

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 517**

51 Int. Cl.:  
**A61K 33/06** (2006.01)  
**A61K 33/10** (2006.01)  
**A61K 31/7004** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03712239 .7**  
96 Fecha de presentación: **14.01.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1465642**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.10.2004**

54 Título: **Protección de la neurotoxicidad del oxaliplatino mediante administración de calcio y de magnesio**

30 Prioridad:  
**14.01.2002 FR 0200390**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.06.2012**

73 Titular/es:  
**Institut de Cancérologie de l'Ouest (I.C.O)**  
**2 rue Moli**  
**49933 Angers Cedex 9, FR**

72 Inventor/es:  
**GAMELIN, Laurence;**  
**GAMELIN, Erick;**  
**BOISDRON-CELLE, Michèle y**  
**MOREL, Alain**

74 Agente/Representante:  
**Curell Aguilá, Mireia**

ES 2 382 517 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

Protección de la neurotoxicidad del oxaliplatino mediante administración de calcio y de magnesio.

5 La presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica a base de calcio y de magnesio, que disminuye la neurotoxicidad del principio activo que libera oxalato durante su metabolismo en el organismo, es decir el oxaliplatino.

Los derivados del platino han revolucionado el tratamiento de ciertos tipos de cánceres.

10 Un nuevo derivado orgánico del platino desarrollado bastante recientemente, el 1,2-diaminociclohexano (*trans-1*) oxalatoplatino, u oxaliplatino, ha resultado ser muy activo en tumores digestivos (Misset *et al.*, La Lettre du Cancérologue (1996), 5, 20-22). Obtuvo el AMM en primera línea terapéutica de los cánceres colorrectales metastásicos. Se estudia en situación adyuvante y en otros tumores: páncreas, estómago, pulmones y ovarios. Por lo tanto, se utiliza muy frecuentemente.

15 Desprovisto de toxicidad renal, es el origen de una neurotoxicidad periférica, que es su toxicidad limitante. Se trata de una neuropatía periférica, muy diferente de la del cisplatino, siendo esta última crónica, acumulativa, de instalación progresiva y, lo más frecuente, irreversible (Mollman, Cisplatin Neurotoxicity, (1990), 322, 126-127). La neurotoxicidad del oxaliplatino se manifiesta en forma aguda y/o crónica, a veces muy incapacitante. El ataque agudo es muy novedoso y se caracteriza por su aparición violenta, durante una perfusión intravenosa o inmediatamente después. Se traduce por unas parestesias de las extremidades y/o periorales, unas disestesias exacerbadas por la exposición al frío, unas contracturas musculares a veces difícilmente reducibles. Las parestesias por el frío, agudas, precoces, transitorias, se localizan al nivel de los dedos, de las manos, de la lengua y de los labios. Pueden dar un cuadro de pseudoparaparesia de los miembros inferiores. La neuropatía periférica se muestra al menos una vez en el 85 a 95% de los pacientes durante su tratamiento. Aparece habitualmente durante una perfusión y puede durar varios días. Su duración aumenta con el número de ciclos de tratamiento. Son dosis dependientes y acumulativas puesto que la frecuencia de la neuropatía de grado 3 es de 15 a 20%, después de una dosis acumulada de 750-850 mg/m<sup>2</sup> (Berthault-Cvitkovic *et al.*, J. Clin. Oncol. (1996), 14, 2950-8). Esta toxicidad puede llevar hasta un pseudolaringoespasma. Este ataque, a veces muy incapacitante y angustioso, es transitorio y remite en algunas horas o días.

20 La neuropatía de expresión crónica por su parte, se parece, en sus manifestaciones y su evolución, a la debida al cisplatino, pero se constituye más tarde, después de varias administraciones de oxaliplatino (Machover *et al.*, Ann. Oncol. (1996), 7, 95-8). Aparece tras la toxicidad aguda, puede durar varios meses, incluso no remitir, repercutiendo entonces sobre la calidad de vida de los pacientes que sufren graves dificultades para escribir, abrocharse, atarse los zapatos, llevar calzado de ciudad, andar. Los estudios histológicos no han demostrado ningún ataque neuronal tan evidente como con el cisplatino, la mielina está raramente afectada, la degeneración Waleriana excepcional (Raymond), mientras que con el cisplatino, unas biopsias han mostrado una infiltración del tejido nervioso por el platino, con la desaparición segmentaria de la funda de mielina y degeneración Waleriana (Mollman, Cisplatin Neurotoxicity, N. Engl. J. Med. (1990), 322, 126-127).

25 Estos problemas de toxicidad limitan la utilización del oxaliplatino y pueden conducir incluso a la interrupción del tratamiento. Asimismo, es indispensable mejorar la tolerancia al oxaliplatino que resultó ser indispensable en el tratamiento de ciertos cánceres.

30 La primera etapa del metabolismo del oxaliplatino consiste en la liberación de oxalato que está sustituido por 2 iones de cloro, lo cual conduce así a la formación del diclorodacplatino (dicloro-diaminociclohexano platino). Esta reacción se lleva a cabo al 30% en el medio plasmático y al 70% en el intracelular. El oxalato se conoce en toxicología por su capacidad de quelación del calcio y del magnesio (Hagler *et al.*, Oxalate Metabolism, (1973), 26, 1073-1079 y L'Epée *et al.*, Intoxication aiguë mortelle par l'oxalate de potassium. Med. Led. Dom. Corp. (1971), 4, 178-181) y una intoxicación aguda por el oxalato se traduce por unas parestesias, unas mioclonías, que pueden conducir hasta convulsiones en caso de intoxicación masiva. Se han descrito una hipocalcemia y una acidosis metabólica, y es posible una toxicidad renal, debido a la precipitación tubular de cristales de oxalato.

35 Por eso, los inventores han emitido la hipótesis del papel de la inhibición crónica de los canales sódicos en la génesis de la neurotoxicidad del oxaliplatino. En efecto, los canales iónicos desempeñan un papel importante en la homeostasis celular neuronal y la inhibición de los canales sódicos, a largo plazo, puede dificultar los movimientos iónicos y modificar las concentraciones en iones y en constituyentes intracelulares. Ahora bien, estos son indispensables para los procesos vitales, tales como la liberación de neurotransmisores, la elongación del cono de crecimiento del axón, y la expresión génica. La inhibición prolongada de la función neurosecretora y del desarrollo neurítico puede tener unas consecuencias nocivas a largo plazo (Rizzo *et al.*, *Mechanisms of paraesthesiae, dysesthesiae and hyperesthesiae: Role of Na Channel heterogeneity*).

40 Un estudio electrofisiológico se realizó *in vitro* mediante:

a) unas técnicas de corriente y potencial impuesto (voltaje clamp) sobre axón aislado de cucaracha con la técnica de doble separación de aceite,

5 b) unas técnicas de "patch clamp" en la configuración de la totalidad de la célula sobre neuronas DUM (dorsal unipar median neuron) de cucaracha (DEA Laurence Gamelin, Etude de la neurotoxicité d'un dérivé du platine, l'oxaliplatine, par une approche électrophysiologique, Paris VII (1999)).

10 En el axón aislado de cucaracha, el oxaliplatino, aplicado por vía externa, no dio lugar a ninguna modificación significativa de las corrientes iónicas sódicas no potásicas, a diferencia de la tetrodotoxina, sustancia de referencia para estudiar la inhibición del conjunto de los canales sódicos. En técnica de "patch-clamp" en la configuración de la totalidad de la célula, se ha obtenido una reducción de la amplitud del potencial de acción a lo largo del tiempo en presencia de oxaliplatino, en corriente impuesta, así como una reducción de 50% de la corriente sódica en 10 minutos en potencial impuesto, alcanzando un nivel de 60% de reducción de la corriente sódica. Los inventores han podido demostrar así que el oxaliplatino reduce de manera importante la corriente entrante de Na, y por lo tanto 15 reduce el potencial de acción de la neurona. Las concentraciones necesarias para la inhibición de los canales sódicos son del orden de tamaño de las concentraciones obtenidas en las primeras horas de perfusión del oxaliplatino en clínica humana.

20 También se ha buscado el efecto del oxaliplatino sobre los canales cálcicos, pero no se ha encontrado ningún efecto significativo. Ejerce una cierta acción inhibitoria sobre los canales sódicos por vía intracelular, pero su acción difiere de la tetrodotoxina por una  $CI_{50}$  menos eficaz (con una relación de concentración de  $10^{-4}$ ) puesto que se obtiene un nivel que tiene lugar al 60% de inhibición. Los resultados muestran que se actúa sobre ciertos canales iónicos calcio-dependientes. En efecto, el BAPTA, quelante del calcio, ha dado una curva de inhibición de los canales sódicos idéntica. Los inventores han podido demostrar que el oxaliplatino actúa por medio del oxalato, bloqueando ciertos 25 canales sódicos, calcio-dependientes, implicados en la transmisión del influjo nervioso (figura 2). Este bloqueo de los canales sódicos conlleva unas anomalías del potencial de acción de la neurona, es decir unos trastornos de la despolarización neuronal y potencialmente unas perturbaciones de la transmisión del influjo.

30 Se han ensayado otras sales de platino: el cisplatino, el carboplatino y el Dach platino, el metabolito del oxaliplatino no ejerce ningún efecto.

Por lo tanto, los inventores se han propuesto el objetivo de utilizar calcio y magnesio para aumentar la tolerancia al oxaliplatino.

35 Así, la presente invención tiene por objeto unos productos que comprenden calcio, magnesio inyectable y un principio activo que libera el oxalato durante su metabolismo en el organismo, es decir el oxaliplatino, como combinación útil para una administración simultánea, secuencial o separada en terapia anticancerígena o antiviral.

40 En el modo de realización ventajoso de la invención, una parte del calcio está en forma inyectable y la otra parte en forma oral.

En otro modo de realización ventajoso de la invención, el principio activo que libera el oxalato es el oxaliplatino.

45 En el sentido de la presente invención, se entiende por calcio y magnesio las formas salificadas de estos iones, en particular el gluconato de calcio, el cloruro de calcio, el bromo-galactogluconato, el gluconolactato de calcio, el carbonato de calcio, el sulfato de magnesio y el pidolato de magnesio.

50 En un modo de realización ventajoso de la invención, los productos están caracterizados porque las concentraciones en calcio inyectable están comprendidas entre 8 y 20 mg/ml, y las concentraciones en magnesio inyectable están comprendidas entre 10 y 20 mg/ml, preferentemente 15 mg/ml (estas concentraciones están expresadas en iones de calcio).

55 Las concentraciones en sales de calcio y de magnesio se seleccionan con el fin de permitir una administración intravenosa de 2 a 3 g/día de dichas sales durante la administración del oxaliplatino; las concentraciones en calcio se seleccionan con el fin de permitir una administración de 1 a 2 g/día *per os* los ocho días siguientes.

60 La invención tiene asimismo por objeto la utilización del calcio y del magnesio para la preparación de un producto de combinación destinado a prevenir o tratar la neurotoxicidad causada por la administración de un producto que libera oxalato durante su metabolismo, es decir el oxaliplatino.

Por forma inyectable se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier forma líquida capaz de transportar la composición en el cuerpo humano de un paciente, como por ejemplo las disoluciones isotónicas.

65 Por forma oral se entiende cualquier forma adaptada a la administración oral, en particular los comprimidos, las cápsulas y las disoluciones.

El calcio y el magnesio pueden ser utilizados a cualquier concentración eficaz que permita aumentar la tolerancia del oxaliplatino; una perfusión en un suero glucosado al 5% que contiene 1 g de gluconato de calcio y 1 g de sulfato de magnesio antes y después del oxaliplatino, da buenos resultados.

5 La administración de calcio por vía oral se puede llevar a cabo, asimismo, a cualquier dosis que permita obtener el efecto deseado, en particular a una dosis de 1 g/día por vía oral durante los 8 días tras el tratamiento con oxaliplatino.

10 En pacientes tratados por oxaliplatino para tumores digestivos, se han administrado 1 gramo de gluconato de calcio y 1 gramo de sulfato de magnesio por perfusión rápida en un suero glucosado al 5%, antes y después del oxaliplatino. Se ha podido observar una eficacia real de estas perfusiones, en primer lugar curativa para las manifestaciones neurotóxicas agudas, y después preventiva. La perfusión de calcio y de magnesio hizo remitir la neuropatía aguda muy rápida y duradera. Administrada preventivamente, antes y después de la perfusión de oxaliplatino, redujo de manera significativa la aparición de manifestaciones de neurotoxicidad.

15 En pacientes tratados por oxaliplatino, se han podido demostrar unas concentraciones significativas de oxalato en el plasma, normalmente no detectable, así como una eliminación urinaria importante de oxalato en las 5 horas tras el comienzo de la perfusión de oxaliplatino, acompañada de una elevación de la calciuria, de la caliuria y de la magnesuria, pero esto sin ninguna variación de las concentraciones plasmáticas de calcio (total, ionizado) y de magnesio (total y globular). Por lo tanto, se puede suponer un desequilibrio fino intracelular en la homeostasis del calcio.

Las figuras 1 a 3 siguientes y los ejemplos de casos clínicos ilustran la invención.

25 La figura 1 ilustra el metabolismo del oxaliplatino. El oxaliplatino penetra al 70% sin cambios en la célula y es metabolizado en diamina ciclohexano platino (Dach platino) y oxalato.

La figura 2 ilustra el mecanismo de acción del oxaliplatino sobre los canales sódicos. El oxaliplatino penetra en la célula y es metabolizado dando el Dach platino, el metabolito activo y el oxalato.

30 La figura 3 ilustra la duración del tratamiento en función de la prevención por calcio y magnesio y la frecuencia e intensidad de la neuropatía distal al final del tratamiento en función de la perfusión de calcio y de magnesio.

35 Abreviaturas: Tox: efectos tóxicos; PD: enfermedad progresiva; SD: enfermedad estable; OR: respuesta objetivo; neuro: neuropatía; trombo: trombopenia; y neutro: neutropenia.

### Ejemplos

Prevenición de la neurotoxicidad del oxaliplatino mediante calcio y magnesio

#### 40 1. Metodología

Se han realizado 103 tratamientos que comprenden oxaliplatino según el esquema siguiente:

- 45 - FOLFOX 4: oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup>/15d + fluorouracilo y ácido folínico (FUFOL),
- FOLFOX 6: oxaliplatino 100 mg/m<sup>2</sup>/15d + FUFOL,
- 50 - FUFOL-LOHP: oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup>/21d + FUFOL, representando cada tratamiento respectivamente 20%, 22% y 58% de los pacientes tratados.

Se ha evaluado la tolerancia del tratamiento y cuantificado las manifestaciones tóxicas en función de la escala de neurotoxicidad NCI-CTC y de la escala específica del oxaliplatino ilustrada en la tabla 1 siguiente.

55 Tabla 1

	Escala de neurotoxicidad	
	NCI-CTC	Escala específica
Grado 1	Parestesias ligeras, pérdida de R.O.T.	Parestesias, disestesias de corta duración
Grado 2	Parestesias moderadas, pérdidas sensitiva objetiva	Parestesias, disestesias que persisten entre los ciclos
Grado 3	Parestesias con alteración funcional, pérdida sensitiva severa	Parestesias, disestesias con alteración funcional

## 2. Resultados

Se ilustran en la figura 3 adjunta.

En el grupo de pacientes sin calcio ni magnesio, el 40% de las interrupciones se deben a causas tóxicas, y 44% están relacionadas con una progresión de la enfermedad. En el grupo con calcio y magnesio, existe menos toxicidad y las razones de interrupciones terapéuticas están significativamente más reducidas. Se observa con más frecuencia una respuesta o estabilidad de la enfermedad. Las causas tóxicas de interrupciones se dan en el grupo sin calcio y magnesio, esencialmente la neuropatía (56%), mientras que en el grupo con calcio y magnesio, aparecen las demás toxicidades clásicas de la quimioterapia, neutropenia (15%), trombopenia (9%). La administración de calcio y magnesio permite evitar los efectos tóxicos y efectuar el tratamiento a plena dosis respetando los períodos entre las curas. Ello modifica el perfil de tolerancia del oxaliplatino que se convierte en el de una molécula de quimioterapia bien tolerada. Esto conlleva una mejor eficacia.

La perfusión de calcio y magnesio permite aumentar la duración total de los tratamientos, cuando éstos son eficaces. Al final de la quimioterapia, sea cual sea su duración, la frecuencia e intensidad de la neuropatía distal son significativamente más bajas en caso de perfusión de calcio y magnesio ( $p < 0,001$ ).

Durante el tratamiento, en los ciclos 1, 3 y 6 y al final del tratamiento, sea cual sea el ciclo, la frecuencia e intensidad de la neuropatía distal son significativamente inferiores en el grupo de pacientes que han recibido calcio y magnesio. En el ciclo 6, el 40% de los pacientes no tienen manifestación neurológica frente al 12% en ausencia de calcio y magnesio. Asimismo, con calcio y magnesio, no hay toxicidad de grado 3, en consecuencia crónica invalidante. El número de pacientes sin calcio ni magnesio disminuye progresivamente desde el ciclo 1 al ciclo 6: porque un cierto número de ellos recibe después calcio y magnesio, porque los demás interrumpen su tratamiento debido a una neuropatía.

Con la escala específica, los resultados son equivalentes a la escala de NCI-CTC. La escala específica del oxaliplatino se basa no sólo en la repercusión funcional de la neuropatía, sino también en su duración. La perfusión de calcio y magnesio reduce de manera significativa ( $p < 0,001$ ) la intensidad de la neuropatía distal, su duración y su repercusión funcional.

Este estudio ha mostrado que:

- la perfusión de calcio y magnesio permitió reducir significativamente la intensidad y la duración del conjunto de las manifestaciones neurotóxicas agudas del oxaliplatino,
- la perfusión de calcio y magnesio redujo asimismo de manera significativa la toxicidad crónica, en términos de incidencia e intensidad,
- el oxaliplatino puede ser reintroducido después de un tratamiento prolongado a una dosis total que alcanza hasta  $780 \text{ mg/m}^2$ , incluso en caso de neuropatía persistente crónica, mientras éste se asocia a una perfusión de calcio y magnesio.

En algunos casos, puede resultar necesario continuar la administración de Ca para reducir el riesgo de aparición de manifestaciones neurológicas a distancia de la administración de la oxaliplatino. En estos casos, el calcio por vía oral es eficaz y permite respetar la calidad de vida de los pacientes.

### Caso clínico 1.

Una paciente de 58 años es tratada por la asociación de 5-fluorouracilo ácido folínico, oxaliplatino,  $130 \text{ mg/m}^2/21$  días.

Durante los 2 primeros ciclos, recibe una perfusión de calcio y magnesio antes y después del oxaliplatino. Los efectos neurológicos se resumen en el 2º ciclo de una neuropatía periférica de grado 1 de la escala específica.

En el 3º ciclo, se olvida la prevención por calcio y magnesio. La paciente presenta entonces repentinamente, al final de la perfusión, una neurotoxicidad aguda periférica y perioral de grado 3 (NC-CTC y escala específica), unas manifestaciones faringolaríngeas, unas contracturas musculares, en particular de las mandíbulas y de las manos.

En el ciclo siguiente, se realiza la prevención mediante calcio y magnesio y el tratamiento es muy bien tolerado.

Nuevamente, esto se olvida en el ciclo 5 y vuelven a aparecer las manifestaciones neurológicas agudas, muy importantes.

El 6º ciclo con calcio y magnesio se tolera muy bien.

Caso clínico 2.

Otra paciente de 60 años es tratada para un cáncer del colón metastásico.

5

Su tratamiento consiste en la asociación de 5-FU ácido folínico + oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup>/21 días.

Durante el ciclo 1, aparición muy rápida de parestesias de grado 3 distales y periorales, de contracturas musculares de las mandíbulas y de las piernas, de contractura de las manos, acompañadas de un entumecimiento, de un pseudolaringoespasma, de una disnea, de una astenia y de una diarrea de grado 3.

10

Durante el ciclo 2, los efectos indeseados son idénticos, desaparecen durante algunos minutos con una perfusión de 1 g de calcio y magnesio por i.v.: las parestesias distales se vuelven de grado 1 (NCI y escala específica).

15

En el tercer ciclo, con calcio y magnesio en perfusión con fines preventivos, no hay neurotoxicidad, ni diarrea.

Caso clínico 3.

Otro paciente de 66 años es tratado para un cáncer del colón metastásico.

20

Recibe en primera línea de quimioterapia, la combinación de 5-FU, ácido folínico + oxaliplatino a la dosis de 130 mg/m<sup>2</sup>/3 semanas, sin perfusión de calcio y magnesio.

Durante los ciclos 1 y 2, aparición de parestesias distales, periorales, de grado 2 NCI y de grado 1 de la escala específica.

25

En los ciclos C3, C4, C5, la neuropatía se agrava y se vuelve de grado 2 NCI y 2 de la escala específica.

En el ciclo C6, la neuropatía continua agravándose y se vuelve de grado 3 NCI y 3 de la escala específica: neuropatía crónica, contracturas de las manos; repercusión clínica habitual y muy molesta: para escribir, abrocharse, atarse los zapatos. La neuropatía, muy molesta e invalidante, duró 18 meses

30

Dos años más tarde, el paciente constata una mejora muy significativa, uno de sus trastornos neurológicos, el tumor metastásico evoluciona de nuevo.

35

Se retoma el mismo tratamiento de quimioterapia, con oxaliplatino, según el mismo esquema, a 130 mg/m<sup>2</sup>/3 semanas.

Se efectúan seis ciclos de este protocolo, con perfusiones de calcio y magnesio antes y después de la perfusión de oxaliplatino. No se señala ni se constata ninguna neuropatía.

40

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Productos que comprenden calcio, magnesio inyectable y oxaliplatino, como combinación útil para una administración simultánea, secuencial o separada para una utilización en terapia anticancerígena y antiviral, caracterizados porque una parte del calcio está en forma inyectable y la otra en forma oral.
- 10 2. Productos según la reivindicación 1, caracterizados porque el calcio está en forma de gluconato, de cloruro, de bromo-galactogluconato, de gluconolactato o de carbonato, y el magnesio en forma de sulfato o de pidolato.
- 10 3. Productos según la reivindicación 2, caracterizados porque las concentraciones en calcio inyectable están comprendidas entre 8 y 20 mg/ml (estas concentraciones están expresadas en iones de calcio) y las concentraciones en magnesio inyectable están comprendidas entre 10 y 20 mg/ml, preferentemente 15 mg/ml.
- 15 4. Productos según la reivindicación 2 ó 3, caracterizados porque comprenden suero glucosado al 5% que contiene 1 g de gluconato de calcio y 1 g de sulfato de magnesio.
- 20 5. Productos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque el calcio por vía oral está en una forma que permite su administración a una dosis de 1 g/día por vía oral durante los 8 días siguientes al tratamiento con oxaliplatino.
- 25 6. Utilización del calcio y del magnesio para la preparación de un producto de combinación destinado a prevenir o tratar la neurotoxicidad causada por la administración de oxaliplatino, caracterizada porque una parte del calcio está en forma inyectable y la otra parte en forma oral.
- 25 7. Utilización según la reivindicación 6, caracterizada porque el calcio está en forma de gluconato, de cloruro, de bromo-galactogluconato, de gluconolactato o de carbonato, y el magnesio en forma de sulfato o de pidolato.
- 30 8. Utilización según la reivindicación 7, caracterizada porque las concentraciones en calcio inyectable están comprendidas entre 8 y 20 mg/ml (estas concentraciones están expresadas en iones de calcio) y las concentraciones en magnesio inyectable están comprendidas entre 10 y 20 mg/ml, preferentemente 15 mg/ml.
- 35 9. Utilización según la reivindicación 7 u 8, caracterizada porque el producto de combinación comprende suero glucosado al 5% que contiene 1 g de gluconato de calcio y 1 g de sulfato de magnesio.
- 35 10. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizada porque el calcio por vía oral está en una forma que permite su administración a una dosis de 1 g/día por vía oral durante los 8 días siguientes al tratamiento con oxaliplatino.

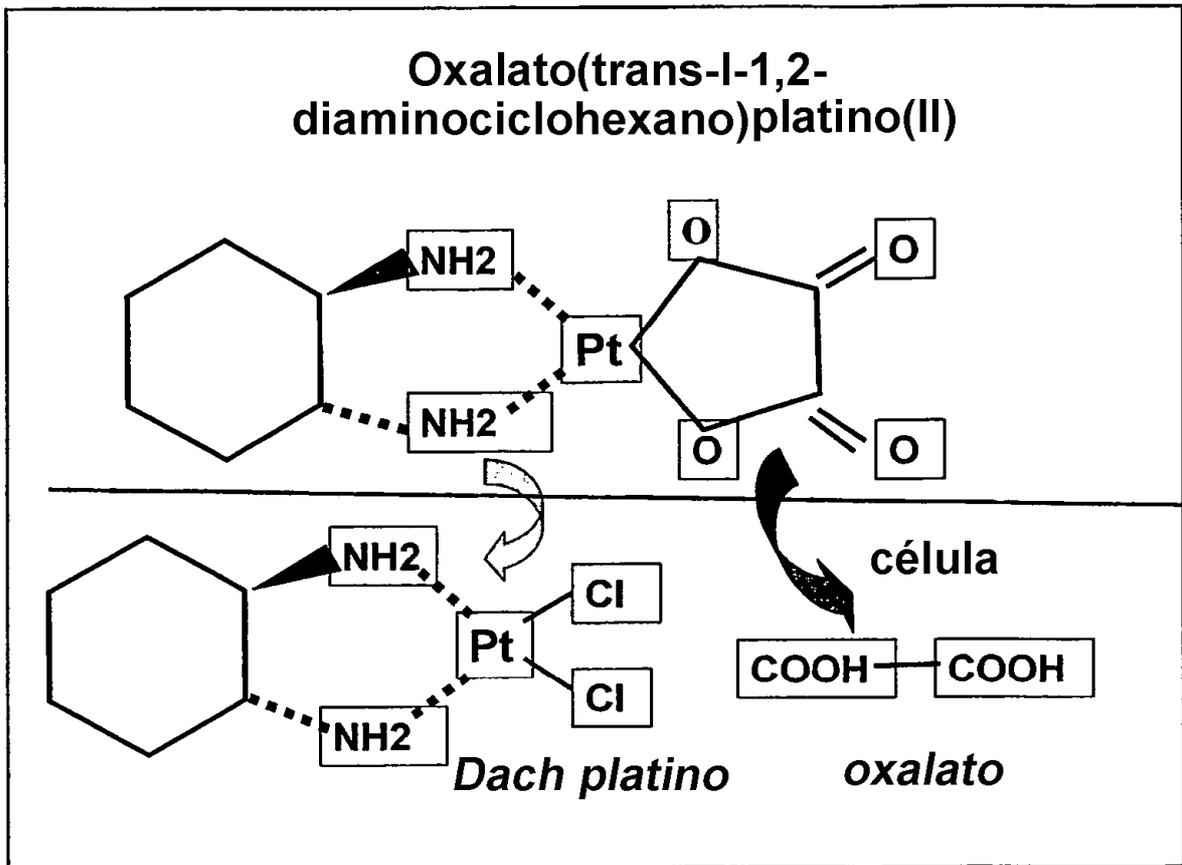


Figura 1

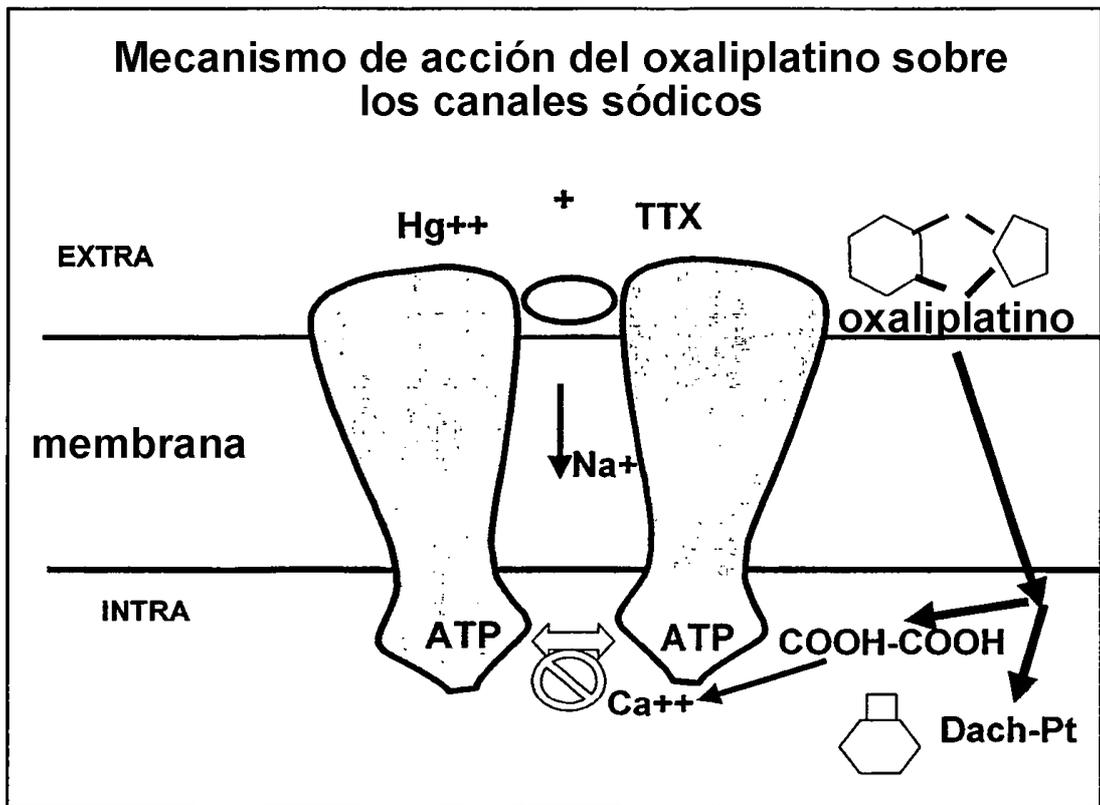


Figura 2

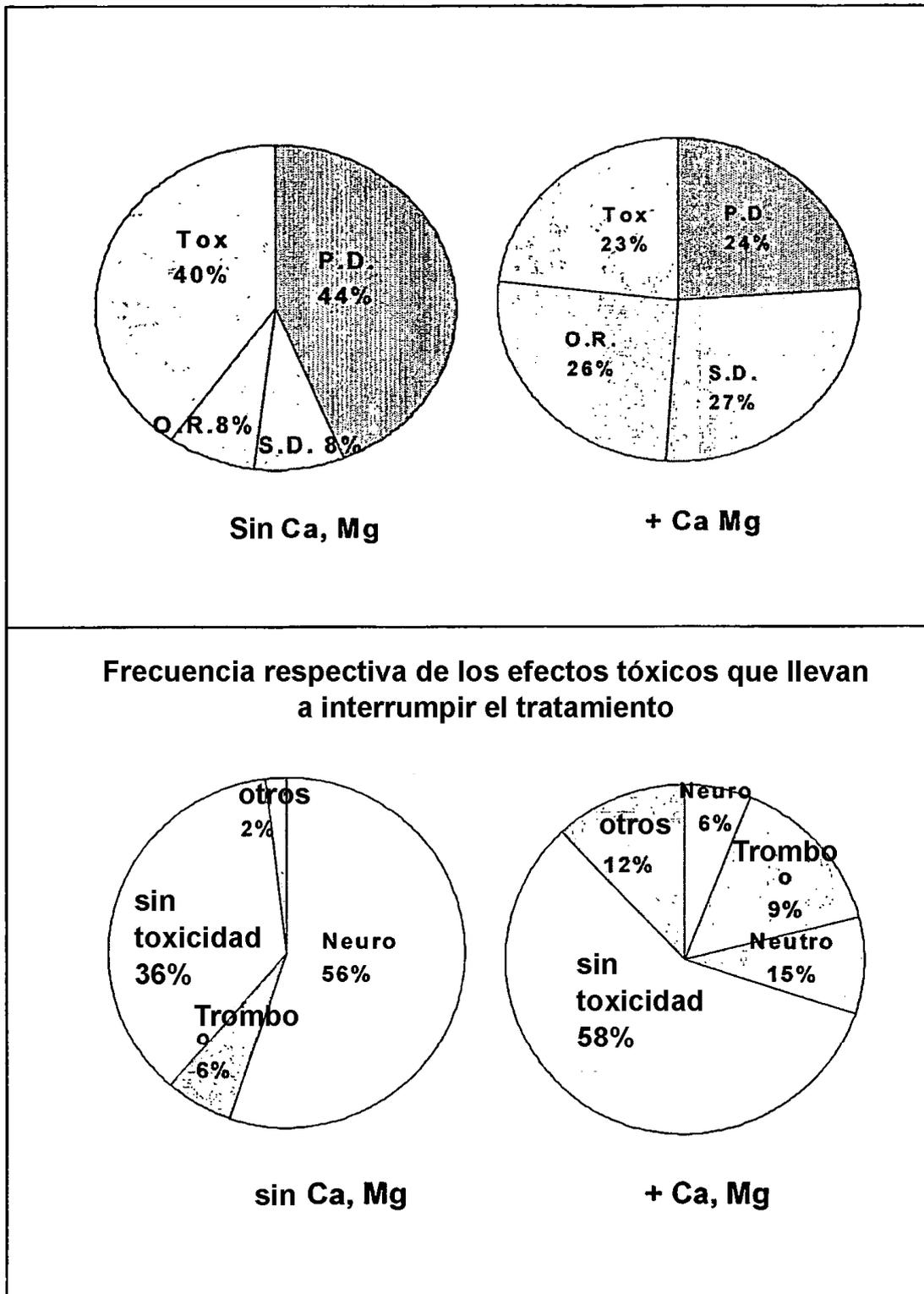


Figura 3