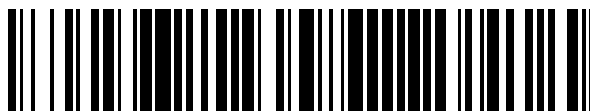


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 867**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/724** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08714327 .7**  
96 Fecha de presentación: **29.02.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2131849**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54 Título: **COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA EL SUMINISTRO DE AGENTES ANTICANCEROSOS.**

30 Prioridad:  
**02.03.2007 US 904363 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.02.2012**

73 Titular/es:  
**THE UNIVERSITY OF WOLLONGONG  
NORTHFIELDS AVENUE  
GWYNNEVILLE, NEW SOUTH WALES 2522, AU**

72 Inventor/es:  
**BREMNER, John, Barnard;  
CLINGAN, Philip y  
LOCKE, Julie, Myree**

74 Agente: **Curell Aguilá, Mireya**

ES 2 373 867 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

Composiciones y procedimientos para el suministro de agentes anticancerosos.

### 5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer. En particular, la presente invención se refiere a composiciones que incluyen 5-fluorouracilo, ciclodextrina y ácido folínico, y a su utilización en el tratamiento del cáncer.

10

### **Antecedentes de la invención**

La quimioterapia ejerce un papel clave en el tratamiento de diversos cánceres, que incluyen el colorrectal, el mamario y el hepático. Un medicamento que se utiliza frecuentemente en la quimioterapia es el 5-fluorouracilo (5-FU), que se muestra como un agente anticanceroso particularmente potente. Mientras que el 5-FU puede utilizarse de forma independiente en las aplicaciones quimioterapéuticas, el medicamento se utiliza combinadamente con el ácido folínico como su sal cálcica (leucovorina) (D.B. Longley, D.P. Harkin y P.G. Johnston, "5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies", *Nature Reviews: Cancer*, Vol 3, 330-338, 2003). La presencia del ácido folínico ejerce sinergia sobre el efecto de 5-FU potenciando específicamente la capacidad de 5-FU para inhibir la timidilato sintasa.

15

20

En la práctica clínica, la administración de 5-FU y de ácido folínico a un paciente se realiza en dos inyecciones separadas, no llevándose a cabo el efecto sinérgico óptimo de la combinación. Típicamente, una solución inyectable de 5-FU se suministra intravenosamente a un pH de 9, provocando en el paciente un daño venoso grave y doloroso (flebitis). En consecuencia, se utiliza típicamente una vía central para el suministro de 5-FU y constituye una desventaja significativa de la actual técnica de administración. Si 5-FU se formula en una crema para uso tópico en el tratamiento del cáncer de piel, se descubrió que aparecían una inflamación extensa y dolor.

25

Por tanto, son necesarias mejoras tanto en el suministro de 5-FU como en la combinación terapéutica anticancerosa utilizando 5-FU y ácido folínico.

30

Se han preparado composiciones que contienen ambas sustancias, 5-FU y ácido folínico, con unos niveles más fisiológicamente aceptables de pH. Sin embargo, se ha demostrado que estas composiciones son inaceptables, debido a la tendencia del 5-FU a precipitar fuera de la solución cuando se utiliza una concentración clínica apropiada de 5-FU. Por lo tanto, es necesaria una composición en la que 5-FU y el ácido folínico puedan coadministrarse a un pH fisiológicamente aceptable, a una concentración que sea apropiada para el uso clínico. La patente US nº 5.455.236 da a conocer una composición que incluye ácido 5,10-metilentetrahidrofólico y una ciclodextrina para utilizarla en el tratamiento del cáncer. El documento EP 0 427 078 A1 da a conocer un compuesto de inclusión ciclodextrínico de ácido folínico que posee una estabilidad ácida aumentada. El documento US 2001/034333 A1 describe la utilización de ciclodextrinas como portadores medicamentosos en general. El documento WO 2005/097086 A2, da a conocer una quimioterapia combinatoria de ácido folínico con 5-FU. Bilensoy *et al.* (J Incl Phenom Macrocycl Chem (2007) 57:363-370) da a conocer una formulación gélica que comprende un complejo 5-FU y una ciclodextrina.

35

40

En el contexto de la presente invención se ha descubierto sorprendentemente que, en presencia de un derivado ciclodextrínico, puede prepararse una solución homogénea de 5-FU y ácido folínico a un pH fisiológico que minimiza los efectos secundarios perjudiciales.

45

### **Sumario de la invención**

50

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición que incluye:

- (i) 5-fluorouracilo (5-FU), o una sal suya o un análogo suyo farmacéuticamente aceptables;
- (ii) ácido folínico (FA), o una sal suya farmacéuticamente aceptable; y
- (iii) una ciclodextrina o una sal suya farmacéuticamente aceptable.

55

La ciclodextrina (CD) o su sal puede encontrarse en una concentración suficiente para prevenir que el 5-FU o su sal o análogo precipite fuera de la solución. El pH de la composición puede ser de aproximadamente 5 a 9, o de aproximadamente 6,5 a 8, o de aproximadamente 7,0 a 7,8. La ciclodextrina o su sal puede encontrarse a una concentración de entre aproximadamente 0,1 y 30%, o entre aproximadamente 1 y 30%, en base peso/vol, o entre aproximadamente 1 y 300 mg/ml, o entre aproximadamente 10 y 300 mg/ml. El 5-FU o su sal o análogo puede encontrarse a una concentración de entre aproximadamente 1 y 50 mg/ml, o entre aproximadamente 5 y 50 mg/ml. El ácido folínico o su sal puede encontrarse a una concentración de entre aproximadamente 0,1 y 25 mg/ml, o entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 15 mg/ml, o entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 12 mg/ml.

60

65

La composición puede ser una composición para el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

El 5-FU y la ciclodextrina pueden encontrarse en la composición en forma de un complejo no covalente, es decir, el 5-FU puede acomplejarse con la ciclodextrina, pero sin unirse covalentemente.

- 5 El ácido fólnico y la ciclodextrina pueden encontrarse en la composición en forma de un complejo no covalente, es decir, el ácido fólnico puede acomplejarse con la ciclodextrina, pero sin unirse covalentemente.

La composición puede incluir uno o más portadores, diluyentes y/adjuvantes farmacéuticamente aceptables. El portador puede ser uno acuoso, por ejemplo, solución salina. La composición puede ser una composición acuosa.

- 10 El análogo de 5-FU es la 5-fluoro-2-desoxiuridina (5-FUdr).

- 15 La composición puede estar en forma de una solución, por ejemplo, una solución acuosa. Cada uno de los componentes, (i, ii, iii anteriormente), puede estar en solución en la composición. La composición puede no contener materia sólida. Así, cada uno de los componentes (i, ii, iii, anteriormente) puede encontrarse completamente en solución en la composición.

La composición puede ser una composición sinérgica.

- 20 La sal farmacéuticamente aceptable del ácido fólnico puede ser folinato cálcico (leucovorin) o folinato sódico. La sal puede estar en forma de hidrato, por ejemplo, pentahidrato folinato cálcico.

- 25 El ácido fólnico, o su sal farmacéuticamente aceptable, puede encontrarse, bien en sus formas enantioméricas, o como una mezcla racémica. Puede ser el 6(S) diastereómero o el 6(R) diastereómero (en el que el residuo de ácido glutámico del ácido fólnico o del folinato está en forma L), o puede ser una mezcla de éstos en cualquier proporción deseada, tal como 1:1 aproximadamente o alguna otra proporción. Puede ser una mezcla de éstos en la que el isómero 6(S) esté enriquecido. Puede estar enriquecido entre aproximadamente 51 y 100%, o enriquecido entre aproximadamente 55 y 99%, 55 y 95%, 55 y 75%, 55 y 65%, 75 y 85%, 75 y 95%, 85 y 95% o 75 y 99%, por ejemplo, enriquecido por ejemplo aproximadamente 51, 52, 53, 54, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o enriquecido 100%. Debe considerarse que la forma 6(S) que presenta el residuo de ácido glutámico en la forma L, es farmacéuticamente activa.

- 30 La ciclodextrina puede ser  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina, o su sal, o puede ser una  $\beta$ -ciclodextrina, o su sal.

- 35 La ciclodextrina puede ser un sulfato de ciclodextrina, o su sal.

- 40 En una forma de realización, la ciclodextrina es una sal sódica sulfatada de  $\beta$ -ciclodextrina, opcionalmente, una sal sódica polisulfatada o una mezcla de sales sódico sulfatadas con distintos grados de sulfatación. En otra forma de realización, la ciclodextrina es una hidroxialquil- $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina. Alternativamente, la ciclodextrina puede ser una mezcla de distintos tipos de ciclodextrina, por ejemplo, una mezcla de hidroxialquil  $\beta$ -ciclodextrina y  $\beta$ -ciclodextrina sulfatada.

En otra forma de realización, está prevista una composición que incluye, o está formada por:

- 45 (i) 5-fluorouracilo (5-FU), o una sal suya o un análogo suyo farmacéuticamente aceptables;  
 (ii) ácido fólnico, o una sal suya farmacéuticamente aceptable;  
 (iii) una ciclodextrina o una sal suya farmacéuticamente aceptable.  
 (iv) un portador farmacéuticamente aceptable;

- 50 en la que (i), (ii) y (iii) se disuelven en (iv).

La ciclodextrina puede seleccionarse de entre el grupo constituido por: hidroxialquil  $\beta$ -ciclodextrina y una  $\beta$ -ciclodextrina sulfatada, o una combinación suya. La hidroxialquil  $\beta$ -ciclodextrina puede ser hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, o, más específicamente, 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.

- 55 En otra forma de realización, está prevista una composición que incluye, o está formada por:

- 60 (i) 5-fluorouracilo (5-FU), o una sal suya o un análogo suyo farmacéuticamente aceptables a una concentración de entre 1 y 50 mg/ml aproximadamente;

- 65 (ii) ácido fólnico, o una sal suya farmacéuticamente aceptable, a una concentración de entre 0,1 y 5 mg/ml aproximadamente;

(iii) una ciclodextrina o una sal suya farmacéuticamente aceptable, a una concentración de entre 10 y 300 mg/ml; y

- (iv) un portador farmacéuticamente aceptable;

en la que (i), (ii) y (iii) se disuelven en (iv).

En otra forma de realización, está prevista una composición que incluye, o está formada por:

(i) 5-fluorouracilo (5-FU), o una sal suya o un análogo suyo farmacéuticamente aceptables a una concentración de entre aproximadamente 10 y 20 mg/ml;

(ii) ácido folínico, o una sal suya farmacéuticamente aceptable, a una concentración de entre aproximadamente 0,5 y 2 mg/ml;

(iii) una ciclodextrina o una sal suya farmacéuticamente aceptable, a una concentración de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 200 mg/ml; y

(iv) un portador farmacéuticamente aceptable;

en la que (i), (ii) y (iii) se disuelven en (iv).

La ciclodextrina puede seleccionarse de entre el grupo constituido por: hidroxialquil  $\beta$ -ciclodextrina y una  $\beta$ -ciclodextrina sulfatada, o una combinación suya. La hidroxialquil  $\beta$ -ciclodextrina puede ser hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.

El portador farmacéuticamente aceptable puede ser la solución salina.

En otra forma de realización, está prevista una composición que incluye, o está formada por:

(i) 5-fluorouracilo (5-FU), a una concentración de aproximadamente 15 mg/ml;

(ii) sal cálcica del ácido folínico, a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml;

(iii) sal sulfato de ciclodextrina a una concentración de aproximadamente 45 mg/ml; y

(iv) un portador farmacéuticamente aceptable;

en la que (i), (ii) y (iii) se disuelven en (iv).

En otra forma de realización, se proporciona una composición que incluye, o está formada por:

(i) 5-fluorouracilo (5-FU), a una concentración de aproximadamente 15 mg/ml;

(ii) sal cálcica del ácido folínico, a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml;

(iii) sal sulfato de ciclodextrina a una concentración de aproximadamente 175 mg/ml; y

(iv) un portador farmacéuticamente aceptable;

en la que (i), (ii) y (iii) se disuelven en (iv).

En otra forma de realización, está prevista una composición que incluye, o está formada por:

(i) 5-fluorouracilo (5-FU), a una concentración de aproximadamente 45 mg/ml;

(ii) sal cálcica del ácido folínico, a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml;

(iii) sal sulfato de ciclodextrina a una concentración de aproximadamente 45 mg/ml; y

(iv) un portador farmacéuticamente aceptable;

en la que (i), (ii) y (iii) se disuelven en (iv).

La sal sulfato de  $\beta$ -ciclodextrina puede incluir entre 6 y 14 grupos sulfato.

El portador farmacéuticamente aceptable puede ser solución salina al 0,9%.

La sal sulfato de  $\beta$ -ciclodextrina puede ser una sal sódica.

En otra forma de realización, está prevista una composición que incluye, o está formada por:

(i) 5-fluorouracilo (5-FU), a una concentración de aproximadamente 15 mg/ml;

(ii) sal cálcica del ácido folínico, a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml;

(iii) 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml; y

(iv) un portador farmacéuticamente aceptable;

en la que (i), (ii) y (iii) se disuelven en (iv).

El portador farmacéuticamente aceptable puede ser la solución salina al 0,9%.

En otra forma de realización, está prevista una composición que incluye, o está formada por:

- 5 (i) 5-fluorouracilo (5-FU), a una concentración de aproximadamente 15 mg/ml;  
 (ii) sal cálcica del ácido folínico, a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml;  
 (iii) sal heptakis(6-O-sulfo)- $\beta$ -ciclodextrina a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml y  
 (iv) un portador farmacéuticamente aceptable;

10 en la que (i), (ii) y (iii) se disuelven en (iv).

El portador farmacéuticamente aceptable puede ser la solución salina al 0,9%.

La sal heptakis (6-O-sulfo)- $\beta$ -ciclodextrina puede ser una sal sódica.

15 En un segundo aspecto de la invención, está previsto un procedimiento para obtener una composición, que incluye la combinación de:

- 20 (i) 5-fluorouracilo (5-FU), o una sal suya o un análogo suyo farmacéuticamente aceptables;  
 (ii) ácido folínico, o una sal suya farmacéuticamente aceptable;  
 (iii) una ciclodextrina o una sal suya farmacéuticamente aceptable.

25 Las concentraciones e identidades de los componentes pueden ser tal como se describen anteriormente en el primer aspecto de la presente invención. El procedimiento puede incluir la combinación de (i) con (iii), añadiendo entonces (ii). Cuando se añade (ii), puede ser en solución, opcionalmente en solución acuosa. El procedimiento puede también incluir la esterilización de la composición. La esterilización puede comprender la filtración (por ejemplo, microfiltración), radiación mediante UV, radiación gamma, alguna otra forma de radiación esterilizante o alguna otra forma de esterilización. La esterilización puede llevarse a cabo de forma que no se dañe o degrade ninguno de los componentes (i) o (ii) anteriormente mencionados. De esta forma, la radiación esterilizante, (UV, gamma u otra), si se utiliza, deberá ser en una dosis suficientemente alta para esterilizar la composición, pero suficientemente baja para evitar el daño o la degradación de los componentes que se especifican.

30 La composición puede ser una composición para la prevención y/o el tratamiento del cáncer.

35 En una forma de realización, (i) y (iii) se combinan en presencia de un portador, opcionalmente un portador acuoso, para formar una mezcla, añadiéndose (ii) a la mezcla. La mezcla puede ser una solución, opcionalmente una solución acuosa. El portador puede ser un disolvente, opcionalmente un disolvente acuoso, por ejemplo, una solución salina. (i) y (iii) pueden ser, independientemente, parcialmente solubles en el portador, opcionalmente, escasamente solubles. Después de una combinación de (i) e (iii) en presencia del portador para formar una mezcla, ésta puede agitarse para, por lo menos parcialmente, disolver (i) y (iii) en el portador. La disolución puede incluir la formación de un complejo no covalente entre (i) y (iii). La agitación puede incluir mezclado, turbulencia, sacudida, tratamiento con ultrasonidos, o una combinación de dos o más de ellas. La agitación puede llevarse a cabo a temperatura elevada, por ejemplo, entre aproximadamente 30 y 60°C. La composición puede agitarse después de la adición de (ii). La agitación puede ser tal como se ha descrito anteriormente.

45 En otra forma de realización, está previsto un procedimiento para preparar una composición, que comprende:

- 50 • combinar 5-fluorouracilo (5-FU), o una sal o análogo suyo farmacéuticamente aceptable, con una ciclodextrina o una sal suya farmacéuticamente aceptable, en presencia de un disolvente acuoso, para formar una mezcla;
- agitar opcionalmente, y calentar opcionalmente la mezcla para formar una solución; y
- 55 • añadir una solución acuosa de ácido folínico o de una sal suya farmacéuticamente aceptable a la solución, para formar la composición.

La etapa en la que se añade la solución acuosa puede llevarse a cabo de forma que se forme una composición en la que e 5-FU o su sal o análogo, la ciclodextrina o su sal y el ácido folínico o su sal, se encuentren todos en solución en la composición, de modo que, opcionalmente, no esté presente en la composición material sólido. La composición puede agitarse opcionalmente, y opcionalmente calentarse, después de la etapa en la que se ha añadido la solución acuosa. La agitación de la composición puede ser suficiente para su homogeneización, o para asegurarse de que todos los componentes de la composición se encuentran completamente en solución.

En otra forma de realización, está previsto un procedimiento para preparar una composición, que incluye:

- 65 • combinar 5-fluorouracilo (5-FU), o una sal o análogo suyo farmacéuticamente aceptable, con una ciclodextrina o una sal suya farmacéuticamente aceptable, en presencia de un disolvente acuoso, para formar una mezcla;

- agitar opcionalmente, y calentar opcionalmente la mezcla para formar una solución;
- 5 • añadir una solución acuosa de ácido fólico o de una sal cuya farmacéuticamente aceptable a la solución, para formar la composición;
- agitar, y, opcionalmente, calentar suficientemente la composición, para asegurarse de que todos los componentes se encuentran en la solución; y
- 10 • esterilizar la composición.

En otra forma de realización, está previsto un procedimiento para preparar una composición, que incluye:

- 15 • combinar 5-fluorouracilo (5-FU), o una sal o análogo suyo farmacéuticamente aceptable, en una cantidad de entre aproximadamente 5 y 50 mg por ml, de la composición final, con una ciclodextrina o una sal cuya farmacéuticamente aceptable, en una cantidad de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 200 mg por ml, de la composición final, en presencia de un disolvente acuoso, para formar una mezcla;
- 20 • agitar opcionalmente, y calentar opcionalmente, la mezcla para formar una solución;
- añadir una solución acuosa de ácido fólico o de una sal cuya farmacéuticamente aceptable, a una concentración de entre aproximadamente 5 y 20 mg/ml, y en una cantidad de entre aproximadamente 50 y 200 aproximadamente µl por ml de la composición final, a la solución, para formar la composición;
- 25 • agitar, y, opcionalmente, calentar suficientemente la composición, para asegurarse de que todos los componentes se encuentran en la solución; y
- esterilizar la composición.

30 Asimismo, se da a conocer un procedimiento para el tratamiento o la prevención de cáncer en un paciente que requiera dicho tratamiento o prevención, incluyendo dicho procedimiento la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición del primer aspecto.

35 Asimismo, se da a conocer un procedimiento para inhibir la proliferación de las células cancerosas, comprendiendo dicho procedimiento la exposición de las células cancerosas a la composición del primer aspecto.

40 El cáncer o las células cancerosas puede ser primario o secundario, pudiendo incluir uno de los siguientes: cáncer prostático, cáncer pulmonar (por ejemplo, cáncer pulmonar no microcítico), cáncer colorrectal (que comprende el cáncer de colon y el cáncer intestinal), cáncer cervical, cáncer mamario, cáncer ovárico, cáncer gástrico, hepatoma primario, cáncer de piel, cáncer pancreático, colangiocarcinoma o un cáncer de la cabeza o cuello, y las células cancerosas de los que proceden.

El cáncer de piel puede no ser de tipo melanoma.

45 El paciente puede ser un mamífero, por ejemplo, el hombre.

**Definiciones**

50 En el contexto de la presente memoria, el término "que comprende" significa "que incluye principalmente, pero no necesariamente de forma única". Además, las variaciones de la palabra "que comprende" tales como "incluir" y "comprende", tienen, correspondientemente, diversos significados

55 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "sinérgico" se refiere al efecto aditivo más intenso que se produce mediante una combinación del ácido fólico y del 5-FU, que sobrepasa al que, de otro modo, se obtendría utilizando el 5-FU y el ácido fólico aisladamente.

60 Una "cantidad terapéuticamente efectiva", tal como se utiliza en la presente memoria, incluye en su significado una cantidad no tóxica pero suficiente de 5-FU y del ácido fólico para proporcionar el efecto terapéutico deseado. La cantidad exacta que se requiera, variará entre los individuos, dependiendo de factores tales como la salud en general del individuo, su edad, su género y el estadio y gravedad del cáncer.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "prevención" incluye, bien la prevención del comienzo clínicamente evidente del cáncer en conjunto, o del retraso de su comienzo.

65 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "tratamiento" incluye la inhibición total o parcial del

crecimiento canceroso, así como la destrucción parcial o total de las células cancerosas.

Tal como se utiliza en la presente memoria, debe apreciarse que el término "complejo" hace referencia a una interacción física no covalente entre dos o más entidades químicas.

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, debe apreciarse que el término "fluorodex" (abreviado, FD), hace referencia a una composición que contiene 5-FU y la sal del ácido folínico, junto con su ciclodextrina en solución acuosa, tal como se da a conocer en la presente invención.

## 10 Breve descripción de las figuras

Se describe a continuación una forma de realización preferida de la presente invención, únicamente a título de ejemplo, haciendo referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

15 La figura 1 representa el cambio en el pH durante el tiempo de solución de la composición de la invención (que se denomina FD2), y 5-FU;

La figura 2 representa el cambio en la absorción de 266 nm de una solución de la composición de la invención (que se denomina FD2), y 5-FU;

20 La figura 3 representa unas curvas dosis-respuesta para 5 progenies de células carcinomatosas tratadas con concentraciones crecientes de diversas formulaciones con 5-FU. Después de 72 horas, se analizó la proliferación celular mediante un ensayo MTS y se normalizó a tratamientos control con solución salina (proliferación del 100%). ● 5-FU, ■ 5-FU:FA, ▲ FD45c, ◇ FD50-75c, ● FD100HPc. Los trazos oscuros representan la IC<sub>50</sub> para cada tratamiento (GraphPad). Los valores que se muestran son promedios ± SD (n=4, excepto para HCT-116 FD50-75c y MDA-MB-231 FD100HPc, donde n=3).

La figura 4 representa la tolerancia de una dosis única de una composición según la presente invención, comparada con 5-FU:FA para el ejemplo 5, en la que las progenies indican un promedio ± SEM, n=3: (A) 50 mg/kg; (B) 100 mg/kg; (C) 200 mg/kg; (D) 225 mg/kg y (E) 250 mg/kg;

La figura 5 representa la tolerancia a una dosis fraccionada múltiple de FD1 comparada con 5-FU:FA, para el Ejemplo 6, en la que las progenies indican un promedio ± SEM: (A) 20 mg/kgx5; (B) 40 mg/kgx5; (C) 60 mg/kgx5 (D) 80 mg/kgx5;

La figura 6 representa la eficacia de una composición según la presente invención, que compara 5-FU:FA con respecto a los injertos MDA-MB-231 para el Ejemplo 7: (A) la respuesta del crecimiento tumoral-dosis de una composición según la presente invención (FD2), que contiene una cantidad equimolar de 5-FU a FA, se comparó a la de 5-FU:FA y PBS (solución salina tamponada); ratones de control: los tamaños de las cohortes fueron de n=10, y las progenies mostraban un promedio ± SEM, indicando los asteriscos diferencias significativas de la composición con el control (p<0,05) (\*) según la presente invención, (\*\*) 5-FU-FA; (B) Peso tumoral después del sacrificio-peso tumoral después del sacrificio :los valores indican un promedio ± SEM (error estándar del promedio), n=10, indicando los asteriscos diferencias significativas con el control (p<0,05).

## 45 Descripción detallada de la invención

### *Composiciones y procedimientos de preparación*

La presente invención se refiere a composiciones que incluyen 5-FU, o a una sal o análogo farmacéuticamente aceptable del mismo, ácido folínico, o a una sal suya farmacéuticamente aceptable, y una ciclodextrina, o a una sal suya farmacéuticamente aceptable, que previene que 5-FU precipite fuera de la solución a un pH de aproximadamente 5 a 9. La invención comprende asimismo la utilización de las composiciones para el tratamiento del cáncer.

55 En este contexto, un análogo de 5-FU es la 5-fluoro-2-desoxiuridina (5-FUdr). En la presente memoria, la referencia a 5-FU se considerará para incluir una que corresponda a una sal o análogo suyo farmacéuticamente aceptable, se considerará la referencia al ácido folínico para incluir una que corresponda a una sal suya farmacéuticamente aceptable, y se considerará una que corresponda a la ciclodextrina para incluir una que corresponda a una sal suya farmacéuticamente aceptable, si no se indica o implica lo contrario.

La utilización de las composiciones de la invención proporciona las ventajas siguientes con respecto a los procedimientos habituales para el tratamiento del cáncer, utilizando 5-FU y ácido folínico:

65 (i) mejora del suministro de, tanto del 5-FU como del ácido folínico, permitiendo la administración simultánea de los dos compuestos;

(ii) minimización de los efectos secundarios que son dominantes cuando el 5-FU se administra a valores de pH superiores a aproximadamente 9;

5 (iii) reducción del tiempo de administración y de los costes (en la clínica), permitiendo que la combinación de un agente anticanceroso y su biomodulador se administren en una dosis única;

(iv) un pH más bajo significa que una vía central que es necesaria para evitar la flebitis, pueda no ser necesaria, simplificando significativamente, de esta forma, la administración; y

10 (v) posiblemente, una reducción del estrés para el paciente.

En las composiciones de la presente invención, la ciclodextrina y el 5-FU pueden formar un complejo en solución. Este complejo puede ser un "hospedador-huésped" o "complejo de inclusión". El complejo puede dar lugar a que el 5-FU anteriormente insoluble, se convierta en soluble en solución acuosa a valores de pH de entre 15 aproximadamente 5 y 8. Alternativamente, la ciclodextrina y el 5-FU pueden asociarse mediante alguna otra forma de interacción no covalente. La ciclodextrina y el ácido fólico pueden formar también un complejo en solución. Este complejo puede ser un "hospedador-huésped" o un "complejo de inclusión".

El 5-FU que se encuentra en la composición de la invención, puede estar presente como una sal farmacéuticamente aceptable. "Sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a las sales de 5-FU que son apropiadas para que se utilicen en contacto con los tejidos del hombre y de otros animales sin que se produzca toxicidad, irritación, 20 respuesta alérgica y similares, siendo proporcionado con una razonable razón beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica.

25 Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables apropiadas de 5-FU incluyen la sal sódica, que puede obtenerse a partir de la reacción con hidróxido sódico.

El ácido fólico que se encuentra en la composición, puede estar presente como una sal de un metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio), o una sal de un metal alcalino térreo (por ejemplo, magnesio, calcio). En una forma de 30 realización, el ácido fólico puede encontrarse como folinato cálcico.

Las ciclodextrinas apropiadas para su utilización, de acuerdo con la presente invención, incluyen ciclodextrinas naturales y químicamente modificadas. La ciclodextrina puede ser una  $\alpha$ -dextrina, una  $\beta$ -dextrina, una  $\gamma$ -dextrina, o una sal suya farmacéuticamente aceptable. También se consideran, en las composiciones de la invención, las 35 mezclas de cualesquiera dos o más de las ciclodextrinas mencionadas anteriormente.

Los derivados de las ciclodextrinas que pueden utilizarse en las composiciones, pueden incluir como consecuencia a uno o a algunos, o a la totalidad de los grupos hidroxilos que se convierten en otros grupos funcionales. Como resultado, el grado de sustitución de la ciclodextrina puede variar. 40

En una forma de realización, uno o varios de los grupos hidroxilos puede convertirse en grupos OR. R puede ser un grupo hidrocarburo que presenta entre 1 y 20 átomos de carbono, o entre 1 y 15, o entre 1 y 10, o entre 1 y 9, o entre 1 y 8, o entre 1 y 7, o entre 1 y 6, o entre 1 y 5, o entre 1 y 4 átomos, por ejemplo, metilo, alilo, etilo, propilo, isopropilo, propargilo, butilo, but-2-enilo, secbutilo, pentilo, 3-metil-pent-2-enilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, 45 etc. En una forma de realización, el grupo hidrocarburo es un grupo alquilo con una cadena ramificada o única. El grupo hidrocarburo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos halo y/o uno o más grupos **hidroxilos**, de forma que R es un hidrocarburo halo-sustituido o un hidrocarburo hidroxil-sustituido, por ejemplo, un grupo hidroxialquilo. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo comprenden de manera no limitativa  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  y  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ . En una forma de realización, la 50 ciclodextrina es una hidroxialquil  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.

Los derivados de las ciclodextrinas incluyen también ciclodextrinas aniónicas tales como carboximetilciclodextrinas, sulfatos de ciclodextrinas, sulfonatos de ciclodextrinas, fenolatos de ciclodextrinas y fosfatos de ciclodextrinas, o sus mezclas. En una forma de realización, el derivado de la ciclodextrina puede ser una ciclodextrina  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -sulfatada, 55 o una sal suya, por ejemplo, una sal sódica. La ciclodextrina sulfatada puede estar polisulfatada o incluir una mezcla de grupos sulfato e hidroxilo. En una forma de realización, la ciclodextrina sulfatada es una  $\beta$ -ciclodextrina que comprende entre 3 y 20, o entre 3 y 18, o entre 4 y 16, o entre 4 y 14, o entre 5 y 13, o entre 5 y 12, o entre 5 y 11, o entre 6 y 10, o entre 7 y 9, o entre 9 y 12, o entre 5 y 10 grupos sulfato. Los grupos sulfato pueden estar presentes como sales, por ejemplo, sales sódicas. En una forma de realización, el derivado de la ciclodextrina es heptakis(6-O- 60 sulfo)- $\beta$ -ciclodextrina, o una sal suya.

Otros derivados de la ciclodextrina que pueden utilizarse incluyen ciclodextrinas sulfoetéricas tales como ciclodextrinas sulfoalquiletéricas, en las que el grupo alquilo comprende entre 1 y 15 átomos de carbono, o entre 1 y 12, o entre 1 y 10, o entre 1 y 9, o entre 1 y 8, o entre 1 y 7, o entre 1 y 6, o entre 1 y 5, o entre 1 y 4 átomos de carbono, por ejemplo, sulfobutil  $\beta$ -ciclodextrina (Captisol<sup>®</sup>). El grupo alquilo puede ser de fórmula  $-(\text{CH}_2)_n-$ , en el que n es un número entre 1 y 8, o entre 1 y 7, o entre 1 y 6, o entre 1 y 5, o entre 1 y 4. 65



Otros derivados de la ciclodextrina que pueden ser apropiados para utilización en las composiciones de la presente invención, son los que se dan a conocer en "Chemical Reviews: Cyclodextrins", V.T. D'Souza y K.B. Lipkowitz, Vol 98, nº 5 (American Chemical Society, 1998), que se incorpora a la presente memoria como referencia.

Tal como se ha puesto anteriormente de manifiesto, el grado de sustitución de la ciclodextrina puede variar. Las ciclodextrinas apropiadas, por tanto, incluyen, por ejemplo, aquellas en las que se sustituyen uno o algunos, o la totalidad de los grupos hidroxilos. El grado de sustitución puede encontrarse entre aproximadamente 1 y 20, o entre aproximadamente 5 y 20, 10 y 20, 1 y 10, 1 y 5, 5 y 15, 5 y 10, o 10 y 15, por ejemplo, de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20. La ciclodextrina puede ser una mezcla de ciclodextrina de distintos grados de sustitución. En tal caso, el grado promedio de sustitución puede estar entre aproximadamente 1 y 20, o entre aproximadamente 5 y 20, 10 y 20, 1 y 10, 1 y 5, 5 y 15, 5 y 10, o 10 y 15, por ejemplo, de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20. En una forma de realización en la que la ciclodextrina es una hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, el grado promedio de sustitución puede estar entre aproximadamente 4 y 12, o entre aproximadamente 5 y 10, o entre aproximadamente 5 y 9, o entre aproximadamente 6 y 8, o aproximadamente 7.

Generalmente, la cantidad de ciclodextrina utilizada en la composición de la invención, es una cantidad suficiente para asegurar que el 5-FU que se encuentra en las composiciones, se conserva en la solución. La proporción molar de CD:5-FU puede estar entre aproximadamente 1:10 y 3:1, o entre aproximadamente 1:10 y 1:1, 1:10 y 1:2, 1:10 y 1:5, 1:5 y 3:1, 1:5 y 1:1, 1:3 y 3:1, 1:8 y 3:1, 1:8 y 1:1, 1:8 y 1:2, 1:8 y 1:5, 1:3 y 2:1, 1:3 y 1:1, 1:3 y 1,1:1, 1:3 y 1,2:1, 1:3 y 1,3:1, 1:3 y 1,4:1, 1:3 y 1,5:1, 1:3 y 2:1, 1:3 y 2,5:1, 1:2,5 y 3:1, 1:2 y 3:1, 1:1,5 y 3:1, 1:1,4 y 3,1, 1:1,3 y 3:1, 1:1,2 y 3:1, 1:1,1 y 3:1, 1:1 y 3:1, 1,5:1 y 3:1, 2:1 y 3:1, 2,5:1 y 3:1, 2:1 y 1:2, 1,5:1 y 1:1,5, 1,4:1 y 1:1,4, 1,3:1 y 1:1,3, 1,2:1 y 1:1,2 o 1,1:1 y 1:1,1, por ejemplo 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4,5, 1:4, 1:3,5, 1:3, 1:2,5, 1:2, 1:1,5, 1:1,4, 1:1,3, 1:1,2, 1:1,1, 1:1, 1,1:1, 1,2:1, 1,3:1, 1,4:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1 o 3:1. Esta proporción puede depender del CD particular utilizado.

La composición puede ser ligeramente o moderadamente ácida, neutra, o ligeramente o moderadamente básica. El pH de la composición puede estar entre aproximadamente 5,0 y 9,0, o entre aproximadamente 5,0 y 8,0, o entre aproximadamente 5,0 y 7,0, o entre aproximadamente 5,5 y 8,0, o entre aproximadamente 6,0 y 8,0, o entre aproximadamente 6,5 y 8,0, o entre aproximadamente 7,0 y 8,0, o entre aproximadamente 7,5 y 8,0, o entre aproximadamente 7,0 y 9,0, o entre aproximadamente 7,5 y 7,8, o entre aproximadamente 7,5 y 7,7, o entre aproximadamente 7,6 y 7,7, o entre aproximadamente 6,7 y 7,7, o entre aproximadamente 6,8 y 7,6, o entre aproximadamente 7,0 y 7,6, o entre aproximadamente 7,2 y 7,6, o entre aproximadamente 7,3 y 7,6, o entre aproximadamente 7,3 y 7,5. Por ejemplo, el pH puede ser de aproximadamente 5,0, 5,1, 5,3, 5,5, 5,7, 5,9, 6,1, 6,3, 6,5, 6,7, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, o 9,0.

En una forma de realización, la composición de la invención puede prepararse mezclando 5-FU sólido (15 mg), solución salina (0,9%, 0,87 ml), solución de hidróxido sódico (0,9 M, 30  $\mu$ l) y una ciclodextrina (por ejemplo, la sal sódica sulfatada de  $\beta$ -dextrina como una mezcla de 9-12 sulfatos por residuo de ciclodextrina: 45 mg). La suspensión resultante se trató mediante ultrasonidos a una temperatura de entre aproximadamente 30 y 60°C, hasta que casi la totalidad de 5-FU se disolvió. Se añadió entonces una solución de ácido fólico (por ejemplo, folinato cálcico (1 mg:10 mg/ml) en solución salina al 0,9%, sometiénndose la mezcla a tratamiento con ultrasonidos a una temperatura de entre 30 a 60°C, hasta que se formó una solución homogénea. La temperatura del tratamiento con ultrasonidos puede ser de entre aproximadamente 30 y 50, 30 y 40, 40 y 60, 40 y 60 o 40 y 50°C, por ejemplo, de aproximadamente 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60°C, o puede ser superior a 60°C, o inferior a 30°C.

La solución homogénea se enfría y se deja permanecer a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora. La solución puede entonces filtrarse en condiciones asépticas y almacenarse a temperatura ambiente en ausencia de luz. El pH de la solución puede estar entre aproximadamente 7,3 y 7,5.

En una forma de realización alternativa, la composición de la invención puede prepararse mediante la disolución de una ciclodextrina (por ejemplo, la sal sódica sulfatada de la  $\beta$ -ciclodextrina o la 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina) en agua, y añadiendo entonces una solución de 5-FU (por ejemplo, una inyección BP de 5-fluorouracilo, 50 mg/ml) y una solución de ácido fólico (por ejemplo, de aproximadamente 200  $\mu$ l de una solución de 10 mg/ml). De esta forma, 300  $\mu$ l de la solución mencionada anteriormente pueden utilizarse por ml de la formulación para dar lugar a una concentración final de 15 mg/ml de 5-FU. La solución resultante se agita para facilitar la mezcla. Puede entonces añadirse ácido (por ejemplo, HCl) si es necesario para llevar el pH hasta  $7,4 \pm 0,1$ . La solución puede entonces filtrarse bajo condiciones asépticas y guardarse a temperatura ambiente en ausencia de luz.

En otra forma de realización, es posible eliminar el disolvente y secar la composición para volver a suspenderla en solución más tarde. Las formulaciones liofilizadas tienen desventajas con respecto a la formulación líquida. La formulación liofilizada puede necesitar un tratamiento con ultrasonidos intenso y una preparación extra por parte de los facultativos.

*Composiciones farmacéuticas y procedimientos de administración*

Las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento del cáncer en un paciente, administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición a un individuo.

5 Los cánceres en los que las composiciones y procedimientos de la presente invención son particularmente útiles para tratarlos, incluyen los cánceres primarios y secundarios, por ejemplo, el cáncer de próstata, el cáncer pulmonar (por ejemplo, el cáncer pulmonar no microcítico), cáncer colorrectal (que se entiende abarca el cáncer de colon y el  
10 cáncer intestinal), cáncer cervical, cáncer mamario, cáncer ovárico, cáncer gástrico, cánceres del tracto gastrointestinal superior, hepatoma primario, cáncer de piel (por ejemplo, cáncer de piel de tipo no melanómico) cáncer pancreático, colangiocarcinoma o cáncer de cabeza o cuello.

En una aplicación terapéutica, las composiciones se administran a un paciente que ya padece cáncer, en una cantidad suficiente para curar, o por lo menos, detener parcialmente el cáncer y sus complicaciones. Las complicaciones proporcionarán una cantidad de 5-FU y de ácido fólnico suficientes para tratar de modo efectivo el  
15 cáncer.

En general, pueden prepararse composiciones apropiadas para su utilización según los procedimientos que son conocidos por los expertos en la materia, y de acuerdo con esto, pueden incluir un portador, diluyente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables. Los diluyentes, adyuvantes y excipientes deben ser "aceptables" en términos de que  
20 sean compatibles con los otros componentes de la composición, y de que no sean perjudiciales con respecto a sus receptores.

Las composiciones pueden administrarse mediante vías habituales, en general, intravenosamente, intraperitonealmente, intraarterialmente o tópicamente. También pueden administrarse intramuscular, subcutánea o transdérmicamente (por ejemplo, mediante un parche). La administración puede ser sistémica, regional o local. La  
25 vía particular de administración que vaya a utilizarse en cualquier circunstancia dada, dependerá de diversos factores, que incluyen el tipo de cáncer que se vaya a tratar, de su gravedad y extensión, de la dosis requerida de 5-FU y de ácido fólnico que vaya a administrarse y de los efectos secundarios potenciales.

30 Los ejemplos de portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables son agua destilada o desmineralizada, agua BP o USP, solución salina, solución de Ringer, solución de glucosa, aceites basados en vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite de semillas de algodón, aceite de maíz, aceites de sésamo, aceite de cacahuete y aceite de coco; aceites de silicona, que incluyen polisiloxanos, tales como metil polisiloxanos, fenilpolisiloxano y metilfenil polisiloxano; siliconas volátiles; aceites minerales tales como parafina líquida, parafina  
35 blanda o escualeno; derivados de celulosa tales como metil celulosa, etil celulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, o hidroxipropilmetilcelulosa; alcanoles inferiores, por ejemplo, etanol o isopropanol; alcanoles inferiores; polialquilen glicoles inferiores o alquilenglicoles inferiores, por ejemplo, polietilen glicol, polipropilen glicol, etilen glicol, propilen glicol, 1,3-butilen glicol o glicerina; ésteres de ácidos grasos como palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo, u oleato de etilo; polivinilpirrolidona; agar; carragenina; goma de tragacanto o  
40 goma de acacia; y gelatina de petróleo. Típicamente, el portador o portadores constituirá entre el 10 y el 99,9% en peso de las composiciones.

Las composiciones de la invención se encuentran en una forma apropiada para la administración mediante inyección, en forma de una pomada, crema o loción apropiadas para la administración tópica, o en forma apropiada  
45 para la administración mediante inyección, intravenosa, intraperitoneal o intraarterialmente.

Para la administración como una solución inyectable o suspensión, diluyentes o portadores parenteralmente aceptables, no tóxicos, pueden incluir solución de Ringer, solución salina isotónica, solución de glucosa, agua  
50 destilada, solución salina tamponada de fosfato, etanol y 1,2 propilen glicol.

Los adyuvantes incluyen típicamente emolientes, emulsificantes, agentes de engrosamiento, conservadores, bactericidas y agentes tampón.

Los procedimientos para preparar parenteralmente las composiciones que pueden administrarse, resultan conocidos para los expertos en la materia, y se describen más detalladamente en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical  
55 Science, 15ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., que se incorpora a la presente memoria como referencia.

Las formulaciones tópicas comprenden la composición de la invención, junto con uno o más portadores aceptables, y opcionalmente cualquier otro ingrediente terapéutico. Las formulaciones apropiadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semi-líquidas, apropiadas para la penetración a través de la piel, en el sitio en el  
60 que se requiere el tratamiento, tal como linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas.

Las lociones según la presente invención, incluyen las apropiadas para la aplicación a la piel. Las lociones o linimentos para la aplicación a la piel, pueden también incluir un agente para acelerar el secado y enfriar la piel, tal como un alcohol o acetona, y/o un humectante tal como glicerol, o un aceite tal como aceite de ricino, o aceite de  
65

cacahuete.

Las composiciones pueden incorporar cualquier surfactante apropiado, tal como un surfactante aniónico, catiónico, o no iónico. tales como ésteres de sorbitano, o sus derivados de polioxietileno. Asimismo, pueden incluirse agentes de suspensión tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices silíceas y otros ingredientes tales como lanolina.

El nivel de dosis terapéuticamente efectivo para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores que incluyen: el cáncer que está siendo tratado, y su gravedad, la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente, tiempo de administración, vía de administración, duración del tratamiento, medicamentos utilizados o en combinación o que coinciden con el tratamiento, junto con otros factores relacionados bien conocidos en medicina.

El experto en la materia, podrá, mediante experimentación rutinaria, determinar una cantidad efectiva y no tóxica de un agente o compuesto que será necesario para tratar enfermedades y condiciones a las que y en las que podrá aplicarse.

Generalmente, se espera que una dosis efectiva de 5-FU sea del orden de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1.000 mg por kg de peso corporal por 24 horas; típicamente, de aproximadamente 0,001 mg a 750 mg por kg de peso corporal por 24 horas; de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal por 24 horas; de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal por 24 horas; de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 250 mg por kg de peso corporal por 24 horas. Más típicamente, se espera que un intervalo efectivo de dosis sea de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 200 mg por kg de peso corporal por 24 horas; en el intervalo de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por 24 horas; en el intervalo de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal por 24 horas; de aproximadamente 1,0 mg a 25 mg por kg de peso corporal por 24 horas; de aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal por 24 horas; de aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 20 mg por kilo de peso corporal por 24 horas; de aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 15 mg por kg de peso corporal por 24 horas; o de aproximadamente 5,0 a 10,0 mg /kg de peso corporal por 24 horas.

Generalmente, se espera que una dosis efectiva de ácido folínico se encuentre en el intervalo de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1.000 mg por kg de peso corporal por 24 horas; típicamente, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 750 mg por kg de peso corporal por 24 horas; de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal por 24 horas; de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal por 24 horas; de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 250 mg por kg de peso corporal por 24 horas. Más típicamente, se espera que un intervalo efectivo de dosis se encuentre en el intervalo de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 200 mg por kg de peso corporal por 24 horas; de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por 24 horas; de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal por 24 horas; de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 25 mg por kg de peso corporal por 24 horas; de aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal por 24 horas; de aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 20 mg por kilo de peso corporal por 24 horas; de aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 15 mg por kg de peso corporal por 24 horas. Puede ser una composición de ácido folínico con una dosis baja o alta.

En una composición según la presente invención, el 5-FU y el ácido folínico pueden encontrarse en concentraciones farmacéuticamente efectivas. El 5-FU puede estar presente a una concentración de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/ml, o entre aproximadamente 1 y 40, 1 y 30, 1 y 20, 1 y 10, 1 y 5, 5 y 50, 10 y 50, 20 y 50, 5 y 30, 5 y 20, o 10 y 20 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, o 50 mg/ml. El ácido folínico puede encontrarse en una concentración de entre aproximadamente 0,01 a y 25 mg/ml, o entre 0,01 y 25, 0,1 y 20, 0,1 y 15, 0,1 y 10, 0,1 y 5, 0,1 y 2, 0,1 y 1, 1 y 25, 5 y 25, 10 y 25, 15 y 25, 1 y 15, 1 y 10, 1 y 5, 0,5 y 5, 0,5 y 2, 5 y 20, 5 y 10, o 10 y 20 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6,7, 8, 9, 10, 15, 20 o 25 mg/ml. El CD puede encontrarse en una concentración de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 300 mg/ml, o entre aproximadamente 1 y 250, 1 y 200, 1 y 150, 1 y 100, 1 y 50, 1 y 20, 1 y 10, 5 y 300, 5 y 250, 5 y 200, 5 y 150, 5 y 100, 5 y 50, 5 y 20, 5 y 10, 10 y 300, 20 y 300, 30 y 300, 40 y 300, 50 y 300, 100 y 300, 200 y 300, 50 y 200, 5 y 100, 45 y 125, 25 y 100, 50 y 100, o 100 y 200 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 5,10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 o 300 mg/ml.

Típicamente, en aplicaciones terapéuticas, el tratamiento durará lo que dure el cáncer.

Además, para los expertos en la materia, resulta evidente que la cantidad óptima y el espaciamiento de las dosis individuales estarán determinados por la naturaleza y extensión del cáncer que se esté tratando, la forma, vía, y lugar de administración, y la naturaleza del individuo particular que esté tratándose. Asimismo, dichas condiciones óptimas pueden determinarse mediante técnicas convencionales.

5 Resulta asimismo evidente para los expertos en la materia que el desarrollo óptimo del tratamiento, es decir, el número de dosis de la composición que se administre por día durante un número determinado de días, puede determinarse por los expertos en la materia utilizando ensayos convencionales de determinación del curso del tratamiento.

10 Los expertos en la materia apreciarán que, de acuerdo con los procedimientos de la presente invención, la composición puede administrarse sola o conjuntamente con uno más agentes adicionales como parte de una terapia combinada. Por ejemplo, la composición de la invención puede administrarse junto con uno o más compuestos adicionales que pueden disminuir la proliferación e invasión celulares y el aumento apoptótico en el cáncer.

15 Para dichas terapias de combinación, cada componente suyo puede administrarse secuencialmente en cualquier orden, al mismo tiempo, o en tiempos diferentes, de forma que se pueda ejercer el efecto deseado. Cuando se administran separadamente, resulta preferido para los componentes que sean administrados por idéntica vía de administración, aunque no es necesario que esto sea así.

#### *Regímenes de combinación*

20 Pueden presentarse ventajas terapéuticas mediante regímenes de combinación. En la terapia de combinación, los agentes respectivos pueden administrarse simultáneamente, o secuencialmente en cualquier orden. De acuerdo con esto, los procedimientos de tratamiento según la presente invención, pueden aplicarse conjuntamente con la terapia convencional, tal como radioterapia, quimioterapia, cirugía, u otras formas de intervención médica.

25 La presente invención se describirá a continuación haciendo referencia a ejemplos específicos.

### **Ejemplos**

#### **Ejemplo 1- Preparación de las composiciones**

##### 1.1 Preparación de una composición a partir del 5-Fluorouracil sólido (procedimiento FD2)

30 Se preparó 1 ml de la composición: 5-FU (15 mg), solución salina al 0,9% (870  $\mu$ l), NaOH (30  $\mu$ l de 0,9M) y sal sódica sulfatada de  $\beta$ -ciclodextrina (45 mg), mezclando estos componentes y tratando con ultrasonidos la suspensión a una temperatura de 40-50°C, hasta que casi todo el 5-FU se disolviera. Se añadió una solución de ácido folínico (Leucovorina cálcica 10 mg/ml, 100  $\mu$ l), y la mezcla se trató con ultrasonidos a una temperatura de 40-50°C, hasta que se formó una solución homogénea. Se enfrió la mezcla y se dejó que permaneciera durante 1 hora a temperatura ambiente. El pH de esta solución era de  $7,4 \pm 0,1$ . La solución se filtró bajo condiciones asépticas y se guardó a temperatura ambiente protegida de la luz. Esta composición se denomina FD1. Utilizando este procedimiento, pero aumentando la concentración de la sal sódica sulfatada de  $\beta$ -ciclodextrina a 175 mg/ml, se produjo una composición denominada FD2.

##### 1.2 Preparación de una composición a partir de una solución de 5-Fluorouracilo (procedimiento FD4)

45 Se preparó 1 ml de la composición: la sal sódica sulfatada de  $\beta$ -ciclodextrina (45 mg), se disolvió en agua (525  $\mu$ l). Una solución de 5-FU (Inyección BP de 5-Fluorouracilo, 50 mg/l, 300  $\mu$ l) y 100  $\mu$ l de una solución de ácido folínico (Leucovorina cálcica 10 mg/ml), se añadieron a la solución de ciclodextrina que se agitó para realizar la mezcla. Se añadió HCl (75  $\mu$ l de una solución 1000 M) a la solución, para llevar el pH a  $7,4 \pm 0,1$ . Se filtró la solución bajo condiciones asépticas y se guardó a temperatura ambiente, protegiéndola de la luz. Esta composición se denominó FD45c.

##### 1.3 Preparación de una composición a partir de una solución de 5-Fluorouracilo (procedimiento FD4)

50 Se preparó 1 ml de la composición: (2-Hidroxipropil)- $\beta$ -ciclodextrina (100 mg), se disolvió en agua (527  $\mu$ l). Una solución de 5-FU (Inyección BP de 5-Fluorouracilo, 50 mg/l, 300  $\mu$ l) y 100  $\mu$ l de una solución de ácido folínico (Leucovorina cálcica 10 mg/ml), se añadieron a la solución de ciclodextrina que se agitó para realizar la mezcla. Se añadió HCl (73  $\mu$ l de una solución 1000 M) a la solución, para llevar el pH a  $7,4 \pm 0,1$ . Se filtró la solución bajo condiciones asépticas y se guardó a temperatura ambiente, protegiéndola de la luz. Esta composición se denominó FD100HPc.

##### 1.4 Preparación de una composición a partir de una solución de 5-Fluorouracilo (procedimiento FD4)

60 Se preparó 1 ml de la composición: la sal sódica de Heptakis (6-O-sulfo)- $\beta$ -ciclodextrina (50 mg), se disolvió en agua (527  $\mu$ l). Una solución de 5-FU (Inyección BP de 5-Fluorouracilo, 50 mg/l, 300  $\mu$ l) y 100  $\mu$ l de una solución de ácido folínico (Leucovorina cálcica 10 mg/ml), se añadieron a la solución de ciclodextrina, que se agitó para realizar la mezcla. Se añadió HCl (73  $\mu$ l de una solución 1.000 M) a la solución, para llevar el pH a  $7,4 \pm 0,1$ . Se filtró la solución bajo condiciones asépticas y se guardó a temperatura ambiente, protegiéndola de la luz. Esta composición

se denominó FD50-7Sc.

### Ejemplo 2 - Estudio preliminar de la estabilidad de las composiciones

5 Se llevó a cabo, durante un tiempo de tres semanas, una evaluación preliminar de la estabilidad de las composiciones. Se prepararon muestras de ensayo utilizando el procedimiento FD2 que se ha descrito anteriormente, guardándose a temperatura ambiente. Se conoce que el 5-FU es sensible a la luz, y por tanto, las muestras se protegieron de la exposición a ésta. Las muestras se controlaron a intervalos fijos de tiempo en cuanto a síntomas de descomposición, utilizando una solución de la concentración equivalente de 5-FU en solución salina (0,9%) como control. Los procedimientos para controlar las soluciones fueron la apariencia física (formación de sólidos), el pH y la espectroscopia de absorbancia UV-VIS (266 nm). La solución de 5-FU se calentó y se trató con ultrasonidos para disolver cualquier 5-FU sólido que hubiera precipitado antes de las lecturas del pH y de la absorbancia.

### 15 Resultados

1. No se observó ningún cambio en la apariencia física de la composición, permaneciendo la solución clara y casi incolora.
- 20 2. No se observó ningún cambio significativo en el pH a lo largo del tiempo para la composición o para 5-FU (véase la figura 1).
3. Las muestras para llevar a cabo la medición de la absorbancia UV-VIS se prepararon mediante diluciones seriadas a partir de las soluciones de ensayo. Esto puede explicar las desviaciones mínimas en las lecturas de la absorbancia (figura 2). No se observó, en conjunto, para la composición o para 5-FU, ninguna tendencia de cambio en la  $A_{266}$ , a lo largo del tiempo.

### Ejemplo 3 - Composiciones

#### 30 *Composición parenteral inyectable*

Una composición farmacéutica apropiada para la administración inyectable, puede prepararse mezclando 1-5% en peso de la composición de la invención en un 10% en volumen de propilenglicol y agua. La solución se esterilizó mediante filtración. La cantidad total de la composición puede variar de paciente a paciente, aunque una dosis general podría ser de alrededor de 750 mg de 5-FU, es decir, de 50 ml de formulación, que podría diluirse con glucosa al 5%, solución salina al 0,9%, o agua estéril, a un volumen de 100, 500, o 1.000 ml.

#### *Composición para la administración parenteral*

40 Puede prepararse una composición para la inyección intramuscular que contenga 1 ml de agua tamponada estéril, y 1 ml de la composición de la invención.

De modo similar, una composición para la infusión intravenosa puede incluir 250 ml de solución de Ringer estéril, y 5 ml de la composición de la invención.

#### 45 *Composición parenteral inyectable*

Puede prepararse una composición apropiada para administración inyectable mezclando 1% en peso de la composición de la invención en volumen de propilenglicol y agua. La solución se esteriliza mediante filtración.

### 50 Ejemplo 4 - Citotoxicidad *in vitro*

Los ensayos de la citotoxicidad *in vitro* se llevaron a cabo en 5 distintas progenies celulares carcinomatosas (MDA-MB-231, HCT-116, COLO-201, PC-3 y PC-14), utilizando 3 distintas composiciones de la invención (FD45c, FD50-7Sc y FD100HPc). La MDA-MB-231 es una progenie celular de cáncer mamario, HCT-116 y COLO-201 son progenies celulares de cáncer de colon, PC-3 es una progenie celular de cáncer prostático y PC-14 es una progenie celular de cáncer pulmonar no microcítico.

60 Los niveles de 5-FU y FA permanecieron constantes en cada composición. A efectos comparativos, se llevaron también a cabo ensayos utilizando una combinación de 5-FU y FA (5-FU:FA), y también de 5-FU sólo. En la tabla 1 a continuación se presenta un sumario de valores  $IC_{50}$  para la totalidad de las progenies celulares, así como también, en la figura 3, se presentan curvas dosis-respuesta representativas que se utilizaron para generar estos valores  $IC_{50}$ . Estos resultados se analizaron mediante un procedimiento ANOVA de 2 vías (GraphPad), que comparó, en los valores  $IC_{50}$ , los efectos de diferentes progenies celulares y distintos tratamientos.

65 En conjunto, la sensibilidad a 5-FU fue significativamente distinta entre las progenies celulares ( $P < 0,0001$ ). Las

células PC-3 fueron las más sensibles, seguidas por las células HCT-116, MDA-MB-231, PC-14 y COLO-201. Además, en las células COLO-201 y PC-14, el 5-FU fue efectivamente menos efectivo que 5-FU:FA ( $P = 0,0084$ ). A través de la totalidad de las progenies celulares, cada una de las composiciones FD45c, FD50-7Sc y FD100HPC demostraron una toxicidad *in vitro* equivalente a 5-FU:FA ( $P > 0,05$ , mediante los post-ensayos de Bonferroni que comparaban todos los tratamientos con 5-FU:FA, GraphPad).

**Tabla 1:** Sumario de los resultados de citotoxicidad para varios tratamientos con 5-FU a través de 5 distintas progenies celulares carcinomatosas. La proliferación celular se analizó mediante el ensayo MTS, calculándose la concentración de 5-FU, en cada composición, que provocaba el 50% de la inhibición del crecimiento máximo ( $IC_{50}$ ). Los valores que se muestran representan promedios  $IC_{50} \pm SD$ , de, por lo menos, 3 experimentos independientes a través de todas las progenies celulares y tratamientos.

Progenie celular	$IC_{50}(PM\ 5-FU)$				
	5-FU	5-FU:FA	FD45c	FD50-7Sc	FD100HPC
PC-3	1,4 ± 0,8	0,6 ± 0,4	0,8 ± 0,4	1,1 ± 0,8	0,6 ± 0,1
HCT-116	4,0 ± 1,3	2,5 ± 1,3	3,4 ± 1,5	2,9 ± 1,1	2,0 ± 1,3
MDA-MB-231	9,1 ± 1,4	9,1 ± 4,8	7,8 ± 2,3	9,6 ± 3,3	5,2 ± 1,5
PC-14	33,4 ± 12,2	16,2 ± 12,5	17,3 ± 7,2	20,2 ± 7,4	20,3 ± 1,5
COLO-201	39,3 ± 13,9	23,5 ± 11,1	20,8 ± 6,4	26,4 ± 6,3	26,8 ± 12,1

#### Ejemplo 5 - Tolerancia *in vivo* de la dosis única

La evaluación *in vitro* de una composición según la presente invención, mostró que posee valores  $IC_{50}$  similares a 5-FU, 5-FU:FA y 5-FU/ $\beta$ -CD contra las células cancerosas mamarias (MDA-MB-231) y colorrectales (HCT-116). Por lo tanto, se emprendió la evaluación toxicológica *in vivo*. La tolerancia de la dosis de una composición según la presente invención que contiene una proporción equitativa de la masa de 5-FU a FA, se comparó con la de 5-FU:FA y PBS de los ratones de control, utilizando un protocolo de aumento de la dosis. Se obtuvieron los ratones hembras Balb/c, de 4-5 semanas de edad de ARC (WA, Australia). Se administraron las dosis mediante una única inyección intraperitoneal de no más de 200  $\mu$ l. Los animales se pesaron durante 5 días después del tratamiento, y, entonces, dos veces semanalmente, hasta el final del período de observación (21 días después del tratamiento). Los criterios de valoración se definieron como una pérdida sostenida de peso del 15% a partir del día de tratamiento, u otros signos angustiosos. La figura 4 representa la toxicidad de la dosis única de la composición de la invención, comparada con 5-FU:FA.

#### Ejemplo 6 - Tolerancia para la dosis múltiple fraccionada

La tolerancia a la dosis de una composición según la presente invención que contiene una proporción equitativa de la masa de 5-FU a FA, se comparó con la de 5-FU:FA y PBS de los ratones de control, utilizando un protocolo de aumento de la dosis. Se obtuvieron los ratones hembras Balb/c, de 4-5 semanas de edad de ARC (WA, Australia). Se administraron dosis mediante una única inyección intraperitoneal de no más de 200  $\mu$ l. Se administraron 5 dosis durante 14 días (que se indica por las flechas en la figura 5). Los animales se pesaron diariamente durante y 5 días después de la última administración, y, entonces, dos veces semanalmente, hasta el final del período de observación (21 días después del último tratamiento). Los criterios de valoración se definieron como una pérdida sostenida de peso del 15% a partir del día del primer tratamiento, u otros signos angustiosos. Se sacrificaron las cohortes ( $n=6$ ) cuando 2/6 ratones alcanzaron estos criterios de valoración. La figura 5 muestra la toxicidad de la dosis múltiple de FDI, comparada con 5-FU:FA.

#### Ejemplo 7 - Eficacia I

Se obtuvieron los ratones desnudos hembras Balb/c a partir de ARC (WA, Australia), de edades de 3-4 semanas. Se les administró una única inyección subcutánea (aproximadamente 100  $\mu$ l), que contenía 2 millones de células MDA-MB-231, en el tejido adiposo mamario. Se dejó que durante 10 días, se consolidaran los injertos, resultando visibles los tumores al cabo de dicho tiempo. Los ratones se trataron con una dosis de 40 mg/kg x 5 (dentro de los 14 días) mediante una inyección intraperitoneal. A los que de la cohorte del 5-FU:FA, se les administró en primer lugar el FA, seguido directamente por la inyección de 5-FU. Se midieron los tumores murinos externamente, utilizando compases calibradores, y el volumen tumoral se determinó mediante  $Vol = a \times b^2/2$ , en la que a es el diámetro más grande y b es el más pequeño, respectivamente. Se definieron los criterios de valoración como un tamaño tumoral de 15 x 15 mm, o que dificultaba el movimiento, o una pérdida sostenida del 15% del peso, o un comportamiento de tipo angustioso. La figura 6 representa la eficacia de una composición según la presente invención, comparada con 5-FU:FA contra los injertos MDA-MB-231: **(A) Crecimiento tumoral.** La dosis respuesta de la composición de la invención (FD2), que contiene una cantidad equimolar de 5-FU a FA, se comparó con la de 5-FU:FA y PBS de los tamaños de la cohorte murina de control donde  $n=10$  y las progenies indican un promedio  $\pm$  SEM. Los asteriscos indicaron diferencias significativas con el control ( $p < 0,05$ ) (\*) de la composición de la invención, (\*\*) 5-FU:FA; **(B) Peso tumoral después del sacrificio:** los valores indican un promedio  $\pm$  SEM,  $n=10$ . Los asteriscos indicaron diferencias significativas con el control ( $p < 0,05$ ).

**Ejemplo 8 - Eficacia II**

5 Los tumores mamarios se indujeron mediante inoculación subcutánea de 2 millones de células MDA-MB-231/por sitio en el tejido adiposo de ratones hembras atímicos desnudos de 4-5 semanas de edad. Se observaron tumores que se podían palpar en la mayoría de los sitios inoculados, después de 2 semanas. Tres semanas después de la inoculación del cáncer mamario, a los ratones se les administró una dosis relevante previamente determinada clínicamente de la composición FD100HPc o de 5-FU:FA en ausencia de ciclodextrina. Cada tamaño de cohorte estaba formado por 10 animales, para permitir el análisis estadístico. Cada animal se controló rutinariamente con

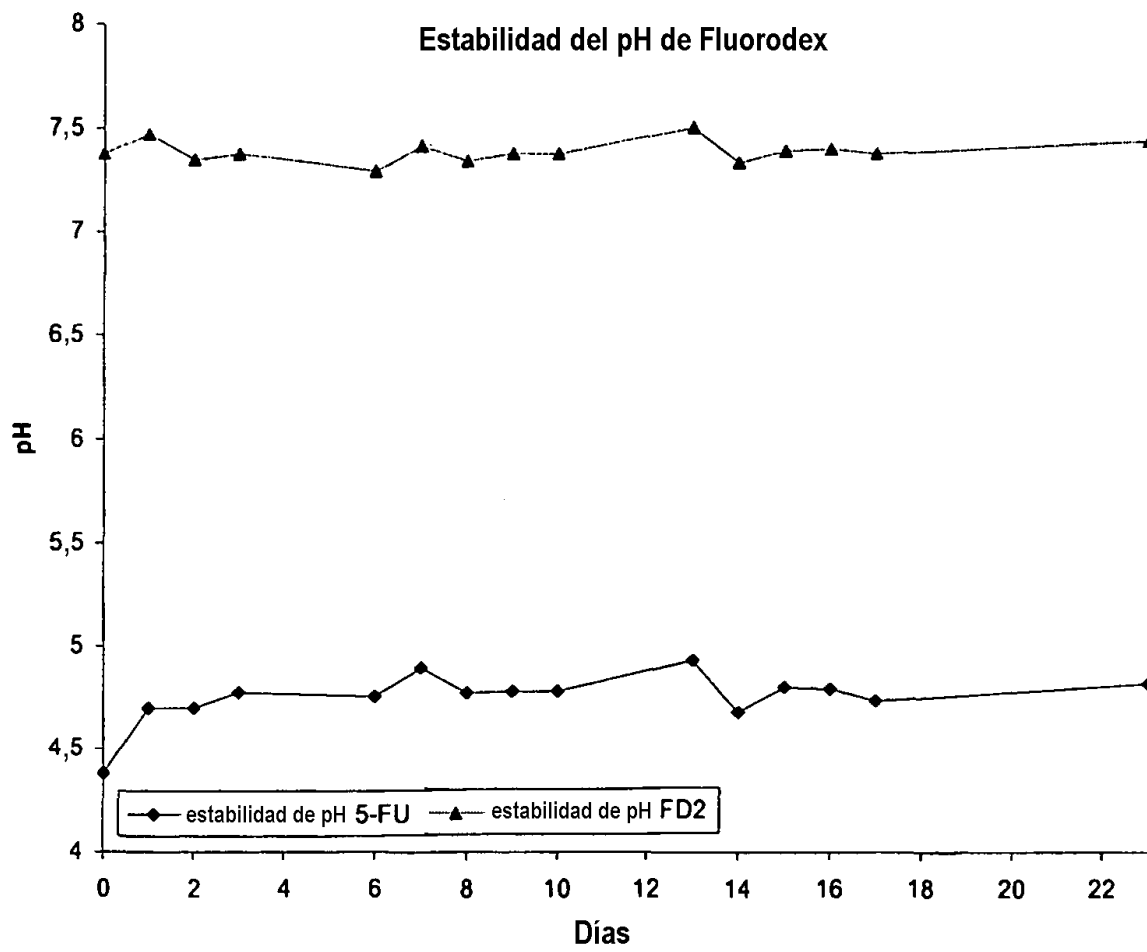
10 criterios de supervivencia, que se definieron como una pérdida sostenida del 15% del peso ( $>1, \leq 3$ ) en el día 0, o comportamiento estresado (por ejemplo, falta de actividad, no comer o beber), o hasta que las dimensiones tumorales fueran superiores a 15 mm de diámetro. Los animales no se controlaron durante más de 3 meses. El volumen tumoral promedio de los ratones que recibieron la formulación FD100HPC fue de  $750 \text{ mm}^3 \pm 72 \text{ mm}^3$  (n=8), comparado con  $830 \pm 101 \text{ mm}^3$  (n=9) en los ratones que recibieron 5-FU:FA en ausencia de ciclodextrina. También

15 se apreció que ninguno de los tratamientos de la cohorte provocó una pérdida de peso asociada con la citotoxicidad.

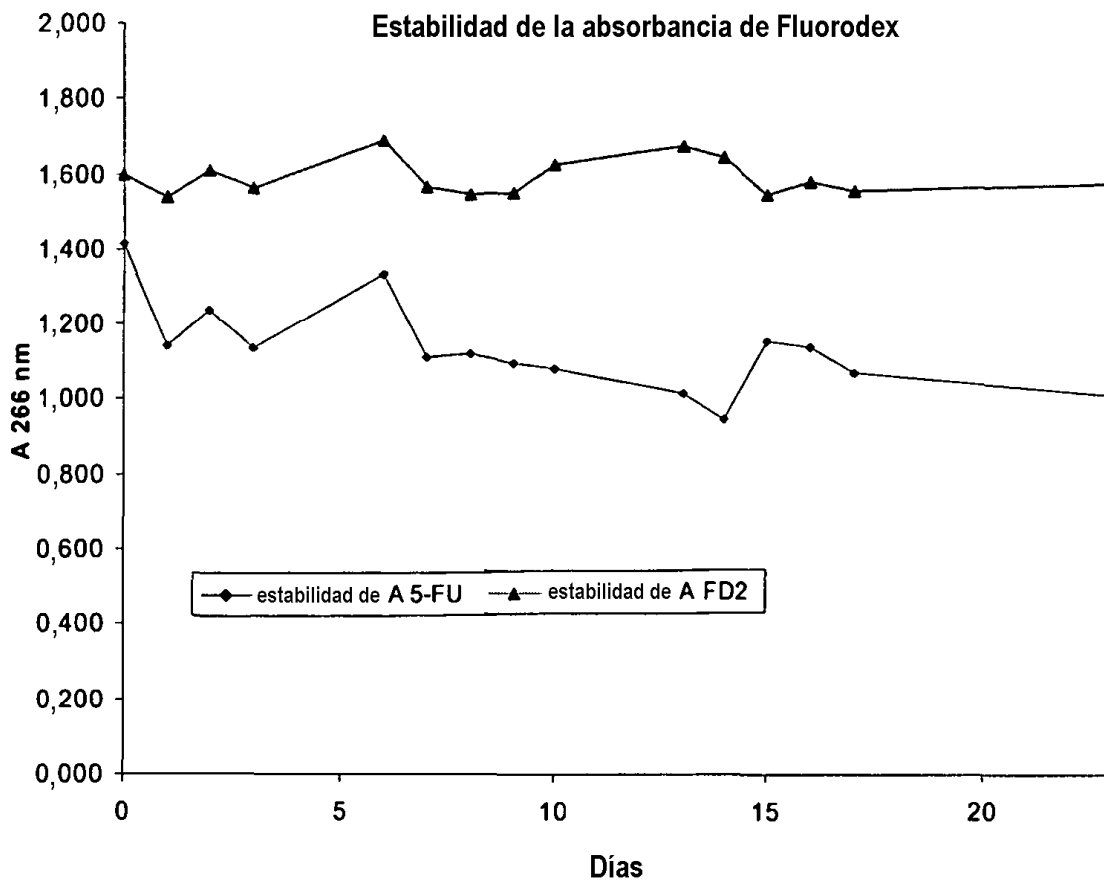
**REIVINDICACIONES**

1. Composición que comprende:
- 5 (i) 5-fluorouracilo (5-FU) o 5-fluoro-2-desoxiuridina (5-FUdr), o su sal farmacéuticamente aceptable;  
(ii) ácido folínico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y  
(iii) una ciclodextrina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, en la que el pH de la composición es de aproximadamente 5 a aproximadamente 9.
3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que la ciclodextrina o su sal se encuentra presente a una concentración de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 300 mg/ml
- 15 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el 5-FU o la 5-FUdr o su sal, se encuentre presente a una concentración de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 mg/ml.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el ácido folínico o su sal se encuentra presente a una concentración de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15 mg/ml.
- 20 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la proporción molar de la ciclodextrina o de su sal farmacéuticamente aceptable al 5-fluorouracilo (5-FU) o a la 5-fluoro-2-desoxiuridina (5-FUdr), o de su sal farmacéuticamente aceptable, es de entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 3:1.
- 25 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende adicionalmente uno o más portadores, diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, estando dicha composición en forma de una solución acuosa.
- 30 9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la sal farmacéuticamente aceptable del ácido folínico es el folinato cálcico o el folinato sódico.
10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la ciclodextrina se selecciona de entre el grupo constituido por una hidroxialquil ciclodextrina, una ciclodextrina sulfatada y una sulfoalquiléter ciclodextrina, o una sal de las mismas.
- 35 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la ciclodextrina es una  $\beta$ -ciclodextrina, o una sal de la misma.
- 40 12. Procedimiento para preparar una composición, comprendiendo dicho procedimiento combinar:
- (i) 5-fluorouracilo (5-FU) o 5-fluoro-2-desoxiuridina (5-FUdr), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;  
(ii) ácido folínico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y  
45 (iii) una ciclodextrina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Procedimiento según la reivindicación 12, que comprende combinar (i) con (iii), y añadir a continuación (ii).
14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la etapa de combinación de (i) con (iii) se lleva a cabo en presencia de un disolvente acuoso para formar una solución acuosa.
- 50 15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su utilización en el tratamiento y/o la prevención del cáncer.
- 55 16. Utilización del 5-fluorouracilo (5-FU) o de la 5-fluoro-2-desoxiuridina (5-FUdr), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, del ácido folínico, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de la ciclodextrina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención del cáncer.





**Figura 1**



**Figura 2**

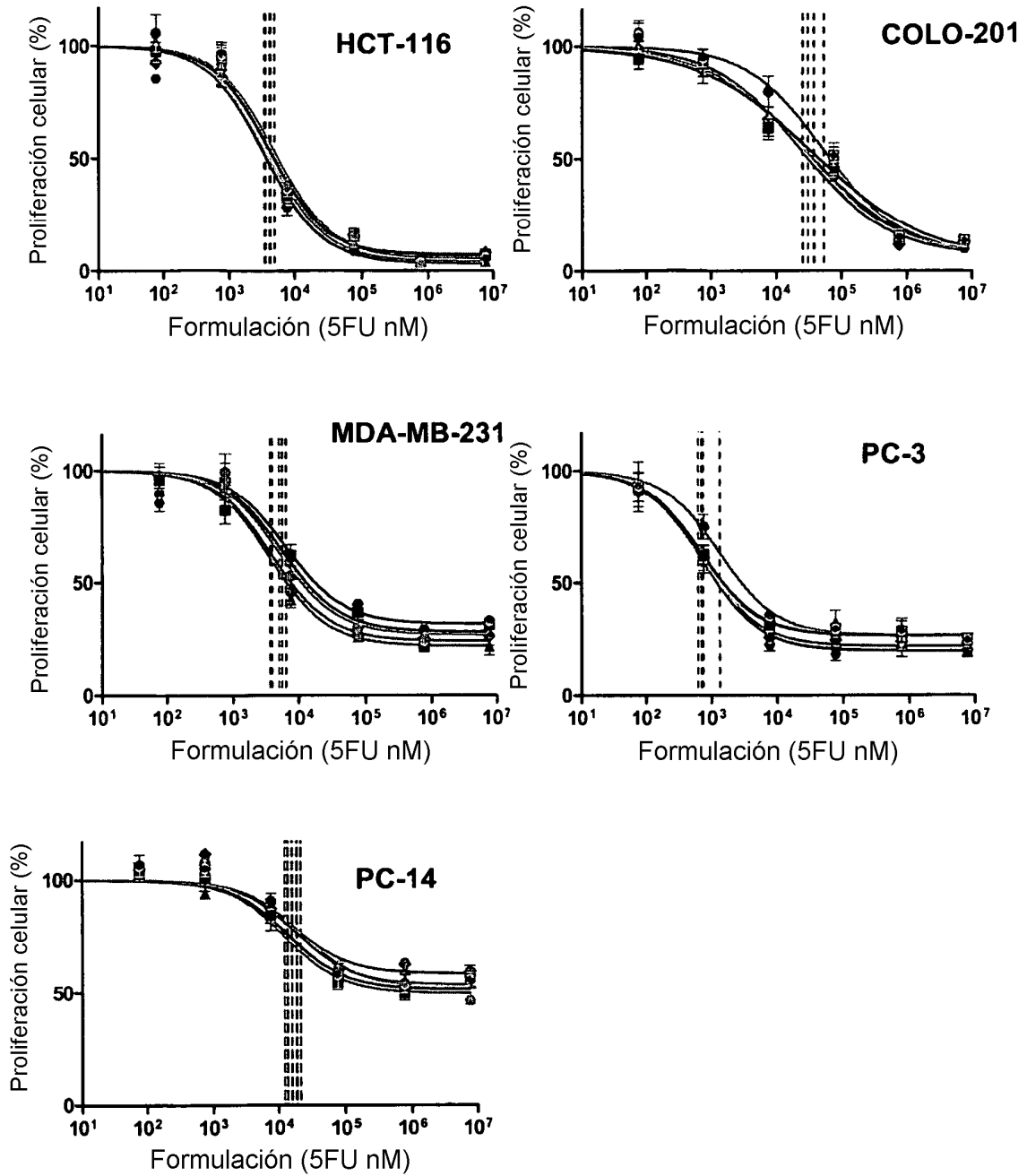


Figura 3

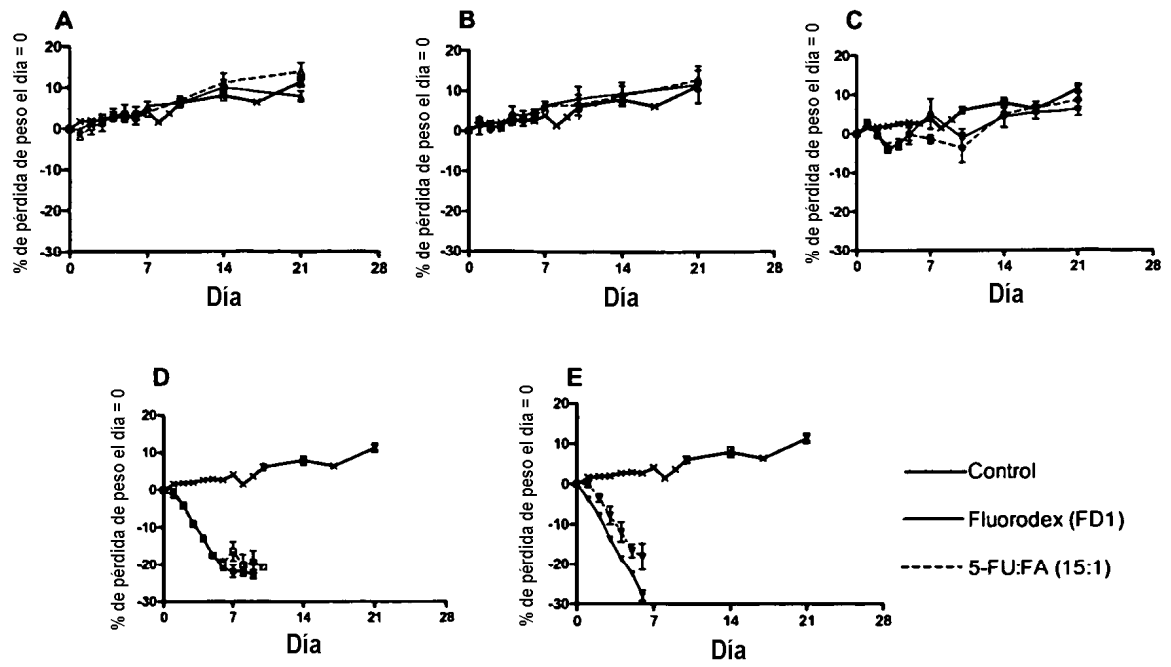


Figura 4

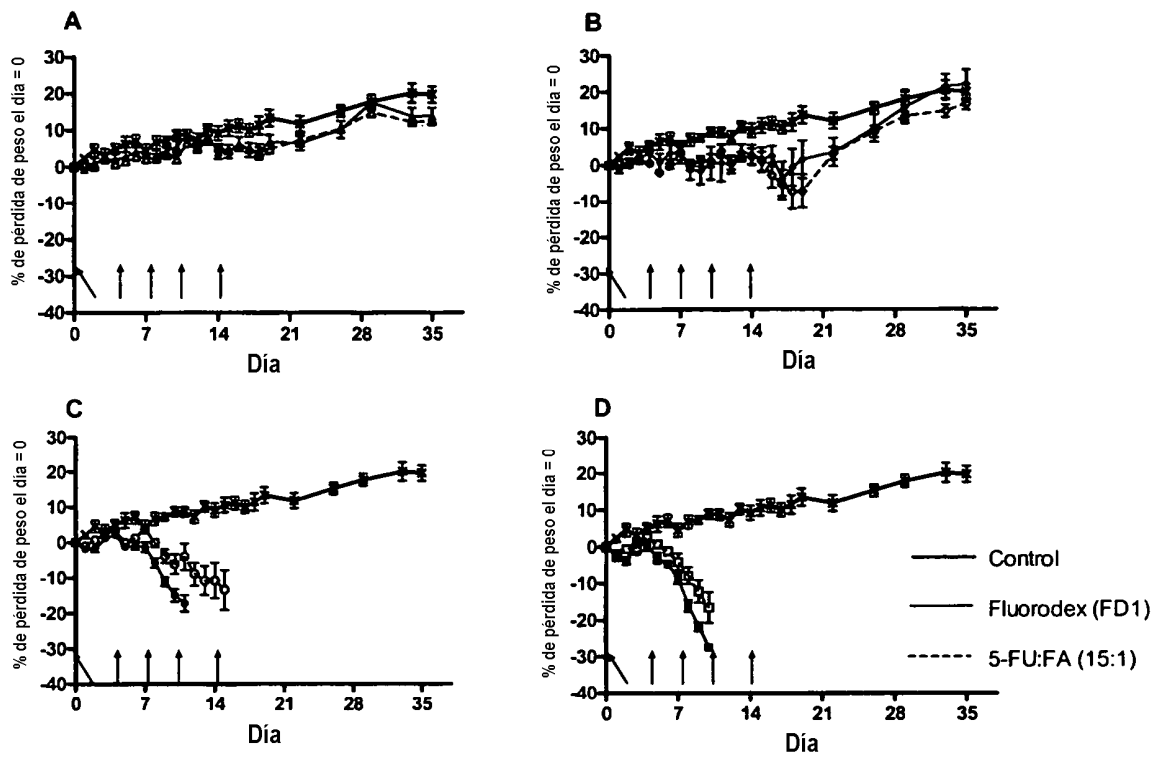
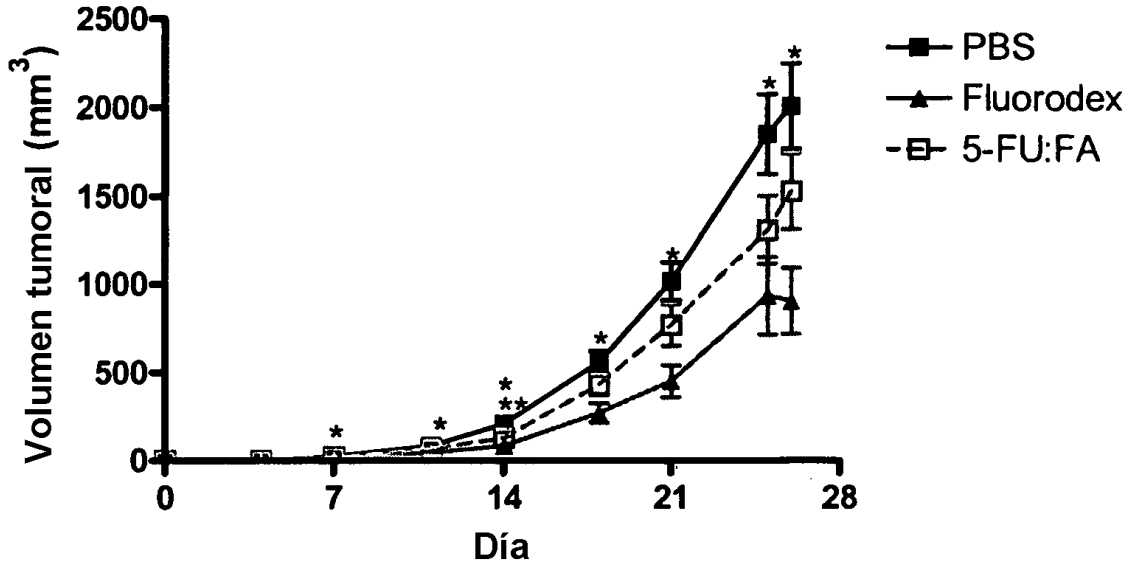


Figura 5

A



B

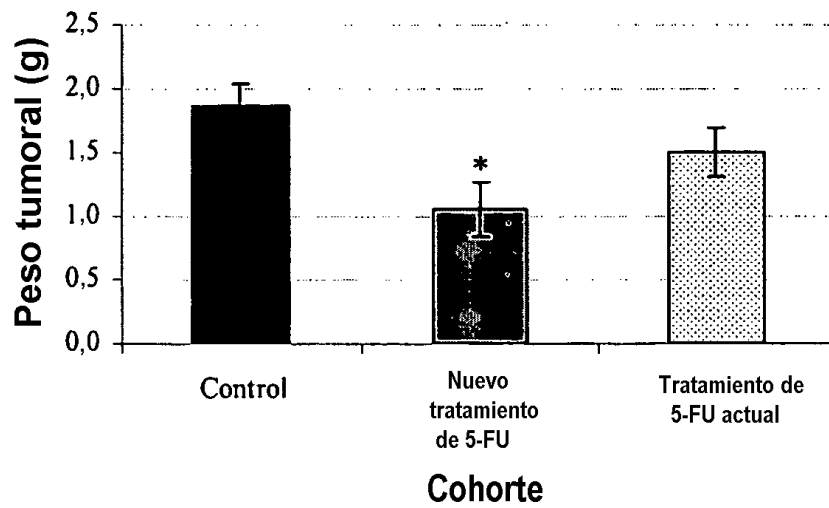


Figura 6