

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 083**

51 Int. Cl.:

**C07K 11/02** (2006.01)

**A61K 31/704** (2006.01)

**A61K 38/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2004 E 10163527 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013 EP 2263694**

54 Título: **Agente antitumoral que comprende FK228 como inhibidor de histona desacetilasa y doxorubicina como inhibidor de topoisomerasa II**

30 Prioridad:

**25.09.2003 JP 2003334340**

**02.10.2003 JP 2003344315**

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

**11.10.2013**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)**

**3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku  
Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**NAOE, YOSHINORI y  
SASAKAWA, YUKA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 425 083 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

Agente antitumoral que comprende FK228 como inhibidor de histona desacetilasa y doxorubicina como inhibidor de topoisomerasa II

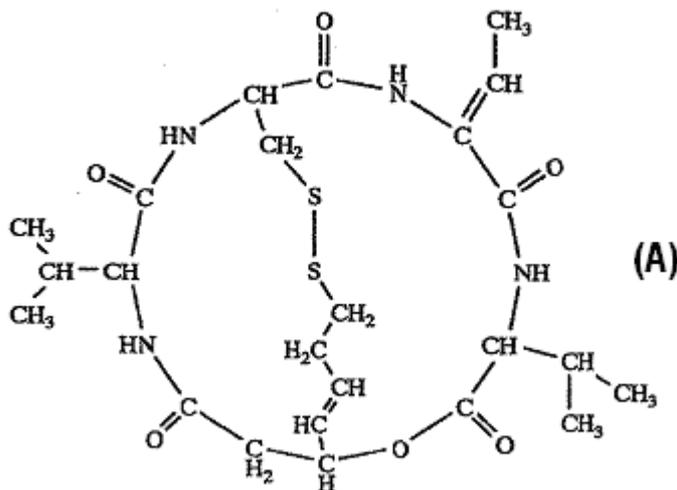
Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, en combinación, doxorubicina como inhibidor de la topoisomerasa II, y un agente farmacéutico de fórmula (I) descrito más adelante que potencia notablemente el efecto antitumoral del inhibidor, para su uso en el tratamiento del cáncer.

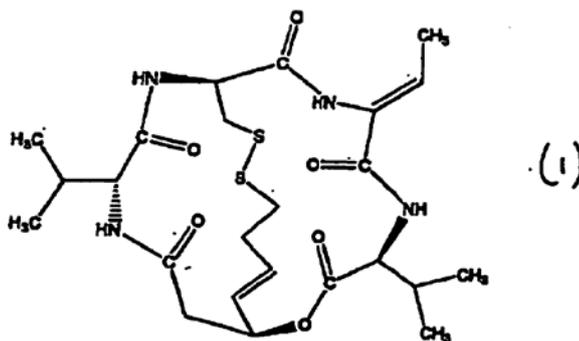
Técnica de base

- 10 Generalmente, en la quimioterapia de tumores, en particular de tumores malignos, la administración exclusiva de un agente antitumoral raramente produce el efecto antitumoral deseado. Para potenciar el efecto, se ha empleado en situaciones clínicas una terapia de múltiples fármacos que utiliza, en combinación, 2, 3 o más fármacos que tienen diferentes mecanismos de acción. En esta terapia combinada o terapia de combinación, agentes antitumorales que tienen mecanismos de acción diferentes se combinan para 1) reducir las población de células insensibles, 2) prevenir o retardar la aparición de resistencia al fármaco, 3) dispersar la toxicidad mediante la combinación de
- 15 agentes farmacéuticos que tienen distintas toxicidades, y similares, reduciendo así los efectos secundarios y potenciando la acción antitumoral. Sin embargo, una combinación sin sentido de agentes antitumorales que tienen diferentes mecanismos de acción para una terapia de combinación no conduce necesariamente a una potenciación del efecto antitumoral, y por tanto se ha estudiado el efecto de combinación que proporciona la combinación de agentes antitumorales que muestra una mayor actividad antitumoral.

- 20 Se ha publicado que un compuesto representado por la fórmula (A)



y una sal del mismo aceptable farmacéuticamente (en adelante denominado también compuesto A; SEC ID No: 1), y en particular un estereoisómero de fórmula (I)



(en adelante denominado también como FK228), y una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, inhibe de una forma intensa y selectiva la histona desacetilasa para derivar una potente actividad antitumoral, y que las sustancias causan alta acetilación de la histona en las células tratadas, induciendo de esta forma la actividad reguladora de la transcripción de varios genes, la actividad inhibidora del ciclo celular y la apoptosis (p. ej. documento JP-B-7-64872, "Experimental Cell Research", US (1998), vol. 214, pp. 126 – 133).

Sin embargo, no hay hasta ahora ninguna publicación sobre el uso combinado de FK 228 y doxorubicina, ni sobre el efecto proporcionado por el uso combinado.

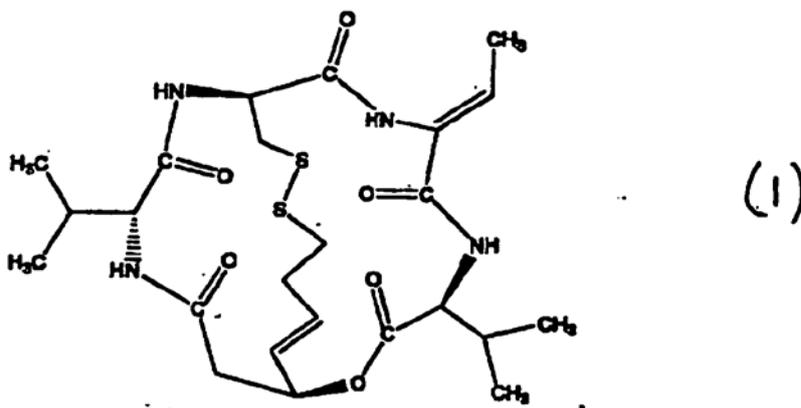
La histona desacetilasa es una enzima metalo-desacetilante que coordina Zn en un sitio activo (M. S. Finin et al., Nature, 401, 188 – 193 (1999)). Se considera que esta enzima cambia la afinidad por el DNA de varias histonas acetiladas. El fenómeno biológico directo que esto supone es un cambio en la estructura de la cromatina. La unidad mínima de la estructura de la cromatina es un nucleosoma en el que un DNA de 146 bp está enrollado 1,8 veces en sentido opuesto a las agujas del reloj alrededor de un octámero de la histona (H2A, H2B, H3 y H4, 2 moléculas de cada, histona core o nuclear). La histona nuclear estabiliza la estructura del nucleosoma mediante la interacción de la carga positiva del término N de cada proteína histona con el DNA. La acetilación de la histona está controlada por el equilibrio entre una reacción de acetilación en la que interviene la histona acetiltransferasa y una reacción de desacetilación que implica a la histona desacetilasa. Se considera que la acetilación de la histona ocurre en un resto de lisina en el que el terminal N de la proteína de histona está evolutivamente bien preservado, debido a la cual una proteína de histona nuclear pierde cargas en el terminal N, se atenúa la interacción con el DNA, y la estructura del nucleosoma se hace inestable. En consecuencia, se considera que la desacetilación de la histona es la inversa de la misma, es decir un desplazamiento hacia la estabilización de la estructura del nucleosoma. Sin embargo, sigue sin aclararse en muchos aspectos hasta qué grado la acetilación cambia la estructura de la cromatina y cómo se relaciona con la regulación de la transcripción etc. inducida secundariamente de esa forma.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente antitumoral que produzca efectos secundarios reducidos y una actividad antitumoral superior basándose en el uso combinado de doxorubicina como agente antitumoral, y un agente farmacéutico que potencie notablemente el efecto antitumoral de la doxorubicina.

Descripción de la invención.

Los autores de la presente invención han realizado estudios extensos y, como resultado de ellos, han encontrado que el inhibidor de la histona desacetilasa FK228 potencia de una manera notable el efecto antitumoral de la doxorubicina, y realizaron la presente invención. En consecuencia, la presente invención incluye lo siguiente:

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, en combinación con doxorubicina o sales de la misma aceptables farmacéuticamente, para su uso en el tratamiento del cáncer.

[2] El compuesto para ser usado según el apartado [1] anterior, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, linfoma maligno, cáncer de un órgano digestivo, cáncer de mama, cáncer de ovario, condrosarcoma, cáncer de vejiga, leucemia, cáncer de riñón o cáncer de próstata.

[3] El compuesto para ser usado según los apartados [2] o [3] anteriores, en donde el cáncer es linfoma maligno, o leucemia.

Descripción detallada de la invención.

El “inhibidor de la histona desacetilasa” de la presente invención es un compuesto que se une a un sitio activo de la histona desacetilasa competitivamente con sustratos, o un compuesto que se une a un sitio diferente del sitio activo de la histona desacetilasa para cambiar la actividad enzimática de la histona desacetilasa y/o reducir la actividad enzimática de la histona desacetilasa, o que inhibe de alguna otra forma la actividad enzimática. Concretamente, pueden citarse el Compuesto (I) anteriormente mencionado (FK228), las sales del mismo y los derivados del mismo (p. ej. FK 228 acetilado, forma tiol con enlace S-S reducido descrita en el documento WO 02/06307, y profármacos de los mismos).

El inhibidor puede ser administrado o usado solo o en combinación con uno o más inhibidores de la histona desacetilasa adicionales, siempre y cuando el inhibidor se use también en combinación con doxorrubicina.

Las formas polimórficas, solvatos (p. ej. compuestos de inclusión como los hidratos, etc.) y las formas anhidras de FK 228 y sales de los mismos aceptables farmacéuticamente, están también comprendidos en el alcance de la presente invención.

El FK 228, que es uno de los estereoisómeros del compuesto A, puede obtenerse cultivando una cepa perteneciente al género *Chromobacterium*, que es capaz de producir FK 228, bajo condiciones aerobias, y recolectar la sustancia de su caldo de cultivo. Como cepa perteneciente al género *Chromobacterium*, que es capaz de producir FK 228, por ejemplo, cabe mencionar el *Chromobacterium violaceum* WB968 (FERM BP-1968). Más específicamente, el FK 228 puede obtenerse a partir de una cepa productora de FK 228 como se describe en el documento JP-B-7-64872 (correspondiente a la patente de EE.UU. nº 4977138, que se incorpora al presente texto como referencia). El FK 228 se recolecta preferentemente de una cepa perteneciente al género *Chromobacterium*, que es capaz de producir FK 228, porque puede obtenerse con mayor facilidad. El FK 228 sintético o semisintético es también ventajoso por cuanto no se precisa ninguna etapa de purificación posterior, o puede reducirse el número de tales etapas. Del mismo modo, compuestos A distintos del FK 228 pueden obtenerse también por semisíntesis o síntesis total por métodos convencionalmente conocidos. Para ser más concretos, pueden producirse de acuerdo con el método publicado por Khan W. Li et al. (*J. Am. Chem. Soc.*, vol. 118, 7237 – 7238 (1996)).

La forma de una sal aceptable farmacéuticamente de FK 228 incluye sales con una base o una sal de adición de ácido tales como las sales con una base inorgánica (p. ej. sales de metal alcalino tales como sal sódica, sal potásica, etc., sales de metal alcalinotérreo tales como sal de calcio, sal de magnesio, etc., sal de amonio), sales con una base orgánica (p. ej. sales orgánicas de amina tales como sal de trietilamina, sal de diisopropiletilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina, etc.), sales de adición de ácido inorgánico (p. ej. hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, etc.), sales de adición de ácido orgánico carboxílico o ácido sulfónico (p. ej. formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, fumarato, metanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, etc.), sales con un aminoácido de carácter básico o ácido (p. ej. arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etc.), y similares.

El “inhibidor de la topoisomerasa II” de la presente invención es un compuesto que se une a un sitio activo de la topoisomerasa II competitivamente con los sustratos, o un compuesto que se une a un sitio diferente del sitio activo de la topoisomerasa II para cambiar la actividad enzimática de la topoisomerasa II, y/o un compuesto que reduce la actividad enzimática de la topoisomerasa II o que inhibe de alguna otra forma la actividad enzimática. Más concretamente, el inhibidor de la topoisomerasa II es la doxorrubicina.

El fármaco anticanceroso de antraciclina o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, que se usa como inhibidor de la topoisomerasa II en la presente invención, es la doxorrubicina.

Como sales aceptables farmacéuticamente de la doxorrubicina, cabe mencionar las sales con una base o una sal de adición de ácido tales como las sales con una base inorgánica (p. ej. sales de metal alcalino tales como sal sódica, sal potásica, etc., sales de metal alcalinotérreo tales como sal de calcio, sal de magnesio, etc., sal de amonio), sales con una base orgánica (p. ej. sales orgánicas de amina tales como sal de trietilamina, sal de diisopropiletilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina, etc.), sales de adición de ácido inorgánico (p. ej. hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, etc.), sales de adición de ácido orgánico carboxílico o de ácido sulfónico (p. ej. formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, fumarato, metanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, etc.), sales con un aminoácido de carácter básico o ácido (p. ej. arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etc.), y sales similares.

En la presente invención, el inhibidor de la histona desacetilasa FK 228 potencia de forma acusada la actividad antitumoral de la doxorrubicina como inhibidor de la topoisomerasa II, una sal del mismo aceptable farmacéuticamente. Así, la combinación de FK 228 y doxorrubicina de la presente invención es útil como fármaco terapéutico para enfermedades cancerosas, incluyendo cáncer de la sangre y cáncer sólido, que son más específicamente cáncer de pulmón, linfoma maligno (p. ej. reticulosarcoma, linfosarcoma, enfermedad de Hodgkin, y

similares), cáncer de órganos del aparato digestivo (p. ej. cáncer de estómago, cáncer del colédoco, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de recto y similares), cáncer de mama, cáncer de ovario, condrosarcoma (p. ej. osteosarcoma y similares), cáncer de vejiga, leucemia (leucemia aguda tal como inversión aguda de leucemia mieloide crónica, y similares), cáncer de riñón, cáncer de próstata, y similares.

- 5 El compuesto de fórmula (1) en combinación con doxorubicina o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente puede ser un preparado simple obtenido preparando simultáneamente FK 228 y doxorubicina, o un preparado combinado que comprende dos o más preparados obtenidos procesando por separado FK 228 y doxorubicina, siempre y cuando el FK 228 y la doxorubicina puedan ser combinados cuando están en uso para la administración.

- 10 La forma de administración no está limitada de un modo particular, y, por ejemplo, pueden mencionarse (1) la administración de una composición que comprende FK 228 y doxorubicina, es decir, un preparado simple, (2) la administración simultánea de dos tipos de preparados obtenidos procesando por separado FK 228 y doxorubicina por la misma vía de administración, (3) la administración escalonada en el tiempo de dos tipos de preparados obtenidos procesando por separado FK 228 y doxorubicina por la misma vía de administración (p. ej. administración por el orden de FK 228 y doxorubicina, o administración por orden inverso), (4) la administración simultánea de dos tipos de preparados obtenidos procesando FK 228 y doxorubicina por diferentes vías de administración, y (5) la administración escalonada en el tiempo de dos tipos de preparados obtenidos preparando por separado FK 228 y doxorubicina por diferentes vías de administración (p. ej. administración por el orden de FK 228 y doxorubicina, o administración por orden inverso), y similares.

- 20 En el caso de la administración escalonada en el tiempo, además, se prefiere que el FK 228 y la doxorubicina estén presentes juntos en el organismo durante el periodo de tiempo necesario para que el FK 228 refuerce el efecto antitumoral de la doxorubicina. Como tal, se prefiere que el segundo inhibidor sea administrado antes de que el primer inhibidor haya sido eliminado por aclaramiento del organismo del paciente.

- 25 En la presente invención, la relación de combinación del FK 228 y la doxorubicina está generalmente en el intervalo de 1:100 a 100:1, preferentemente en el intervalo de 1:10 a 10:1, en una relación en peso, tanto si se prepara en un preparado simple como en preparados distintos.

- 30 Para potenciar el efecto antitumoral de la presente invención, también es posible la administración junto con ATRA (all trans retinoic acid: ácido todo trans-retinoico) y otros agentes antitumorales (p. ej. administración como preparado único o administración simultánea o secuencial como preparados distintos). Además, la invención incluye administrar agentes activos adicionales que puedan tratar o prevenir efectos secundarios de uno o más de los agentes antitumorales que se administran.

- 35 Los compuestos para ser usados en la combinación de la presente invención pueden usarse en forma de un preparado farmacéutico tal como un preparado sólido, semisólido o líquido (comprimido, pella, trocisto, cápsula, supositorio, crema, pomada, aerosol, polvo, líquido, emulsión, suspensión, jarabe, inyección, etc.) que contiene FK 228 y/o doxorubicina como ingrediente activo, que es adecuado para administración transrectal, intranasal, pulmonar, vaginal, externa (tópica), oral o parenteral (incluyendo subcutánea, implante, intravenosa e intramuscular).

- 40 Los compuestos para ser usados en la combinación de la presente invención pueden producirse también por métodos convencionales usando varios vehículos orgánicos o inorgánicos usados convencionalmente para formar preparados farmacéuticos, tales como excipientes (p. ej. sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato cálcico, carbonato cálcico, etc.), agentes de condensación (p. ej. celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polipropilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa, almidón, etc.), agentes desintegrantes (p. ej. almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, hidroxipropilalmidón, glicolato de almidón sódico, hidrógeno carbonato sódico, fosfato cálcico, citrato cálcico, etc.), lubricantes (p. ej. estearato de magnesio, aerosil, talco, lauril sulfato sódico, etc.), correctores (p. ej. ácido cítrico, mentol, glicina, polvo de naranja, etc.), conservantes (p. ej. benzoato sódico, hidrógeno sulfito sódico, metilparabén, propilparabén, etc.),  
45 estabilizantes (ácido cítrico, citrato sódico, ácido acético, etc.), suspensiones (p. ej. metilcelulosa, polivinilpirrolidona, estearato de aluminio, etc.), dispersantes (p. ej. hidroxipropilmetilcelulosa, etc.), diluyentes (p. ej. agua, etc.), materiales de base cérea (p. ej. manteca de cacao, polietilenglicol, vaselina blanca, etc.) y similares.

- 50 Los compuestos para ser usados en la combinación de la presente invención pueden ser administrados, sin ninguna limitación en particular, en forma de los preparados farmacéuticos convencionales antes mencionados, a mamíferos, incluyendo las personas. En particular, preferentemente se administran por vía intravenosa, intramuscular u oral.

La dosis de la presente invención puede ajustarse en un nivel más bajo en comparación con la administración exclusiva de FK 228 o doxorubicina.

Por ejemplo, la dosis se elige apropiadamente dependiendo de varios factores tales como el peso corporal y/o la edad de los pacientes, y/o el grado de los síntomas y la vía de administración. Por ejemplo, cuando se añade FK

228 como inhibidor de la histona desacetilasa y se añade doxorubicina o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma como inhibidor de la topoisomerasa II, la dosis de la combinación de FK 228 y doxorubicina o una sal de la misma aceptable farmacéuticamente, para administración intravenosa, está generalmente en el intervalo de 1 a 1000 mg/día/m<sup>2</sup> de superficie del cuerpo humano, preferentemente en el intervalo de 5 a 100 mg/día/m<sup>2</sup> de superficie del cuerpo humano, y más preferiblemente de 10 a 60 mg/día/m<sup>2</sup> de superficie del cuerpo humano mediante administración continua por infusión en gotas. En este caso, la dosis de FK 228 es de 0,1 a 100 mg/día/m<sup>2</sup> de superficie del cuerpo humano, preferentemente de 1 a 50 mg/día/m<sup>2</sup> de superficie del cuerpo humano, y más preferentemente de 5 a 30 mg/día/m<sup>2</sup> de superficie del cuerpo humano, en donde la dosis de doxorubicina o una sal de la misma aceptable farmacéuticamente que se ha de administrar es una cantidad que se obtiene restando la dosis de FK 228 de la dosis combinada de FK 228 y doxorubicina antes mencionados o la sal de los mismos aceptables farmacéuticamente.

La presente invención describe también un envase comercial que comprende un fármaco de combinación que contiene FK 228 y doxorubicina y una sal de los mismos aceptables farmacéuticamente, y un material escrito asociado con el fármaco de combinación, estableciendo el material escrito que el fármaco de combinación puede o debe ser usado para un agente antitumoral; y un envase comercial que comprende un preparado que contiene FK 228, y un material escrito asociado con el preparado, estableciendo el material escrito que el preparado puede o debe ser usado para potenciar el efecto antitumoral de la doxorubicina o de una sal de la misma aceptable farmacéuticamente.

#### Ejemplos

Para demostrar la utilidad de la presente invención, se muestran a continuación los resultados de un ensayo farmacológico.

#### Método experimental 1.

En cuanto a los animales, se usaron ratones CDF1 hembras de 6 a 12 semanas de edad (peso corporal: de 17,2 a 24,7 g) a razón de 5 a 12 ratones por grupo. Además, se usaron ratones DBA/2 hembras para el subcultivo de células tumorales. En cuanto al tumor, se usaron células de leucemia murina L-1210 (que en adelante se denominarán L-1210). Las células L-1210 subcultivadas intraperitonealmente en ratones DBA/2 fueron recolectadas y lavadas dos veces con solución de Hanks. Las células muertas fueron teñidas con azul de tripano, se contaron las células viables y luego las células fueron suspendidas en una solución de Hanks, ajustándose las células a un número predeterminado de ellas. Para el experimento, se implantaron intraperitonealmente las células L-1210 (1 x 10<sup>5</sup> células) en los ratones CDF1.

El compuesto de ensayo se administró intraperitonealmente a los ratones una vez al día durante 4 días, partiendo del día después de la implantación de las células tumorales (dosis: el compuesto de ensayo diluido es administrado a razón de 10 ml/kg). En un experimento de uso combinado del compuesto de ensayo, el FK228 y el compuesto de ensayo fueron administrados secuencialmente.

Todos los efectos antitumorales fueron evaluados usando como índice la prolongación de la vida de los ratones.

En cuanto al periodo de supervivencia de los ratones, la supervivencia fue observada a lo largo de 30 días o 60 días después de la implantación del tumor, se determinó el valor de la Mediana del Tiempo de Supervivencia (denominado en adelante MST: Median Survival Time), y la tasa de prolongación de vida se calculó a partir de la fórmula siguiente:

Tasa de prolongación de vida [T/C (%)] = [(MST del grupo de administración de compuesto de ensayo)/(MST del grupo testigo)] x 100.

El efecto de combinación se determinó calculando un Índice de Combinación (C.I.: Combination Index) a partir de la fórmula siguiente, en la que se evaluó que C.I. > 1 era efecto sinérgico; C.I. = 1 se evaluó como efecto de adición y C.I. < 1 se evaluó como ausencia de efecto de combinación.

C.I. = [T/C (%) del grupo de uso combinado de FK228 y el compuesto de ensayo - 100]/{[T/C (%) del grupo de FK228 solo - 100] + [T/C (%) del grupo de compuesto de ensayo solo - 100]}

#### Compuesto de ensayo 1.

Se disolvió adriamicina en agua destilada y se diluyó con solución salina fisiológica. Otros compuestos de ensayo se disolvieron en solución salina y luego se diluyeron con solución salina fisiológica.

Resultados de ensayo 1.

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Efecto de combinación por el uso combinado 1 [6 ratones por grupo (12 ratones por grupo para el grupo testigo)].

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg)	T/C (%)	C.I.
FK228 + adriamicina	0,14 + 0	100	-
	0 + 1	133	-
	0,14 + 1	178	2,36

- 5 El uso combinado de FK228 y adriamicina reveló un C.I. de 2,36, que se evaluó como sugerente de un efecto sinérgico. Además, 2 de los 6 ratones sobrevivieron durante 30 días.

De los resultados se desprende claramente que el uso combinado de 0,14 mg/kg de FK228, ineficaz por el uso exclusivo, y 1 mg/kg de adriamicina, potenció sinérgicamente el efecto antitumoral del mismo. Así pues, el FK228 es extraordinariamente útil como potenciador del efecto antitumoral.

10 Ejemplo de Formulación 1

FK228 20 mg

solución salina fisiológica 4 ml

El FK228 (20 mg) se disuelve en, y se diluye con, 4 ml de solución salina fisiológica para obtener un preparado para inyección.

15 Ejemplo de Formulación 2

FK228 20 mg

hidrocloruro de doxorubicina 10 mg

solución salina fisiológica 4 ml

- 20 El FK228 (20 mg) y el hidrocloruro de doxorubicina (10 mg) se disuelven en, y se diluyen con, 4 ml de solución salina fisiológica para obtener un preparado para inyección.

Aplicabilidad industrial.

El FK 228 potencia de un modo notable el efecto antitumoral de la doxorubicina.

- 25 Por consiguiente, el FK 228 y la doxorubicina en combinación para ser usados de acuerdo con la presente invención, proporcionan un mayor efecto de tratamiento del cáncer con una dosis más baja, en comparación con la administración exclusiva de FK 228 o doxorubicina, además, pueden reducir los efectos secundarios a un nivel más bajo.

Esta solicitud se basa en las solicitudes de patente nº 334340/2003 y nº 334315/2003 presentadas en Japón.

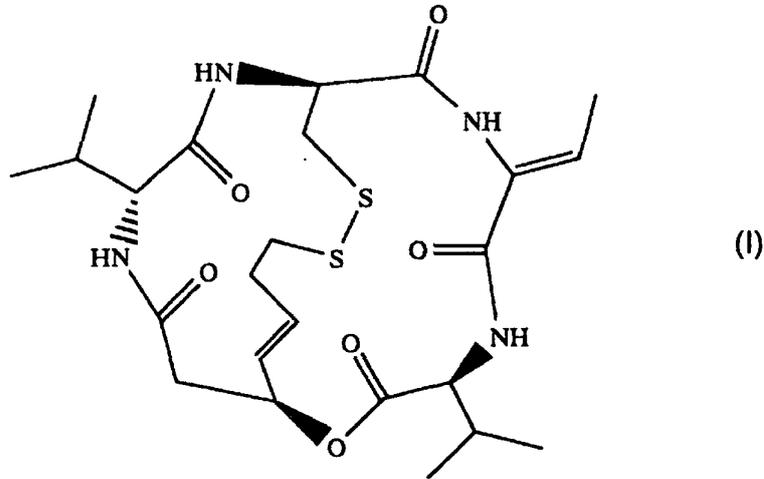
- 30 Aunque esta invención ha sido expuesta y descrita con referencia a realizaciones preferidas de la misma, los expertos en la técnica han de entender que pueden hacerse en la misma varios cambios en la forma y en los detalles sin apartarse del alcance de la invención, comprendido en las reivindicaciones anexas.

LISTA DE SECUENCIAS

- <110> Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
- <120> Agente antitumoral
- <130> 09678
- 5 <150> JP 2003-334340
- <151> 2003-09-25
- <150> JP 2003-344315
- <151> 2003-10-2
- <160> 1
- 10 <210> 1
- <211> 4
- <212> PRT
- <213> Chromobacterium sp.
- <220>
- 15 <221> MISC\_FEATURE
- <222> (3)
- <223> Xaa es un aminoácido representado por la fórmula  $\text{NH}_2\text{C}(\text{CHCH}_3)\text{COOH}$ .
- <220>
- <221> SITIO
- 20 <222> (1), (2), (4)
- <223> En la fórmula  $\text{COOHCH}_2\text{CH}(\text{CHCH}_2\text{H}_4\text{SH})\text{OH}$ , el grupo carboxílico está unido con el grupo amino del primer aminoácido Val, el grupo hidroxilo está unido con el grupo carboxílico del cuarto aminoácido Val, y el grupo SH está unido con el grupo SH del segundo aminoácido Cys por medio de un enlace disulfuro.
- <400> 1
- 25 Val Cys Xaa Val
- 1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, en combinación con doxorrubicina o sales de la misma aceptables farmacéuticamente, para su uso en el tratamiento del cáncer.

2. El compuesto para ser usado según la reivindicación 1, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, linfoma maligno, cáncer de un órgano digestivo, cáncer de mama, cáncer de ovario, condrosarcoma, cáncer de vejiga, leucemia, cáncer de riñón o cáncer de próstata.

10 3. El compuesto para ser usado según las reivindicaciones 2 o 3, en donde el cáncer es linfoma maligno, o leucemia.