

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 758**

51 Int. Cl.:

A61K 38/55 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.11.2015 PCT/JP2015/083119**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16098546**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2015 E 15869754 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 3235505**

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento o la paliación de pacientes con cáncer ancianos o en estado terminal**

30 Prioridad:

17.12.2014 JP 2014255403

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

03.12.2020

73 Titular/es:

**DELTA-FLY PHARMA, INC. (100.0%)
37-5, Nishikino, Miyajima, Kawauchi-cho,
Tokushima-shi
Tokushima 771-0116, JP**

72 Inventor/es:

WADA HIROMI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 797 758 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

Composición farmacéutica para el tratamiento o la paliación de pacientes con cáncer ancianos o en estado terminal

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica para tratar o producir remisión a pacientes con cáncer ancianos y pacientes con cáncer terminal, que comprende, como principio activo, ácido (2S)-2-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanoilamino]-4-metilpentanoico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

10

Antecedentes de la técnica

En los últimos años, se ha revelado la asociación del agravamiento del cáncer con células inflamatorias y células inmunitarias.

15

Se ha notificado una parte del mecanismo sobre la metástasis de las células cancerosas circulantes en sangre (Células Tumorales Circulantes: CTC) (bibliografía no de patente 1). De acuerdo con la bibliografía, las CTC son susceptibles de forma natural al ataque de las células citolíticas naturales (células NK), pero pueden evitar el ataque de las células NK mediante la unión de una gran cantidad de plaquetas a las CTC. Adicionalmente, Las CTC en tales condiciones se adhieren fácilmente al endotelio vascular, que luego se activa cuando se reclutan neutrófilos en la proximidad de las CTC adheridas, por lo que las CTC transmigran extravascularmente y se propagan para dar lugar a metástasis de cáncer al final.

20

También se informa que existe una correlación significativa entre la proporción entre el recuento de neutrófilos (N) y el recuento de linfocitos (L) (NLR) en sangre periférica de pacientes con cáncer y el pronóstico de los pacientes con cáncer y que cuando la NLR es alta, el pronóstico es malo (bibliografía no de patente 2).

25

Se sabe que la bestatina (marca registrada) contiene, como principio activo, ácido (2S)-2-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanoilamino]-4-metilpentanoico (nombre genérico: Ubenimex), se une a la aminopeptidasa presente en la superficie de las células inmunocompetentes para exhibir efectos de refuerzo inmunitario en pacientes con cáncer y está autorizada por las autoridades japonesas para la aplicación para extender el tiempo de supervivencia mediante el uso combinado con un agente de terapia de mantenimiento y consolidación después de la inducción de remisión de leucemia aguda no linfática adulta y se ha aplicado clínicamente (bibliografía no de patente 3). También se informa de que se ha probado una terapia combinada, que no es aplicable, en la que, aunque cada administración y dosis está dentro del intervalo de aprobación y autorización, una dosis alta de bestatina (30 mg/día) y una dosis alta de UFT (400 mg/día (administración dividida, dos veces al día)) se administran todos los días después de la cirugía en pacientes con cáncer de vejiga y que la terapia de combinación fue útil cuando se comparó con los grupos de administración única de UFT (bibliografía no de patente 4). Se sugiere además que la bestatina es útil como agente terapéutico para los cánceres con los que se asocian las células madre cancerosas, porque la aminopeptidasa N a la que se une bestatina es la misma que el receptor (CD13) relacionado con el crecimiento de células madre cancerosas y el efecto antitumoral se confirmó cuando una dosis extremadamente alta (20 mg/kg) de bestatina y una dosis alta (30 mg/kg) de 5-FU se administraron varias veces a ratones a los que se trasplantaron células madre cancerosas (bibliografía patentada 1 y bibliografía no de patente 5).

30

35

45 **Bibliografía de la técnica anterior****Bibliografía de patente**

Bibliografía patentada 1: WO2011/105551

50

Bibliografía no de patente

Bibliografía no de patente 1: Cancer Discovery, 19: 1091-1099, 2012

Bibliografía no de patente 2: Journal of the National Cancer Institute Review, 106(6): 124-135, 2014.

55

Bibliografía no de patente 3: Drug Interview Form "Prescription drug anti-malignant-tumour agent Bestatin Capsule 10 mg Bestatin Capsule 30 mg" (NIPPON KAYAKU CO., LTD., junio de 2012 (5ª edición revisada))

Bibliografía no de patente 4: International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 33(8): 465-468, agosto de 1995

Bibliografía no de patente 5: *The Journal of Clinical Investigation*, 120(9): 3326-3339, 2010 Blomgren H et al., Small Molecular Immunomodifiers of Microbial Origin, Fundamental and Clinical Studies of Bestatin, Ed Hamao Umezawa, Japan Scientific Societies Press, 1981, XP 055432077, FP1-3, vii, 72-74, 133-135, 137, 138, 159-166 y Blomgren et al., Biomed. Pharmacother. 38 (3) 143-149 (1984) describe varios estudios clínicos en los que se trató a pacientes con cáncer de diversas edades con bestatina después de la radioterapia.

60

Watanabe et al., Clin Therap., 17 (1) 74-81 (1995) describen el uso de ubenimex para seguir el tratamiento con M-CSF de la leucemia monocítica aguda hipoplásica en un paciente anciano. Wakita et al., Int.J.Heamtol., 96 84-93 (2012) describe el uso de ubenimex para tratar pacientes ancianos con leucemia mieloide aguda en remisión

65

completa de la quimioterapia. Ichikawa et al., Jap. J. Antibiot (1985) 38 166-178 indica que la bestatina sola a 30 mg/día es efectiva para tratar pacientes con cáncer ancianos renal, de uréter, peniano, de próstata y de vejiga y que la bestatina, junto con otros agentes antitumorales, exhibe un efecto supresor tumoral.

5 Sumario de la invención

Problema a resolver por la invención

10 Hoy en día, se han desarrollado y aplicado clínicamente varios agentes anticancerosos, pero muchos de ellos implican efectos secundarios graves y, en la mayoría de los casos, dicha terapia con los agentes causa efectos secundarios graves intolerables en pacientes con cáncer ancianos y pacientes con cáncer terminal. Sin embargo, los agentes anticancerosos que implican efectos secundarios graves ya no son útiles para pacientes con cáncer ancianos y pacientes con cáncer terminal, sino que existe una demanda de métodos de tratamiento con menos efectos secundarios con el fin de mejorar y mantener la calidad de vida (CV) y prolongar la vida.

15 Por tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo método de tratamiento adecuado para pacientes con cáncer ancianos y pacientes con cáncer terminal.

Medios para resolver el problema

20 Los presentes inventores realizaron extensos estudios para resolver los problemas anteriores y ahora han descubierto que bestatina, que se ha aplicado clínicamente exclusivamente para extender el tiempo de supervivencia mediante la combinación con un agente de terapia de mantenimiento y consolidación después de la inducción de remisión de la leucemia no linfática aguda en adultos, es útil para tratar o producir remisión en
25 pacientes con cáncer ancianos y pacientes con cáncer terminal cuando se administran por separado en una dosis mucho más baja que la dosis habitual (30 a 60 mg/cuerpo/día) a estos pacientes con cáncer. Los inventores ahora han descubierto además que cuando se administra una dosis mucho más baja de un agente anticanceroso o un fármaco molecular dirigido que la dosis habitual con una dosis mucho más baja de bestatina que la dosis habitual (30 a 60 mg/cuerpo/día) que es considerado no efectivo en un sentido común, es eficaz para tratar o producir
30 remisión en estos pacientes con cáncer. La presente invención se realiza sobre la base de estos hallazgos.

La presente divulgación es la siguiente.

35 [1] Una composición farmacéutica para tratar o producir remisión en un paciente de cáncer anciano o terminal, que comprende, como principio activo, ácido (2S)-2-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanoilamino]-4-metilpentanoico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[2] La composición farmacéutica de acuerdo con [1], en la que el paciente con cáncer tiene una alta proporción entre el recuento de neutrófilos y el recuento de linfocitos en sangre periférica.

40 [3] La composición farmacéutica de acuerdo con [1] o [2], en la que el paciente con cáncer tiene una alta proporción entre el recuento de plaquetas y el recuento de linfocitos en sangre periférica.

[4] La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [3], en la que el paciente con cáncer tiene un intervalo normal de recuentos de neutrófilos en sangre periférica.

45 [5] La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4], en la que el paciente con cáncer tiene un intervalo normal de los recuentos de plaquetas en sangre periférica.

[6] Un medicamento combinado para tratar o producir remisión en un paciente con cáncer anciano o con cáncer terminal, que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [5], y un agente anticanceroso y/o un fármaco molecular dirigido.

50 [7] Un kit de preparación para tratar o producir remisión en un paciente con cáncer anciano o en estado terminal, que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [5], un agente anticanceroso y/o un fármaco molecular dirigido.

La presente invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

Efecto de la invención

55 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un nuevo método de tratamiento con menos efectos secundarios para pacientes con cáncer ancianos y pacientes con cáncer terminal.

Breve descripción de los dibujos

60 [Fig. 1] Esta figura 1 es un gráfico que muestra los cambios en el nivel de CEA, el recuento de plaquetas y el nivel de CA19-9 en sangre periférica cuando bestatina se administra solo o no se administra en un caso de 61 años de edad metástasis hepática posquirúrgica de cáncer colorrectal.

65 [Fig. 2] Esta figura es un gráfico que muestra los cambios en el nivel de CEA en sangre periférica mediante la administración única de bestatina en un caso de 61 años de edad recurrencia posquirúrgica de cáncer de pulmón no microcítico.

[Fig. 3] Esta figura es un gráfico que muestra los cambios en la NLR en sangre periférica mediante la administración combinada de bestatina y un agente anticanceroso (UFT) en un caso de 82 años de edad de cáncer de pulmón no microcítico.

[Fig. 4] Esta figura es un gráfico que muestra los cambios en la proporción entre el recuento de plaquetas y el recuento de linfocitos (PLR) en sangre periférica mediante la administración combinada de bestatina y un fármaco molecular dirigido (Inlyta™) en un caso de 77 años de edad sarcoma renal.

[Fig. 5] Esta figura es un gráfico que muestra los cambios en NLR y CRP en sangre periférica mediante la administración combinada de bestatina y un fármaco molecular dirigido (Iressa™) en un caso de 57 años de edad metástasis óseas múltiples de cáncer de pulmón no microcítico.

[Fig. 6] Esta figura son imágenes fotográficas (imágenes de diagnóstico por PET) que muestran los focos antes (A) y después (B) de la administración combinada de bestatina y un fármaco molecular dirigido (Iressa™) en un caso de 57 años de edad de metástasis óseas múltiples de cáncer de pulmón no microcítico.

[Fig. 7] Esta figura es un gráfico que muestra los cambios en CEA en sangre periférica mediante la administración combinada de bestatina y un fármaco molecular dirigido (Tarceva™) en un caso de 49 años de edad de metástasis óseas múltiples de adenocarcinoma de pulmón.

[Fig. 8] Esta figura son imágenes fotográficas (imágenes de diagnóstico por PET) que muestran los focos antes (A) y después (B) de la administración combinada de bestatina y un fármaco molecular dirigido (Tarceva™) en un caso de 49 años de edad metástasis óseas múltiples de adenocarcinoma de pulmón.

[Fig. 9] Esta figura es un gráfico que muestra los cambios en CA19-9 y CRP en sangre periférica mediante la administración combinada de bestatina y un fármaco molecular dirigido (Tarceva™) en un caso de 71 años de edad de las múltiples metástasis hepáticas del cáncer de papila duodenal.

[Fig. 10] Esta figura son imágenes fotográficas (imágenes de diagnóstico de CT) que muestran el foco antes (A) y después (B) de la administración combinada de bestatina y un fármaco molecular dirigido (Tarceva) en un caso de 71 años de edad de múltiples metástasis hepáticas de cáncer de papila duodenal. El cuadrado muestra la región donde se confirmaron notablemente los efectos del tratamiento.

[Fig. 11] Esta figura es un gráfico que muestra los cambios en el CEA en sangre periférica mediante la administración combinada de bestatina y un fármaco molecular dirigido (Xalkori™) en un caso de 30 años de edad de pleuresía carcinomatosa y pericarditis carcinomatosa causada por cáncer de pulmón.

[Fig. 12] Esta figura son imágenes fotográficas (imágenes de rayos X del tórax) que muestran el foco antes (A) y después (B) de la administración combinada de bestatina y un fármaco molecular dirigido (Xalkori™) en un caso de 30 años de edad de pleuresía carcinomatosa y pericarditis carcinomatosa causadas por cáncer de pulmón.

[Fig. 13] Esta figura es un gráfico que muestra los cambios en los leucocitos, neutrófilos, linfocitos y NLR en sangre periférica mediante la administración combinada de bestatina y un fármaco molecular dirigido (Iressa™) en un caso de 73 años de edad de adenocarcinoma de pulmón.

[Fig. 14] Esta figura son imágenes fotográficas (imágenes de rayos X del tórax) que muestran el foco antes (A) y después (B) de la administración combinada de bestatina y un fármaco molecular dirigido (Iressa™) en un caso de 73 años de edad de adenocarcinoma de pulmón. El cuadrado muestra la región donde se confirmaron notablemente los efectos del tratamiento.

[Fig. 15] Esta figura es un gráfico que muestra los cambios en CEA y SLX en sangre periférica y los cambios en el pH de la orina mediante la administración combinada de bestatina y un fármaco molecular dirigido (Tarceva) en un caso de 71 años de edad recurrencia posquirúrgica de adenocarcinoma de pulmón.

[Fig. 16] Esta figura es un gráfico que muestra los cambios en CA19-9 y CEA en sangre periférica mediante la administración combinada de bestatina y un fármaco molecular dirigido (Tarceva) en un caso de 66 años de edad de metástasis cerebrales múltiples de adenocarcinoma de pulmón.

[Fig. 17] Esta figura son imágenes fotográficas (imágenes de diagnóstico de RM cerebral) que muestran el foco antes (A) y después (B) de la administración combinada de bestatina y un fármaco molecular dirigido (Tarceva) en un caso de 66 años de edad de metástasis cerebrales múltiples de adenocarcinoma de pulmón. El cuadrado muestra la región donde se confirmaron notablemente los efectos del tratamiento.

[Fig. 18] Esta figura es un gráfico que muestra los cambios en el pH de la orina mediante la administración combinada de bestatina y un fármaco molecular dirigido (Giotrif™) en un caso de 66 años de edad de recurrencia posquirúrgica y metástasis óseas múltiples de adenocarcinoma de pulmón.

[Fig. 19] Esta figura son imágenes fotográficas (imágenes de diagnóstico de PET) que muestran los focos antes (A) y después (B) de la administración combinada de bestatina y un fármaco molecular dirigido (Giotrif™) en un caso de 66 años de edad de recurrencia posquirúrgica y metástasis óseas múltiples de adenocarcinoma de pulmón.

[Fig. 20] Esta figura es un gráfico que muestra los cambios en el volumen tumoral (mm³) en los ratones de cada grupo tratados con gefitinib y/o bestatina.

Modos para realizar la invención

La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica para tratar o producir remisión a pacientes con cáncer ancianos y pacientes con cáncer terminal, que comprende, como principio activo, ácido (2S)-2-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanoilamino]-4-metilpentanoico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

El ácido (2S)-2-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanoilamino]-4-metilpentanoico se conoce con el nombre genérico de ubenimex y se sabe que se puede usar como principio activo para agentes anti-tumores malignos. En lo

sucesivo, el ácido (2S)-2-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanoilamino]-4-metilpentanoico se escribe en el presente documento como "ubenimex".

5 En la presente divulgación, ubenimex puede producirse mediante un procedimiento típico convencionalmente conocido y, por ejemplo, no solo se pueden usar aquellos sintetizados químicamente, sino también aquellos producidos como productos de fermentación de cultivo usando microorganismos. Como alternativa, se pueden utilizar productos comerciales tales como "Bestatina (marca registrada)".

10 Ubenimex no contiene sal, pero puede formar una sal, como una sal farmacológicamente aceptable, con, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

En la presente divulgación, el término "pacientes con cáncer ancianos" significa pacientes con cáncer de 70 años o más, 75 o más, 80 o más, o mayores.

15 Adicionalmente, en la presente divulgación, la expresión "pacientes con cáncer terminal" se refiere a pacientes con cáncer a quienes los médicos diagnostican que no se les puede operar quirúrgicamente y/o que no pueden ser tratados mediante ninguna otra quimioterapia convencional eficaz contra el cáncer.

20 Asimismo, los ejemplos de pacientes con cáncer ancianos o pacientes con cáncer terminal incluyen los correspondientes a uno o más de los siguientes (i) a (iv).

(i) La proporción entre el recuento de neutrófilos (N) y el recuento de linfocitos (L) (NLR) en sangre periférica es alta. La "NLR es alta" usada en el presente documento significa que dicha proporción es de 4 o más, más de 4, 5 o más, más de 5, 6 o más, más de 6 o mayor.

25 (ii) La proporción entre el recuento de plaquetas (P) y el recuento de linfocitos (L) (PLR) es alta. La "PLR es alta" usado en el presente documento significa que dicha proporción es de más de 1, 1,5 o más, más de 1,5, 2 o más, más de 2 o mayor.

30 (iii) El recuento de plaquetas en sangre periférica está dentro de un intervalo de valores normales típicos o dentro de un intervalo de valores estándar. Tal intervalo en el presente documento puede ser de aproximadamente 130.000/ul a 350.000/ul. Más preferentemente, el recuento de plaquetas en sangre periférica durante los últimos meses (por ejemplo, de 0,5 a 3 meses, preferentemente de 1 a 2 meses) está dentro del intervalo anterior y permanece en una meseta o disminuye. La "meseta" utilizada en el presente documento significa que el recuento de plaquetas en sangre periférica está dentro de un intervalo de 0 a 10 % de aumento o disminución. El término "disminuido" significa una disminución gradual de tal manera que el recuento de plaquetas en sangre periférica disminuye en un intervalo de aproximadamente 10 a 30 %.

35 (iv) El recuento de neutrófilos en sangre periférica está dentro de un valor típico de valores normales o dentro de un intervalo de valores estándar. Dicho intervalo en el presente documento puede ser de aproximadamente 2.000 /mm³ a 6.800/mm³. Más preferentemente, el recuento de neutrófilos en sangre periférica durante los últimos meses (por ejemplo, de 0,5 a 3 meses, preferentemente de 1 a 2 meses) está dentro del intervalo anterior y permanece en una meseta o disminuye. La "meseta" utilizada en el presente documento significa que el recuento de neutrófilos en sangre periférica está dentro de un intervalo de 0 a 10 % de incremento o disminución. La "disminución" significa una disminución gradual de tal manera que el recuento de neutrófilos en sangre periférica disminuye en un intervalo de aproximadamente 10 a 30 %.

45 En la presente divulgación, el "cáncer" significa un cáncer sólido. El cáncer sólido incluye cualquier tipo de cáncer, excepto los cánceres hematológicos, tales como leucemia, y no está particularmente limitado, pero, preferentemente, es uno o más cánceres seleccionados entre cánceres de pulmón, cánceres de colon o colorrectales, cánceres gástricos o de estómago, cánceres de mama, hepatomas, cánceres pancreáticos, cánceres de la vesícula/conducto biliar, cánceres renales, cánceres de próstata, cánceres de vejiga, cánceres de útero, cánceres de la glándula tiroidea, cánceres duodenales y cánceres metastásicos de los mismos.

50 La composición farmacéutica de la presente divulgación, junto con el principio activo ubenimex o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, puede contener un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un diluyente, un agente auxiliar solubilizante, un agente de suspensión, un agente isotonzante, un agente de ajuste de pH, un agente tampón, un estabilizante, un agente colorante, un sabor y/o un agente para mejorar el olor, todos los cuales se usan habitualmente en la producción farmacéutica, y pueden estar en la forma de dosificación adecuada para administración oral o administración parenteral (por ejemplo, administración intravenosa, administración intraarterial, administración local mediante inyección, administración intraperitoneal o intratorácica, administración transpulmonar, administración subcutánea, administración intramuscular, administración sublingual, absorción percutánea o administración intrarrectal). La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse en soluciones, emulsiones, preparaciones de liposomas, inyecciones, suspensiones, pomadas, cremas, agentes de absorción transdérmica, agentes de absorción transmucosa, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos finos, polvos, gránulos, gránulos finos o jarabes (no limitados a estos). Estas formas se pueden mezclar, moldear o preparar de acuerdo con los métodos de rutina puestos en práctica en la técnica pertinente. La composición farmacéutica de la presente invención puede liofilizarse y convertirse en una forma almacenable y, posteriormente, cuando se usa, se puede disolver en una solución tampón que contiene agua, solución salina fisiológica o similar y

ajustar a una concentración adecuada para su uso.

Los efectos de la composición farmacéutica de la presente divulgación pueden evaluarse usando uno o más de los siguientes (i) a (vii) como el indicador en pacientes a quienes se les ha administrado la composición farmacéutica en comparación con pacientes a quienes la composición farmacéutica no se ha administrado o con pacientes antes de la administración.

- (i) Un tumor ha retrocedido o desaparecido, o no ha aumentando de tamaño.
- (ii) Se confirma la extensión del tiempo de supervivencia (efecto de extensión de la vida).
- (iii) Se confirma la mejora en los síntomas asociados con el cáncer (por ejemplo, edema, etc.).
- (iv) El nivel o niveles de uno o más marcadores tumorales en sangre periférica ha disminuido.
- (v) La NLR en sangre periférica ha disminuido.
- (vi) La PLR en sangre periférica ha disminuido.
- (vii) El pH urinario ha cambiado de pH ácido a pH alcalino.

La composición farmacéutica de la presente divulgación también se puede usar con un agente anticanceroso existente o un fármaco molecular dirigido en una dosis baja que apenas causa efectos secundarios críticos. Los agentes anticancerosos son agentes anticancerosos citocidas y los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a los mismos, antimetabolitos (tegafur, tegafur/uracilo (nombre comercial: UFT), agente combinado tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico, fluorouracilo, gemcitabina, enocitabina, carmofur, doxifluridina, citarabina, ocfosfato de citarabina, mercaptopurina, fludarabina, capecitabina, metotrexato, cladribina, pemetrexed, hidroxycarbamida, etc.), fármacos alquilantes (ciclofosfamida, tiotepa, ifosfamida, busulfán, dacarbazina, merfalan, ranimustina, nimustina, temozolomida, etc.), compuestos de platino (carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, nedaplatino, etc.), antibióticos anticancerosos (doxorubicina, aclarubicina, idarrubicina, actinomicina D, daunorubicina, estimalámero de zinostatina, bleomicina, mitomicina C, pirarrubicina, epirubicina, peplomycin, amurubicina, etc.), agentes anticancerosos que actúan sobre los microtúbulos (alcaloide de la vinca, taxano, etc.) e inhibidores de la topoisomerasa. Adicionalmente, los ejemplos del fármaco molecular dirigido incluyen, pero sin limitarse a los mismos, sorafenib, erlotinib (nombre comercial: Tarceva), axitinib (nombre comercial: Inlyta), everolimus, sunitinib, imatinib, lapatinib, rituximab, dasatinib, bortezomib, tamibaroteno, gefitinib (nombre comercial: Iressa), ibrutinomab, nilotinib, temsirolimus, trastuzumab, panitumumab, tretinoína, gemtuzumab ozogamicina, crizotinib (nombre comercial: Xalkori) y afatinib (nombre comercial: Giotrif). Uno o más fármacos seleccionados de los fármacos descritos anteriormente pueden usarse como los agentes anticancerosos existentes y los fármacos moleculares dirigidos.

La composición farmacéutica de la presente divulgación y el agente anticanceroso existente anterior y/o el fármaco molecular dirigido para la administración combinada se pueden proporcionar como un producto combinado.

El "producto combinado" puede ser un fármaco combinado que comprende, como los principios activos, la composición farmacéutica de la presente divulgación y el agente anticanceroso existente anterior y/o el fármaco molecular dirigido o pueden ser los preparados, empaquetados y distribuidos en forma de un solo paquete (preparación del kit) adecuado para la administración combinada del agente antitumoral de la presente invención y el agente quimioterapéutico contra el cáncer existente anterior. El producto combinado puede comprender la composición farmacéutica de la presente invención y el agente anticanceroso existente anterior y/o el fármaco molecular dirigido en una proporción fija entre la composición farmacéutica de la presente divulgación y el agente anticanceroso existente anterior y/o el fármaco molecular dirigido, por ejemplo, en términos de la proporción en peso, 1:0,01 a 1:100, por ejemplo, de aproximadamente 1:0,1 a 1:10, preferentemente de aproximadamente 1:0,3 a 1:3 (la composición farmacéutica de la presente divulgación: el agente anticanceroso existente anterior y/o el fármaco molecular dirigido).

La "administración combinada" incluye no solo el caso en el que la composición farmacéutica de la presente divulgación y el agente anticanceroso existente anterior y/o el fármaco molecular dirigido se administran simultáneamente, sino también el caso en el que la composición farmacéutica de la presente divulgación y el agente anticanceroso existente anterior y/o el fármaco molecular dirigido se administran con uno o más intervalos en un intervalo dentro del cual cada uno de los principios activos puede funcionar simultáneamente. Las vías de administración y los medios de administración de la composición farmacéutica de la presente divulgación y el agente anticanceroso existente y/o el fármaco molecular dirigido pueden ser idénticas o diferentes.

La dosis y el número de administraciones de la composición farmacéutica de la presente divulgación pueden variar dependiendo de factores tales como la edad y el peso corporal de un paciente y la gravedad de una enfermedad, pero se puede administrar, en términos de la cantidad del principio activo ubenimex o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en una cantidad adecuadamente seleccionada de un intervalo de 1 µg a 100 mg/cuerpo/día, preferentemente una cantidad apropiadamente seleccionada de 1 a 20 mg/cuerpo/día, más preferentemente de 1 a 10 mg/cuerpo/día, de 1 a 3 veces al día, todos los días o cada 1 a 21 días.

Las dosis del agente anticanceroso existente anterior y/o del fármaco molecular dirigido pueden variar dependiendo de factores tales como el tipo de principios activos, la edad y el peso corporal de un paciente y la gravedad de una

enfermedad, pero puede administrarse en una cantidad adecuadamente seleccionada de un intervalo de 0,0001 mg a 1000 mg/cuerpo/día 1 a 3 veces al día, todos los días o cada 1 a 14 días. Por ejemplo, tegafur/uracilo (nombre comercial: UFT), que comprenden los agentes anticancerosos existentes, se administran en una cantidad adecuadamente seleccionada de 50 a 200 mg/cuerpo/día, preferentemente de 70 a 150 mg/cuerpo/día, una vez al día todos los días. Por ejemplo, erlotinib (nombre comercial: Tarceva), ya que el fármaco molecular dirigido existente se administra en una cantidad seleccionada adecuadamente de 10 a 100 mg/cuerpo/día, preferentemente de 20 a 60 mg/cuerpo/día, una vez al día todos los días. Por ejemplo, axitinib (nombre comercial: Inlyta), ya que el fármaco molecular dirigido existente se administra en una cantidad adecuadamente seleccionada de 0,1 a 5 mg/cuerpo/día, preferentemente de 0,5 a 3 mg/cuerpo/día, una vez al día todos los días. Los agentes anticancerosos existentes y/o los fármacos moleculares dirigidos pueden administrarse en dosis más bajas y con mayor frecuencia que cuando se usan solos. Dicha administración puede prevenir o retrasar el desarrollo de posibles efectos secundarios causados por la administración de los agentes anticancerosos existentes y/o fármacos moleculares dirigidos (por ejemplo, mielosupresión, anemia hemolítica, síndrome de coagulación intravascular diseminada, hepatitis fulminante, deshidratación, enteritis, neumonía intersticial, estomatitis, úlcera gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, insuficiencia renal aguda, síndrome ocular mucocutáneo, necrosis epidérmica tóxica, trastorno neuropsiquiátrico, pancreatitis aguda, rabdomiolisis y anosmia, pero sin limitación a estos).

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica de la presente divulgación para su uso en un método para tratar o producir remisión en pacientes con cáncer ancianos y pacientes con cáncer terminal. Los pacientes con cáncer que pueden tratarse o experimentar remisión mediante el método incluyen pacientes con cáncer ancianos y pacientes con cáncer terminal como se ha definido anteriormente. La administración y las dosis de la composición farmacéutica de la presente divulgación y los agentes anticancerosos existentes y/o fármacos moleculares dirigidos en el método son como se ha descrito anteriormente.

25 Ejemplos

La presente invención se describe con mayor detalle con referencia a los ejemplos siguientes. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

30 Ejemplo 1: Administración única de bestatina en un caso de 61 años de edad de metástasis hepática posquirúrgica de cáncer colorrectal

La metástasis hepática posquirúrgica se confirmó en el paciente con cáncer colorrectal terminal de 61 años. Por tanto, una dosis alta del agente anticanceroso oral 5-FU Xeloda™ y el anticuerpo EGFR Vectibix™ se administraron en combinación, pero el nivel del marcador tumoral CEA no disminuyó sino que se mantuvo elevado.

A partir de marzo de 2014 (mar-14), se administró bestatina (10 mg/día) sola todos los días.

40 Como resultado, el recuento de plaquetas comenzó a disminuir y, en mayo de 2014 (may-14), dos meses después del inicio de la administración única de bestatina, los niveles de marcadores tumorales CEA y CA19-9 comenzaron a disminuir, por lo que se confirmaron los efectos del tratamiento y los efectos de mejora en el estado del paciente.

45 Sin embargo, en julio de 2014 (jul-14), cuando se suspendió la administración de bestatina debido a razones financieras del paciente, el recuento de plaquetas y el nivel de CEA rápidamente se elevaron nuevamente y el estado del paciente comenzaron a agravarse nuevamente.

La figura 1 muestra los valores medidos del nivel de CEA del paciente, el recuento de plaquetas y el nivel de CA19-9 en sangre periférica.

50 Ejemplo 2: Administración única de bestatina en un caso de 78 años de edad de metástasis pulmonares múltiples de cáncer de glándula tiroides después de la cirugía

55 Se confirmaron múltiples metástasis pulmonares en un paciente con cáncer de glándula tiroides de 78 años y el recuento de plaquetas y el recuento de neutrófilos en sangre periférica aumentaron. En diciembre de 2013 (dic-13), la proporción entre el recuento de plaquetas y el recuento de neutrófilos (NLR) en sangre periférica fue superior a 5, lo que indica mal pronóstico.

A partir de marzo de 2014 (mar-14), se administró bestatina (10 mg/día) sola todos los días.

60 Como resultado, se confirmaron descensos en el recuento de plaquetas y el recuento de neutrófilos en sangre periférica y descensos y mejora en el valor de la NLR.

65 La Tabla 1 a continuación muestra los valores medidos del recuento de leucocitos del paciente, el recuento de neutrófilos y el recuento de linfocitos en sangre periférica y la NLR antes y después de a administración única de bestatina.

[Tabla 1]

	10/01/2014 (Antes de la administración)	15/7/2014 (Después de la administración)
Leucocitos	9500	4900
Neutrófilos	83 %	55 %
Linfocito	8 %	22 %
NLR	10,0	2,5

Ejemplo 3: Administración única de bestatina en un caso de 61 años de edad de recurrencia posquirúrgica de cáncer de pulmón no microcítico

5 El paciente de 61 años de edad con cáncer de pulmón no microcítico sufrió una lobulectomía superior en el pulmón derecho, después, inmunoterapia, pero se confirmó el aumento de tamaño del ganglio linfático cervical derecho (septiembre de 2012 (sep-12)). Posteriormente, se confirmó la elevación de los niveles de CEA en sangre periférica.

10 A partir de enero de 2014 (en-14), se administró bestatina (10 mg/día) sola todos los días.

Como resultado, se confirmó un descenso del nivel de CEA en sangre periférica.

La figura 2 muestra los valores medidos de los niveles de CEA del paciente en sangre periférica.

15 Ejemplo 4: Administración combinada de bestatina y agente anticanceroso (nombre comercial, UFT) en un caso de 82 años de edad con cáncer de pulmón no microcítico

20 Bestatina (10 mg/día) y UFT (100 mg/día) se administraron una vez al día todos los días durante 2 meses a un paciente de 82 años de edad con cáncer de pulmón no microcítico (cáncer duodenal recuperado por completo hace 5 años). La dosis de UFT utilizada en el presente documento fue una dosis extremadamente baja de un tercio a un sexto de la dosis utilizada habitualmente.

25 Como resultado, se confirmó un descenso y una mejora en el valor de NLR después del inicio de la administración (se redujo de aproximadamente 5 a 2) por lo que se esperaba que el pronóstico del paciente mejorara.

La figura 3 muestra los valores medidos de la NLR del paciente.

30 Ejemplo 5: Administración combinada de bestatina y fármaco molecular dirigido (Tarceva™) en un caso de 71 años de edad de múltiples metástasis hepáticas de cáncer de papila duodenal

35 Bestatina (20 mg/día) y Tarceva™ (25 mg/día) se administraron una vez al día todos los días durante 1 mes a un paciente de 71 años de edad con cáncer de papila duodenal con metástasis hepáticas. La dosis de Tarceva utilizada en el presente documento fue una dosis extremadamente baja de una sexta parte de la dosis utilizada habitualmente.

40 Como resultado, con respecto a los marcadores tumorales en sangre periférica después del inicio de la administración, CEA permaneció sin cambios, pero se confirmó que CA72-4 y NCC-ST-439 habían disminuido por lo que se confirmaron los efectos del tratamiento y los efectos de mejora en las afecciones del paciente.

La Tabla 2 a continuación muestra los valores medidos de los niveles de CEA, CA72-4 y NCC-ST-439 del paciente en sangre periférica antes y después de la administración combinada de bestatina y Tarceva™.

[Tabla 2]

	19/06/2014 (Antes de la administración)	25/09/2014 (Después de la administración)
CEA	14,0	13,9
CA72-4	33,3	20,8
NCC-ST-439	89,0	64,0

45 Adicionalmente, la figura 9 a continuación muestra los valores medidos de CA19-9 y CRP del paciente en sangre periférica antes y después de la administración combinada de bestatina y Tarceva™. Después del inicio de la administración, se confirmaron los descensos tanto en los marcadores tumorales CA19-9 como en los valores de CRP. Adicionalmente, se descubrió que el tamaño y el número de cánceres metastásicos en el hígado se habían reducido (Fig. 10), por lo que se confirmaron los efectos del tratamiento y los efectos de mejora en las afecciones del

50

paciente.

Ejemplo 6: Administración combinada de bestatina y fármaco molecular dirigido (Inlyta™) en un caso de 77 años de edad de sarcoma renal

Se comenzó a administrar bestatina (10 mg/día) e Inlyta™ (2 mg/día) una vez al día todos los días (25 de julio de 2014) a un paciente con sarcoma renal de 77 años. La dosis de Inlyta™ usada en el presente documento es una dosis extremadamente baja de un quinto de la dosis usada habitualmente. Posteriormente (18 de agosto de 2014), cuando se confirmó la estomatitis, la dosis de Inlyta™ se cambió a 1 mg/día y la dosis de bestatina se cambió a 20 mg/día.

Como resultado, se confirmó un descenso y una mejora en la proporción entre el recuento de plaquetas y el recuento de linfocitos (PLR) (se redujo de aproximadamente 2 a 1) desde el inicio de la administración, por lo que se confirmó que el pronóstico del paciente había mejorado. Adicionalmente, el edema en ambas piernas comenzó a disminuir (23 de agosto de 2014) y desapareció al final.

La figura 4 muestra los valores medidos de I PLR del paciente.

Ejemplo 7: Administración combinada de bestatina y fármaco molecular dirigido (Tarceva) c en un caso de 50 años de edad de cáncer de pulmón no microcítico

Bestatina (10 mg/día) y Tarceva™ (50 mg/día) se administraron una vez al día todos los días a un paciente de 50 años de edad con cáncer de pulmón no microcítico terminal intratable (que tiene una variación en el receptor del factor de crecimiento epidérmico; EGFR). La dosis de Tarceva™ utilizada en el presente documento es una dosis extremadamente baja de aproximadamente un tercio de la dosis utilizada habitualmente.

Como resultado, se confirmaron descensos drásticos en los niveles de marcadores tumorales (CEA y SLX) en el paciente con cáncer de pulmón no microcítico que tenía una variación en el EGFR para la cual los efectos apenas podían lograrse/esperarse.

La Tabla 3 a continuación muestra los valores medidos de CEA y SLX del paciente antes y después de la administración combinada de bestatina y Tarceva™.

[Tabla 3]

	10/04/2014 (Antes de la administración)	02/09/2014 (Después de la administración)
CEA	2252,2	43,3
SLX	5897,5	94,3

Ejemplo 8: Administración combinada de bestatina y fármaco molecular dirigido (Iressa™) en un caso de 57 años de edad de metástasis óseas múltiples de cáncer de pulmón no microcítico

Bestatina (10 mg/día) e Iressa™ (250 mg/día) se administraron a partir de octubre de 2013 una vez al día todos los días a un paciente de 57 años de edad con cáncer de pulmón no microcítico terminal intratable (que tiene una variación en el EGFR), con pleuresía/derrame pleural y metástasis en la columna vertebral y la pelvis).

Como resultado, se confirmaron descensos en los niveles de NLR y el marcador inflamatorio proteína C reactiva (CRP) en el paciente con cáncer de pulmón no microcítico que tenía una variación en el EGFR para la cual los efectos apenas podían lograrse/esperarse.

La figura 5 muestra los valores medidos de NLR y CRP del paciente.

Adicionalmente, Se descubrió que todos los cánceres metastásicos en sitios como la columna vertebral y la pelvis habían desaparecido (Fig. 6: Imágenes de diagnóstico por PET).

Ejemplo 9: Administración combinada de bestatina y fármaco molecular dirigido (Tarceva) en un caso de 49 años de edad de metástasis óseas múltiples de adenocarcinoma de pulmón

El paciente de 49 años de edad con adenocarcinoma de pulmón terminal (que tiene una variación en el EGFR, con metástasis en la columna vertebral, la pelvis, etc.) recibió terapia con cisplatino/pemetrexed y el nivel de CEA en sangre periférica siguió disminuyendo, pero a medida que se confirmó la elevación (16 de junio de 2014), la administración de bestatina (10 mg/día) y Tarceva™ (50 mg/día) se inició una vez al día todos los días (16 de julio de 2014).

Como resultado, se confirmó que el nivel del marcador tumoral CEA del paciente disminuyó y no se elevó posteriormente. Adicionalmente, se descubrió que el valor del pH de la orina se había elevado desde el inicio de la administración.

5 La figura 7 muestra los valores medidos del CEA del paciente en sangre periférica.

Adicionalmente, Se descubrió que todos los cánceres metastásicos en sitios como la columna vertebral y la pelvis habían desaparecido (Fig. 8: Imágenes de diagnóstico por PET).

10 Ejemplo 10: Administración combinada de bestatina y fármaco molecular dirigido (Xalkori™) en un caso de 30 años de edad de la pleuresía carcinomatosa y pericarditis carcinomatosa de cáncer de pulmón

15 Bestatina (10 mg/día) y Xalkori™ (250 mg/día) se administraron una vez al día todos los días a un paciente de 30 años de edad con cáncer de pulmón no microcítico terminal intratable (que tiene una variación en el EGFR, con pleuresía carcinomatosa y pericarditis carcinomatosa y metástasis en el ganglio linfático cervical, el bazo y las costillas). El período de administración fue de 14 meses desde septiembre de 2013 hasta noviembre de 2014.

20 Como resultado, se confirmó un descenso en el valor del marcador tumoral CEA después del inicio de la administración. La figura 11 muestra los valores medidos de CEA del paciente.

Adicionalmente, 9 meses después del inicio de la administración (mayo de 2014), los focos de pleuresía carcinomatosa y pericarditis carcinomatosa desaparecieron o remitieron (Fig. 12: imágenes de rayos X del tórax).

25 Ejemplo 11: Administración combinada de bestatina y fármaco molecular dirigido (Iressa™) en un caso de 73 años de edad de adenocarcinoma de pulmón

30 Se administraron bestatina (10 mg/día, una vez al día todos los días) e Iressa™ (250 mg/día, 4 días a la semana) (la administración comenzó a finales de abril de 2014) a un paciente de 73 años de edad con adenocarcinoma de pulmón (con una variación en el EGFR, con metástasis en el ganglio linfático cervical).

35 Como resultado, se confirmaron el descenso y la mejora en el valor de NLR y el aumento y la mejora en el recuento de linfocitos. La figura 13 muestra los valores medidos de los leucocitos, neutrófilos, linfocitos y NLR del paciente. Adicionalmente, se descubrió que el foco pulmonar había desaparecido/remitido (Fig. 14: imágenes de rayos X del tórax).

Ejemplo 12: Administración de la combinación de bestatina y un fármaco molecular dirigido (Tarceva) en un caso de 71 años de edad de recurrencia postoperatoria de adenocarcinoma de pulmón.

40 Se administraron bestatina (10 mg/día) y Tarceva™ (50 mg/día) una vez al día todos los días a partir de principios de enero de 2015 a un paciente de 71 años de edad con adenocarcinoma de pulmón (que tiene una variación en el EGFR y que había sufrido una lobulectomía inferior del pulmón izquierdo, después, linfadenectomía en agosto de 2009 y tomó un agente anticanceroso durante 2 meses después de la cirugía. A continuación, el adenocarcinoma de pulmón recurrió en agosto de 2013 y el derrame pleural se confirmó en mayo de 2014).

45 Como resultado, los descensos en los valores de los marcadores tumorales CEA y SLX se confirmaron después del inicio de la administración y también se confirmó que el valor del pH de la orina era elevado.

50 La figura 15 muestra los valores medidos de CEA y SLX del paciente en sangre periférica y el pH de la orina. Cabe destacar que el pH de la orina se inclina hacia el lado ácido cuando la afección de un paciente con cáncer se agrava, pero generalmente se sabe que cambia al lado neutro o alcalino a medida que la afección del paciente con cáncer se recupera y se usa como el marcador que indica la afección de un paciente con cáncer como en los marcadores tumorales usados ampliamente.

55 Ejemplo 13: Administración combinada de bestatina y fármaco molecular dirigido (Tarceva) en un caso de 66 años de edad de metástasis cerebrales múltiples de adenocarcinoma de pulmón

60 La irradiación 3D se realizó en diciembre de 2014 sin irradiación craneal a un paciente de 66 años de edad con adenocarcinoma de pulmón terminal (con metástasis en el cerebro, los ganglios linfáticos y los huesos) y, posteriormente, se administraron bestatina (10 mg/día) y Tarceva™ (50 mg/día) al paciente una vez al día todos los días (donde se inició la administración en enero de 2015).

65 Como resultado, se confirmaron descensos en los valores de los marcadores tumorales CA19-9 y CEA del paciente. La figura 16 muestra los valores medidos de CA19-9 y CEA del paciente en sangre periférica. Adicionalmente, se descubrió que el tamaño y la cantidad de cáncer metastásico cerebral se habían reducido (Fig. 17: imágenes de diagnóstico de resonancia magnética cerebral).

Ejemplo 14: Administración combinada de bestatina y fármaco molecular dirigido (Giotrif™) en un caso de 66 años de edad de recurrencia posquirúrgica y metástasis óseas múltiples de adenocarcinoma de pulmón

5 Se administraron bestatina (10 mg/día) y Giotrif™ (20 mg/día) a partir de agosto de 2014 una vez al día todos los días a un paciente de 66 años con adenocarcinoma de pulmón terminal (que tiene una variación en el EGFR, con recurrencia posquirúrgica y metástasis a la columna vertebral, etc.).

10 Como resultado, se descubrió que el valor del pH de la orina del paciente era elevado (había variado al lado alcalino). La figura 18 muestra los valores medidos del pH de la orina del paciente. Adicionalmente, se descubrió que los cánceres metastásicos, incluida la metástasis de la columna vertebral, habían desaparecido (Fig. 19: Imágenes de diagnóstico por PET).

Ejemplo 15: Evaluación de los efectos antitumorales logrados mediante la combinación de bestatina y fármaco molecular dirigido

15 [1] Producción de ratón portador de cáncer

20 Se inoculó una suspensión de carcinoma de pulmón humano A549 (5×10^6 células/100 μ l de PBS) por vía subcutánea en ratones BALB/c nu/nu (hembra). Después de transplantar las células se usaron ratones con un volumen tumoral que alcanzó aproximadamente 117 mm³ (el día 15 después del trasplante de células) para los siguientes experimentos *in vivo*.

[2] Evaluación de los efectos antitumorales logrados mediante la combinación de bestatina y gefitinib

25 Bestatina y gefitinib se administraron respectivamente con las siguientes dosis, vía de administración y pauta posológica a los ratones portadores del cáncer A549 anteriores.

[Tabla 4]

Grupo	Numero de individuos	Tratamiento	Dosis (mg/kg)*	Proporción de gefitinib/bestatina	Vía de administración del fármaco/Pauta posológica
G1	6	PBS (Control)	-	-	vía oral, cd 6 días/semana x 3 semanas
G2	6	gefitinib	10	-	vía oral, cd 6 días/semana x 3 semanas
G3	6	Bestatina**	30	-	vía oral, cd 6 días/semana x 3 semanas
G4	6	gefitinib Bestatina	10 0,1	100	vía oral, cd 6 días/semana x 3 semanas
G5	6	gefitinib Bestatina	10 0,3	33	vía oral, cd 6 días/semana x 3 semanas
G6	6	gefitinib Bestatina	10 1	10	vía oral, cd 6 días/semana x 3 semanas
G7	6	gefitinib Bestatina	10 3	3,3	vía oral, cd 6 días/semana x 3 semanas
G8	6	gefitinib Bestatina	10 10	1,0	vía oral, cd 6 días/semana x 3 semanas
G9	6	gefitinib Bestatina	10 30	0,33	vía oral, cd 6 días/semana x 3 semanas

Nota: *La dosis es una cantidad ajustada en función del peso corporal de un ratón (10 μ l/g).

**La cantidad de bestatina se ajusta a 3 mg/ml en PBS.

vía oral: Administración oral cd: una vez al día

30 El efecto antitumoral se examinó en función de los cambios en el volumen del tumor y los cambios en el peso corporal.

El volumen del tumor se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Volumen del tumor (mm}^3\text{)} = (\text{diámetro largo del tumor}) \times (\text{diámetro corto del tumor})^2 \times 0,5$$

La inhibición del crecimiento tumoral (TGI) también se calculó a partir del volumen del tumor mediante la siguiente fórmula.

5

$$\text{TGI (\%)} = (1 - T/C) \times 100 \text{ \% (donde T representa un volumen tumoral (mm}^3\text{) del tratado}$$

(donde T representa un volumen tumoral (mm³) del grupo tratado y C representa un volumen tumoral (mm³) del grupo control).

10

La figura 20 muestra los cambios en los volúmenes tumorales en cada grupo.

La Tabla 5 a continuación muestra la TGI (%) de cada grupo. P≤0,05 se determina que hay una diferencia significativa.

15

[Tabla 5]

Grupo	Tratamiento	TGI (%) El día 40	Valor de p (frente a control (G1))
G1	PBS (Control)	-	-
G2	gefitinib 10 mg/kg	31	0,043
G3	Bestatina 30 mg/kg	39	0,006
G4	gefitinib 10 mg/kg Bestatina 0,1 mg/kg	39	0,007
G5	gefitinib 10 mg/kg Bestatina 0,3 mg/kg	40	0,006
G6	gefitinib 10 mg/kg Bestatina 1 mg/kg	40	0,004
G7	gefitinib 10 mg/kg Bestatina 3 mg/kg	44	0,002
G8	gefitinib 10 mg/kg Bestatina 10 mg/kg	51	<0,001
G9	gefitinib 10 mg/kg Bestatina 30 mg/kg	50	0,001

Cuando se trata con gefitinib solo (10 mg/kg) (G2), la TGI (%) fue 31 % (p = 0,043 frente al control). Cuando se trata con bestatina solo (30 mg/kg) (G3), la TGI (%) fue 39 % (p = 0,006 frente al control).

20

Por otro lado, cuando se combinaron gefitinib (10 mg/kg) y bestatina (3, 10 y 30 mg/kg) (G7, G8, G9), se lograron TGI comparativamente más altas (%) (cada uno 44 %, 51 % y 50 %) que los casos tratados con la administración única de gefitinib o bestatina (G2 o G3).

25

Se confirmó además que incluso cuando gefitinib y Bestatina se usaban en combinación, el peso corporal no se redujo sustancialmente. Esto indica que no se confirmaron efectos secundarios clínicos, lo que sugiere que la administración combinada de gefitinib y bestatina es una terapia suave sin efectos secundarios en pacientes con cáncer.

30

Los resultados confirmaron que cuando bestatina y gefitinib se administraron en combinación, se logró un efecto sinérgico y se logró un notable efecto de inhibición del crecimiento tumoral incluso con el uso de una dosis baja de gefitinib. Se confirmó que tal efecto se lograba cuando bestatina y gefitinib se administraron en combinación en una proporción en peso de aproximadamente 1:0,3 a 1:3.

35

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de cáncer, que comprende, como principio activo, ácido (2S)-2-(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanoilamino]-4-metilpentanoico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde la composición farmacéutica se usa para tratar o producir remisión a un paciente con cáncer anciano o en estado terminal, en donde el paciente tiene 70 años de edad o más y tiene una proporción entre el recuento de neutrófilos y el recuento de linfocitos de 4 o más en sangre periférica, y en donde el principio activo está comprendido en una cantidad de 10 mg administrada una vez al día al paciente.
2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente con cáncer tiene una proporción entre el recuento de plaquetas y el recuento de linfocitos de 1,5 o más en sangre periférica.
3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho cáncer se selecciona de entre cánceres de pulmón, cánceres de colon o colorrectales, cánceres gástricos o de estómago, cánceres de mama, hepatomas, cánceres pancreáticos, cánceres de la vesícula/conducto biliar, cánceres renales, cánceres de próstata, cánceres de vejiga, cánceres de útero, cánceres de la glándula tiroidea, cánceres duodenales y cánceres metastásicos de los mismos.
4. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se usa como agente único.
5. Un fármaco combinado para su uso en el tratamiento de cáncer, que comprende la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un agente anticanceroso y/o un fármaco molecular dirigido contra el cáncer, en donde el fármaco combinado se usa para tratar o producir remisión en un paciente con cáncer anciano o en estado terminal, en donde el paciente tiene 70 años de edad o más y tiene una proporción entre el recuento de neutrófilos y el recuento de linfocitos de 4 o más en sangre periférica, en donde el principio activo, que es ácido (2S)-2-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanoilamino]-4-metilpentanoico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, está comprendido en una cantidad de 10 mg administrados una vez al día al paciente, y en donde el fármaco molecular dirigido contra el cáncer se selecciona del grupo que consiste en sorafenib, erlotinib, axitinib, everolimus, sunitinib, imatinib, lapatinib, rituximab, dasatinib, bortezomib, tamibaroteno, gefitinib, ibritumomab, nilotinib, temsirolimus, trastuzumab, panitumumab, tretinoína, gemtuzumab ozogamicina, crizotinib y afatinib.
6. Un kit de preparación para su uso en el tratamiento del cáncer, que comprende la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un agente anticanceroso y/o un fármaco molecular dirigido contra el cáncer, en donde la preparación del kit es para usar tratando o produciendo remisión a un paciente de cáncer anciano o terminal, en donde el paciente tiene 70 años de edad o más y tiene una proporción entre el recuento de neutrófilos y el recuento de linfocitos de 4 o más en sangre periférica, en donde el principio activo, que es ácido (2S)-2-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenilbutanoilamino]-4-metilpentanoico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, está comprendido en una cantidad de 10 mg administrados una vez al día al paciente, y en donde el fármaco molecular dirigido contra el cáncer se selecciona del grupo que consiste en sorafenib, erlotinib, axitinib, everolimus, sunitinib, imatinib, lapatinib, rituximab, dasatinib, bortezomib, tamibaroteno, gefitinib, ibritumomab, nilotinib, temsirolimus, trastuzumab, panitumumab, tretinoína, gemtuzumab ozogamicina, crizotinib y afatinib.
7. El fármaco combinado o el kit para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en donde el agente anticanceroso se selecciona del grupo que consiste en tegafur, tegafur/uracilo, agente combinado tegafur/gimeracilo/oteracilo potásico, fluorouracilo, gemcitabina, enocitabina, carmofur, doxifluridina, citarabina, ocfosfato de citarabina, mercaptopurina, fludarabina, capecitabina, metotrexato, cladribina, pemetrexed, hidroxycarbamida, ciclofosfamida, tiotepa, ifosfamida, busulfán, dacarbazina, merfalán, ranimustina, nimustina, temozolomida, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, nedaplatino, doxorubicina, aclarubicina, idarrubicina, actinomicina D, daunorrubicina, estimalámero de zinostatina, bleomicina, mitomicina C, pirarrubicina, epirubicina, peplomicina, amurubicina, alcaloide de la vinca y taxano.

55

Fig. 1

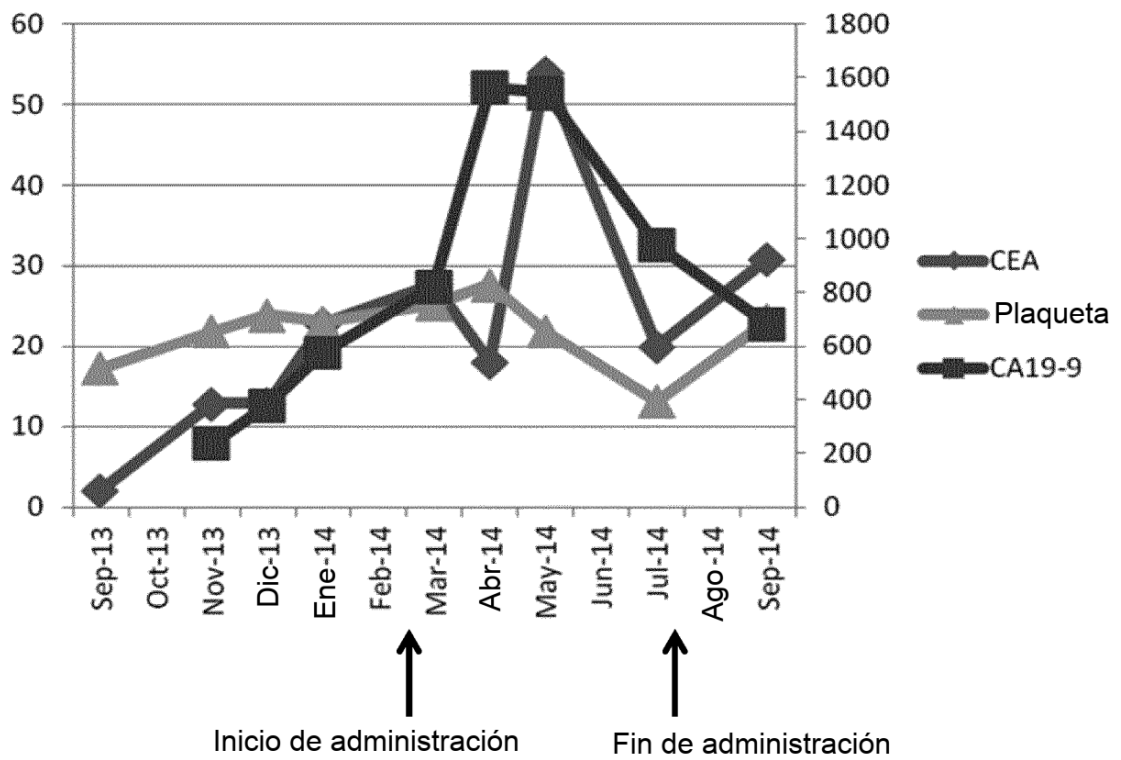


Fig. 2

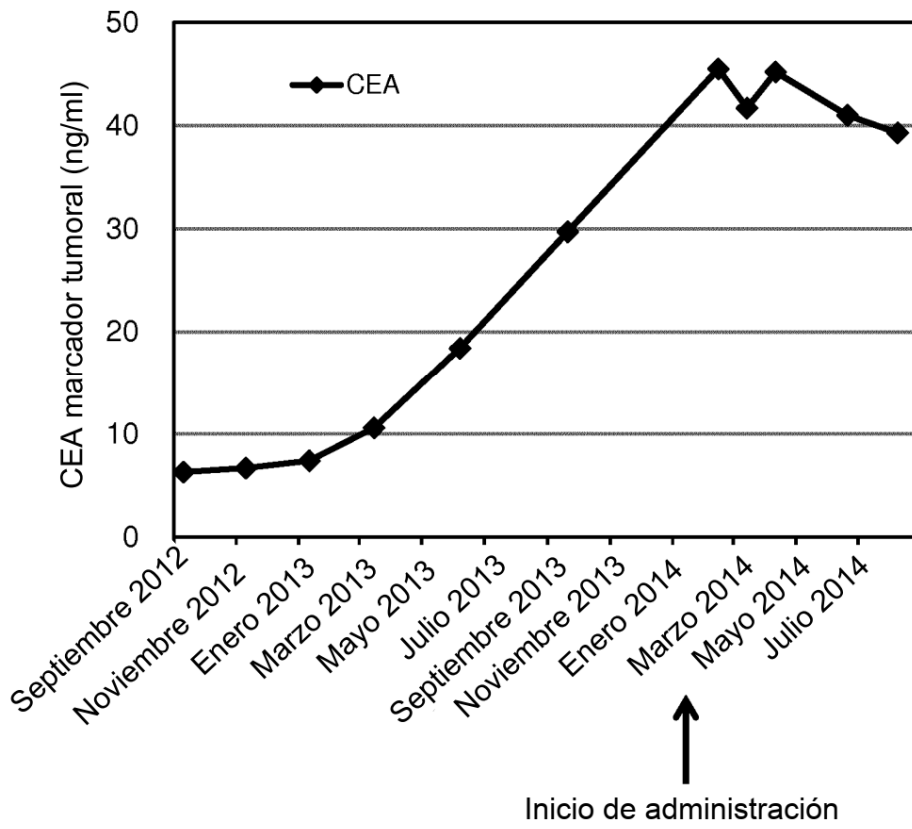


Fig. 3

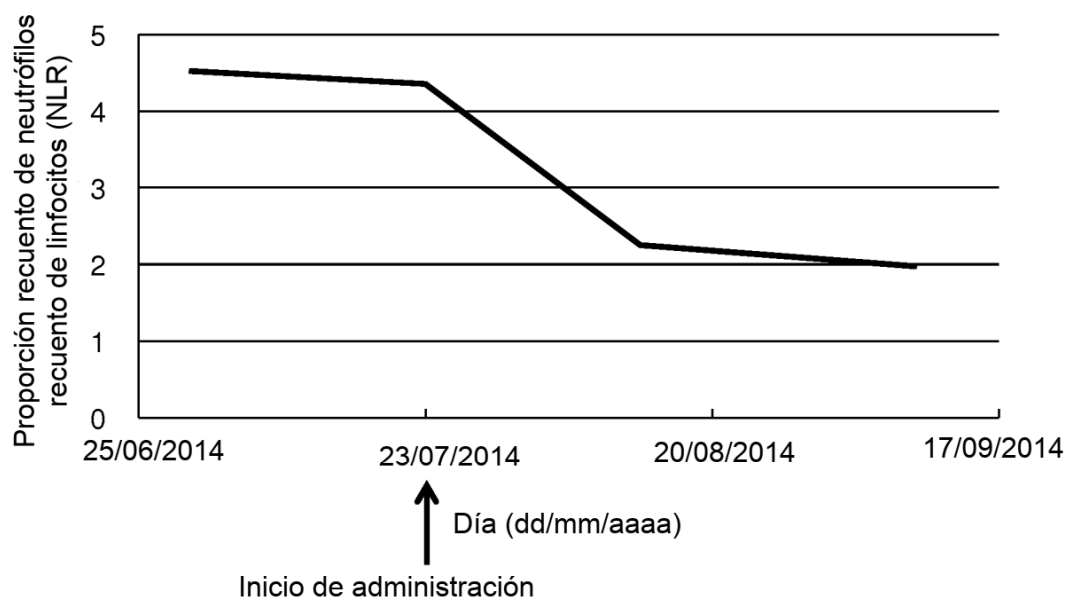


Fig. 4

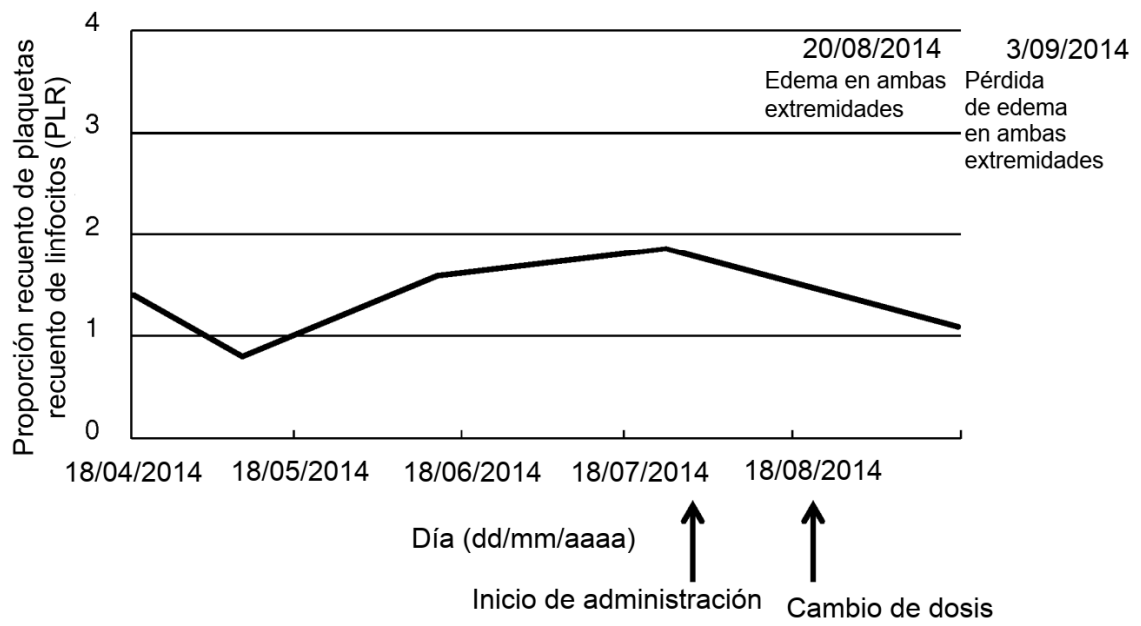


Fig. 5

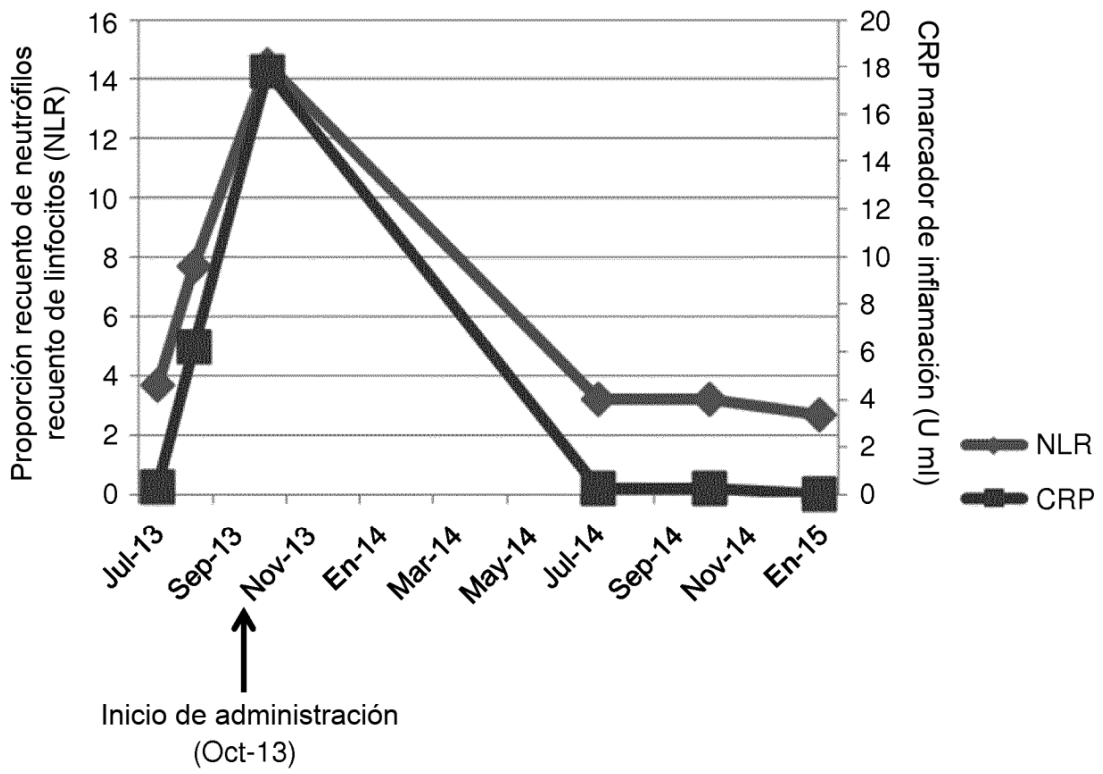


Fig. 6

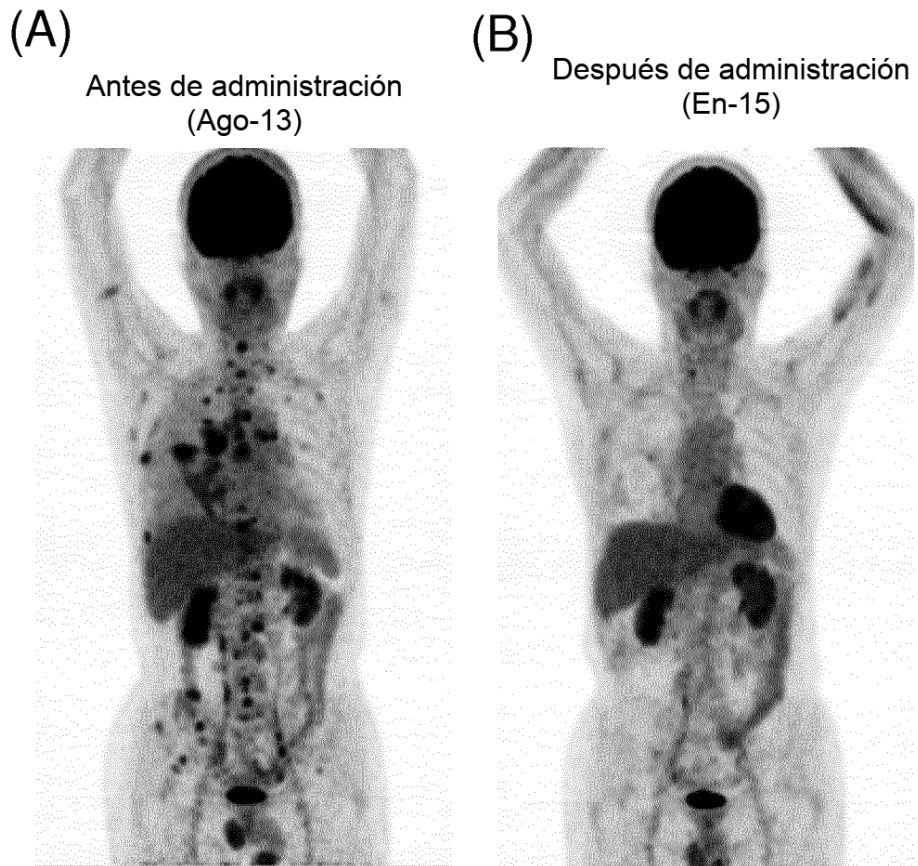


Fig. 7

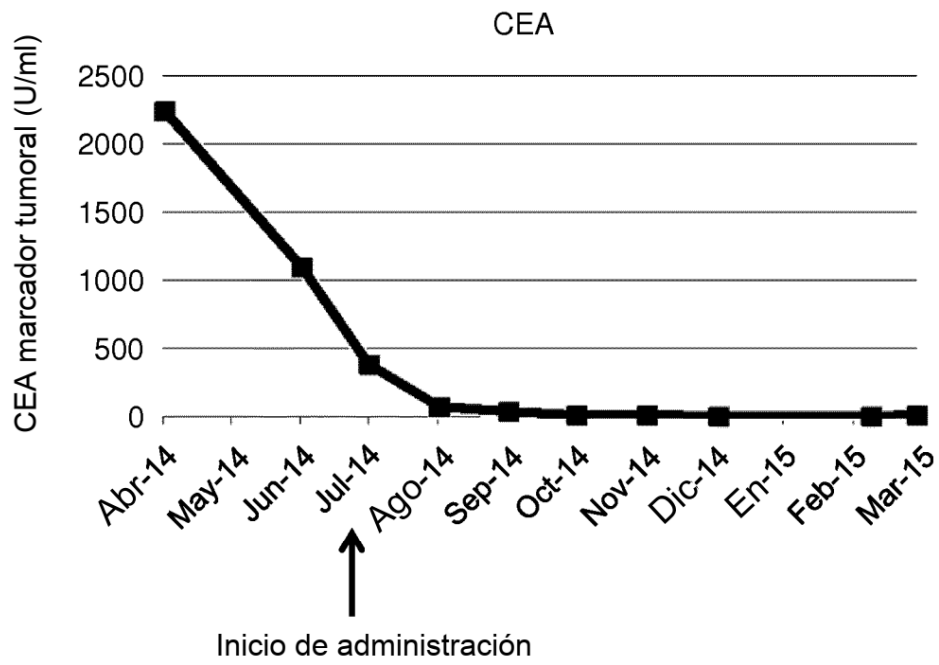


Fig. 8

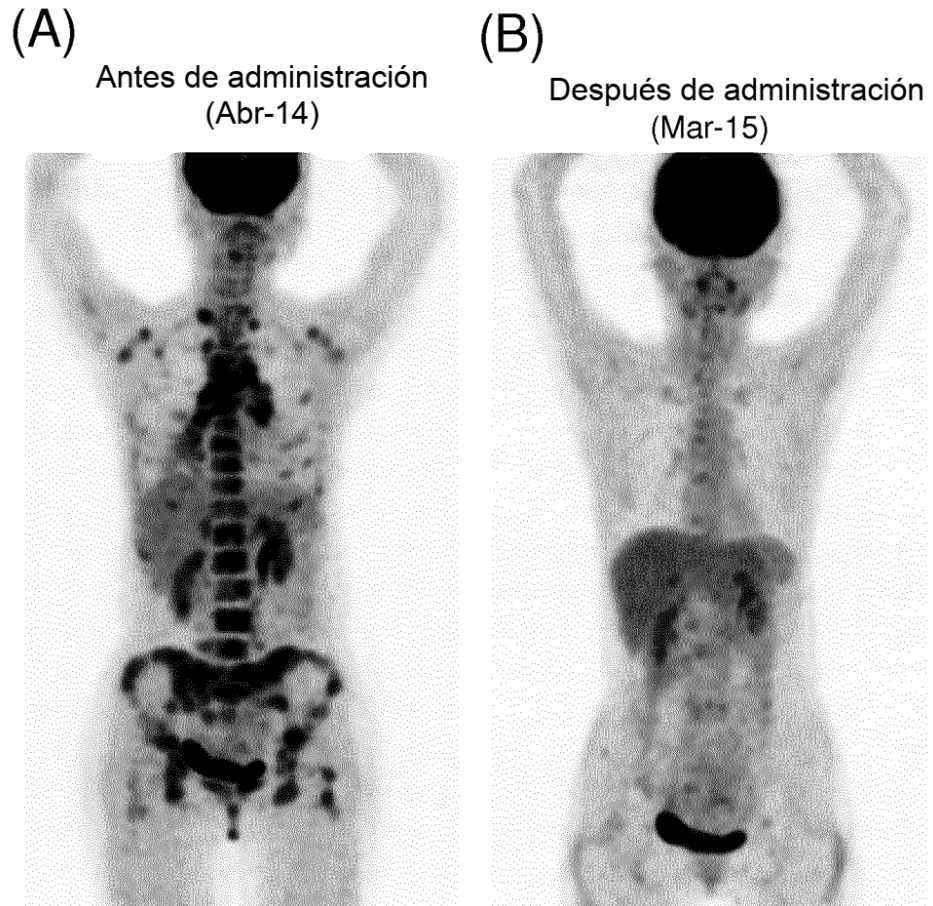


Fig. 9

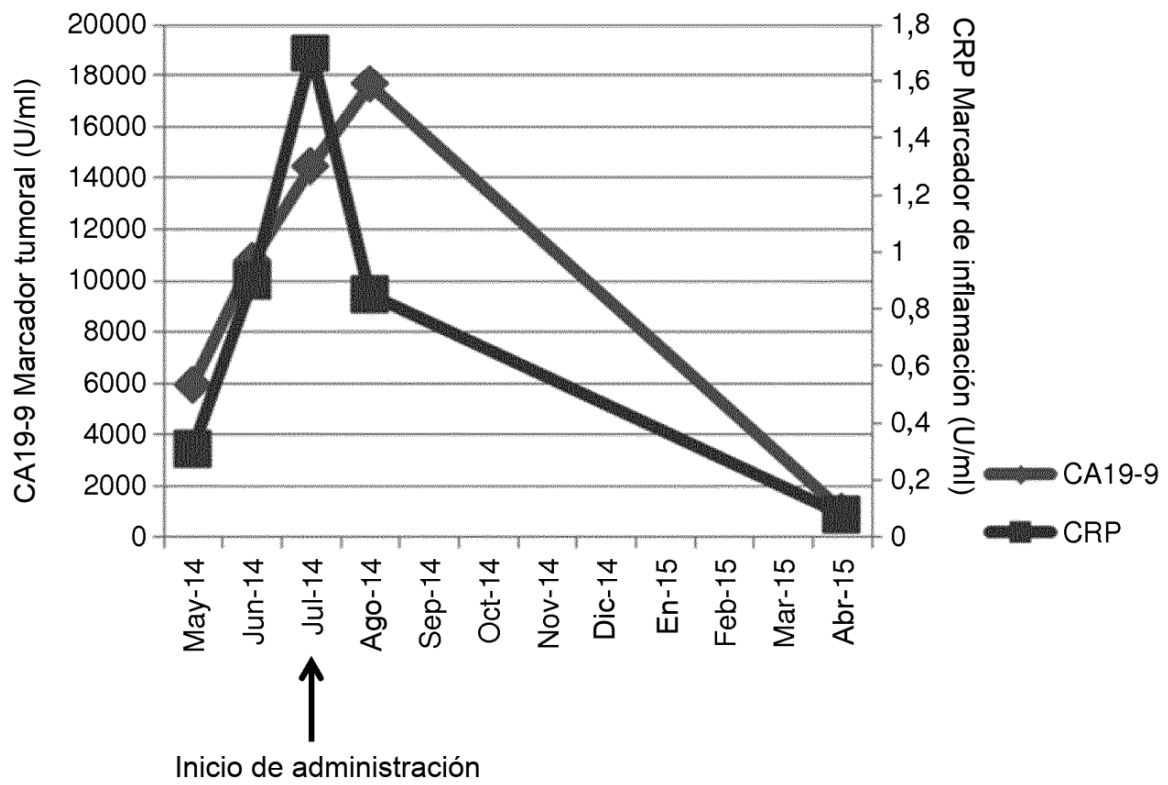
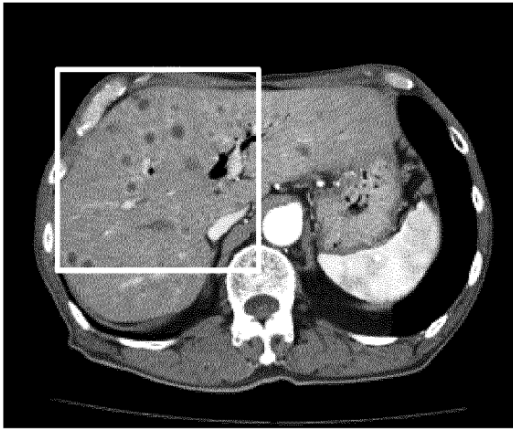


Fig. 10

(A)

Antes de administración
(Jul-14)



(B)

Después de administración
(Nov-14)

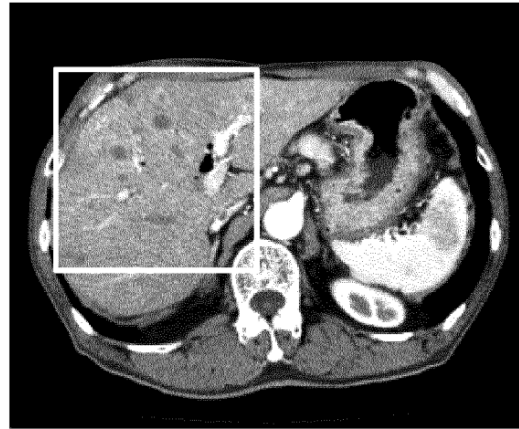


Fig. 11

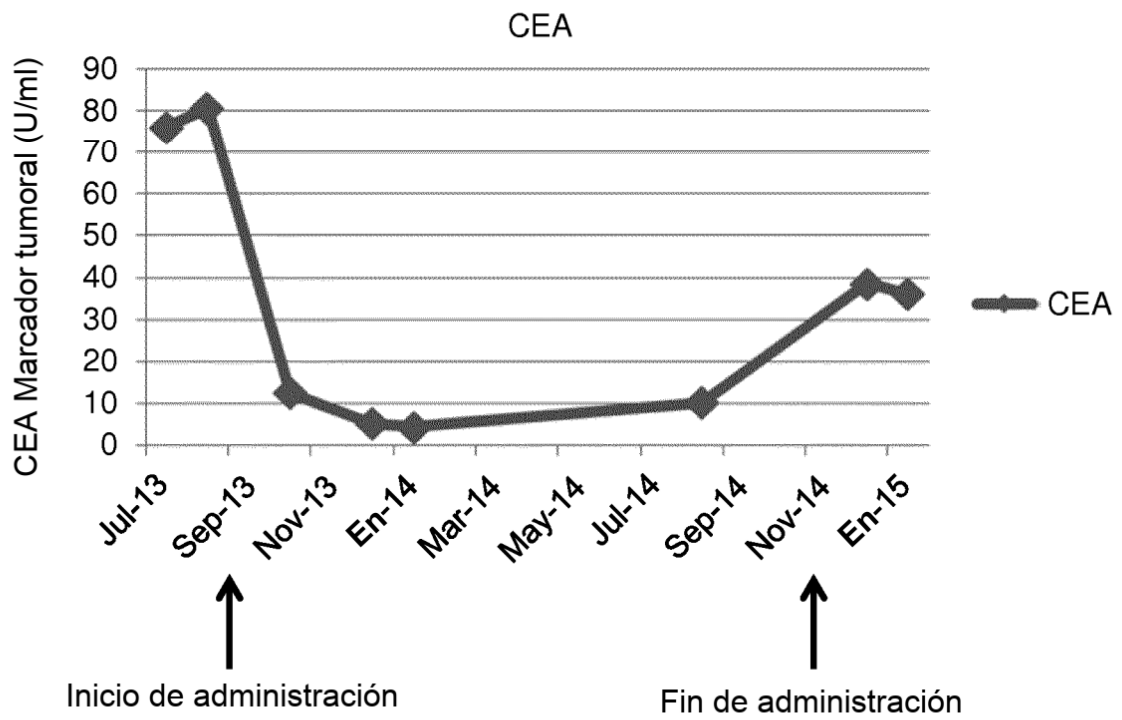
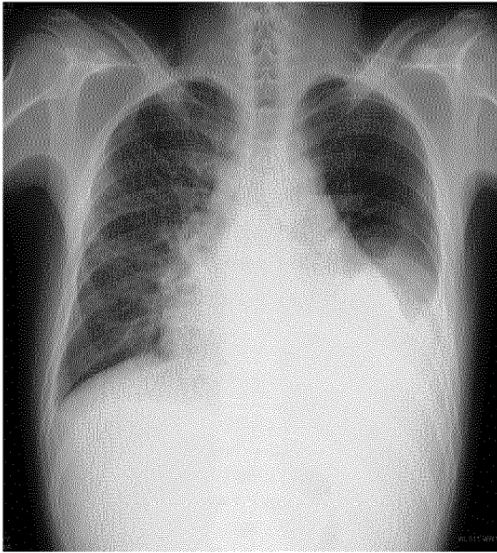


Fig. 12

(A)

Antes de administración
(Ago-13)



(B)

Después de administración
(May-14)

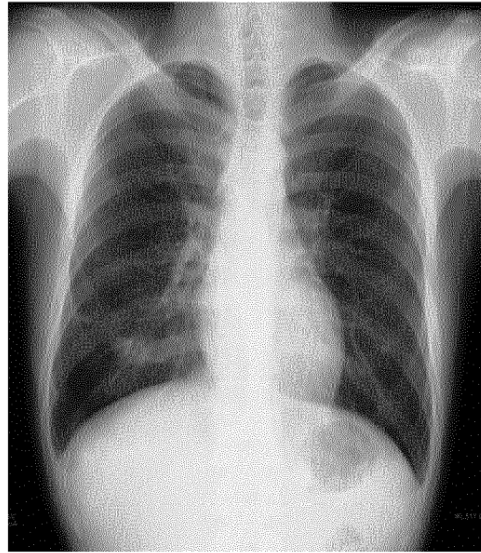


Fig. 13

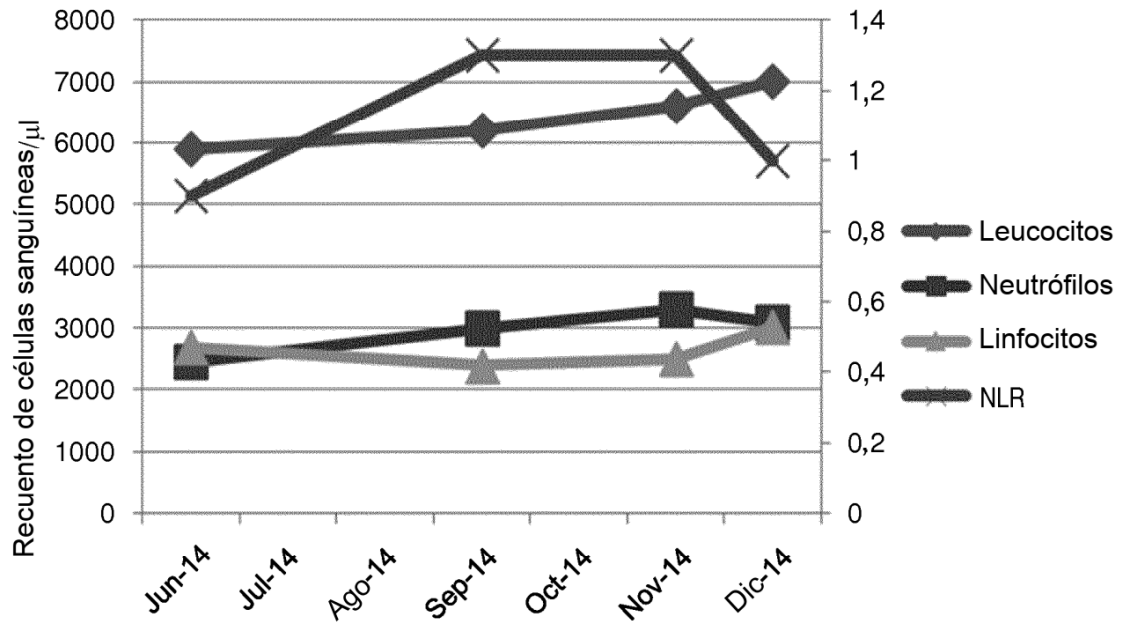


Fig. 14

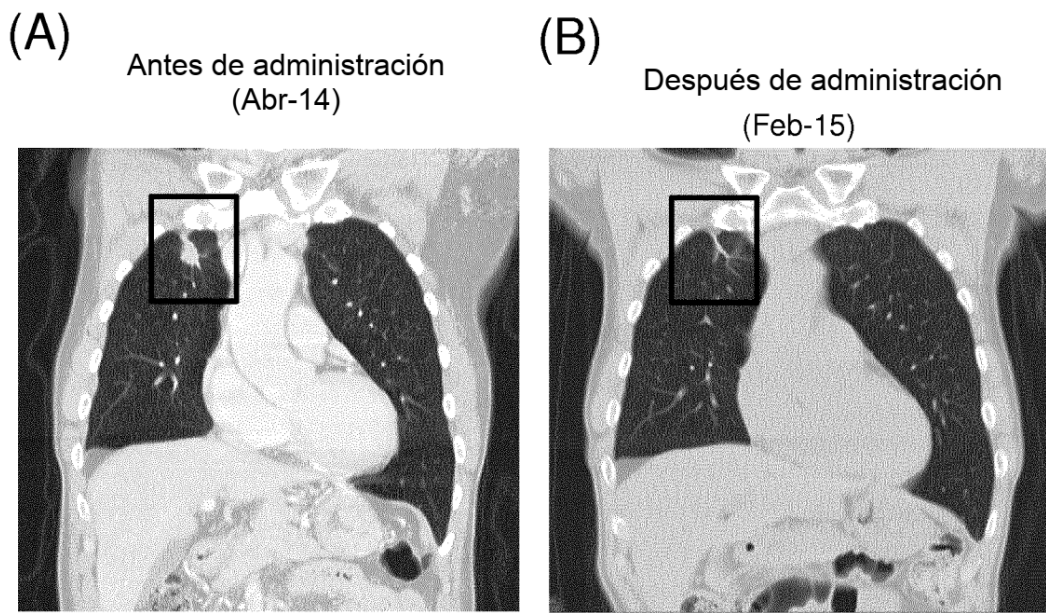


Fig. 15

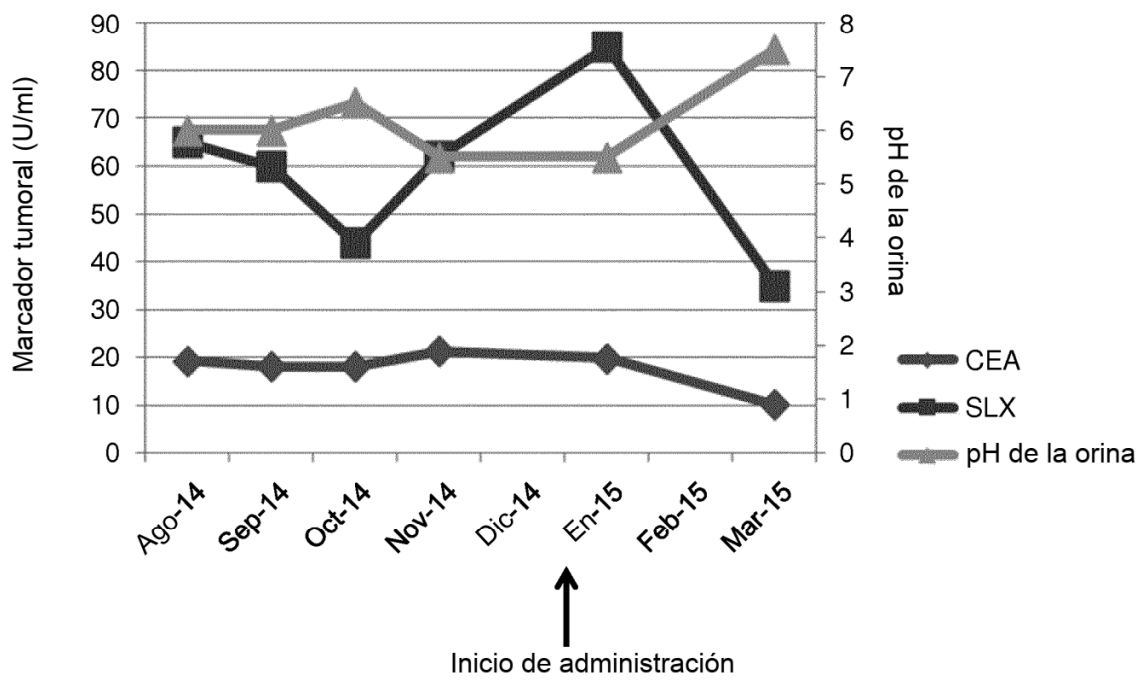


Fig. 16

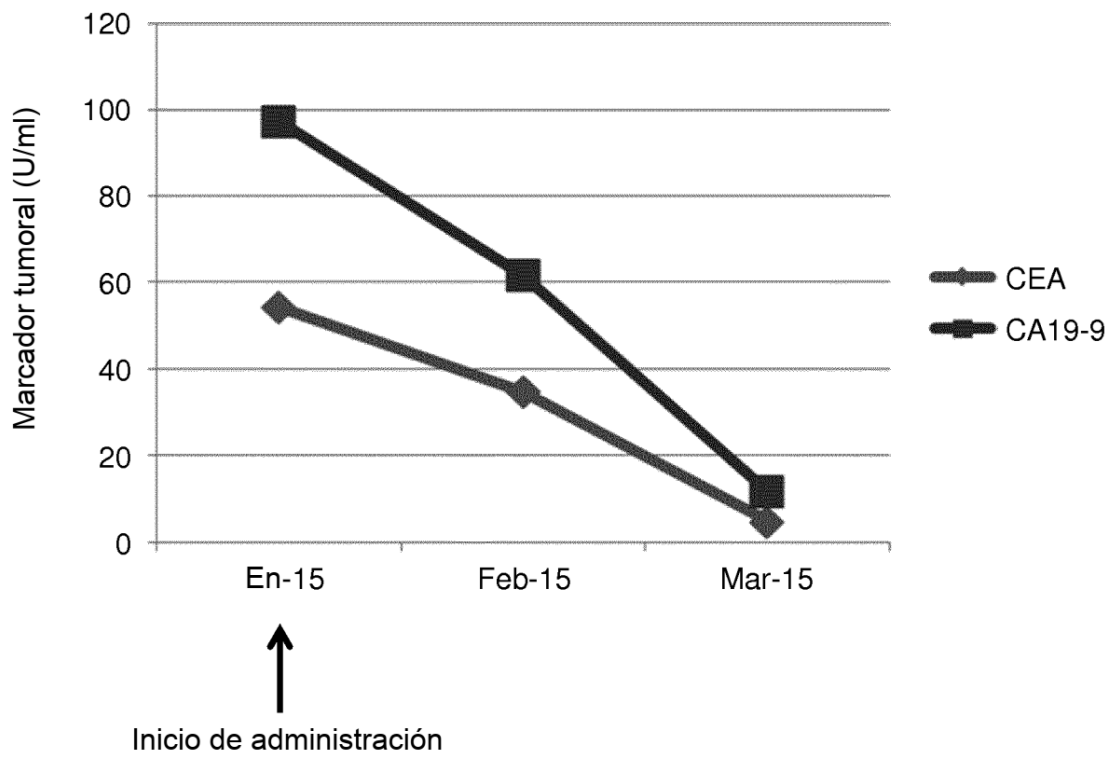
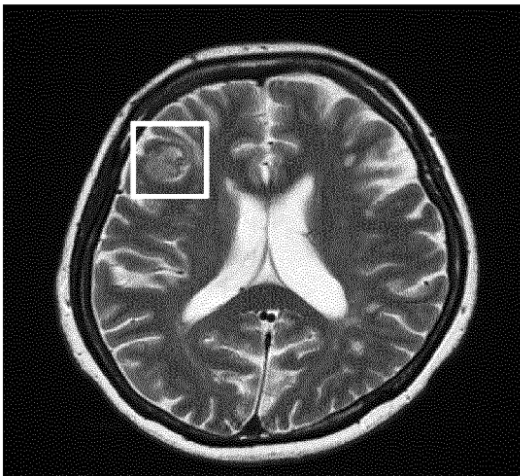


Fig. 17

(A)

Antes de administración
(Dic-14)



(B)

Después de administración
(Feb-15)

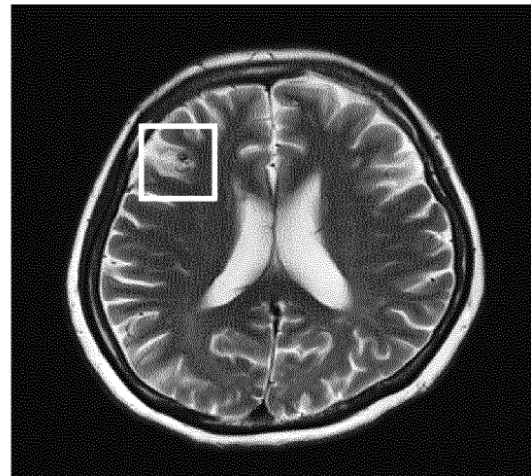


Fig. 18

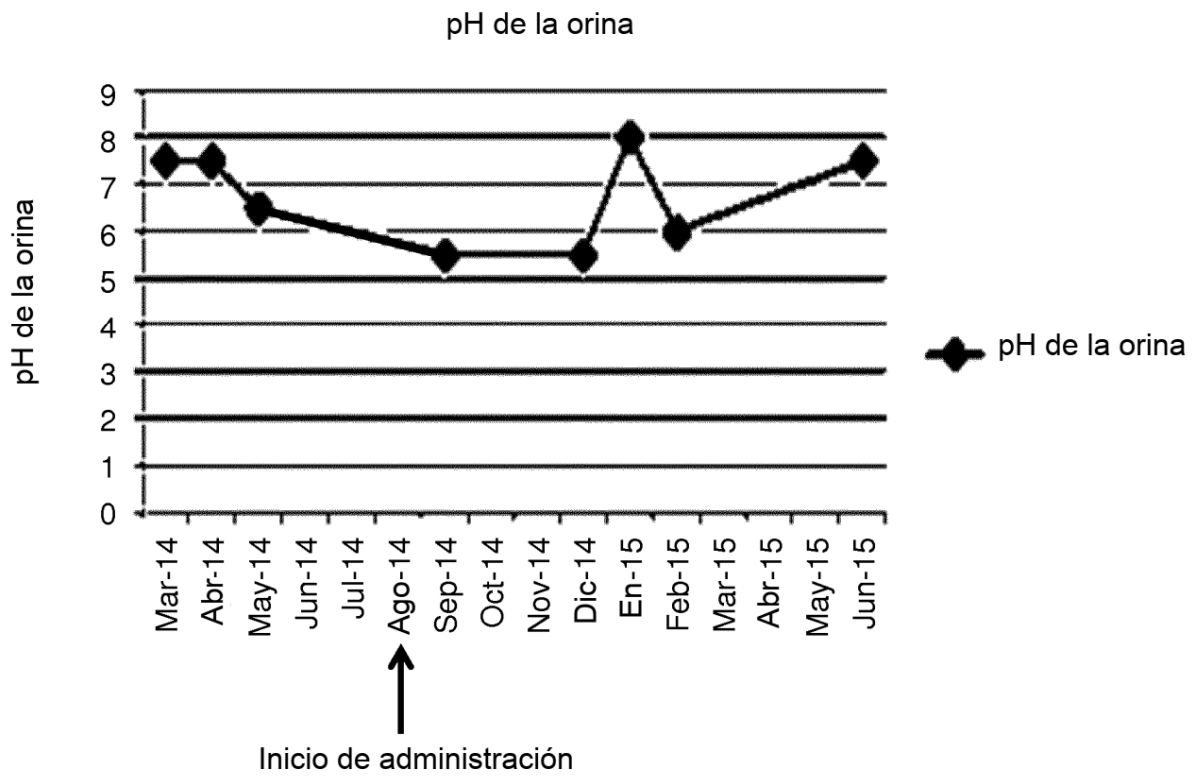


Fig. 19

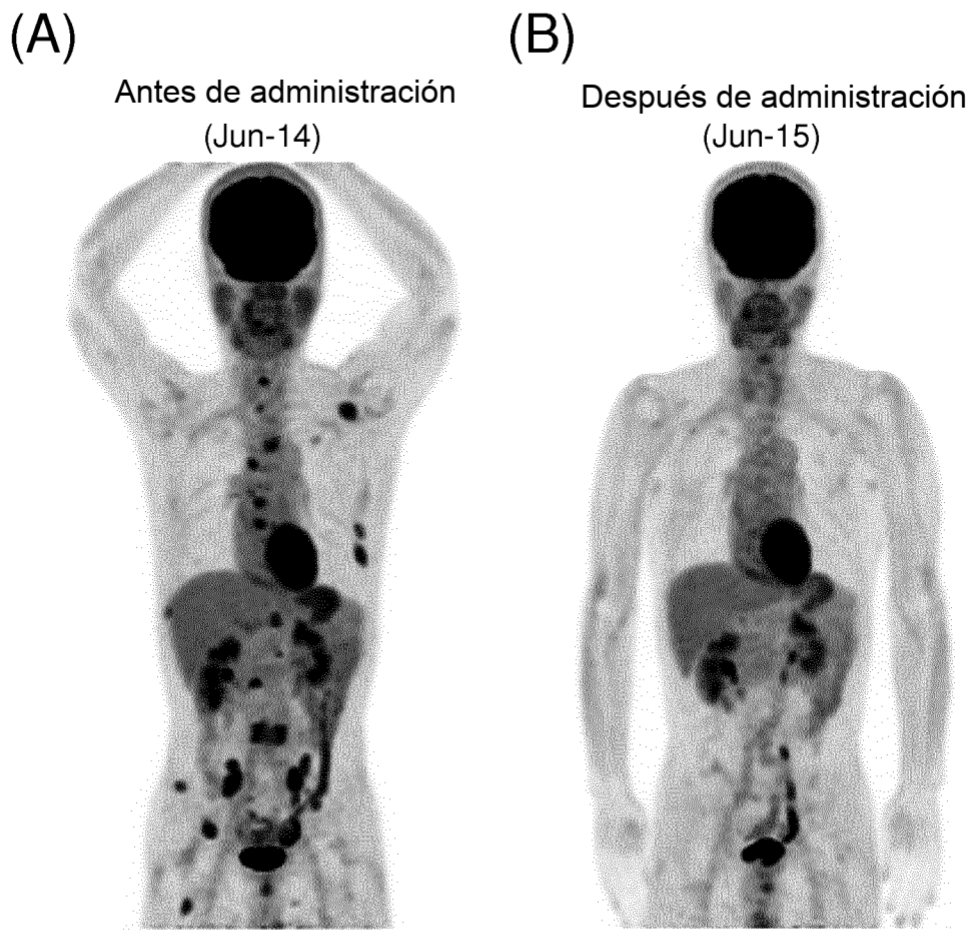
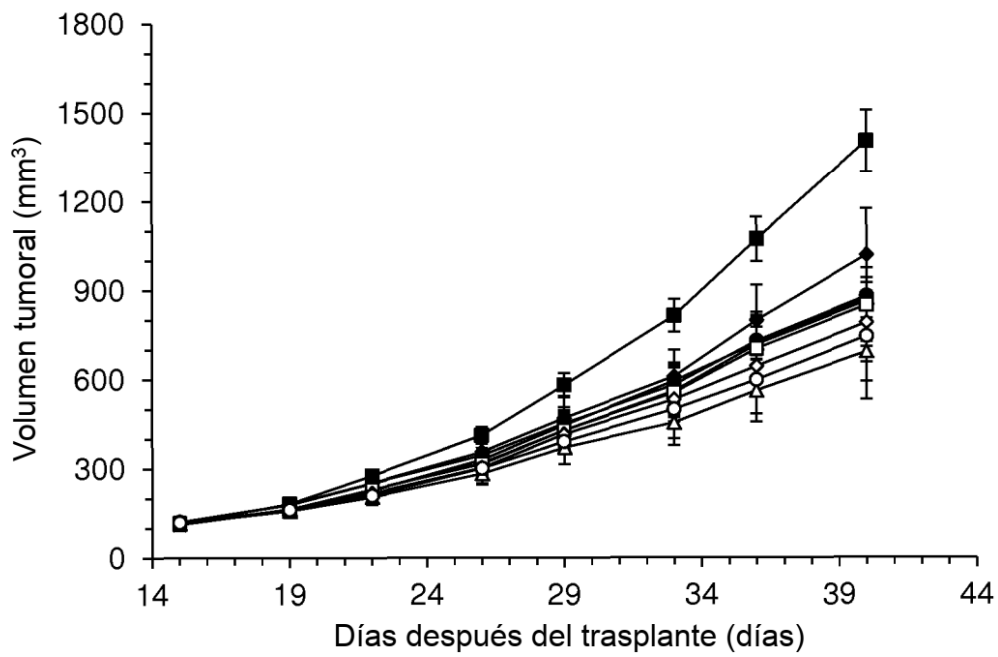


Fig. 20



- G1: PBS (control)
- ◆ G2: gefitinib 10 mg/kg
- ▲ G3: Bestatina 30 mg/kg
- G4: gefitinib 10 mg/kg + Bestatina 0,1 mg/kg
- * G5: gefitinib 10 mg/kg + Bestatina 0,3 mg/kg
- G6: gefitinib 10 mg/kg + Bestatina 1 mg/kg
- ◇ G7: gefitinib 10 mg/kg + Bestatina 3 mg/kg
- △ G8: gefitinib 10 mg/kg + Bestatina 10 mg/kg
- G9: gefitinib 10 mg/kg + Bestatina 30 mg/kg