administración del inhibidor de DPD, eniluracilo, en combinación con 5-FU. Por ejemplo, en realizaciones ilustrativas, puede ser usado un esquema de administración que comprenda un esquema de dosificación semanal o de 5 días, en el que el eniluracilo es dosificado la noche antes del 5FU y el 5-FU solo es dosificado un día por semana o una vez al día durante 5 días.

Se entenderá que las dosis adecuadas de eniluracilo pueden variar con la condición de que administre una cantidad suficiente a un paciente para inhibir sustancialmente la actividad de DPD en tejidos tanto nerviosos como no nerviosos, como se describe en la presente memoria descriptiva. Según la invención, el eniluracilo es administrado a una dosis de 16-40 mg/m². En realizaciones más específicas, la dosis de eniluracilo es de aproximadamente 14-30 mg/m² o de aproximadamente 15-30 mg/m² o de aproximadamente 16-30 mg/m². En todavía otras realizaciones específicas, la dosis de eniluracilo es de aproximadamente 14-21 mg/m² o de aproximadamente 15-21 mg/m² o de aproximadamente 16-21 mg/m² o de aproximadamente 16-25 mg/m² o de aproximadamente 12-35 mg/m². En todavía otras realizaciones de la invención, el eniluracilo puede ser dosificado a aproximadamente 14-5 mg/m², aproximadamente 15-5 mg/m², aproximadamente 16-5 mg/m², aproximadamente 20-50 mg/m² o aproximadamente 30-50 mg/m².

Naturalmente, de forma preferente, una dosificación de eniluracilo seleccionada para una administración a un paciente según la presente invención es una que sea al menos suficiente para asegurar que se elimine sustancialmente la actividad de DPD en el tejido tanto nervioso como no nervioso del paciente. Además, se entenderá que cualquiera de los intervalos de dosis de eniluracilo recibidos en lo que antecede puede ser usado en el contexto de las diversas realizaciones de la invención descrita en la presente memoria descriptiva.

En otras ciertas realizaciones de la invención, el 5-FU es administrado aproximadamente 11-16 horas después del eniluracilo, asegurando así que la relación de eniluracilo a 5-FU será considerablemente menor que 1,0, como es deseado con el fin de evitar la actividad antitumoral disminuida provocada por elevadas relaciones de eniluracilo a 5-FU.

En otras realizaciones preferidas, el eniluracilo es dosificado a 16-40 mg/m² y el 5-FU es administrado solo después de hayan pasado aproximadamente 3-5 semividas de eliminación de eniluracilo.

En todavía otras realizaciones preferidas, el eniluracilo es dosificado a 16-40 mg/m² y el 5-FU es administrado solamente después de que se haya dejado pasar un tiempo suficiente para que, en el momento de la administración de 5-FU, la relación de eniluracilo a 5-FU sea 1:10.

Previamente han sido usadas dosis de eniluracilo de 14-21 mg/m² (Schilsky et al, J Clin Oncol 1998;16:1450-7; Baker et al, J Clin Oncol 2000;18:915-26), sin embargo, el eniluracilo fue administrado una hora antes, o simultáneamente con la dosis de 5-FU. Por el contrario, la presente invención dosifica únicamente eniluracilo aproximadamente 11-16 horas antes del 5-FU, en ciertas realizaciones preferidas, y emplea dosis de inhibidor de DPD suficientes para inactivar DPD tanto en tejido nervioso como en tejido no nervioso, con el fin de evitar la neurotoxicidad inesperada observada en pacientes humanos.

Las cantidades de eniluracilo mostradas en la Tabla 1 siguiente pueden ser usadas para conseguir dosis en el intervalo de 16-20 mg/m². Se presenta también la cantidad calculada de eniluracilo que permanece en el cuerpo

después de 10,5 horas (aproximadamente tres semividas de eliminación). Por tanto, si los esquemas de dosificación semanal y de 5 días emplean dosis de 5-FU que varían en el intervalo entre aproximadamente 15-50 mg/m², la relación de eniluracilo a 5-FU será siempre menor que aproximadamente 1:6 cuando se administre 5-FU. Por ejemplo, cuando la dosis comúnmente usada de 25 mg/m² de 5-FU es administrada 10,5 horas después del eniluracilo, la relación de eniluracilo a 5-FU será de aproximadamente 1:10 o menos.

5

Tabla 1 - La dosis de eniluracilo que suministra 16-20 mg/m² para pacientes en el BSA indicado, y la cantidad calculada de eniluracilo que queda en el cuerpo tras 10,5 horas (aproximadamente tres semividas de eliminación).

Área superficial corporal del paciente	Dosis de eniluracilo		Cantidad estimada de eniluracilo que permanece 10,5 h tras dosificación
(m ²)	(mg)	(mg/m ²)	(mg)
1,3	25	19,2	3,1
1,4	25	17,9	3,1
1,5	30	20,0	3,8
1,6	30	18,8	3,8
1,7	30	17,6	3,8
1,8	30	16,7	3,8
1,9	30	15,8	3,8
2,0	40	20,0	5,0
2,1	40	19,0	5,0
2,2	40	18,2	5,0
2,3	40	17,4	5,0
2,4	40	16,7	5,0
2,5	50	20,0	6,3
2,6	50	19,2	6,3
2,7	50	18,5	6,3
2,8	50	17,9	6,3

- 10 En otro ejemplo, si los pacientes con menos de 1,9 m² recibieron 30 mg de eniluracilo y los pacientes con $\geq 1,9$ m² recibieron 45 mg de eniluracilo, estas dos dosis producirían aproximadamente 16-25 mg/m² en una amplia gama de tamaños corporales. Además, como el eniluracilo es no tóxico y se ha mostrado que es seguro con dosis de hasta 50 mg por día durante siete días (Schilsky et al., J Clin Oncol 4:1450-7, 1998), los esquemas de administración ilustrativos pueden ser simplificados aún más. Por ejemplo, si a todos los pacientes se les administrara 40 mg de eniluracilo, el intervalo de dosificación abarcaría aproximadamente 15-31 mg/m². Además, si todos los pacientes reciben 50 mg de eniluracilo, el intervalo de dosificación será de aproximadamente 19-39 mg/m².
- 15

Consecuentemente, en otras realizaciones, el intervalo de dosis de eniluracilo usado según la invención puede comprender ventajosamente de aproximadamente 16-23 mg/m², 15-31 mg/m² y 19-39 mg/m².

20

Todavía, en otras realizaciones de la invención, el intervalo de tiempo entre la administración de eniluracilo y 5-FU puede ser entre aproximadamente 11-16 horas, aproximadamente 8-20 horas, aproximadamente 6-36 horas, aproximadamente 3-48 horas o aproximadamente 3-72 horas.

- 25 En otras realizaciones, se deja que pasen al menos aproximadamente 3-5, aproximadamente 2,5-7, aproximadamente 2-10, aproximadamente 1-14 o 1-21 semividas de eliminación de eniluracilo antes de la administración de 5-FU.

- 30 En otras realizaciones, el eniluracilo es administrado el día antes de que se administre 5-FU, o es administrado en múltiples días antes de que se administre 5-FU.

Todavía en otras realizaciones, el 5-FU es administrado a una dosis de aproximadamente 15-40 mg/m², 10-50 mg/m², 5-60 mg/m² o 5-70 mg/m², particularmente para esquemas de dosificaciones semanales y de 5 días.

- 35 Todavía en otras realizaciones, un profármaco de 5-FU es administrado a una dosis de aproximadamente 20-60 mg/m², 15-80 mg/m², 10-100 mg/m² o 5-150 mg/m², particularmente para esquemas de dosificaciones semanales y de 5 días.

En realizaciones adicionales, el 5-FU es administrado a una dosis de aproximadamente 0,8-1,2 mg/m² o 0,3-1,8 mg/m² cada 8, 10, 12, 14 ó 16 horas, particularmente para una terapia prolongada.

5 En todavía otras realizaciones adicionales de la presente invención, el esquema de administración de 5-FU usado según la invención es un esquema semana.; un esquema de cinco días; un esquema diario; un esquema diario en el que el 5-FU es dosificado múltiples veces en un día dado; un esquema diario en el que el 5-FU es dosificado más de un día a continuación de la administración de eniluracilo, que es dosificado antes del 5-FU y en cada día, cada dos días, cada tercer día durante la terapia de 5-FU; un esquema diario en el que el 5-FU es dosificado múltiples veces
10 en uno o más días a continuación de la administración de eniluracilo, que es dosificado antes del 5-FU cada día, cada dos días o cada tercer día durante la terapia de 5-FU.

En una realización ilustrativa, el eniluracilo es administrado a una dosis de 16-40 mg/m² la noche antes de 5-FU o, alternativamente, puede ser administrado por la mañana, seguido de la administración de 5-FU por la tarde. Usando
15 una dosis ilustrativa para 5-FU de aproximadamente 20 a 30 mg/m² para estos esquemas (Levin et al, Invest New Drugs 18:383-90, 2000; Schilsky et al, J Clin Oncol 4: 1450-7, 1998; Guo et al, Cancer Chemother Pharmacol 52:79-85, 2003), por ejemplo, el 5-FU debe estar siempre en un exceso sustancial con relación a eniluracilo.

En otra realización ilustrativa, puede ser usado un esquema de b.i.d. de 28 días (dos veces al día durante 28 días).
20 Se comprenderá que un esquema de administración de este tipo requerirá una propuesta diferente porque el 5-FU es dosificado solamente a 1 mg/m² (véase, por ejemplo, Baker et al, J Clin Oncol 2000;18:915-26). Por tanto, se debe tener cuidado de asegurar que el eniluracilo no está presente en exceso de esta dosis baja de 5-FU. Sin embargo, como las dosis elevadas de eniluracilo mantienen la DPD durante períodos prolongados, el eniluracilo podría ser dosificado cada 2, o posiblemente cada 3 días, por ejemplo. Esta estrategia aseguraría que, entre dosis
25 de eniluracilo, la relación de eniluracilo a 5-FU disminuyera con cada dosis posterior de 5-FU.

En otra realización ilustrativa, el eniluracilo es administrado primero y seguidamente se administran con posterioridad múltiples dosis de 5-FU o profármaco de 5-FU en los valores de tiempo deseados, antes de que el eniluracilo sea opcionalmente administrado otra vez. Por ejemplo, en una realización ilustrativa, el eniluracilo es dosificado primero y seguidamente se administran múltiples dosis de 5-FU en los valores de tiempo ilustrativos de
30 aproximadamente 8, 10, 12, 14 o 16 horas después, si se desea, antes de que el eniluracilo sea opcionalmente administrado otra vez y el ciclo se repita.

Fuera del alcance de la presente invención hay formulaciones que comprenden al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y que comprenden además un inhibidor de DPD y/o 5-FU o un profármaco de 5-FU, conjuntamente en una formulación única o presentes como formulaciones separadas para ser administrados en valores de tiempo separados de acuerdo con la presente invención. Es vehículo o excipiente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Las formulaciones incluyen, por ejemplo, las adaptadas para una administración oral, rectal, nasal, tópica (incluida bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradermal). Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden ser preparadas mediante cualesquiera métodos bien conocidos en las técnicas farmacéuticas. Estos métodos incluyen la etapa de llevar en asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye el uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan uniformemente llevando íntimamente en asociación el
45 ingrediente activo con vehículos líquidos de vehículos sólidos finamente divididos o ambos y, si es necesario, conformar el producto.

Las formulaciones farmacéuticas pueden ser preparadas y/o administradas usando esencialmente cualquier técnica disponible. Las formulaciones adaptadas para una administración oral, por ejemplo, se pueden presentar en forma de unidades discretas como cápsulas, bolsitas o comprimidos que contiene, cada una, una cantidad predeterminada de un ingrediente activo; en forma de polvos o gránulos; en forma de una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Puede ser presentado también un ingrediente activo en forma de bolo, electuario o pasta. La administración oral será normalmente una vía de administración preferida.
50

Un comprimido se puede preparar, por ejemplo, mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden ser preparados comprimiendo en un dispositivo adecuado el ingrediente activo en una forma fluyente como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante (por ejemplo, povidona, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, almidón-glicolato de sodio, povidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente tensoactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en un dispositivo adecuado una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden ser adicionalmente revestidos o almacenados y se pueden formular con el fin de proporcionar una liberación controlada del ingrediente activo en el mismo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para
65 proporcionar el perfil de liberación deseado.

Las formulaciones para una administración tópica en la boca incluyen, por ejemplo, rombos que comprenden el ingrediente activo en una base con sabor, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado. Las formulaciones para una administración rectal, por ejemplo, se pueden presentar en forma de un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato. Una formulación para administración vaginal, por ejemplo, se puede presentar en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones pulverizables que contienen, además del ingrediente activo, los vehículos que se conoce en la técnica que son apropiados.

Las formulaciones para una administración parenteral, por ejemplo, incluyen soluciones de inyección esterilizadas isotónicas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hagan la formulación isotónica con la sangre el receptor previsto; y suspensiones esterilizadas acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes herméticos de dosis única o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden almacenar en estado liofilizado que solo requiere la adición del vehículo líquido esterilizado, por ejemplo, agua para las inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos esterilizados del tipo anteriormente descrito.

Normalmente, las formulaciones líquidas que incluyen uno o más agentes activos son tamponadas preferentemente a pH de 7 a 11, generalmente de 9,5 a 10,5. Algunas formulaciones de dosificación unitaria pueden incluir las que contienen un dosis o unidad diaria, subdosis diaria, como se menciona en lo que antecede, o una fracción apropiada de las mismas, de un ingrediente activo.

Los métodos para preparar inhibidores de DPD y profármacos de 5-FU descritos en la presente memoria descriptiva son conocidos y se pueden llevar a cabo usando una metodología convencional. Por ejemplo, los inhibidores de DPD anteriormente citados se pueden preparar mediante los métodos descritos en la publicación *Heterocycl. Chem.* 19(3) 463-4 (1982) para la preparación de 5-etiniluracilo; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1(16), 1665-70 (1981) para la preparación de 5-(2-bromovinil)uracilo, 5-bromoetiniluracilo y 5-(2-bromo-1-clorovinil)uracilo; *Nucleic Acid Chemistry*, Vol. 2, 927-30 (1978) para la preparación de 5-cioano-uracilo; *Nucleic Acids Research*, 1 (1) 105-7 (1974) para la preparación de 5-vinkiluracilo; *Z. Chern* 17(11) 415-16 (1977) para la preparación de 5-trifluorometailuracilo; *Nucleic Acids Research* 3 (10),2845 (1976) para la preparación de 5-(1-clorovinil)uracilo. algunos otros compuestos de la invención pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos descritos en la memoria descriptiva de la patente europea n° 356166 para la preparación de compuestos de 3'-fluoro-2',3'-didesoxi-5-alquiluridina, como 2',3'-didesoxi-5-etinil-3'-fluorouridina, y la memoria descriptiva e la patente europea n° 272065 para la preparación de arabinósidos de 5-alquiluracilo, como 1-(b-D-arabinofuranosil)-5-propil-1-iluracilo. Estas y otras técnicas sintéticas son conocidas y están disponibles para preparar compuestos para ser usados en la presente invención.

Fuera del alcance de la presente invención hay una formulación oral de combinación en la que el inhibidor de DPD y el 5-FU o profármaco de 5-FU son dosificados conjuntamente de una manera que permita la liberación temporal deseada de los componentes de la formulación en el paciente en sus intervalos de dosificaciones deseados. El suministro diferencial de liberación en el tiempo de dos componentes se puede conseguir usando técnicas y materiales conocidos. Por ejemplo, una formulación oral, por ejemplo, en la forma de un comprimido, puede estar compuesta por tres capas distintas, como se expone ilustrativamente en la FIG. 2. La capa exterior puede contener eniluracilo en una formulación de liberación inmediata. La capa media puede ser un componente de liberación en el tiempo (por ejemplo, tampón de liberación en el tiempo) que retrasa la liberación del 5-FU o profármaco de 5-FU hasta el alcance deseado según la presente invención, en que el 5-FU o profármaco de 5-FU está ubicado en la capa del núcleo en una formulación de liberación inmediata. El inhibidor de DPD y el 5-FU o profármaco de 5-FU se formulan en las dosis y relaciones apropiadas descritas en la presente memoria descriptiva. La formulación puede comprender vehículos de suministro conocidos, como microesferas que comprenden 5-FU o profármaco de 5-FU. Por ejemplo, el 5-FU o profármaco de 5-FU puede estar encapsulado en una corteza de componente de liberación con el tiempo (por ejemplo, tampón disgregante de liberación con el tiempo) y la capa externa que proporciona la liberación inmediata de un inhibidor de DPD. Estos y otros ejemplos de formulaciones de combinaciones ilustrativas pueden ser diseñados y preparados usando técnicas conocidas para permitir el retraso de tiempo apropiado entre el suministro del inhibidor de DPD y el 5-FU o profármaco de 5-FU en una preparación oral única.

En otra realización, el tratamiento combinado descrito en la presente memoria descriptiva comprende adicionalmente la administración de leucovorina, La leucovorina, o isovorina, el isómero activo de leucovorina, es comúnmente usado conjuntamente con 5-FU para tratar pacientes de cáncer.

Puede ser añadido también a los regímenes de dosificación anteriormente descritos para eniluracilo y 5-FU. La leucovorina se ha mostrado que mejora la eficacia antitumoral del eniluracilo y 5-FU en ratas que portan tumores y en cultivo de tejidos (Cao et al., *Cancer Res* 90:1507-1510, 1993; Fischel et al., *Biochem Pharmacol* 53: 1703-1709, 1997) y ha sido administrado a pacientes que reciben eniluracilo y 5-FU (Schilsky et al., *J Clin Oncol* 4:1450-7, 1998; Guo et al., *Cancer Chemother Pharmacol* 52:79-85, 2003). La leucovorina está también ventajosamente disponible en una formulación oral.

La invención se puede comprender adicionalmente tras la consideración del siguiente ejemplo no limitativo.

Ejemplo

5

Ejemplo 1

Neurotoxicidad inesperada asociada a la administración de eniluracilo en combinación con 5-FU y métodos para prevenirla o minimizarla

10

Se inició un ensayo clínico basado en los descubrimientos mecanísticos importantes descritos en el documento WO 2006/060697. Más específicamente, a pacientes de cáncer se les administró una dosis de 5 mg de eniluracilo y 12-24 horas después se les administró una dosis de 30-160 mg de 5-FU. Sin embargo, inesperadamente, la mayoría de los 41 pacientes que se sometieron a este tratamiento experimentaron alguna forma de neurotoxicidad leve a grave, en la que los principales síntomas neurológicos fueron ataxia (un modo de andar inestable), neuropatía, confusión, vértigo y problemas de dicción.

15

El F-Bal es el producto de descomposición (catabólico) dominante de 5-FU. La trayectoria presentada en diagrama en la figura 3 ilustra que la DPD convierte 5-FU en dihidrofluorouracilo (5-FUH₂), que es convertido en ácido α -fluoro- β -ureidopropiónico (FUPA) y seguidamente en F-Bal. El eniluracilo bloquea esta trayectoria inactivando DPD.

20

Aunque el 5-FU en sí mismo no provoca neurotoxicidad y, por lo tanto, no fue directamente responsable de la neurotoxicidad observada en los pacientes del ensayo clínico, hay estudios que han mostrado que uno de los productos de descomposición de 5-FU, F-Bal, puede provocar neurotoxicidad en ratones, monos, gatos y perros (Saif et al., *Anticancer Drugs* 2001;12:525-31). Además, estudios en perros proporcionaron una evidencia adicional de que F-Bal puede provocar neurotoxicidad (Davis et al., *Biochem Pharmacol* 1994;48:233-6). Por ejemplo, la administración intravenosa de 5-FU a perros no solo consiguió niveles en sangre bajos de 5-FU e indujo convulsiones, temblores musculares y ataxia. Sin embargo, cuando los perros fueron previamente tratados con eniluracilo, se pudieron conseguir niveles en sangre elevados de 5-FU sin neurotoxicidad alguna. Por tanto, al bloquear adecuadamente el catabolismo de 5-FU en tejido nervioso, el eniluracilo anuló la neurotoxicidad.

25

30

Como el F-Bal parece que es el agente responsable de la neurotoxicidad asociada a 5-FU y el eniluracilo evita la formación de F-Bal, el predominio elevado de neurotoxicidad en pacientes de ensayos clínicos tratados con eniluracilo era completamente inesperado, dado particularmente que la dosis de 5 mg de eniluracilo usada en los pacientes se cree que era suficiente para eliminar sustancialmente su DPD y, por lo tanto, debería haber evitado la formación de catabolitos de 5-FU neurotóxicos en el sistema nervioso.

35

Sin embargo, tras un análisis de los datos de los ensayos clínicos, y adicionalmente considerando lo que se ha descrito en la bibliografía científica, se comprende ahora que aunque una dosis particular de eniluracilo puede ser suficiente para inactivar DPD en tejidos no nerviosos de un paciente, como células sanguíneas en circulación (Schilsky et al., *J Clin Oncol* 1998;16:1450-7), no es necesariamente suficiente para inactivar adecuadamente DPD en tejidos nerviosos. Por ejemplo, en ratas, se necesitan dosis aproximadamente seis veces mayores de eniluracilo para inactivar un 50% de DPD en el cerebro de las que son necesarias para inactivar un 50% de DPD en tejidos de hígado y otros no nerviosos como bazo, mucosa intestinal y pulmón (Spector et al., *Biochem Pharmacol* 1993;46:2243-8). Como la capacidad de eniluracilo para acceder e inhibir la enzima DPD en tejidos nerviosos está algo impedida, se requieren dosis superiores de eniluracilo para inactivar DPD en tejidos nerviosos respecto a las requeridas en tejidos no nerviosos. Consecuentemente, la dosis de eniluracilo usada en el ensayo clínico parece que ha sido insuficiente para inhibir la actividad de DPD en tejidos nerviosos humanos. Consecuentemente, el 5-FU parece que es catabolizado en los tejidos nerviosos en forma de catabolitos neurotóxicos, que incluyen B-Bal que producía neurotoxicidad en los pacientes.

40

45

50

Además, cuando el catabolismo de 5-FU es inhibido en tejidos no nerviosos, el 5-FU probablemente tiene mayor acceso a los tejidos nerviosos. Consecuentemente, si la dosis de eniluracilo es adecuada para inhibir DPD en tejidos no nerviosos, pero es demasiado baja para inhibir adecuadamente DPD en tejidos nerviosos, el 5-FU se convertirá selectivamente en F-Bal en los tejidos nerviosos. Por lo tanto, las dosis de eniluracilo que son suficientes para inhibir adecuadamente DPD en tejido no nervioso, pero no en tejido nervioso, son probablemente las que hacen posible la neurotoxicidad inducida por 5-FU.

55

Esta teoría está fuertemente apoyada por la observación de que la aparición de neurotoxicidad en pacientes disminuyó en los pacientes que recibieron dosis superiores de eniluracilo. En el ensayo clínico en el que los pacientes recibieron 5 mg de eniluracilo antes de recibir 5-FU, la mayoría de los 41 pacientes experimentaron neurotoxicidad inducida por 5-FU. Por el contrario, para pacientes que recibieron 20 mg de eniluracilo antes de recibir 5-FU, la incidencia de neurotoxicidad cayó a 2 de cada 17 (12%) (Guo XD, et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52:79-85; Saif et al., *Anticancer Drugs* 2001;12:525-31). Es particularmente digno de apreciar que estos dos pacientes eran de talla grande. Sus áreas superficiales corporales (BSA) eran 2,1 m² y 2,5 m². Por lo tanto, la dosis de 20 mg de eniluracilo, suministró 9,5 mg/m² y 8,0 mg/m² de eniluracilo, respectivamente, a estos

60

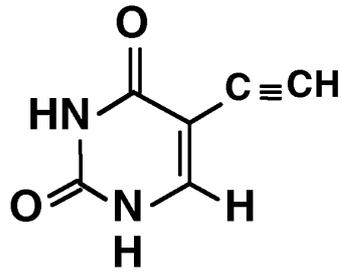
65

pacientes. De forma importante, la DPD en sus células de sangre periférica fu completamente inactivada. Consecuentemente, basándose en este análisis, las dosis de eniluracilo que son al menos mayores que 9,5 mg/m² parece que son necesarias para asegurar una inactivación suficiente de DPD en tejidos nerviosos para evitar la neurotoxicidad. Además, las dosis de eniluracilo de aproximadamente 11,5 mg/m² cada 12 horas dan lugar todavía a una incidencia total de neurotoxicidad grave de 6% (Schilsky et al., J Clin Oncol 2002;20:1519-26).

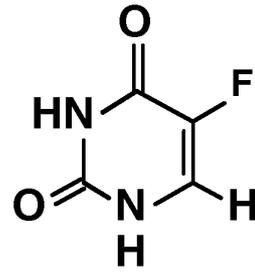
De este modo, para evitar la neurotoxicidad a nivel clínico, es crítico que la dosis de eniluracilo sea suficientemente elevada, preferentemente por encima de aproximadamente 12 mg/m² o 14 mg/m² o 15 mg/m² o 16 mg/m² y, más preferentemente, entre aproximadamente 12-21 mg/m² o 14-21 mg/m² o 15-21 mg/m² o 16-21 mg/m² o 16-25 mg/m² o 15-40 mg/m² o 16-40 mg/m², para inactivar DPD tanto en tejidos no nerviosos como en tejidos nerviosos. Además, para maximizar la actividad antitumoral de 5-FU, el 5-FU debe ser administrado a una dosis tal que, en el momento de administración, la relación de eniluracilo a 5-FU en el paciente sea preferentemente menor o igual a aproximadamente 1:10, 1:5 ó 1:3. Sin embargo, puede ser importante que el nivel de eniluracilo no desaparezca completamente cuando es administrado 5-FU. En ciertas realizaciones, por ejemplo, está presente preferentemente algo de eniluracilo para inactivar cualquier DPD nuevamente sintetizada, que aparece después de que el eniluracilo es eliminado (Spector T, et al. Biochem Pharmacol 1993; 46:2243-8; Heslin MJ et al. Cancer Chemother Pharmacol 2003;52:399-404; Keith B, et al. Clin Cancer Res 2002;8:1045-50).

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de DPD para ser usado en un tratamiento combinado con un agente anticancerígeno seleccionado entre 5-FU o un profármaco de 5-FU para minimizar la neurotoxicidad asociada con un tratamiento de un paciente de cáncer con una combinación que comprende el inhibidor de DPD y el agente anticancerígeno seleccionado entre 5-FU y un profármaco de 5-FU, comprendiendo el tratamiento combinado administrar primero un inhibidor de DPD a una dosis suficiente para eliminar sustancialmente la actividad de DPD en tejidos tanto nervioso como no nerviosos, en que el inhibidor de DPD es eniluracilo y es administrado a una dosis de 16-40 mg/m², y posteriormente administrar el 5-FU o profármaco de 5-FU, en que el 5-FU o profármaco de 5-FU es administrado a una dosis tal que el 5-FU o 5-FU generado a partir del profármaco de 5-FU esté presente en el paciente en un exceso de al menos 5 veces del inhibidor de DPD y en un momento en que han pasado al menos 3-5 semividas de eliminación para el inhibidor de DPD desde que fue administrado el inhibidor de DPD, en que el profármaco de 5-FU se selecciona entre el grupo que consiste en 5-fluorouridina, 5-fluorocitidina, 5-fluoro-2-desoxiuridina, 5-fluoro-2-desoxicitidina, 5'-desoxi-4',5-fluorouridina y 5-fluoroarabinosiluracilo, 5'-desoxi-5-fluorouridina, 1-(2-tetrahidrofuranil)-5-fluorouracilo, un derivado de 1-alkil C₁₋₈-carbamoil-5-fluorouracilo, 1-(2-tetrahidrofuril)-5-fluorouracilo, 5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)carbonil-citidina (capecitabina).
2. El inhibidor de DPD para ser usado según la reivindicación 1, en que el inhibidor de DPD es administrado a una dosis de aproximadamente 16-25 mg/m².
3. El inhibidor de DPD para ser usado según cualquier reivindicación anterior, en que el 5-FU o profármaco de 5-FU es administrado aproximadamente 11-16 horas después de que es administrado el inhibidor de DPD.
4. El inhibidor de DPD para ser usado según cualquier reivindicación anterior, en que el 5-FU o profármaco de 5-FU es administrado a una dosis tal que en este momento de administración el 5-FU o 5-FU generado a partir de un profármaco está presente en el paciente en un exceso de al menos 10 veces del inhibidor de DPD.
5. El inhibidor de DPD para ser usado según cualquier reivindicación anterior, en el que el agente anticancerígeno es 5-FU o capecitabina.
6. El inhibidor de DPD para ser usado según cualquier reivindicación anterior, en el que el agente anticancerígeno es 5-FU y el 5-FU es administrado aproximadamente 11-16 horas después a una dosis entre aproximadamente 15-50 mg/m².
7. El inhibidor de DPD para ser usado según cualquier reivindicación anterior, en el que el agente anticancerígeno es un profármaco de 5-FU y el profármaco de 5-FU es administrado aproximadamente 11-16 horas después a una dosis entre aproximadamente 40-150 mg/m².
8. El inhibidor de DPD para ser usado según cualquier reivindicación anterior, en el que el agente anticancerígeno es 5-FU y el 5-FU es administrado a una dosis entre aproximadamente 15-50 mg/m² en un momento en el que han pasado 3-5 semividas de eliminación del eniluracilo desde que el eniluracilo fue administrado.
9. El inhibidor de DPD para ser usado según cualquier reivindicación anterior, en el que el agente anticancerígeno es un profármaco de 5-FU y el profármaco de 5-FU es administrado a una dosis entre aproximadamente 40-150 mg/m² en un momento en el que han pasado 3-5 semividas de eliminación del eniluracilo desde que el eniluracilo fue administrado.
10. El inhibidor de DPD para ser usado según la reivindicación 7 ó 9, en el que el profármaco de 5-FU es capecitabina.
11. El inhibidor de DPD para ser usado según cualquier reivindicación anterior, en el que el agente anticancerígeno es 5-FU o un profármaco de 5-FU y el 5-FU o profármaco de 5-FU del mismo es administrado aproximadamente 11-16 horas después a una dosis tal que el 5-FU o 5-FU generado a partir del profármaco de 5-FU está presente en el paciente en un exceso de al menos 10 veces del inhibidor de DPD.
12. El inhibidor de DPD para ser usado según cualquier reivindicación anterior, en el que el eniluracilo es administrado a una dosis de 40 mg.
13. El inhibidor de DPD para ser usado según cualquier reivindicación anterior, en el que el eniluracilo es administrado a una dosis de 50 mg.



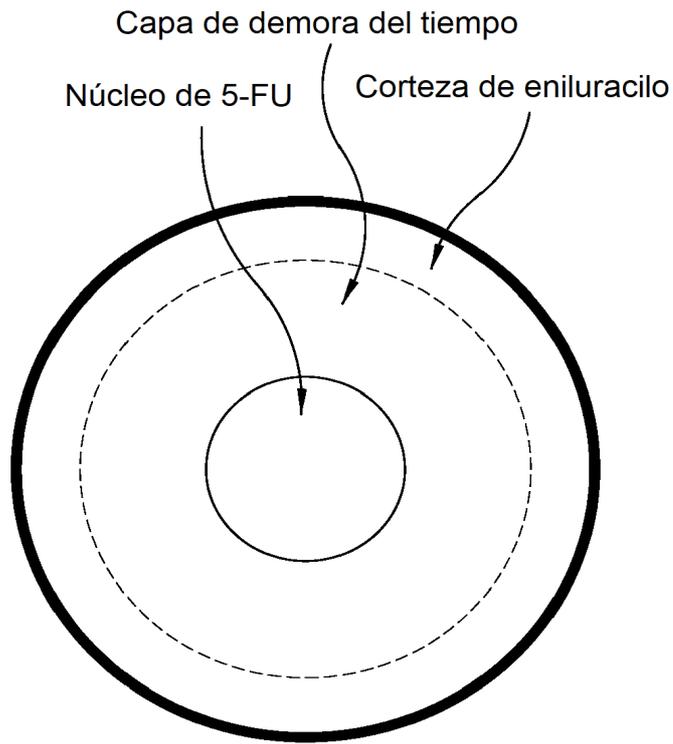
Eniluracilo
(5-Etiniluracilo)
(776C85)



5-Fluorouracilo
(5-FU)

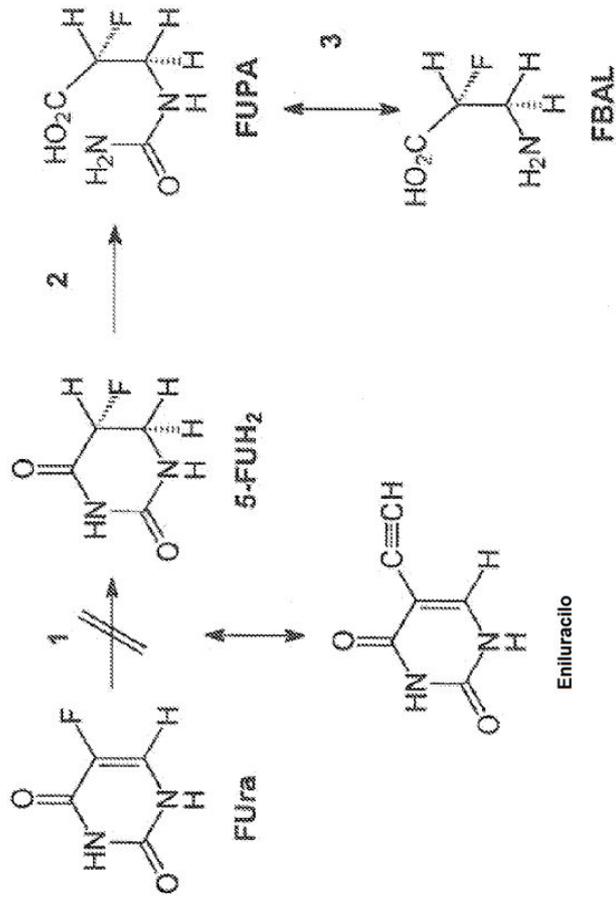
ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE ENILURACILO Y 5-FU.

FIG. 1



COMPRESIDO COMBINADO DE ENILURACILO Y 5-FU

FIG. 2



Trayectoria catabólica de FUra y su bloqueo por eniluracilo. Las reacciones están catalizadas por: (1) dihidropirimidino deshidrogenasa (DPD, uracilo reductasa, EC 1.3.1.2); (2) dihidropirimidinidasa (EC 3.5.2.2); y (3) β-ureidopropionasa (β-alanina sintasa, EC 3.5.1.6).

LA TRAYECTORIA DE DESCOMPOSICIÓN (CATABOLICA) PARA 5-FU Y SU BLOQUEO POR ENILURACILO

FIG. 3