

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 401**

51 Int. Cl.:

A61K 31/196 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/20 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61K 33/36 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2007 E 07737319 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **24.12.2008 EP 2005954**

54 Título: **kit para la terapia del cáncer y composición farmacéutica para la terapia del cáncer**

30 Prioridad:

23.03.2006 JP 2006080691
13.02.2007 JP 2007032777

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.02.2013

73 Titular/es:

TMRC CO., LTD. (100.0%)
Hamamatsucho OS Bldg. 1-10-11, Hamamatsucho
Minato-ku
Tokyo 105-0013, JP

72 Inventor/es:

EKIMOTO, HISAO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 395 401 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

Kit para la terapia del cáncer y composición farmacéutica para la terapia del cáncer

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un kit para inhibir el crecimiento de tumores y cánceres en mamíferos, y más específicamente se refiere a un kit para el tratamiento del cáncer y a una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer a fin de inhibir el crecimiento de cánceres y tumores en mamíferos, en particular, de seres humanos y animales de sangre caliente.

Antecedentes de la técnica

10 Los cánceres son la causa principal de muerte en animales y seres humanos. Muchos tipos de agentes quimioterapéuticos han demostrado ser eficaces contra el cáncer y las células tumorales, pero por desgracia, muchos de estos agentes tienen como problema que también destruyen las células normales. A pesar de las mejoras en el campo del tratamiento del cáncer, las terapias principales hasta la fecha son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia.

15 Los enfoques quimioterapéuticos son reconocidos como eficaces contra los cánceres que son metastásicos o son particularmente progresivos. El mecanismo exacto de la acción de estos agentes quimioterapéuticos no es siempre conocido. Además, mientras que algunos agentes quimioterapéuticos reducen significativamente la masa del tumor después del tratamiento con tales agentes, sucede a menudo que desafortunadamente no se les puede administrar de nuevo a los mismos pacientes cuando los tumores son recurrentes. Además, puesto que la distancia entre una dosis terapéuticamente eficaz y la dosis máxima tolerada de los agentes quimioterapéuticos es generalmente corta, la cantidad de la administración se debe determinar meticulosamente.

Hoy en día, se sabe que los retinoides están implicados en los sistemas de traducción de la señales de las células inmunes y causan varias reacciones inmunes. Recientemente, se ha informado de que lo retinoides suprimen la expresión de Th1 en las células T y aumenten la expresión de Th2 (Documento no de patente 1).

25 Además, se ha informado recientemente sobre que el uso de una combinación de un fármaco antiangiogénico y un agente quimioterapéutico muestra una alta eficacia (Documento no de Patente 2).

Documento no de patente 1: M. Iwata, et al., Retinoic acids exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development via retinoic acid receptors. *International Immunology*, 15 (8): páginas 1017-1025, 2003.

30 Documento no de patente 2: Sengupta, S., et al., Temporal targeting of tumor cells and neovasculature with a nanoscale delivery system. *Nature*, 436: páginas 568-572, 2005.

Una breve descripción de la técnica anterior relevante se expone a continuación.

J. Ma et al presentó un estudio clínico de la combinación de trióxido de arsénico, ácido *trans*-retinoico e idarubicina para la terapia de inducción en pacientes con recaída de leucemia promielocítica aguda (*European Journal of Cancer Supplement*, Hergomen, Oxford GB, volumen 3, n°s 2, 1 de octubre de 2005, página 284.)

35 Ganslmayer, Marion et al., mostró los efectos del ácido 9-cis retinoico y el tamoxifeno para el tratamiento de células hepatocelulares que demostró ser eficaz sólo a alta concentración. (*Journal of Hepatology*, volumen 40, n° 6, junio de 2004, páginas 952-956).

40 Leung, Mun-fai et al., demostraron que en células HL60 expuestas al ácido *trans* retinoico después del tratamiento con una concentración no citotóxica de vincristina se produjo la maduración y la diferenciación granulocítica lo que sugiere que puede haber una acción sinérgica con el ácido *trans* retinoico en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda. (*Leukemia Research*, volumen 21, no. 1, 1997, páginas 81-84.)

45 El documento de patente de los Estados Unidos US6624154 describe composiciones que comprenden un agonista del receptor retinoide X, por ejemplo, el retinoide sintético representado por la fórmula (I), y un agente capaz de activar a la proteína quinasa A. La invención también se refiere a métodos para tratar enfermedades hiperproliferativas mediante la administración de la composición.

El documento de patente internacional WO9846076 describe un método para inhibir la endotelina-1 en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad inhibitoria de un retinoide adecuado o una molécula relacionada con los retinoides, por ejemplo el retinoide sintético representado por la fórmula (I), y un método de tratamiento del dolor y de las enfermedades asociadas con la presencia de niveles aumentados de la endotelina-1.

50

Descripción de la invención

Problemas a ser resueltos por la invención

5 Como se ha descrito anteriormente, puesto que los retinoides causan diversas reacciones inmunes y el uso combinado de un agente dirigido a los vasos del tumor y un agente quimioterapéutico muestra una gran eficacia en las células tumorales diana, se espera que se reduzca la toxicidad contra células normales a fin de mejorar la especificidad para las células tumorales. Sin embargo, al mismo tiempo, un método de administración, que no actúe sobre las células normales sino que aumente la citotoxicidad contra las células tumorales es más que nunca muy esperado.

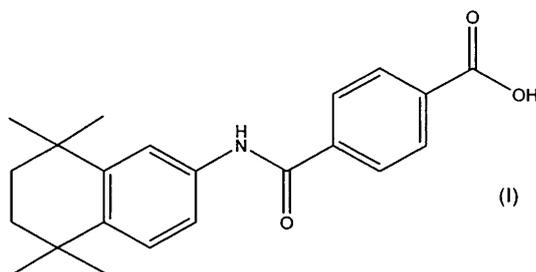
10 En consecuencia, es un objeto de la presente invención proporcionar un kit para el tratamiento del cáncer y una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer para inhibir el crecimiento de los tumores y cánceres en mamíferos más que anteriormente.

Medios para resolver los problemas

15 El presente inventor ha realizado estudios intensivos para la solución de los problemas mencionados anteriormente y ha descubierto que un retinoide sintético es particularmente útil para la supresión del crecimiento de cánceres y tumores, y ha descubierto, además, que se puede conseguir una gran eficacia mediante la formulación del retinoide sintético como una preparación de kit donde es utilizado de manera secuencial en combinación con otro agente quimioterapéutico que es eficaz en la reducción del tamaño del tumor (adelgazamiento), y los efectos secundarios de la preparación de kit son más leves en comparación con los del uso de la combinación de sólo los agentes quimioterapéuticos. La presente invención se ha completado así de este modo.

20 O sea, la presente invención se refiere a los siguiente apartados (1) a (8):

1. Un kit para uso en el tratamiento del cáncer que comprende una combinación de dos fármacos diferentes en una formulación de kit, en el que un primer fármaco contiene un retinoide sintético representado por la siguiente fórmula (I):

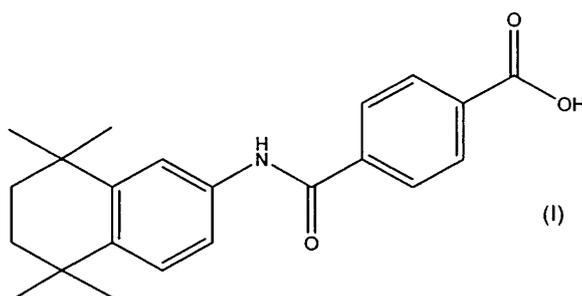


25 o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo fármaco que contiene un agente quimioterapéutico para el tratamiento del cáncer seleccionado de un grupo que consiste en prednisolona, ácido arsenioso, 5-aza-2'-desoxicitidina, melfalán, dexametasona, y ácido valproico.

30 2. El kit para uso en el tratamiento del cáncer según la reivindicación 1, en el que el primer fármaco contiene el retinoide sintético o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable del mismo, de 0,5 a 30 mg por ser humano o animal, y el segundo fármaco contiene el agente quimioterapéutico de 1,0 a 1000 mg por ser humano o animal.

35 3. El kit para uso en el tratamiento del cáncer según la reivindicación 1 o 2, en el que el primer fármaco contiene el retinoide sintético o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico del mismo farmacéuticamente aceptable en una dosificación para 21 días o 28 días y el segundo fármaco contiene el agente quimioterapéutico en una dosificación para tratamiento durante de 1 a 21 días o 28 días.

4. La combinación de un primer fármaco que contiene un retinoide sintético representado por la fórmula (I) siguiente:



o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico del mismos, farmacéuticamente aceptable y un segundo fármaco que contiene un agente quimioterapéutico para el tratamiento del cáncer seleccionado de un grupo que consiste en prednisolona, ácido arsenioso, 5-aza-2'-desoxicitidina, melfalán, dexametasona, y ácido valproico, para uso en un método de tratamiento del tumor canceroso en donde el primer fármaco se administra y simultáneamente o posteriormente el segundo fármaco se administra de forma que el tumor se reduce de tamaño.

5. La combinación según la reivindicación 4, en la que el segundo fármaco se administra después de la administración del primer fármaco y observación de una reducción en el tamaño del tumor.

6. La combinación según las reivindicaciones 4 o 5, en la que el primer fármaco contiene el retinoide sintético o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable del mismo de 0,5 a 30 mg por ser humano o animal, y el segundo fármaco contiene un agente quimioterapéutico de 1,0 a 1000 mg por ser humano o animal.

7. La combinación según las reivindicaciones 4 a 6, en la que el primer fármaco contiene un retinoide sintético o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico del mismo farmacéuticamente aceptable en una dosificación para 21 días o 28 días y el segundo fármaco contiene un agente quimioterapéutico en una dosificación para el tratamiento durante de 1 a 21 días o 28 días.

8. La combinación según la reivindicación 4, en la que el primer fármaco y el segundo fármaco se administran simultáneamente.

Un retinoide sintético se administra primero y después se administra un agente quimioterapéutico, y de ese modo el agente quimioterapéutico que muestra citotoxicidad puede reducir o contraer el tamaño de una masa tumoral más que nunca. Además, el método de administración simultánea de un retinoide sintético y un agente quimioterapéutico es útil. Ejemplos de tipos de cáncer que son tratados con la presente invención incluyen cánceres de la sangre tales como la leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, mieloma múltiple y linfoma no-Hodgkin; cáncer de pulmón, cánceres digestivos tales como el cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de páncreas y cáncer de conductos biliares, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario y cáncer uterino.

Breve Descripción de los Dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra un efecto sinérgico sobre la actividad de supresión del crecimiento en un uso combinado de TM-411 y AS_2O_3 en la línea celular HL-60 de leucemia promielocítica aguda humana.

La figura 2 es un gráfico que muestra un efecto sinérgico sobre la actividad de supresión del crecimiento en un uso combinado de TM-411 y 5-AZ en la línea celular HL-60 de leucemia promielocítica aguda humana.

La figura 3 es un gráfico que muestra un efecto aditivo y un efecto sinérgico sobre la actividad de supresión del crecimiento en un uso combinado de TM-411 y Mel en la línea celular RPMI8226 de mieloma múltiple humano.

La figura 4 es un gráfico que muestra un efecto sinérgico sobre la actividad de supresión del crecimiento en un uso combinado de TM-411 y PSL en la línea celular RPMI8226 de mieloma múltiple humano.

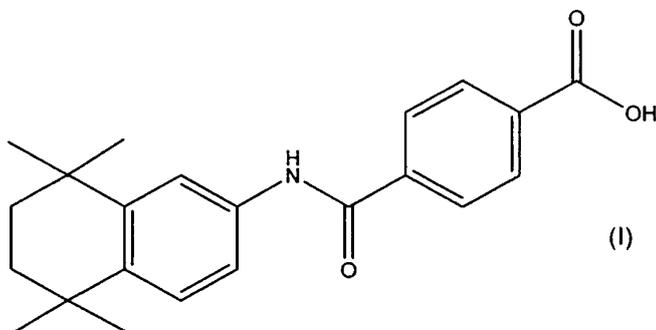
La figura 5 es un gráfico que muestra un efecto sinérgico sobre la actividad de supresión del crecimiento en un uso combinado de TM-411 y DEX en la línea celular de mieloma múltiple humano RPMI8226.

La figura 6 es un gráfico que muestra un efecto sinérgico sobre la actividad de supresión del crecimiento en un uso combinado de TM-411 y 5-AZ en la línea celular de mieloma múltiple humano RPMI8226.

La figura. 7 es un gráfico que muestra un efecto aditivo y un efecto sinérgico sobre la actividad de supresión del crecimiento en un uso combinado de TM-411 y VPA en la línea celular JHH-7 de carcinoma hepatocelular humano.

Mejores formas de llevar a cabo la invención

En el kit de la presente invención, ejemplos del retinoide sintético o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable del mismo contenido como el primer fármaco son preferiblemente derivados del ácido benzoico o sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácido orgánico o inorgánico del mismo y es particularmente preferible un derivado del ácido benzoico representado por la siguiente fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de adición de ácido orgánico o inorgánico del mismo.

El retinoide sintético es un agonista o un antagonista de un receptor de ácido retinoico (RAR α , β , o γ) o un receptor de retinoides (RXR α , β , o γ), o una sal farmacéuticamente aceptable de adición de ácido orgánico o inorgánico del mismo.

Además, en el kit de la presente invención, los ejemplos de agente interactivo con el ADN como agente quimioterapéutico que figura en el segundo fármaco incluyen agentes de alquilación tales como el melfalán, y éste es preferentemente un agente interactivo con el ADN disponible por vía oral.

Algunos de los antimetabolitos como agentes quimioterapéuticos inhiben la replicación del ADN por inhibición de la biosíntesis del trifosfato de desoxirribonucleósido, que es el precursor inmediato de la síntesis de ADN.

Además, ejemplos de inhibidores de la metilación de ADN incluyen 5-aza-2'-desoxicitidina (en lo sucesivo, abreviada como "5-AZ").

Ejemplos de antibióticos anticáncer como agente quimioterapéutico incluyen el ácido valproico utilizado como agente antiepiléptico, y el ácido arsenioso, que inhibe la permeabilidad de la membrana de la mitocondria, puede también ser utilizado como un antibiótico antineoplásico como agente quimioterapéutico.

Los ejemplos de inhibidores de enzimas como agente quimioterapéutico incluyen inhibidores de la histona desacetilasa, tales como el ácido valproico, e inhibidores de la metilación del ADN tales como 5-AZ, y son preferiblemente disponibles por vía oral, tal como el ácido valproico y 5-AZ.

Ejemplos de esteroides utilizados en la terapia hormonal incluyen la dexametasona, y ejemplos de antagonistas hormonales o antihormonales incluyen la prednisolona.

El primer fármaco y el segundo fármaco en el kit de la presente invención son útiles para inhibir el crecimiento de cánceres y otros tumores en seres humanos o animales mediante la administración de dosis eficaces de ellos en forma oral, rectal, tópica, o parenteral, o por inyección en una vena o un tumor. Cada fármaco de dicha unidad puede ser un sólido, tal como píldoras, comprimidos, cápsulas o liposomas; un gel; o un líquido que es adecuado para administración oral, rectal, tópica, intravascular, o administración parenteral, o para la inyección en el interior o cerca de las células tumorales (véase Cancer Chemotherapy Handbook, segunda edición, pp 15-34, Appleton & Lange (Connecticut, 1994)).

El kit de la presente invención incluye, preferiblemente, el primer fármaco que contiene un retinoide sintético o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosificación de 21 días o 28 días y el segundo fármaco contiene un agente quimioterapéutico en una dosificación para el tratamiento de 1 a 21 días o 28 días.

Específicamente, cuando dicho kit se usa para la terapia, las cantidades eficaces pueden determinarse de manera apropiada de acuerdo con el tratamiento del cáncer o tipo de tumor específico a tratar, y la vía de administración de la cantidad eficaz también varía dependiendo del tumor a tratar. Preferiblemente, se administra primero un retinoide sintético para reducir el tamaño de la masa cancerosa o tumor. En general, esto lleva de dos a ocho semanas. La reducción del tumor o de las células cancerosas de tamaño es de menos del 50% del original. Entonces, cuando se observa la reducción de tamaño del tumor, se administra un agente quimioterapéutico. Dado que el retinoide

sintético es relativamente seguro, se puede administrar durante de dos semanas a un año, si es necesario, para el mantenimiento de la eficacia en cuanto a la supresión de crecimiento de nuevo del cáncer.

Ejemplos

La presente invención se describirá ahora con referencia a los Ejemplos.

5 Ejemplo 1

(Efectos de TM-411, prednisolona, y el uso de una combinación de TM-411 y prednisolona en el mieloma múltiple humano U266 en ratones NOG)

Se usó prednisolona (en lo sucesivo, abreviada como "PSL"), que es un nombre general para la prednisolona fabricada por Shionogi & Co., Ltd., como agente quimioterapéutico.

10 Ratones NOG / SCID / γc^{null} (NOG) de siete semanas de edad se dividieron en cinco grupos de diez ratones cada uno (nueve ratones sólo en un grupo de control), y se trasplantaron 2×10^6 células de la línea celular de mieloma múltiple U266 a cada ratón a través de una inyección en la vena de la cola (día 0). El primer grupo fue utilizado como un grupo de control no tratado; al segundo grupo se administró por vía oral durante 28 días 1 mg / kg de TM411 desde el primer día; al tercer grupo se administró por vía oral durante 28 días 3 mg / kg de TM411 desde el primer día; al cuarto grupo se administró por vía oral durante 8 días 7,5 mg / kg de PSL desde el día 21; y al quinto grupo se administró por vía oral durante 28 días 1 mg / kg de TM411 desde el primer día y 7,5 mg / kg de PSL por vía oral además del TM-411 durante 8 días desde el día 21. Se midió la concentración en sangre de IgE humana 6 semanas después del trasplante de U266. La Tabla 4 muestra los resultados.

[Tabla 4)

	Grupo de control (administración de solución salina fisiológica)	Grupo de TM-411 (1 mg/kg)	Grupo de TM-411 (3 mg/kg)	Grupo de PSL (7,5 mg/kg)	Grupo de uso combinado
Concentración en sangre de IgE (ng/ml)	2694	2519	1755	2204	1992
Relación de supresión (%)	0,0	6,5	34,0	18,2	26,0

20 Como se muestra en la Tabla 4, tanto TM-411 como PSL disminuyeron la concentración en sangre de IgE humana mediante la administración de TM-411 o PSL a los ratones NOG transplantados con mieloma múltiple humano U266. El uso de la combinación de TM-411 y PSL mostró un efecto sinérgico en la disminución de la concentración en sangre de IgE humana.

25 Ejemplo 2

(Efecto del uso combinado de TM-411 y ácido arsenioso en la línea celular de leucemia promielocítica aguda humana HL-60)

Se utilizó el ácido arsenioso (en lo sucesivo, abreviado como "As₂O₃") fabricado por Sigma-Aldrich Japón KK como agente quimioterapéutico.

30 Se cultivaron células de la línea celular de leucemia promielocítica aguda humana HL-60 en medio Iscove modificado de Dulbecco (GIBCO Laboratories) que contenía 20% de suero fetal bovino y, a continuación TM-411 y As₂O₃ se añadieron a esto. El efecto sinérgico en cuanto a la actividad de supresión de crecimiento se verificó mediante el ensayo de MTT (5% de bromuro de tetrazolio azul de tiazolilo).

35 En la fig. 1, el eje horizontal indica la relación cuando la concentración en el punto de ED₅₀ de la curva de supresión del crecimiento de TM-411 se asume que es 1, y el eje vertical indica la relación cuando la concentración en el punto de ED₅₀ de la curva de supresión del crecimiento de As₂O₃ se asume que es 1. Los puntos sobre la línea recta que conecta los puntos de 1,0 en ambos ejes significan un efecto aditivo, y los puntos en la parte inferior de la línea significan un efecto sinérgico. Como se muestra en la figura 1, se observó que el uso de la combinación de TM-411 y As₂O₃ tuvo un efecto sinérgico sobre la actividad de supresión de crecimiento de la línea celular de leucemia promielocítica aguda humana HL-60.

40

Ejemplo 3

(Efecto del uso combinado de TM-411 y 5-AZ, un inhibidor de la metilación del ADN, en la línea celular de leucemia promielocítica aguda humana HL-60).

Se usó 5-AZ fabricada por CALBIOCHEM como inhibidor de la metilación del ADN.

- 5 El efecto sinérgico en cuanto a la actividad de supresión de crecimiento con la adición de TM-411 y 5-AZ fue investigado por la misma técnica que en el Ejemplo 2.

10 En la fig. 2, el eje horizontal indica la relación cuando la concentración en un punto de ED₅₀ de la curva de supresión del crecimiento de TM-411 se asume que es 1, y el eje vertical indica la relación cuando la concentración en el punto de ED₅₀ de la curva de supresión del crecimiento de 5-AZ se asume que es 1. Los puntos sobre la línea recta que conecta los puntos de 1,0 en ambos ejes significan un efecto aditivo, y los puntos en la parte inferior de la línea significan un efecto sinérgico. Como se muestra en la figura 2, se observó que el uso de la combinación de TM-411 y 5-AZ tuvo un efecto sinérgico sobre la actividad de supresión de crecimiento de la línea celular de leucemia promielocítica aguda humana HL-60.

Ejemplo 4

- 15 (Efecto del uso combinado de TM-411 y melfalán en la línea celular de mieloma múltiple humano RPMI8226)

Se utilizó el melfalán (en lo sucesivo, abreviado como "Mel") como agente quimioterapéutico.

Células de la línea celular de mieloma múltiple humano RPMI8226 se cultivaron en medio RPMI1640 que contenía 10% de suero fetal bovino y, a continuación se añadieron TM-411 y Mel a esto. Se verificó el efecto sinérgico en la actividad de supresión del crecimiento.

- 20 En la fig. 3, el eje horizontal indica la relación cuando la concentración en el punto de ED₅₀ de la curva de supresión del crecimiento de TM-411 se asume que es 1, y el eje vertical indica la relación cuando la concentración en el punto de ED₅₀ de la curva de supresión del crecimiento de Mel se asume que es 1. Los puntos sobre la línea recta que conecta los puntos de 1,0 en ambos ejes significan un efecto aditivo, y los puntos en la parte inferior de la línea significan un efecto sinérgico. Como se muestra en la figura 3, se observó que el uso de la combinación de TM-411 y Mel tuvo un efecto de aditivo a sinérgico sobre la actividad de supresión de crecimiento de la línea celular de mieloma múltiple humano RPMI8226 .
- 25

Ejemplo 5

(Efecto del uso combinado de MT-411 y PSL en la línea celular de mieloma múltiple humano RPMI8226).

PSL se usó como agente quimioterapéutico.

- 30 Se verificó el efecto sinérgico en la actividad de supresión del crecimiento por la adición de TM-411 y PSL con la misma técnica que en el Ejemplo 4.

35 En la fig. 4, el eje horizontal indica la relación cuando la concentración en el punto de ED₅₀ de la curva de supresión del crecimiento de TM-411 se asume que es 1, y el eje vertical indica la relación cuando la concentración en el punto de ED₅₀ de la curva de supresión del crecimiento de PSL se asume que es 1. Los puntos sobre la línea recta que conecta los puntos de 1,0 en ambos ejes significan un efecto aditivo, y los puntos en la parte inferior de la línea significan un efecto sinérgico. Como se muestra en la figura 4, se observó que el uso de la combinación de TM-411 y PSL tuvo un efecto sinérgico sobre la actividad de supresión de crecimiento de la línea celular de mieloma múltiple humano RPMI8226 .

Ejemplo 6

- 40 (Efecto del uso combinado de MT-411 y dexametasona en la línea celular de mieloma múltiple humano RPMI8226)

Se usó dexametasona (en lo sucesivo, abreviada como "DEX") como agente quimioterapéutico.

El efecto sinérgico sobre la actividad de supresión del crecimiento por la adición de TM-411 y DEX fue verificado con la misma técnica que en el Ejemplo 4.

- 45 En la fig. 5, el eje horizontal indica la relación cuando la concentración en el punto de ED₅₀ de la curva de supresión del crecimiento de TM-411 se asume que es 1, y el eje vertical indica la relación cuando la concentración en el punto de ED₅₀ de la curva de supresión del crecimiento de DEX se asume que es 1. Los puntos sobre la línea recta que conecta los puntos de 1,0 en ambos ejes significan un efecto aditivo, y los puntos en la parte inferior de la línea significan un efecto sinérgico. Como se muestra en la figura 5, se observó que el uso de la combinación de TM-411 y

DEX tuvo un efecto sinérgico sobre la actividad de supresión de crecimiento de la línea celular de mieloma múltiple humano RPMI8226.

Ejemplo 7

5 (Efecto del uso combinado de MT-411 y 5-AZ, un inhibidor de la metilación, en la línea celular de mieloma múltiple humano RPMI8226)

Se usó 5-AZ como inhibidor de la metilación.

El efecto sinérgico sobre la actividad de supresión del crecimiento por la adición de TM-411 y 5-AZ fue verificado con la misma técnica que en el Ejemplo 4.

10 En la fig. 6, el eje horizontal indica la relación cuando la concentración en el punto de ED₅₀ de la curva de supresión del crecimiento de TM-411 se asume que es 1, y el eje vertical indica la relación cuando la concentración en el punto de ED₅₀ de la curva de supresión del crecimiento de 5-AZ se asume que es 1. Los puntos sobre la línea recta que conecta los puntos de 1,0 en ambos ejes significan un efecto aditivo, y los puntos en la parte inferior de la línea significan un efecto sinérgico. Como se muestra en la figura 5, se observó que el uso de la combinación de TM-411 y 5-AZ tuvo un efecto sinérgico sobre la actividad de supresión de crecimiento de la línea celular de mieloma múltiple humano RPMI8226.

Ejemplo 8

(Efecto del uso combinado de TM-411 y ácido valproico en la línea celular del carcinoma hepatocelular humano JHH-7)

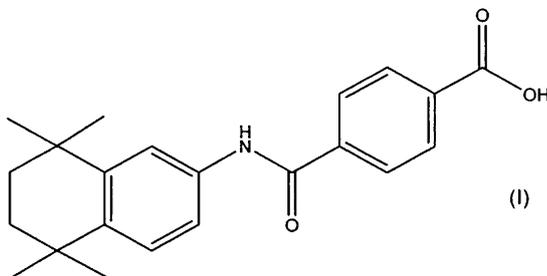
Se usó el ácido valproico (en lo sucesivo, abreviado como "VPA") como agente quimioterapéutico.

20 El efecto sinérgico sobre la actividad de supresión del crecimiento por la adición de TM-411 y VPA fue verificado con la misma técnica que en el Ejemplo 4.

25 En la fig. 7, el eje horizontal indica la relación cuando la concentración en el punto de ED₅₀ de la curva de supresión del crecimiento de TM-411 se asume que es 1, y el eje vertical indica la relación cuando la concentración en el punto de ED₅₀ de la curva de supresión del crecimiento de VPA se asume que es 1. Los puntos sobre la línea recta que conecta los puntos de 1,0 en ambos ejes significan un efecto aditivo, y los puntos en la parte inferior de la línea significan un efecto sinérgico. Como se muestra en la figura 7, se observó que el uso de la combinación de TM-411 y VPA tuvo un efecto de aditivo a sinérgico sobre la actividad de supresión de crecimiento de la línea celular del carcinoma hepatocelular humano JHH-7.

REIVINDICACIONES

1. Un kit para uso en el tratamiento del cáncer que comprende una combinación de dos fármacos diferentes en una formulación de kit, en el que un primer fármaco contiene un retinoide sintético representado por la siguiente fórmula (I):



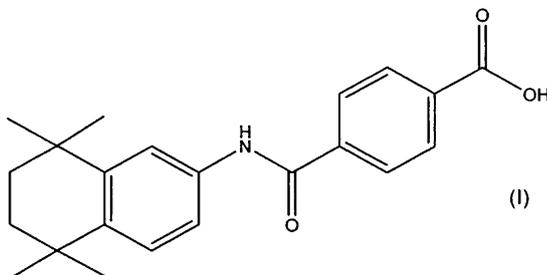
5

o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo fármaco que contiene un agente quimioterapéutico para el tratamiento del cáncer seleccionado de un grupo que consiste en prednisolona, ácido arsenioso, 5-aza-2'-desoxicitidina, melfalán, dexametasona, y ácido valproico.

2. El kit para uso en el tratamiento del cáncer según la reivindicación 1, en el que el primer fármaco contiene el retinoide sintético o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico de éste farmacéuticamente aceptable, de 0,5 a 30 mg por ser humano o animal, y el segundo fármaco contiene el agente quimioterapéutico de 1,0 a 1000 mg por ser humano o animal.

3. El kit para uso en el tratamiento del cáncer según la reivindicación 1 o 2, en el que el primer fármaco contiene el retinoide sintético o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosificación para 21 días o 28 días y el segundo fármaco contiene el agente quimioterapéutico en una dosificación para el tratamiento durante de 1 a 21 días o 28 días.

4. La combinación de un primer fármaco que contiene un retinoide sintético representado por la fórmula (I) siguiente:



5. La combinación según la reivindicación 4, en la que el segundo fármaco se administra después de la administración del primer fármaco y observación de una reducción en el tamaño del tumor.

6. La combinación según la reivindicación 4 o 5, en la que el primer fármaco contiene el retinoide sintético o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable del mismo de 0,5 a 30 mg por ser humano o animal, y el segundo fármaco contiene un agente quimioterapéutico de 1,0 a 1000 mg por ser humano o animal.

7. La combinación según las reivindicaciones 4 a 6, en la que el primer fármaco contiene un retinoide sintético o una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico del mismo farmacéuticamente aceptable en una dosificación para 21 días o 28 días y el segundo fármaco contiene un agente quimioterapéutico en una dosificación para el tratamiento durante de 1 a 21 días o 28 días.

8. La combinación según la reivindicación 4, en la que el primer fármaco y el segundo fármaco se administran simultáneamente.

9

Fig.1

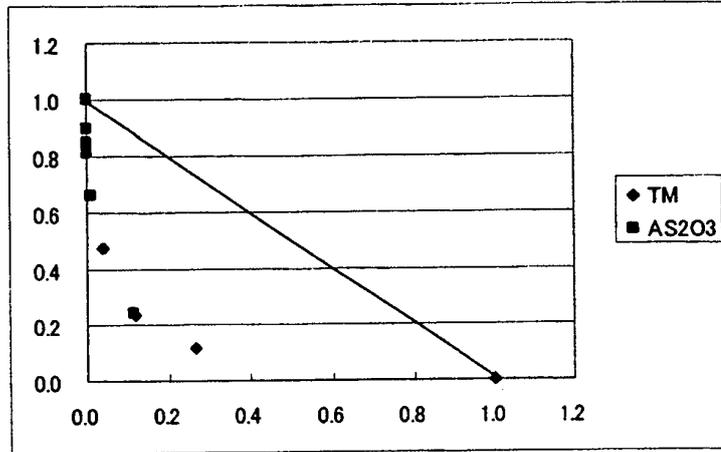


Fig.2

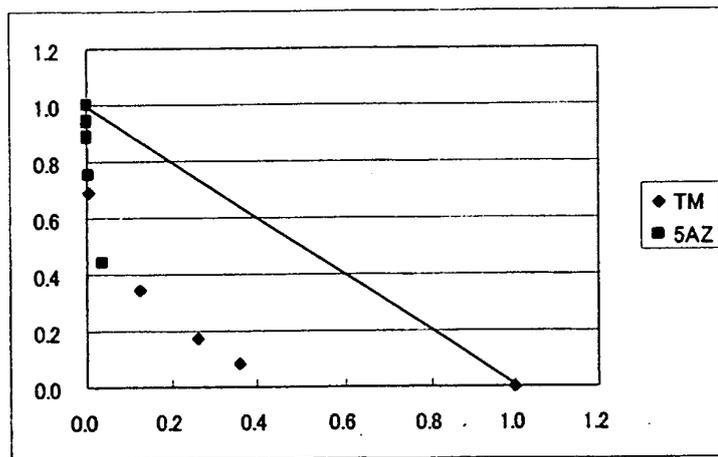


Fig.3

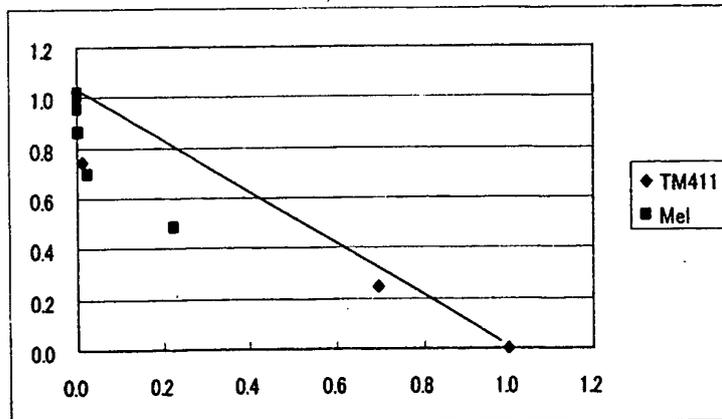


Fig.4

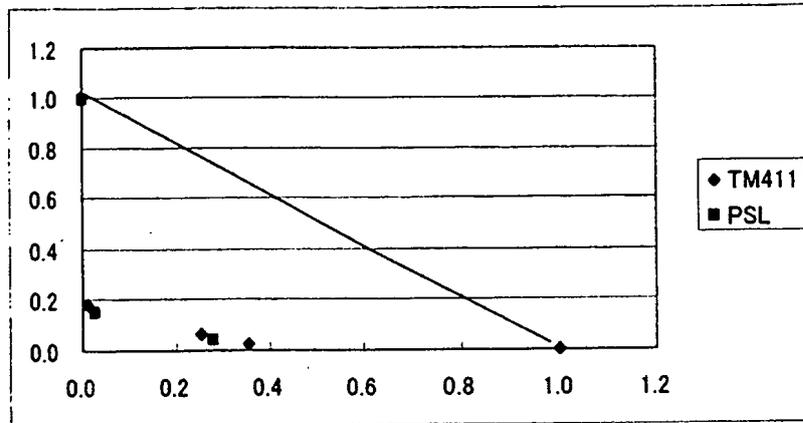


Fig.5

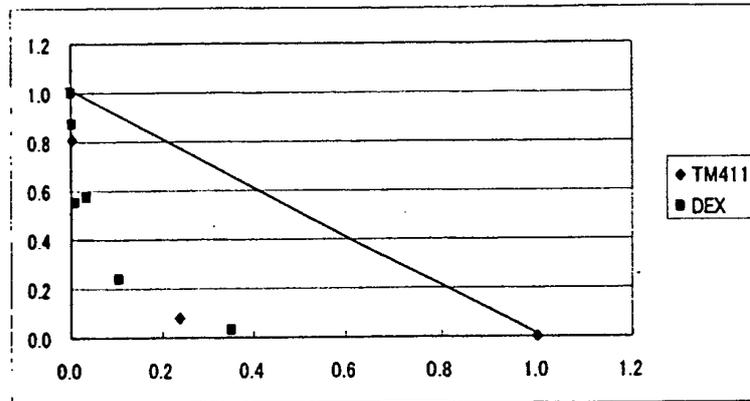


Fig.6

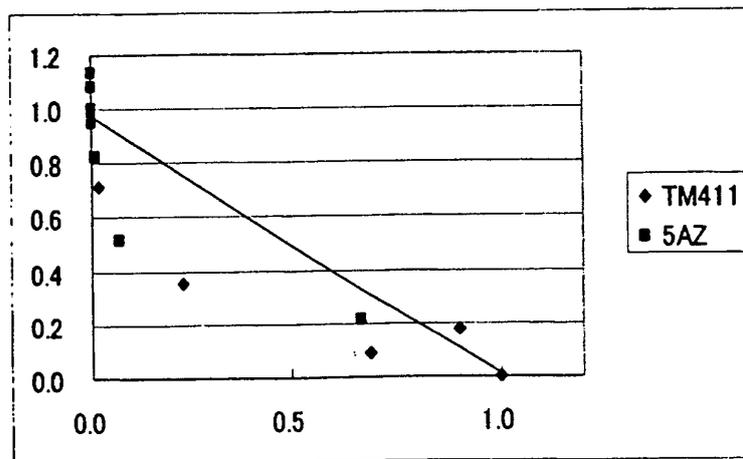


Fig.7

