

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 002**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7072** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61K 31/513** (2006.01)

**A61K 31/7068** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA  
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2006** **PCT/JP2006/301097**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.08.2006** **WO06080327**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2006** **E 06712292 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **20.03.2024** **EP 1849470**

54 Título: **Fármaco anticanceroso que contiene  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina e inhibidor de timidinafosforilasa**

30 Prioridad:

**26.01.2005 US 42059**

**06.06.2005 JP 2005165156**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente modificada:  
**19.09.2024**

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**1-27 Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku**  
**Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

**EMURA, TOMOHIRO y**  
**MITA, AKIRA**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por la  
Oficina Europea de Patentes

ES 2 630 002 T5

## DESCRIPCIÓN

Fármaco anticanceroso que contiene  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina e inhibidor de timidina fosforilasa

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un fármaco para el tratamiento del cáncer (de aquí en adelante se puede denominar "un fármaco terapéutico contra el cáncer") que es un agente anticanceroso que contiene  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina (FTD) y un inhibidor de timidina fosforilasa (TPI) combinados, y muestra un efecto terapéutico mejorado contra el cáncer.

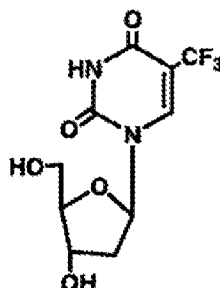
10

**Técnica anterior**

La  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina (FTD, véase la siguiente fórmula estructural) es un análogo de nucleósido con una sustitución de un grupo metilo por un grupo trifluorometilo en la posición 5 de la timidina, y fue sintetizado previamente por Heidelberg, *et al.* (Documentos 1 y 2 no relacionados con la patente).

15

[Fórmula 1]



20

A diferencia de los agentes antitumorales basados en fluorouracilo (FU), que son ampliamente utilizados para pacientes con cáncer, la FTD no actúa sobre el ARN, y es fosforilada por la timidina quinasa intracelular, formando así monofosfato de trifluorotimidina ( $F_3TMP$ ); es decir, una forma monofosforilada de FTD. El  $F_3TMP$  se une a la timidilato sintasa (TS), mostrando de este modo un efecto inhibidor de la síntesis de ADN (Documentos 3 y 4 no relacionados con la patente). Un agente antitumoral basado en FU ha sido el fármaco de elección en la práctica clínica, y se considera que su principal mecanismo de acción es la inhibición de la TS; sin embargo, estudios recientes han revelado que algunos pacientes son menos sensibles al agente antitumoral basado en FU (Documentos 5 a 7 no relacionados con la patente). Por el contrario, se ha considerado que la FTD, que se incorpora al ADN, muestra un efecto antitumoral diferente del de un agente antitumoral basado en FU, y por lo tanto se convierte en un agente antitumoral clínicamente útil que supera el problema mencionado anteriormente. Sin embargo, las pruebas clínicas de FTD realizadas en la década de 1970 han indicado un problema asociado con la propia FTD; es decir, la FTD administrada por vía intravenosa es degradada por la timidina fosforilasa (TP) *in vivo*, dando como resultado una semivida muy corta de la FTD en la sangre (es decir, aproximadamente 12 minutos) (Documento 8 no relacionado con la patente). Como se ha señalado también, aunque la administración intravenosa de la FTD cada tres horas da lugar a un efecto de contracción tumoral en algunos pacientes, estos medios de administración plantean problemas ya que, por ejemplo, los medios carecen de flexibilidad de uso y causan toxicidad hematológica y toxicidad gastrointestinal, y los medios no contribuyen necesariamente al período de supervivencia incluso en algunos pacientes que muestran contracción tumoral (Documento 9 no relacionado con la patente).

25

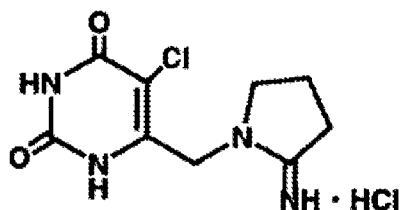
30

35

40

Con el fin de mantener el nivel de FTD en sangre y realizar la administración oral de FTD para mejorar la flexibilidad durante el uso, el presente solicitante encontró previamente que el clorhidrato de 5-cloro-6-(1-(2-iminopirrolidinil)metil)uracilo (véase la siguiente fórmula estructural) servía como inhibidor de la timidina fosforilasa (TPI) para suprimir la degradación de la FTD; y desarrolló un fármaco terapéutico contra el cáncer que contenía FTD y el TPI a una razón molar de 1:0,5 (TAS-102) (Documento 1 relacionado con la Patente y Documento 10 no relacionado con la patente).

## [Fórmula 2]



Se llevo a cabo una prueba clínica de fase I de este fármaco combinado en los EE.UU. La prueba, que se inició con una administración oral una vez al día, mostró que el nivel de FTD en sangre se mantenía, y este fármaco combinado podría administrarse por vía oral. Sin embargo, este fármaco combinado no mostró un efecto terapéutico contra el cáncer clínicamente satisfactorio.

Documento 1 no relacionado con la patente: J. Am. Chem. Soc., 84: 3597-3598, 1962

Documento 2 no relacionado con la patente: J. Med. Chem., 7: 1-5, 1964

Documento 3 no relacionado con la patente: Biochemistry, 33: 15086-15094, 1994

Documento 4 no relacionado con la patente: Mol. Pharmacol., 1: 14-30, 1965

Documento 5 no relacionado con la patente: J. Clin. Oncol., 12: 2640-2674, 1994

Documento 6 no relacionado con la patente: J. Clin. Oncol., 14: 176-182, 1996

Documento 7 no relacionado con la patente: J. Clin. Oncol., 21: 815-819, 2003

Documento 8 no relacionado con la patente: Cancer Res., 32: 247-253, 1972

Documento 9 no relacionado con la patente: Cancer Chemother. Rep., 55: 205-208, 1971

Documento 10 no relacionado con la patente: International Journal of Oncology: 571-578, 2004

Documento 1 relacionado con la patente: Patente Japonesa Núm. 3088757. Emura et al., International journal of molecular medicine, vol. 13, núm. 2, 2004, páginas 249-255, divulga un programa de dosificación para TAS-102 basado en su metabolismo intracelular y su incorporación al ADN.

## Divulgación de la invención

### Problemas a resolver por la invención

En vista de lo anterior, un objeto de la presente invención es proporcionar un fármaco terapéutico contra el cáncer que muestre una eficacia más alta.

### Medios para resolver los problemas

Con el fin de conseguir el objeto mencionado anteriormente, los presentes inventores han cambiado el programa de dosificación del fármaco combinado anteriormente descrito de modo que el fármaco se administra por vía oral a un ser humano dos veces al día. Como resultado, los presentes inventores han encontrado que, de manera inesperada, la administración del fármaco a una dosis diaria baja de 20 a 80 mg/m<sup>2</sup> (como dosis de FTD) presenta un efecto anticancerígeno notable, aunque esa administración una vez al día del fármaco requiere una dosis diaria de 100 mg/m<sup>2</sup> (como dosis de FTD). La presente invención se ha completado basándose en este hallazgo.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un fármaco terapéutico contra el cáncer, que es una composición que contiene alfa,alfa,alfa-trifluorotimidina (FTD) y clorhidrato de 5-cloro-6-(1-(2-aminopirrolidinil)metil)-uracilo (referido en adelante como "TPI-1") a una razón molar de 1:0,5 (en lo sucesivo la composición puede denominarse "TAS-102") para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesite mediante la administración oral del fármaco a una dosis, como dosis de FTD, de 20 a 80 mg/m<sup>2</sup>/día dos veces al día. La presente divulgación también se refiere al uso de una composición que contiene  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina (FTD) y clorhidrato de 5-cloro-6-(1-(2-aminopirrolidinil)metil)uracilo a una razón molar de 1:0,5 para producir un fármaco terapéutico contra el cáncer que se administra por vía oral a un paciente que lo necesite a una dosis, como dosis de FTD, de 20 a 80 mg/m<sup>2</sup>/día de dos veces al día a cuatro veces al día.

La presente divulgación también se refiere a un método para el tratamiento del cáncer, caracterizado por que el método comprende administrar por vía oral una composición que contiene  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina (FTD) y clorhidrato de 5-cloro-6-(1-(2-aminopirrolidinil)metil)uracilo a una razón molar de 1:0,5 a un paciente que lo necesite a una dosis, como dosis de FTD, de 20 a 80 mg/m<sup>2</sup>/día de dos veces al día a cuatro veces al día.

## Efectos de la invención

De acuerdo con la presente invención, incluso cuando la dosis diaria total del fármaco terapéutico contra el cáncer es menor que en el caso de la administración una vez al día, se obtiene un efecto terapéutico contra el cáncer más sobresaliente.

## Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] La Fig. 1 muestra la comparación del efecto terapéutico de una preparación de TAS-102 que contiene FTD y TPI-1 en pacientes con cáncer gastrointestinal entre el caso de administración oral tres veces al día y el caso de administración oral una vez al día (EP: enfermedad progresiva, EE: enfermedad estable, RM: respuesta menor, RP: respuesta parcial). El eje vertical representa a los pacientes individuales, mientras que el eje horizontal representa el número de ciclos de tratamiento. En el ciclo del tratamiento (un total de cuatro semanas), se lleva a cabo un ciclo de dosificación semanal consistente en una administración de cinco días y un reposo de dos días durante dos semanas, seguido de un reposo durante dos semanas. Si es necesario, el período de descanso se puede prolongar gradualmente teniendo en cuenta, por ejemplo, el estado de salud de los pacientes y el grado de los efectos secundarios o similares.

[Fig. 2] La Fig. 2 muestra la comparación del efecto terapéutico de una preparación de TAS-102 que contiene FTD y TPI-1 en pacientes de cáncer de mama en el caso de la administración oral dos veces al día (EP: enfermedad progresiva, EE: enfermedad estable, RM: respuesta menor, RP: respuesta parcial). El eje vertical representa a los pacientes individuales, mientras que el eje horizontal representa el número de ciclos de tratamiento. El ciclo de tratamiento es el mismo que se ha descrito anteriormente.

## Mejores modos para llevar a cabo la invención

La composición utilizada en la presente invención contiene FTD y TPI-1 a una razón molar de 1:0,5. La FTD (es decir, la  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotimidina) es un fármaco que inhibe el crecimiento de células cancerosas a través del siguiente mecanismo: la FTD es fosforilada por la timidina quinasa intracelular, formando de este modo  $F_3TMP$ , y el  $F_3TMP$  así formado se une a la timidina sintasa, presentando así un efecto inhibidor de la síntesis de ADN. Mientras tanto, el TPI-1 es un fármaco que evita la inactivación de FTD debido a la degradación mediante la inhibición de la timidina fosforilasa, que es una enzima degradativa para la FTD.

No se impone ninguna limitación particular sobre la composición, siempre que pueda administrarse por vía oral. La composición puede estar en forma de una única preparación que contiene tanto FTD como TPI-1, o una combinación de una preparación que contiene FTD y una preparación que contiene TPI-1. Los ejemplos de la forma de semejante preparación incluyen comprimidos, comprimidos recubiertos, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, soluciones, suspensiones y emulsiones o similares. Tales preparaciones se pueden formular utilizando, por ejemplo, un portador farmacéuticamente aceptable y similares a través de un método de formulación convencional que es generalmente conocido en la técnica. Semejante preparación se puede dividir y envasar apropiadamente de manera que se administra una dosis de 20 a 80 mg/m<sup>2</sup>/día dos veces al día. No se impone ninguna limitación particular sobre el método para envasar una preparación, siempre que el método sea un método establecido generalmente conocido en la técnica. Por ejemplo, un comprimido puede envasarse en un material utilizado para envasado impermeable a la humedad y el oxígeno.

Los ejemplos de portadores que se pueden utilizar para formar comprimidos incluyen excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, almidón de maíz, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona; disgregantes tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminaria, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán, laurilsulfato de sodio, estearato de monoglicerilo, almidón y lactosa; inhibidores de la disgregación tales como sacarosa, ácido esteárico, manteca de cacao y aceite hidrogenado; promotores de la absorción tales como bases de amonio cuaternario y laurilsulfato de sodio; humectantes tales como glicerina y almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal; y lubricantes tales como talco purificado, sales de ácido esteárico, polvo de ácido bórico y polietilenglicol. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos con un recubrimiento convencional, y los ejemplos de dichos comprimidos recubiertos incluyen comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con gelatina, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con doble capa y comprimidos recubiertos con múltiples capas.

Los ejemplos de los portadores que se pueden utilizar para formar pastillas incluyen excipientes tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; aglutinantes tales como acacia en polvo, tragacanto en polvo, gelatina y etanol; y disgregantes tales como laminarano y agar.

Una cápsula se prepara mediante un método habitual mezclando los ingredientes activos antes mencionados con

cualquiera de los portadores ilustrados anteriormente y cargando la mezcla resultante, por ejemplo, en una cápsula de gelatina dura o una cápsula blanda.

Una preparación líquida oral (p. ej., una solución oral, un jarabe o un elixir) se puede preparar mediante un método habitual mediante el uso, por ejemplo, de un agente aromatizante, un tampón, un estabilizador o un agente corrector del olor. Los ejemplos del agente aromatizante incluyen sacarosa, cáscara de naranja amarga, ácido cítrico y ácido tartárico; los ejemplos del tampón incluyen citrato de sodio; y los ejemplos del estabilizador incluyen tragacanto, goma arábiga y gelatina.

Si es necesario, cada una de las preparaciones antes mencionadas puede contener un aditivo adicional tal como un agente colorante, un conservante, un perfume, un agente condimentante, o un edulcorante, o un fármaco adicional.

La composición de la presente invención se administra por vía oral a una dosis de 20 a 80 mg/m<sup>2</sup>/día (como dosis de FTD) dos veces al día. La dosis diaria es más preferiblemente de 25 a 75 mg/m<sup>2</sup>/día, mucho más preferiblemente de 30 a 75 mg/m<sup>2</sup>/día, particularmente preferiblemente de 50 a 70 mg/m<sup>2</sup>/día, como dosis de FTD. La dosis de la composición administrada a un paciente que lo necesita se determina basándose en el área de superficie corporal (ASC) del paciente calculada a partir de la altura y el peso corporal del paciente. El área de superficie corporal de un paciente se calcula mediante un método convencional que se selecciona apropiadamente teniendo en cuenta, por ejemplo, la raza, el sexo, el estado de salud y el síntoma del paciente. El área de superficie corporal se calcula utilizando, por ejemplo, cualquiera de las siguientes fórmulas de cálculo 1 a 5, preferiblemente la fórmula 1 o 2(a).

1. La fórmula de Mosteller (véase N. Engl. J. Med. 1987, 22 de octubre; 317 (17): 1098 (carta))

$$ASC (m^2) = ([\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}] / 3600)^{1/2}$$

2. La fórmula de DuBois y DuBois (véase Arch. Int. Med. 1916 17: 863 - 71; J. Clin. Anesth. 1992;4 (1): 4-10)

$$(a) ASC (m^2) = 0,20247 \times \text{altura (m)}^{0,725} \times \text{peso (kg)}^{0,425}$$

$$(b) ASC (m^2) = 0,007184 \times \text{altura (cm)}^{0,725} \times \text{peso (kg)}^{0,425}$$

3. La fórmula de Haycock (véase The Journal of Pediatrics 1978 93: 1: 62-66)

$$ASC (m^2) = 0,024265 \times \text{altura (cm)}^{0,3964} \times \text{peso (kg)}^{0,5378}$$

4. La fórmula de Gehan y George (véase Cancer Chemother. Rep. 197054: 225 - 35)

$$ASC (m^2) = 0,0235 \times \text{altura (cm)}^{0,42246} \times \text{peso (kg)}^{0,51456}$$

5. La fórmula de Boyd (véase Minneapolis: University of Minnesota Press, 1935)

$$ASC (m^2) = 0,0003207 \times \text{altura (cm)}^{0,3} \times \text{peso (gramos)}^{(0,7285 - (0,0188 \times \text{LOG (gramos)})}$$

Cuando se calcula, por ejemplo, el área de superficie corporal de un paciente de cáncer que tiene una altura de 175 cm y un peso corporal de 70 kg mediante el uso de la fórmula de cálculo 1 antes mencionada, se determina que el área superficial corporal es  $(175 \text{ cm}) \times 70 \text{ (kg)} / 3600^{1/2} = 1,84 \text{ (m}^2\text{)}$ . Cuando se aplica al paciente una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>/día, se determina que la dosis diaria total es de aproximadamente 110 mg (es decir,  $1,84 \times 60 = 111 \text{ mg}$ ), y esta dosis diaria se administra de dos veces al día a cuatro veces al día.

En la presente invención, la composición se administra por vía oral a una dosis de 20 a 80 mg/m<sup>2</sup>/día (como dosis de FTD) dos veces al día. Preferiblemente, la composición se administra a intervalos de seis horas o más.

En la presente invención, un programa de dosificación semanal puede consistir en una administración diaria, pero preferiblemente, el programa consiste en una administración de cinco días y un reposo de dos días, desde el punto de vista de la reducción de la carga en los pacientes. Más preferiblemente, se lleva a cabo un ciclo de dosificación semanal consistente en una administración de cinco días y un reposo de dos días durante dos semanas, seguido de reposo durante dos semanas.

Los ejemplos del cáncer al que se aplica el fármaco terapéutico contra el cáncer de la presente invención incluyen, pero no se limitan particularmente a, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar/conducto biliar, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumor testicular, sarcoma de tejidos blandos y hueso, cáncer de piel, linfoma maligno, leucemia y tumor cerebral. Se prefieren los cánceres malignos sólidos tales como cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vesícula biliar/conducto biliar y cáncer de pulmón.

De acuerdo con la presente invención, incluso cuando el fármaco terapéutico se administra a una dosis menor que en el caso de la administración convencional una vez al día, se obtiene un efecto terapéutico del cáncer muy sobresaliente. Esto se debe a que la cantidad de FTD incorporada al ADN del sitio diana se incrementa a través de la administración dos veces al día. Además, el método de la presente invención facilita el control de los efectos secundarios.

### Ejemplos

A continuación se describirá la presente invención con más detalle por medio de ejemplos.

#### Ejemplo de formulación 1.

FTD	20,00 mg
TPI-1	9,42 mg
Lactosa	70,00 mg
Celulosa cristalina	3,50 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Talco	1,00 mg
Almidón de maíz	3,50 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	25,00 mg
Peso total (por comprimido)	133,42 mg

Los comprimidos se prepararon a partir de la razón de formulación antes mencionada de acuerdo con un método habitual.

#### Ejemplo de formulación 2.

FTD	15,00 mg
TPI-1	7,07 mg
Lactosa	45,00 mg
Carboximetilcelulosa	5,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Óxido de titanio	0,50 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,00 mg
Polietilenglicol 4000	0,50 mg
Peso total (por comprimido)	85,07 mg

Los comprimidos se prepararon a partir de la razón de formulación antes mencionada de acuerdo con un método habitual.

#### Ejemplo de formulación 3.

FTD	30,00 mg
TPI-1	14,13 mg
Lactosa	85,00 mg
Almidón de maíz	100,00 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,50 mg
Peso total (por paquete)	231,63 mg

Los gránulos se prepararon a partir de la razón de formulación antes mencionada de acuerdo con un método habitual.

#### Ejemplo de formulación 4.

FTD	10,00 mg
TPI-1	4.71 mg

Lactosa	24,00 mg
Celulosa cristalina	12,50 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Peso total (por cápsula)	52,21 mg

Las cápsulas se prepararon a partir de la razón de formulación antes mencionada de acuerdo con un método habitual.

#### Ejemplo 1. (Ejemplo de referencia)

Se estudió el efecto terapéutico de TAS-102 mediante la administración oral de TAS-102 a pacientes de cáncer a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> (como dosis de FTD) una vez al día (prueba 1) o a una dosis de 70 mg/m<sup>2</sup> (como dosis de FTD) tres veces al día (prueba 2).

Estas pruebas se realizaron en pacientes con cáncer gastrointestinal para los que la terapia convencional resulta ineficaz o para los que no existe terapia curativa, con el propósito principal de evaluar la seguridad de TAS-102. Las pruebas corresponden a una prueba clínica de fase I para determinar la dosis recomendada (DR) de TAS-102 a la que el fármaco puede ser administrado de manera segura sin causar efectos secundarios problemáticos en pruebas clínicas de fase II llevadas a cabo en cada uno de los diferentes tipos de cáncer. Si es posible, se evalúa a través de las pruebas el efecto terapéutico del fármaco en el tumor. Para la evaluación del efecto terapéutico sobre el tumor, se determinó el efecto de contracción tumoral del fármaco basándose en una evaluación exhaustiva de las lesiones diana (es decir, lesiones que tenían un tamaño igual o mayor que un tamaño medible correspondiente al grosor de corte en la TC o una técnica similar) y de las lesiones no diana (es decir, todas las lesiones distintas de las lesiones diana) con referencia al método de evaluación RECIST (Journal of the National Cancer Institute, 2000, vol. 92, Núm. 3, 205-216). En las pruebas, "RP (respuesta parcial)" se refiere al caso en el que la suma de las longitudes de los ejes principales de las lesiones diana se reduce en un 30% o más en comparación con la de antes de la administración del fármaco, y el efecto del fármaco se mantiene durante un período de tiempo predeterminado (generalmente cuatro semanas) durante el cual no se observa exacerbación de las lesiones no diana. "EP Enfermedad progresiva" se refiere al caso en el que la suma de las longitudes de los ejes principales de las lesiones diana se incrementa en un 20% o más en comparación con la suma mínima de las longitudes de los ejes principales registradas después del inicio de las pruebas, o al caso en el que las lesiones no diana existentes son aparentemente exacerbadas o se observan nuevas lesiones. "EE (enfermedad estable)" se refiere al caso en el que la contracción tumoral no es suficiente como para ser considerada "RP", mientras que la progresión tumoral no es suficiente como para ser considerada como "EP"; es decir, se detiene la progresión del tumor y no se observa exacerbación del tumor. "RM (respuesta menor)" se refiere al caso en el que el efecto de contracción del tumor es menor en comparación con el de la "RP" (es decir, la reducción en la suma de las longitudes del eje principal de la lesión es menor de 30%), pero se mantiene a un nivel comparable (es decir, la reducción en la suma de las longitudes del eje principal de la lesión es aproximadamente 15%), o al caso en el que el efecto terapéutico correspondiente a la "RP" se observa temporalmente.

Los resultados se muestran en la Fig. 1. En la Fig. 1, "Prueba 1" corresponde a la administración de una preparación de TAS-102 (comprimidos) a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> (como dosis de FTD) una vez al día (cinco días de administración y dos días de descanso por semana). Los datos muestran que la administración del fármaco fue eficaz (es decir, enfermedad estable sin exacerbación del tumor) para dos de seis pacientes (33%). La "Prueba 2" corresponde a la administración de una preparación de TAS-102 (comprimidos) a una dosis de 70 mg/m<sup>2</sup> (como dosis de FTD) tres veces al día (cinco días de administración y dos días de descanso por semana). Los datos muestran que la administración del fármaco fue eficaz para cuatro de seis pacientes (67%). Específicamente, en los cuatro pacientes, se detuvo la progresión del tumor y no se observó exacerbación del tumor; y, en uno de los cuatro pacientes, se observó también una contracción tumoral. Por lo tanto, estos datos sugieren que la administración de TAS-102 de una manera dividida es un método de administración eficaz para pacientes con cáncer gastrointestinal para los cuales la terapia convencional es ineficaz o no existe terapia curativa.

#### Ejemplo 2

De un modo similar al caso del Ejemplo 1, se realizaron pruebas clínicas de fase I en pacientes con cáncer de mama.

Se estudió el efecto terapéutico de TAS-102 por medio de la administración oral de TAS-102 a pacientes con cáncer de mama para los que la terapia convencional es ineficaz o no existe terapia curativa a una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>/día (como dosis de FTD) dos veces al día (prueba 3), o a una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>/día (como dosis de FTD) dos veces al día (prueba 4).

Los resultados se muestran en la Fig. 2. La "Prueba 3" corresponde a la administración de una preparación de TAS-102 (comprimidos) a una dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> (como dosis de FTD) dos veces al día (cinco días de administración y dos días de descanso por semana). Los datos muestran que la administración del fármaco fue eficaz para cinco de siete

pacientes (71%). La "Prueba 4" corresponde a la administración de una preparación de TAS-102 (comprimidos) a una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> (como dosis de FTD) dos veces al día (cinco días de administración y dos días de descanso por semana). Los datos muestran que la administración del fármaco fue eficaz para siete de nueve pacientes (78%). Específicamente, en la mayoría de los pacientes, se detuvo la progresión del tumor y no se observó exacerbación del tumor. En una pluralidad de pacientes, continuó la EE durante seis meses o más y, en un paciente, continuó la EE durante un año o más. En la terapia contra el cáncer de mama, se considera que un método terapéutico que se puede llevar a cabo continuamente durante seis ciclos (aproximadamente seis meses) o más, tiene una alta utilidad clínica. Por lo tanto, estos datos sugieren que, de un modo similar al caso del Ejemplo 1, la administración de TAS-102 de una manera dividida es un método de administración eficaz para pacientes con cáncer de mama para los cuales la terapia convencional es ineficaz o no existe terapia curativa.



## REIVINDICACIONES

1. Un fármaco terapéutico contra el cáncer, que es una composición que comprende  $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluorotimidina (FTD) y clorhidrato de 5-cloro-6-(1-(2-iminopirrolidinil)metil)uracilo a una razón molar de 1:0,5, para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesita mediante administración oral del fármaco a una dosis, como dosis de FTD, de 20 a 80 mg/m<sup>2</sup>/día dos veces al día.
2. El fármaco terapéutico contra el cáncer de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el fármaco se administra por vía oral a un paciente que lo necesita a una dosis, como dosis de FTD, de 25 a 75 mg/m<sup>2</sup>/día administrada dos veces al día.
3. El fármaco terapéutico contra el cáncer de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el fármaco se administra dos veces al día en un programa basado en una semana que incluye administración durante cinco días y reposo durante dos días.
4. El fármaco terapéutico contra el cáncer de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el fármaco se administra de tal manera que se lleva a cabo un ciclo de dosificación semanal que consiste en administración durante cinco días y reposo durante dos días durante dos semanas, seguido de reposo durante dos semanas.
5. El fármaco terapéutico contra el cáncer de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el fármaco se administra a un paciente que lo necesita a una dosis, como dosis de FTD, de 50 a 70 mg/m<sup>2</sup>/día.
6. El fármaco terapéutico contra el cáncer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el cáncer al que se aplica el fármaco terapéutico contra el cáncer incluye cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar/conducto biliar, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumor testicular, sarcoma de tejido blando y hueso, cáncer de piel, linfoma maligno, leucemia y tumor cerebral.
7. El fármaco terapéutico contra el cáncer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el cáncer al que se aplica el fármaco terapéutico contra el cáncer incluye cánceres malignos sólidos seleccionados entre cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vesícula biliar/conducto biliar y cáncer de pulmón.
8. El fármaco terapéutico contra el cáncer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la dosis de la composición administrada a un paciente que lo necesita se determina basándose en el área de superficie corporal del paciente, cuya área de superficie corporal se calcula mediante el uso de cualquiera de las siguientes fórmulas de cálculo 1 a 5:
  1. La fórmula de Mosteller (véase N. Engl. J. Med. 1987, 22 de octubre; 317 (17): 1098 (carta))
 
$$ASC (m^2) = ([\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}] / 3600)^{1/2}$$
  2. La fórmula de DuBois y DuBois (véase Arch. Int. Med. 1916 17: 863 - 71; J. Clin. Anesth. 1992;4 (1): 4-10)
 
$$\begin{aligned} (a) \text{ ASC (m}^2\text{)} &= 0,20247 \times \text{altura (m)}^{0,725} \times \text{peso (kg)}^{0,425} \\ (b) \text{ ASC (m}^2\text{)} &= 0,007184 \times \text{altura (cm)}^{0,725} \times \text{peso (kg)}^{0,425} \end{aligned}$$
  3. La fórmula de Haycock (véase The Journal of Pediatrics 1978 93: 1: 62-66)
 
$$ASC (m^2) = 0,024265 \times \text{altura (cm)}^{0,3964} \times \text{peso (kg)}^{0,5378}$$
  4. La fórmula de Gehan y George (véase Cancer Chemother. Rep. 1970;54: 225 - 35)
 
$$ASC (m^2) = 0,0235 \times \text{altura (cm)}^{0,42246} \times \text{peso (kg)}^{0,51456}$$
  5. La fórmula de Boyd (véase Minneapolis: University of Minnesota Press, 1935)
 
$$ASC (m^2) = 0,0003207 \times \text{altura (cm)}^{0,3} \times \text{peso (gramos)}^{(0,7285 - (0,0188 \times \text{LOG (gramos)})}$$

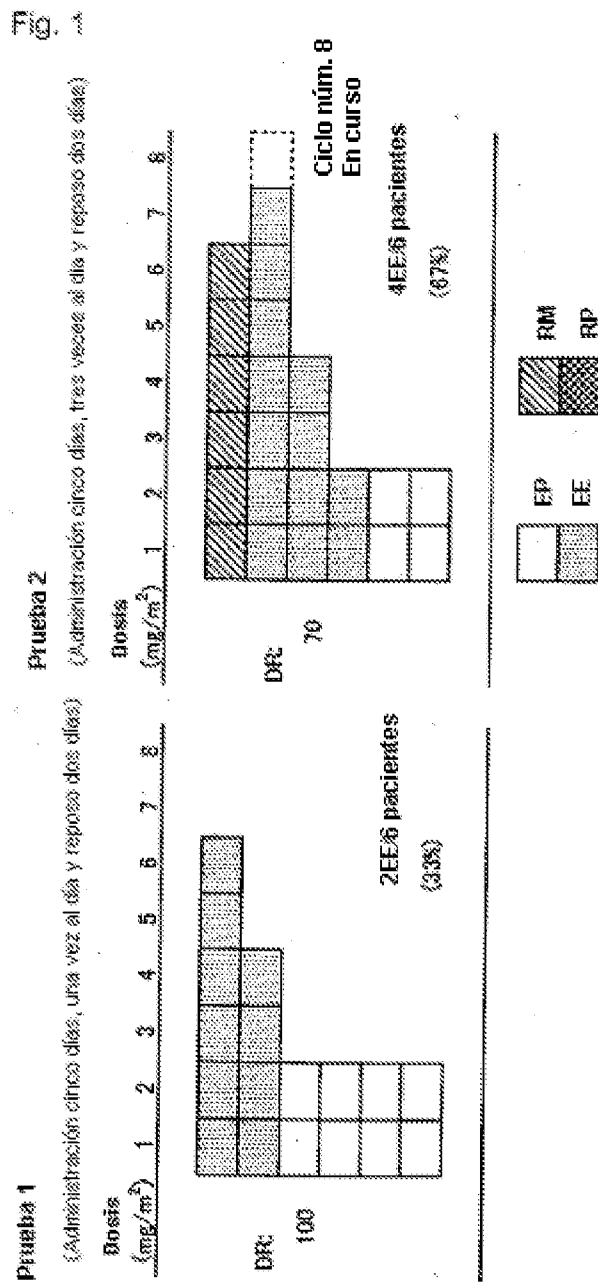
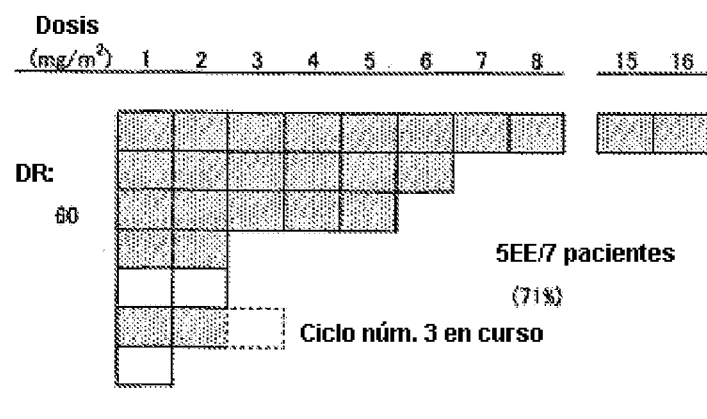


Fig. 2

### Prueba 3

(Administración cinco días, dos veces al día y reposo dos días)



### Prueba 4

(Administración cinco días, dos veces al día y reposo dos días)

