

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 477**

51 Int. Cl.:

A61K 33/24	(2006.01)	C08L 77/04	(2006.01)
A61K 31/7068	(2006.01)	C08K 5/3445	(2006.01)
A61K 47/48	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		
C08G 69/40	(2006.01)		
C08G 69/44	(2006.01)		
A61K 9/51	(2006.01)		
A61K 31/282	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2009** **E 09705599 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014** **EP 2236145**

54 Título: **Composición farmacéutica y fármaco combinado**

30 Prioridad:

28.01.2008 JP 2008016688

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.06.2014

73 Titular/es:

**NANOCARRIER CO., LTD. (100.0%)
4-19, KASHIWANOHA 5-CHOME
KASHIWA-SHI, CHIBA 277-0882, JP**

72 Inventor/es:

**HARADA, MITSUNORI;
BOBE, IULIAN y
SHIMIZU, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 465 477 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica y fármaco combinado

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica o un fármaco para combinación para el tratamiento del cáncer que comprende o combina un compuesto de coordinación formado por un copolímero de bloques y cisplatino, e hidroclicloruro de gemcitabina.

Técnica precedente

- 10 Actualmente el cáncer es la principal causa de muerte. Sin embargo, a pesar de la investigación intensiva que se ha efectuado sobre una amplia gama de métodos de tratamiento, tales como intervención quirúrgica o radioterapia, el cáncer todavía se tiene que vencer, e incluso ahora se están dedicando cantidades considerables de financiación y tiempo para la investigación del cáncer.

En particular, la quimioterapia es una de las principales formas de tratamiento, y se han investigado y desarrollado numerosos fármacos anticancerosos. Por ejemplo, se conocen diversos fármacos anticancerosos, incluyendo agentes alquilantes, preparaciones de platino, antagonistas metabólicos y alcaloides vegetales.

- 15 El hidroclicloruro de gemcitabina (Gemzar®) es un fármaco anticanceroso basado en pirimidina fluorada que se clasifica como un antagonista metabólico, y, como resultado de ser metabolizado en las células, se convierte en nucleótidos activos en la forma de un difosfato y trifosfato que se sabe que demuestran acción citocida inhibiendo directamente o indirectamente la síntesis de ADN. El hidroclicloruro de gemcitabina se ha aprobado en Japón para el uso en el cáncer pancreático, el cáncer pulmonar no microcítico y el cáncer del tracto biliar, y se ha aprobado en otros países para el uso en el cáncer de mama, el cáncer de vejiga urinaria, el cáncer ovárico y el cáncer cervical.

Por otra parte, se ha efectuado recientemente una investigación intensiva sobre sistemas de aporte de fármacos (DDS, por sus siglas en inglés), que constituyen una tecnología para aportar un fármaco que se ha de administrar a un punto específico donde el fármaco va a actuar en el cuerpo mientras se controla la duración de la administración y la dosificación del fármaco con el propósito de mejorar la eficacia y reducir efectos secundarios adversos.

- 25 Ejemplos específicos de medios de DDS que se usan incluyen métodos que usan liposomas, emulsiones o nanopartículas tales como portadores para fármacos, métodos en los que los fármacos se encierran en vehículos poliméricos tales como micelas de polímero sintético de alto peso molecular y métodos en los que los fármacos se unen covalentemente a polímeros sintéticos o polisacáridos naturales.

- 30 Entre estos métodos, el documento WO 02/262414A1 divulga un compuesto de coordinación en el que cisplatino está unido por coordinación a un anión carboxi de un copolímero de bloques compuesto por poli(etilenglicol) y poli(ácido glutámico). Este compuesto de coordinación forma micelas de polímero en un medio acuoso, se ha presentado que es capaz de reducir la nefrotoxicidad atribuible al cisplatino en estudios en animales (Br. J. Cancer, 19, 93(6), 678-87 (2005)) y actualmente está en fase de estudios clínicos.

- 35 Sin embargo, a pesar de la investigación y el desarrollo de diversos fármacos anticancerosos, el cáncer todavía se tiene que vencer, y, puesto que hay limitaciones sobre la dosificación debidas a una potente toxicidad sobre células normales en el caso del tratamiento usando un solo fármaco anticanceroso, y desde el punto de vista de la velocidad de respuesta y los efectos secundarios adversos, no se puede decir que el tratamiento actual sea adecuado, con la excepción de algunos cánceres. Así, se han hecho numerosos intentos usando terapia concomitante que combina diversos fármacos anticancerosos. Por ejemplo, A.M. Bergman y cols., Clin. Cancer Res., 2, 521-530 (1996)
- 40 presenta los efectos concomitantes del hidroclicloruro de gemcitabina y el cisplatino.

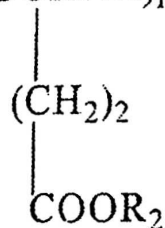
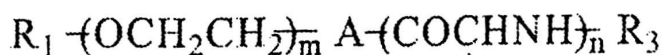
El documento W02007/035783 también divulga composiciones que comprenden cisplatino y gemcitabina encapsulados en un vehículo de aporte. M. Yokoyama y cols., Journal of Controlled Release 39,2, (1996), 351-356 también analiza la introducción de cisplatino en una micela polimérica. De forma similar, H. Uchino y cols., British Journal of Cancer 93, 6, (2005) 678-687 se refiere a micelas poliméricas que incorporan cisplatino.

Divulgación de la invención

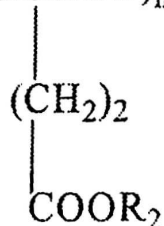
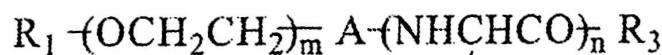
La presente invención se alcanzó con el propósito de mostrar velocidades de respuesta superiores mientras que se disminuyen los efectos secundarios adversos, que presentan problemas en la quimioterapia actual.

La presente invención incluye los siguientes aspectos:

- 50 [1] una composición farmacéutica o un fármaco para combinación, que contiene, como sus ingredientes activos (a) un compuesto de coordinación formado por un copolímero de bloques representado por la siguiente fórmula I o fórmula II y cisplatino:



I



II

en donde R_1 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que puede estar sustituido por un grupo funcional seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo aldehído, un grupo amino, un grupo mercapto y un grupo maleimido opcionalmente sustituido, A independientemente representa NH, CO, $R_5(CH_2)_pR_6$ o un enlace directo, R_5 representa O, OCO, OCONH, NHCO, NHCOO, NHCONH, CONH o COO, R_6 representa NH o CO, p representa un número entero de 1 a 6, R_2 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un metal alcalino, un grupo alquilo o un grupo aralquilo, R_3 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un residuo hidrófobo, m representa independientemente un número entero de 40 a 450, y n representa independientemente un número entero de 20 a 80; y (b) hidroclicloruro de gemcitabina.

Aspectos adicionales de la invención se definen en las reivindicaciones 2 a 7.

Se ha encontrado sorprendentemente que, usando una composición farmacéutica o un agente combinado que comprende un componente de coordinación compuesto por un copolímero de bloques representado por la fórmula I o la fórmula II y cisplatino, e hidroclicloruro de gemcitabina, se pueden alcanzar grados superiores de efectos sinérgicos y seguridad que con composiciones farmacéuticas o un fármaco para combinación que comprenden cisplatino e hidroclicloruro de gemcitabina.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es una gráfica que indica los efectos inhibidores del crecimiento in vitro de combinaciones de CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina sobre células PC-3 de cáncer de próstata humano (media $\pm$ DE de 3 pocillos). En la gráfica, O indica el crecimiento celular debido a cambios en la concentración de CDDP solo, mientras que los rombos negros, los triángulos negros, los cuadrados negros y los círculos negros representan el crecimiento celular en el caso de cambiar la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina con las concentraciones de CDDP fijadas a 0,2 μ g/ml, 0,6 μ g/ml, 1,9 μ g/ml y 5,6 μ g/ml, respectivamente. Δ indica el crecimiento celular debido a cambios en la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina solo. El eje vertical representa la velocidad de crecimiento celular, mientras que el eje horizontal representa la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina. La concentración de CDDP se indica en el caso de CDDP solo (O).

La FIG. 2 es una gráfica que indica los valores GI_{50} de la combinación de CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina contra células PC-3 de cáncer de próstata humano. El eje vertical representa la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina, mientras que el eje horizontal representa la concentración de CDDP.

La FIG. 3 es una gráfica que indica los efectos inhibidores del crecimiento in vitro de combinaciones de CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina sobre células MOR/CPR de cáncer de pulmón humano resistente a CDDP (media $\pm$ DE de 3 pocillos). En la gráfica, O indica el crecimiento celular debido a cambios en la concentración de CDDP solo, mientras que los rombos negros, los triángulos negros, los cuadrados negros y los círculos negros representan el crecimiento celular en el caso de cambiar la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina con las concentraciones de CDDP fijadas a 0,2 μ g/ml, 0,6 μ g/ml, 1,9 μ g/ml y 5,6 μ g/ml, respectivamente. Δ indica el crecimiento celular debido a cambios en la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina solo. El eje vertical representa la velocidad de crecimiento celular, mientras que el eje horizontal representa la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina. La concentración de CDDP se indica en el caso de CDDP solo (O).

La FIG. 4 es una gráfica que indica los valores de GI_{50} de la combinación de CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina contra células MOR/CPR de cáncer de pulmón humano resistente a CDDP. El eje vertical representa el hidroclicloruro de gemcitabina, mientras que el eje horizontal representa la concentración de CDDP.

La FIG. 5 es una gráfica que indica los efectos inhibidores del crecimiento in vitro de combinaciones de un compuesto de coordinación de CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina sobre células MOR/CPR de cáncer de pulmón humano resistente a CDDP (media $\pm$ DE de 3 pocillos). En la gráfica, O indica el crecimiento celular debido a cambios en la concentración del compuesto de coordinación solo, mientras que los rombos negros, los triángulos negros, los cuadrados negros y los círculos negros representan el crecimiento celular en el caso de cambiar la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina con las concentraciones de compuesto de coordinación de CDDP fijadas a 3,1 μ g/ml, 9,3 μ g/ml, 27,8 μ g/ml y 83,3 μ g/ml, respectivamente. Δ indica el crecimiento celular debido a cambios en la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina solo. El eje vertical representa la velocidad del crecimiento celular, mientras que el eje horizontal representa la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina. La concentración de CDDP se indica en el caso del CDDP solo (O)

La FIG. 6 es una gráfica que indica los valores de GI_{50} de la combinación de un compuesto de coordinación de CDDP o CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina contra células MOR/CPR de cáncer de pulmón humano resistente a CDDP. El eje vertical representa la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina, el eje horizontal representa la concentración de compuesto de coordinación de CDDP o CDDP, los círculos negros indican el compuesto de coordinación de CDDP y los cuadrados negros indican CDDP.

La FIG. 7 es una gráfica que indica los efectos de reducción de tumores del uso concomitante de un compuesto de coordinación de cisplatino e hidroclicloruro de gemcitabina en ratones atímicos xenoinjertados con PC-3 de cáncer de próstata humano (media $\pm$ EE). * indica un testigo (no tratado), los cuadrados negros, los rombos negros y los círculos negros indican la administración concomitante de un compuesto de coordinación de CDDP en 5 mg/kg e hidroclicloruro de gemcitabina en 33 mg/kg, 50 mg/kg y 75 mg/kg, respectivamente, $\diamond$ indica la administración de un compuesto de coordinación de CDDP solo en 5 mg/kg, O indica la administración de CDDP solo en 3,3 mg/kg, los triángulos negros indican la administración concomitante de CDDP en 3,3 mg/kg e hidroclicloruro de gemcitabina en 50 mg/kg, y Δ y $\square$ indican la administración de hidroclicloruro de gemcitabina solo en 50 mg/kg y 75 mg/kg, respectivamente. La escala vertical representa el volumen relativo del tumor con respecto a un valor de 100% para el volumen del tumor al comienzo de la administración, mientras que la escala horizontal representa el día después del comienzo de la administración.

La FIG. 8 es una gráfica que indica cambios en el peso corporal durante el uso concomitante de un compuesto de coordinación de cisplatino e hidroclicloruro de gemcitabina en ratones atímicos xenoinjertados con PC-3 de cáncer de próstata humano (media $\pm$ EE). Cada símbolo se usa de forma similar en la FIG. 7. La escala vertical representa el peso corporal relativo con respecto a un valor de 100% para el peso corporal al comienzo de la administración, mientras que la escala horizontal representa el día después del comienzo de la administración.

La FIG. 9 es una gráfica que indica los efectos de reducción de tumores del uso concomitante de un compuesto de coordinación de cisplatino e hidroclicloruro de gemcitabina en ratones atímicos xenoinjertados con MOR/CPR de cáncer de pulmón resistente a cisplatino (media $\pm$ EE). O indica un testigo (no tratado), los rombos negros indican la administración de un compuesto de coordinación de CDDP solo en 5 mg/kg, los cuadrados negros indican la administración concomitante de hidroclicloruro de gemcitabina en 75 mg/kg y un compuesto de coordinación de CDDP en 5 mg/kg, los triángulos negros indican la administración de CDDP solo en 3,3 mg/kg, los círculos negros indican la administración concomitante de CDDP en 3,3 mg/kg e hidroclicloruro de gemcitabina en 75 mg/kg (nótese que la cuarta administración no se llevaba a cabo), y $\square$ indica la administración de hidroclicloruro de gemcitabina solo en 75 mg/kg. La escala vertical representa el volumen relativo del tumor con respecto a un valor de 100% para el volumen del tumor al comienzo de la administración, mientras que la escala horizontal representa el día después del comienzo de la administración.

La FIG. 10 es una gráfica que indica cambios en el peso corporal durante el uso concomitante de un compuesto de coordinación de cisplatino e hidroclicloruro de gemcitabina en ratones atímicos xenoinjertados con MOR/CPR de cáncer de pulmón resistentes a cisplatino (media $\pm$ EE). Cada símbolo se usa de modo similar en la FIG. 9. La escala vertical representa el peso corporal relativo con respecto a un valor de 100% para el peso corporal al comienzo de la administración, mientras que la escala horizontal representa el día después del comienzo de la administración.

La FIG. 11 es una gráfica que indica los efectos inhibidores del crecimiento in vitro de combinaciones de un compuesto de coordinación de CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina sobre células BxPC-3 de cáncer pancreático humano (media $\pm$ DE de 3 pocillos). En la gráfica, O indica crecimiento celular debido a cambios en la concentración del compuesto de coordinación de CDDP solo, mientras que los círculos negros, los triángulos negros, los cuadrados negros y las estrellas negras representan el crecimiento celular en el caso de cambiar la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina con las concentraciones del compuesto de coordinación de CDDP (por lo que se refiere al CDDP) fijadas a 0,11 μ g/ml, 0,34 μ g/ml, 1,0 μ g/ml y 3,1 μ g/ml, respectivamente. Δ indica el crecimiento celular debido a cambios en la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina solo. El eje vertical representa la velocidad de crecimiento celular, mientras que el eje horizontal representa la concentración de hidroclicloruro de

gemcitabina. La concentración convertida en concentración de CDDP se indica en el caso del compuesto de coordinación de CDDP solo (O).

La FIG. 12 es una gráfica que indica los valores de GI_{50} de la combinación de un compuesto de coordinación de CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina contra células BxPC-3 de cáncer pancreático. El eje vertical representa la concentración de hidroclicloruro, mientras que el eje horizontal representa la concentración de compuesto de coordinación de CDDP (por lo que se refiere al CDDP).

La FIG. 13 es una gráfica que indica los efectos inhibidores del crecimiento in vitro de combinaciones de un compuesto de coordinación de CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina sobre células MDA-MB-231 de cáncer de mama humano (media $\pm$ DE de 3 pocillos). En la gráfica, O indica el crecimiento celular debido a cambios en la concentración del compuesto de coordinación de CDDP solo, mientras que los círculos negros, los triángulos negros, los cuadrados negros y las estrellas negras representan el crecimiento celular en el caso de cambiar la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina con las concentraciones del compuesto de coordinación de CDDP (por lo que se refiere al CDDP) fijadas a 1,0 μ g/ml, 3,1 μ g/ml, 9,3 μ g/ml y 28 μ g/ml, respectivamente. Δ indica el crecimiento celular debido a cambios en la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina solo. El eje vertical representa la velocidad de crecimiento celular, mientras que el eje horizontal representa la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina. La concentración convertida en concentración de CDDP se indica en el caso del compuesto de coordinación de CDDP solo (O).

La FIG. 14 es una gráfica que indica los valores de GI_{50} de la combinación de un compuesto de coordinación de CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina contra células MDA-MB-231 de cáncer de mama humano. El eje vertical representa la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina, mientras que el eje horizontal representa la concentración de compuesto de coordinación de CDDP (por lo que se refiere al CDDP).

La FIG. 15 es una gráfica que indica los efectos inhibidores del crecimiento in vitro de combinaciones de un compuesto de coordinación de CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina sobre células LS174T de cáncer colorrectal humano (media $\pm$ DE de 3 pocillos). En la gráfica, O indican el crecimiento celular debido a cambios en la concentración del compuesto de coordinación de CDDP solo, mientras que los círculos negros, los triángulos negros, los cuadrados negros y las estrellas negras representan el crecimiento celular en el caso de cambiar la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina con las concentraciones del compuesto de coordinación de CDDP (por lo que se refiere al CDDP) fijadas a 0,11 μ g/ml, 0,34 μ g/ml, 1,0 μ g/ml y 3,1 μ g/ml, respectivamente. Δ indican el crecimiento celular debido a cambios en la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina solo. El eje vertical representa la velocidad de crecimiento celular, mientras que el eje horizontal representa la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina. La concentración convertida en concentración de CDDP se indica en el caso del compuesto de coordinación de CDDP solo (O).

La FIG. 16 es una gráfica que indica los valores de GI_{50} de la combinación de un compuesto de coordinación de CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina contra células LS174T de cáncer colorrectal humano. El eje vertical representa la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina, mientras que el eje horizontal representa la concentración de compuesto de coordinación de CDDP (por lo que se refiere al CDDP).

Mejor modo para llevar a cabo la invención

En la presente invención, el copolímero de bloques representado por la fórmula I o la fórmula II es preferiblemente el representado por la fórmula I. Un grupo alquilo representado por R_1 en la fórmula I o la fórmula II se refiere a un grupo alquilo C_{1-5} , los grupos funcionales se seleccionan de un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo aldehído, un grupo amino, un grupo mercapto y un grupo maleimido opcionalmente protegido. Aunque no hay limitaciones particulares sobre A, puesto que varía según el método usado para sintetizar el copolímero de bloques, representa $R_5(CH_2)_pR_6$ en el caso de la fórmula I, en donde R_5 representa preferiblemente O, R_6 representa preferiblemente NH y p representa preferiblemente un número entero de 1 a 6, o representa CO o un enlace directo en el caso de la fórmula II. R_2 representa preferiblemente un átomo de hidrógeno o un metal alcalino en cualquier caso. R_3 representa un átomo de hidrógeno, alquil(C_{8-16})-carbonilo, fenilacetilo, difenilacetilo o pirenosulfonilo en el caso de la fórmula I, representa un grupo hidroxilo o un residuo hidrófobo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_{8-16} , bencilo, benzhidrilo, adamantilo y colesterilo en el caso de la fórmula II, particularmente representa preferiblemente un átomo de hidrógeno en el caso de la fórmula I, y particularmente representa preferiblemente un grupo hidroxilo en el caso de la fórmula II. m representa independientemente un número entero de 40 a 450, preferiblemente un número entero de 60 a 410 y de forma particularmente preferible un número entero de 110 a 340. n representa independientemente un número entero de 20 a 80 y de forma particularmente preferible un número entero de 30 a 50.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el método de síntesis del susodicho copolímero de bloques, con tal de que dé el copolímero de bloques deseado, el copolímero de bloques se puede obtener, por ejemplo, usando MeO-PEG-CH₂CH₂CH₂-NH₂ como un iniciador y añadiendo anhídrido N-carboxi- γ -bencil-L-glutámico (BLG-NCA) hasta un grado de polimerización deseado (el grado de polimerización está indicado por el número de unidades de aminoácido, a saber el valor de n en la fórmula I y la fórmula II) en un disolvente orgánico deshidratado, dejando que reaccione en el mismo y retirando el grupo bencilo mediante hidrólisis alcalina.

El fármaco para combinación en la presente invención se refiere a la combinación de (a) un componente compuesto por un compuesto de coordinación formado por un copolímero de bloques representado por la fórmula I o la fórmula II y cisplatino, y (b) un componente compuesto por hidroclicloruro de gemcitabina, en donde el componente (a) y el componente (b) se administran simultáneamente o en momentos diferentes (o consecutivamente).

- 5 También se analiza un método para tratar el cáncer que comprende la administración del susodicho componente (a) y el susodicho componente (b) a un paciente bien simultáneamente o bien en momentos diferentes (o consecutivamente). Por otra parte, en este caso, el orden en el que se administran el componente (a) y el componente (b) se selecciona adecuadamente según el tipo de cáncer. Es más, la presente invención también incluye un uso del componente (a) y el componente (b) para producir la composición farmacéutica o el agente
10 combinado farmacéutico para el tratamiento del cáncer, un estuche ("kit") para el tratamiento del cáncer que comprende el componente (a) y el componente (b), y un uso del componente (a) y el componente (b) para producir el estuche.

- La composición farmacéutica de la presente invención es una que contiene el susodicho componente (a) y el susodicho componente (b), y puede ser una composición farmacéutica en la que el componente (a) y el componente
15 (b) se usan como tales como sus ingredientes activos, o puede ser una composición farmacéutica en la que se usa una preparación que contiene el componente (a) como un ingrediente activo y una preparación que contiene el componente (b) como un ingrediente activo.

- Además, la composición farmacéutica de la presente invención también puede ser una en la que uno cualquiera del componente (a) o el componente (b) se usa como tal mientras que el otro se usa después de haber sido formulado
20 en una preparación por adelantado. Ejemplos de preparaciones de la composición farmacéutica de la presente invención incluyen preparaciones líquidas y preparaciones liofilizadas, prefiriéndose particularmente las preparaciones liofilizadas.

- Además, en el fármaco para combinación de la presente invención, un fármaco para combinación en el que cada componente se formula separadamente por adelantado o, en otras palabras, una preparación que contiene el
25 susodicho componente (a) como un ingrediente activo de la misma y una preparación que contiene el susodicho componente (b) como un ingrediente activo de la misma normalmente se administran simultáneamente o en momentos diferentes (o consecutivamente).

Se pueden usar diluyentes, un excipiente, agentes isotónicos, ajustadores del pH y similares comúnmente usados para formular la composición farmacéutica o el agente combinado farmacéutico de la presente invención.

- 30 La vía de administración de la composición farmacéutica o el fármaco para combinación farmacéutico de la presente invención es preferiblemente la inyección intravenosa.

- La dosificación de la composición farmacéutica o el fármaco para combinación de la presente invención se selecciona adecuadamente según el método de administración, la edad y el género del paciente, el estado del paciente y otras condiciones. Aunque no se limita a esto, la cantidad del compuesto de coordinación de cisplatino del
35 componente (a) contenido como cisplatino en una preparación usada para una sola administración en el caso de una composición farmacéutica (agente mixto) es aproximadamente de 1 a 400 mg, y preferiblemente aproximadamente de 10 a 300 mg, por metro cuadrado de superficie corporal de un paciente. Por otra parte, la cantidad de hidroclicloruro de gemcitabina del componente (b) es aproximadamente de 50 a 1.300 mg, y preferiblemente aproximadamente de 200 a 1.000 mg, por metro cuadrado de superficie corporal de un paciente.

- 40 Además, en el caso del fármaco para combinación, la cantidad del compuesto de coordinación de cisplatino del componente (a) como cisplatino es aproximadamente de 10 a 400 mg, y preferiblemente aproximadamente de 30 a 300 mg, por metro cuadrado de superficie corporal de un paciente. Por otra parte, la cantidad de hidroclicloruro de gemcitabina del componente (b) es aproximadamente de 100 a 1.300 mg, y preferiblemente aproximadamente de 400 a 1.000 mg, por metro cuadrado de superficie corporal de un paciente.

- 45 Aunque no se limita a esto, la composición farmacéutica (agente mixto) preferiblemente se administra de aproximadamente una vez cada 3 días a aproximadamente una vez cada 8 semanas.

- En el caso de la administración del fármaco para combinación, el compuesto de coordinación de cisplatino del componente (a) y el hidroclicloruro de gemcitabina del componente (b) se administran sin dejar pasar tiempo entre o después de la mezcla en el caso de la administración simultánea. En el caso de la administración en momentos
50 diferentes (consecutivamente), el componente (a) y el componente (b) se pueden administrar mediante ciclos periódicos que consisten en administrar en primer lugar bien el componente (a) o bien el componente (b) seguido por administrar el otro componente de 1 día a 2 semanas después (o, en otras palabras, mediante administración alterna). Además, el componente (a) y el componente (b) también se pueden administrar mediante ciclos periódicos que consisten en administrar el componente (a) o el componente (b) de 2 a 5 veces a intervalos de 3 días a 2
55 semanas seguido por administrar el otro componente. En este momento, el otro componente también se puede administrar mediante ciclos periódicos que consisten en la administración de 2 a 5 veces a intervalos de 3 días a 2 semanas. Por otra parte, en cualquier caso, se puede proporcionar un período de 3 días a 5 semanas entre ciclos, y se puede proporcionar un período de reposo observando el estado del paciente.

Ejemplos

Aunque lo siguiente proporciona una explicación detallada de la presente invención a través de ejemplos de la misma, estos ejemplos no limitan el alcance de la presente invención.

Ejemplo comparativo 1: Efecto inhibidor del crecimiento celular in vitro sobre células PC-3 de cáncer de próstata humano

Como el cisplatino (que también se puede abreviar como CDDP), se usó una solución para inyección de CDDP (Randa® Injection, Nippon Kayaku, concentración de CDDP: 0,5 mg/ml). El hidroclicloruro de gemcitabina (Gemzar®) se adquirió de Eli Lilly Japan. Las células PC-3 de cáncer de próstata humano se adquirieron del Japan Health Sciences Foundation Research Resources Bank.

Las actividades inhibidoras del crecimiento celular del CDDP, el hidroclicloruro de gemcitabina y combinaciones de ambos se evaluaron del modo descrito posteriormente según el método de WST usando las células PC-3. Aproximadamente 5.000 células se sembraron en cada pocillo de una placa de 96 pocillos seguido por la adición de RPMI1640 (Gibco™, Invitrogen) y FBS [suero bovino fetal (por sus siglas en inglés), BioWest] al 10% hasta un total de 90 µl. Posteriormente, se añadió fármaco diluido tres veces consecutivamente con medio (10 µl o 20 µl pero solo en el caso de las combinaciones) seguido por la adición de 10 µl de medio según fuera necesario para corregir hasta un volumen de líquido de 110 µl, seguido por cultivar durante 72 horas a 37°C bajo una atmósfera de CO₂ al 5%. A continuación, se añadió reactivo WST (Dojindo Laboratories) (10 µl) seguido por continuar el cultivo durante aproximadamente 72 horas a 37°C bajo una atmósfera de CO₂ al 5%. Se midió la absorbancia a 450 nm (Abs450) de cada pocillo, y se midió la velocidad de crecimiento celular (% de crecimiento celular) basándose en la ecuación indicada posteriormente.

% de crecimiento celular =

$$\frac{(\text{Abs450 con adición de muestra} - \text{Abs450 del blanco})}{(\text{Abs450 sin adición de muestra} - \text{Abs450 del blanco})} \times 100$$

Cuando se investiga el efecto de la combinación de CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina, se construyen cuatro niveles predeterminados de concentración de CDDP. A la concentración de CDDP predeterminada, se muestran en la FIG. 1 curvas de concentración de hidroclicloruro de gemcitabina frente a la velocidad de crecimiento celular variando la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina. Aunque el efecto obtenido en presencia de una concentración de CDDP de 0,2 µg/ml era similar a aquel en ausencia de CDDP, en comparaciones que usan la misma concentración de hidroclicloruro de gemcitabina, la velocidad de crecimiento celular disminuía con los incrementos en la concentración de CDDP cuando el CDDP estaba presente en concentraciones de 0,6 µg/ml o más. Los valores de GI₅₀ (concentraciones a las que el crecimiento celular se inhibe en 50%) se determinaron para cada una de las curvas de concentración de hidroclicloruro de gemcitabina frente a velocidad de crecimiento mostradas en la FIG. 1 y representadas en la FIG. 2. Puesto que los puntos estaban presentes en una región más cercana al origen que las líneas que conectan los valores de GI₅₀ en caso de usar cualquiera de los fármacos solos (correspondientes a la intersección x y la intersección y), se sugería que la combinación de CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina demostraba efectos sinérgicos.

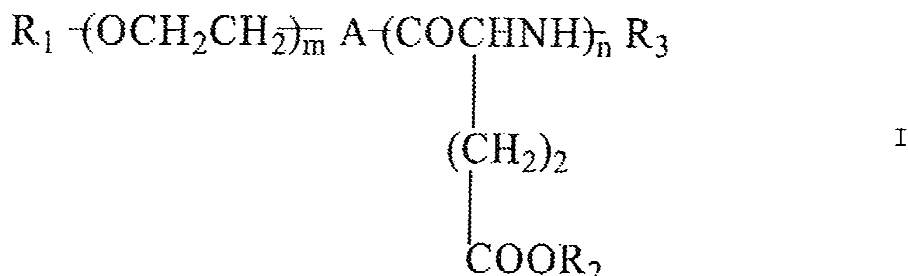
Ejemplo comparativo 2: Efecto inhibidor del crecimiento celular in vitro sobre células MOR/CPR de cáncer de pulmón humano resistente a CDDP

Las células MOR/CPR se obtuvieron de la European Collection of Cell Cultures a través de Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd. Las actividades inhibidoras del crecimiento celular de CDDP, hidroclicloruro de gemcitabina y combinaciones de ambos se evaluaron del mismo modo que en el Ejemplo comparativo 1 con la excepción de cambiar las células por células MOR/CPR.

A fin de investigar el efecto de combinar CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina, la concentración de CDDP se fijó a cuatro niveles predeterminados, y la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina se variaba mientras se fijaba la concentración predeterminada de CDDP en uno de los cuatro niveles, y se muestran en la FIG. 3 curvas de la concentración de hidroclicloruro de gemcitabina frente a la velocidad de crecimiento celular a esos tiempos. Cuando se comparan a la misma concentración de hidroclicloruro de gemcitabina, las velocidades de crecimiento celular disminuían a medida que se incrementaba la concentración de CDDP presente. Se determinaron los valores de GI₅₀ para cada una de las curvas de concentración de hidroclicloruro de gemcitabina frente a la velocidad de crecimiento mostradas en la FIG. 3 y representadas en la FIG. 4. Se estimó que el valor de GI₅₀ en el caso del hidroclicloruro de gemcitabina solo era aproximadamente 10 µg/ml. Se sugería a partir de la FIG. 4 que el CDDP y el hidroclicloruro de gemcitabina asimismo actúan sinérgicamente contra células MOR/CPR.

Ejemplo 1: Preparación del compuesto de coordinación de cisplatino

El copolímero de bloques usado para preparar el compuesto de coordinación de cisplatino tenía la estructura indicada posteriormente en la que R_1 representa un grupo metilo, m representa un número entero de 272 como un valor promedio, A representa $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, n representa un número entero de 40 como un valor promedio, R_3 representa un átomo de hidrógeno, y todos los R_2 representan Na.



Un compuesto de coordinación de cisplatino se preparó usando el susodicho copolímero de bloques de acuerdo con el método descrito en el documento WO 02/26241.

Ejemplo 2: Efecto inhibitor del crecimiento celular in vitro sobre células MOR/CPR de cáncer de pulmón humano resistente a CDDP

El compuesto de coordinación de cisplatino obtenido en el Ejemplo 1 se preparó como una solución en manitol que tenía una concentración final de 5% de modo que contenía 2,5 mg/ml por lo que se refiere al CDDP. Las actividades inhibitoras del crecimiento celular del hidrocloreto de gemcitabina y una combinación de los dos se evaluaron del mismo modo que en el Ejemplo comparativo 1 usando células MOR/CPR. Por otra parte, las concentraciones o dosificaciones del compuesto de coordinación de cisplatino se indican todas como las concentraciones o dosificaciones por lo que se refiere al CDDP.

A fin de investigar el efecto de combinar el compuesto de coordinación de cisplatino e hidrocloreto de gemcitabina, la concentración del compuesto de coordinación de cisplatino se fijó en cuatro niveles, y la concentración de hidrocloreto de gemcitabina se cambió mientras se fijaba la concentración del compuesto de coordinación de cisplatino hasta uno de esos cuatro niveles, y se muestran en la FIG. 5 curvas de la concentración de hidrocloreto de gemcitabina frente a la velocidad de crecimiento celular a esos niveles. Cuando se comparan a la misma concentración de hidrocloreto de gemcitabina, las velocidades de crecimiento celular disminuían a medida que se incrementaba la concentración de compuesto de coordinación de cisplatino presente. Los valores de GI_{50} se determinaron para cada una de las curvas de concentración de hidrocloreto de gemcitabina frente a la velocidad de crecimiento mostradas en la FIG. 5 y se representan en la FIG. 6. Se estimó que el valor de GI_{50} en el caso del hidrocloreto de gemcitabina solo era aproximadamente 10 $\mu\text{g/ml}$. Se sugería a partir de la FIG. 6 que la combinación de compuesto de coordinación de cisplatino e hidrocloreto de gemcitabina actúa sinérgicamente.

Ejemplo 3: Prueba de eficacia farmacológica que usa células PC-3 de cáncer de próstata humano

Se cultivaron a 37°C células PC-3 bajo una atmósfera de CO_2 al 5% usando medio de RPMI1640 + FBS al 10%, y después de dejar proliferar hasta el número de células requerido para el trasplante, las células PC-3 se suspendieron en 50 μl de solución salina fisiológica y se inocularon subcutáneamente en los lomos de ratones atímicos macho (Balb nu/nu, Charles River Japan) a 2×10^6 células/ratón. Los ratones atímicos se enjaularon posteriormente durante 14 días, y la administración de fármaco se comenzó cuando el volumen del tumor alcanzaba $38 \pm 1,3 \text{ mm}^3$ (promedio $\pm$ EE). El esquema de dosificación se administraba en la vena caudal 3 veces en un intervalo de 4 días, y los transcurros del tiempo del volumen del tumor y el peso corporal se midieron en los 9 grupos ($n = 7$) indicados posteriormente.

(1) testigo (no tratado); (2) compuesto de coordinación de cisplatino en 5 mg/kg (2/3 de MTD) + hidrocloreto de gemcitabina en 33 mg/kg; (3) compuesto de coordinación de cisplatino en 5 mg/kg + hidrocloreto de gemcitabina en 50 mg/kg; (4) compuesto de coordinación de cisplatino en 5 mg/kg + hidrocloreto de gemcitabina en 75 mg/kg; (5) compuesto de coordinación de cisplatino en 5 mg/kg; (6) CDDP en 3,3 mg/kg (2/3 de MTD); (7) CDDP en 3,3 mg/kg + hidrocloreto de gemcitabina en 50 mg/kg; (8) hidrocloreto de gemcitabina en 50 mg/kg; y (9) hidrocloreto de gemcitabina en 75 mg/kg (la dosis de los compuestos de coordinación de cisplatino se expresa como una dosis equivalente a CDDP).

El volumen del tumor se calculó basándose en la siguiente ecuación midiendo el eje largo (a mm) y el eje corto (b mm) del tumor con un calibre electrónico (Mitutoyo).

$$\text{Volumen del tumor (mm}^3\text{)} = a \times b^2/2$$

Las cantidades combinadas de hidroclicloruro de gemcitabina se variaban hasta 33, 50 (1/2 de MTD) y 75 mg/kg con la dosificación del compuesto de coordinación de cisplatino fijada a 5 mg/kg (2/3 de MTD). Los transcurros del tiempo del volumen del tumor después del inicio de la administración de los especímenes se muestran en la FIG. 7, mientras los cambios en el peso corporal se muestran en la FIG. 8. En comparación con la administración del compuesto de coordinación de cisplatino solo, los efectos inhibidores del crecimiento del tumor se incrementaban a medida que se incrementaba la cantidad combinada de hidroclicloruro de gemcitabina. A saber, los efectos antitumorales por lo que se refiere a los valores de T/C cambiaban de 0,4 a 0,5 (NC-6004 solo) a de 0,2 a 0,3, de 0,1 a 0,2 y 0,1 o menos cuando la cantidad combinada de hidroclicloruro de gemcitabina era 33, 50 y 75 mg/kg, respectivamente. De forma similar, durante la administración a una dosificación igual a 2/3 de MTD, el volumen del tumor cambiaba a valores de T/C de 0,5 a 0,6 para CDDP solo (3,3 mg/kg), y disminuía hasta alrededor de 0,2 a 0,3 durante la administración combinada de hidroclicloruro de gemcitabina a 50 mg/kg. Por otra parte, el valor de T/C era aproximadamente de 0,3 a 0,5 en el caso de la administración de hidroclicloruro de gemcitabina solo. Basándose en estos resultados, se observaba que el uso combinado del compuesto de coordinación de cisplatino o CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina mejoraba los efectos inhibidores del tumor, y el grado de esa mejora tendía a ser mayor para el uso combinado de con el compuesto de coordinación de cisplatino.

Por otra parte, con respecto a la pérdida de peso corporal, que es un indicador de efectos secundarios adversos, la pérdida de peso corporal era un máximo de 7,0% en los grupos que combinaban el uso del compuesto de coordinación de cisplatino durante la administración de hidroclicloruro de gemcitabina en 50 mg/kg. Por otra parte, se observaba una pérdida de peso máxima de 14,1% durante el uso combinado de CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina.

Ejemplo 4: Prueba de eficacia farmacológica que usa células MOR/CPR de cáncer de pulmón humano resistente a cisplatino

Se cultivaron células MOR/CPR a 37°C bajo una atmósfera de CO₂ al 5% usando medio de RPMI1640 + FBS al 10%, y se dejaron proliferar hasta el número de células requerido para el trasplante. Sin embargo, el CDDP se añadió al medio hasta una concentración de CDDP final de 1 µg/ml a la velocidad de una vez cada dos tandas de subcultivo para mantener la resistencia a CDDP. Las células MOR/CPR se suspendieron en 50 µl de solución salina fisiológica y se inoculaban subcutáneamente en el lomo de ratones atímicos macho (Balb nu/nu) a 2 x 10⁶ células/ratón. Posteriormente, los ratones atímicos fueron enjaulados durante 9 días, y la administración de fármaco se inició cuando el volumen del tumor alcanzaba 87 ± 3,3 mm³ (promedio ± EE). El esquema de dosificación era la administración en la vena caudal 4 veces en un intervalo de 4 días, y el volumen del tumor y el peso corporal se midieron tres veces a la semana en los 6 grupos (n = 7) indicados posteriormente. Se midió el volumen del tumor y se calculó del mismo modo que en el Ejemplo 3.

(1) testigo (no tratado); (2) compuesto de coordinación de cisplatino en 5 mg/kg (2/3 de MTD); (3) compuesto de coordinación de cisplatino en 5 mg/kg + hidroclicloruro de gemcitabina en 75 mg/kg (3/4 de MTD); (4) CDDP en 3,3 mg/kg (2/3 de MTD); (5) CDDP en 3,3 mg/kg + hidroclicloruro de gemcitabina en 75 mg/kg; y (6) hidroclicloruro de gemcitabina en 75 mg/kg (La dosis de los compuestos de coordinación de cisplatino se expresa como una dosis equivalente a CDDP).

La dosificación del compuesto de coordinación de cisplatino se fijó en 5 mg/kg (2/3 de MTD), la cantidad combinada de hidroclicloruro de gemcitabina se fijó en 75 mg/kg (3/4 de MTD), y esto se comparó con otras combinaciones y fármacos individuales solos. Los transcurros de tiempo del volumen del tumor después del comienzo de la administración de los especímenes se muestran en la FIG. 9, mientras que los cambios en el peso corporal se muestran en la FIG. 10. La FIG. 9 muestra claramente que la combinación del compuesto de coordinación de cisplatino e hidroclicloruro de gemcitabina era más eficaz en comparación con otras combinaciones o cada fármaco solo, con un valor de T/C constante de 0,1 a 0,2. Los valores de T/C para la combinación de CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina eran aproximadamente 0,3, según se muestra en la FIG. 10. La cuarta administración se cancelaba ya que se observaba una pérdida de peso corporal máxima de aproximadamente 22% después de la tercera administración, y se continuaron evaluaciones posteriores basándose en un total de tres administraciones. La pérdida de peso era menor de 10% para todos los grupos de administración distintos a esta combinación. Basándose en estos resultados, se demostraba que el uso combinado del compuesto de coordinación de cisplatino e hidroclicloruro de gemcitabina era superior a la combinación de CDDP e hidroclicloruro de gemcitabina contra MOR/CPR de cáncer de pulmón humano resistente a cisplatino tanto por lo que se refiere a los efectos inhibidores del crecimiento de tumores como a los efectos secundarios adversos.

Ejemplo 5: Efecto inhibidor del crecimiento celular in vitro sobre células BxPC-3 de cáncer pancreático humano

Se adquirieron células BxPC-3 de la European Collection of Cell Cultures (ECACC) a través de Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd. Las actividades inhibidoras del crecimiento celular del compuesto de coordinación de cisplatino obtenido en el Ejemplo 1, hidroclicloruro de gemcitabina y combinaciones de los dos se evaluaron del mismo modo que en el Ejemplo comparativo 1 con la excepción de cambiar las células por células BxPC-3. Por otra parte, las concentraciones del compuesto de coordinación de cisplatino están todas indicadas como las concentraciones por lo que se refiere al CDDP según se describió previamente.

A fin de investigar el efecto de combinar el compuesto de coordinación de cisplatino e hidrocloreuro de gemcitabina, la concentración del compuesto de coordinación de cisplatino se fijó en cuatro niveles, y la concentración de hidrocloreuro de gemcitabina se cambió mientras se fijaba la concentración del compuesto de coordinación de cisplatino hasta uno de esos cuatro niveles, y las curvas de la concentración de hidrocloreuro de gemcitabina frente a la velocidad de crecimiento celular a esos tiempos se muestran en la FIG. 11. Cuando se comparan a la misma concentración de hidrocloreuro de gemcitabina, las velocidades de crecimiento celular disminuían a medida que se incrementaba la concentración de compuesto de coordinación de cisplatino presente. Se determinaron los valores de GI_{50} para cada una de las curvas de concentración de hidrocloreuro de gemcitabina frente a la velocidad de crecimiento mostradas en la FIG. 11 y se representan en la FIG. 12. Se sugería a partir de la FIG. 12 que la combinación del compuesto de coordinación de cisplatino e hidrocloreuro de gemcitabina asimismo actúa sinérgicamente contra células BcPC-3.

Ejemplo 6: Efecto inhibidor del crecimiento celular in vitro sobre células MDA-MB-231 de cáncer de mama humano

Se adquirieron células MDA-MB-231 de la European Collection of Cell Cultures (ECACC) a través de Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd. Las actividades inhibidoras del crecimiento celular del compuesto de coordinación de cisplatino obtenido en el Ejemplo 1, hidrocloreuro de gemcitabina y combinaciones de los dos se evaluaron del mismo modo que en el Ejemplo comparativo 1 con la excepción de cambiar las células por células MDA-MB-231. Por otra parte, las concentraciones del compuesto de coordinación de cisplatino se indican todas como las concentraciones por lo que se refiere al CDDP según se describió previamente.

A fin de investigar el efecto de combinar el compuesto de coordinación de cisplatino e hidrocloreuro de gemcitabina, la concentración del compuesto de coordinación de cisplatino se fijó hasta cuatro niveles, y se cambió la concentración de hidrocloreuro de gemcitabina mientras se fijaba la concentración del compuesto de coordinación de cisplatino hasta uno de esos cuatro niveles, y las curvas de la concentración de hidrocloreuro de gemcitabina frente a la velocidad de crecimiento celular a esos tiempos se muestran en la FIG. 13. Cuando se comparan a la misma concentración de hidrocloreuro de gemcitabina, las velocidades de crecimiento celular disminuían a medida que se incrementaba la concentración de compuesto de coordinación de cisplatino presente. Los valores de GI_{50} se determinaron para cada una de las curvas de concentración de hidrocloreuro de gemcitabina frente a la velocidad de crecimiento mostradas en la FIG. 13 y representadas en la FIG. 14. Se sugería a partir de la FIG. 14 que la combinación del compuesto de coordinación de cisplatino e hidrocloreuro de gemcitabina asimismo actúa sinérgicamente contra células MDA-MB-231.

Ejemplo 7: Efecto inhibidor del crecimiento celular in vitro sobre células LS174T de cáncer colorrectal humano

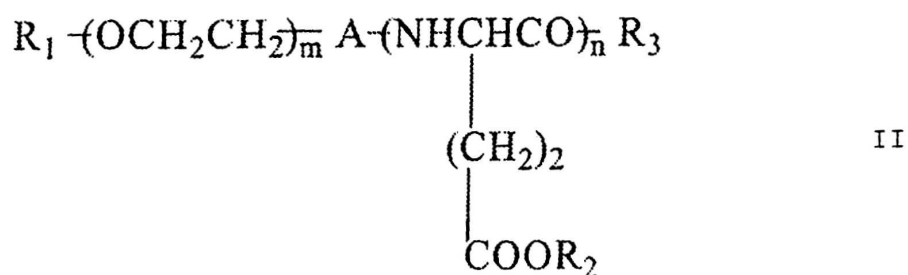
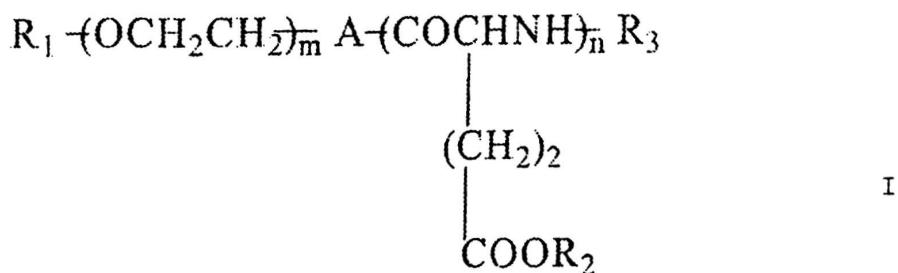
Se adquirieron células LS174T de la European Collection of Cell Cultures (ECACC) a través de Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd. Las actividades inhibidoras del crecimiento celular del compuesto de coordinación de cisplatino obtenido en el Ejemplo 1, hidrocloreuro de gemcitabina y combinaciones de los dos se evaluaron del mismo modo que en el Ejemplo comparativo 1 con la excepción de cambiar las células por células LS174T. Por otra parte, las concentraciones del compuesto de coordinación de cisplatino están todas indicadas como las concentraciones por lo que se refiere al CDDP según se describió previamente.

A fin de investigar el efecto de combinar compuesto de coordinación de cisplatino e hidrocloreuro de gemcitabina, la concentración del compuesto de coordinación de cisplatino se fijó hasta cuatro niveles, y se cambió la concentración de hidrocloreuro de gemcitabina mientras la concentración del compuesto de coordinación de cisplatino se fijaba hasta uno de esos cuatro niveles, y las curvas de la concentración de hidrocloreuro de gemcitabina frente a la velocidad de crecimiento celular a esos tiempos se muestran en la FIG. 15. Cuando se comparan a la misma concentración de hidrocloreuro de gemcitabina, las velocidades de crecimiento celular disminuían a medida que se incrementaba la concentración de compuesto de coordinación de cisplatino presente. Los valores de GI_{50} se determinaron para cada una de las curvas de concentración de hidrocloreuro de gemcitabina frente a la velocidad de crecimiento mostradas en la FIG. 15 y representadas en la FIG. 16. Se sugería a partir de la FIG. 16 que la combinación del compuesto de coordinación de cisplatino e hidrocloreuro de gemcitabina asimismo actúa sinérgicamente contra células LS174T.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica o un fármaco para combinación, que comprende como sus ingredientes activos

(a) un compuesto de coordinación formado por un copolímero de bloques representado por la siguiente fórmula I o fórmula II y cisplatino:



5

en donde R_1 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo funcional seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo aldehído, un grupo amino, un grupo mercapto y un grupo maleimido opcionalmente protegido, A representa independientemente NH, CO, $R_5(CH_2)_pR_6$ o un enlace directo, R_5 representa O, OCO, OCONH, NHCO, NHCOO, NHCONH, CONH o COO, R_6 representa NH o CO, p representa un número entero de 1 a 6, R_2 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un metal alcalino, un grupo alquilo o un grupo aralquilo, R_3 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un residuo hidrófobo, m representa independientemente un número entero de 40 a 450, y n representa independientemente un número entero de 20 a 80, y

10

(b) hidrocloreuro de gemcitabina.

15

2. La composición farmacéutica o el fármaco para combinación según la reivindicación 1, en donde el copolímero de bloques se representa mediante la fórmula I y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un metal alcalino.

3. Un estuche para el tratamiento del cáncer que comprende el producto farmacéutico o el fármaco para combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 que comprende:

20

(i) al menos un compuesto de coordinación formado por un copolímero de bloques representado por la fórmula I o la fórmula II y cisplatino,

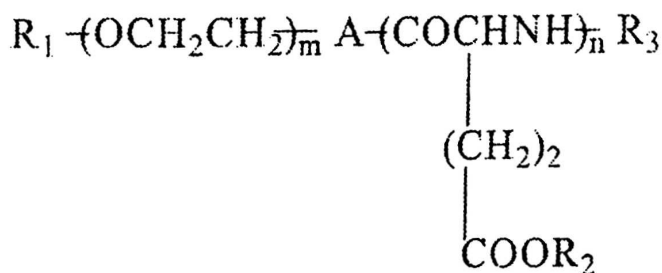
(ii) hidrocloreuro de gemcitabina, y

(iii) instrucciones de régimen que indican la administración simultánea o continua según el tipo de cáncer (de modo que el producto farmacéutico o el agente combinado se administre secuencialmente a un paciente con un intervalo predeterminado).

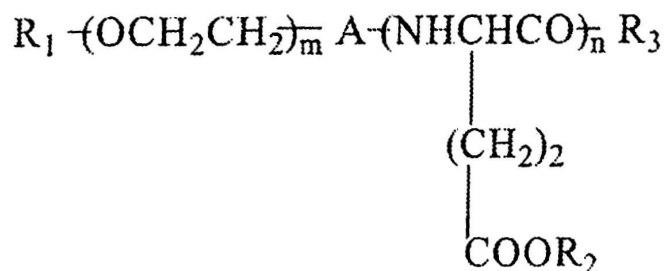
25

4. Una composición farmacéutica o un fármaco para combinación, que comprende como sus ingredientes activos

(a) un compuesto de coordinación formado por un copolímero de bloques representado por la siguiente fórmula I o fórmula II y cisplatino:



I



II

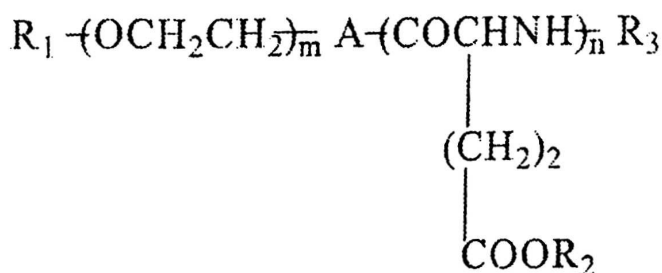
en donde R_1 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo funcional seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo aldehído, un grupo amino, un grupo mercapto y un grupo maleimido opcionalmente protegido, A representa independientemente NH, CO, $R_5(\text{CH}_2)_pR_6$ o un enlace directo, R_5 representa O, OCO, OCONH, NHCO, NHCOO, NHCONH, CONH o COO, R_6 representa NH o CO, p representa un número entero de 1 a 6, R_2 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un metal alcalino, un grupo alquilo o un grupo aralquilo, R_3 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un residuo hidrófobo, m representa independientemente un número entero de 40 a 450, y n representa independientemente un número entero de 20 a 80, y

10 (b) hidrocloreuro de gemcitabina.

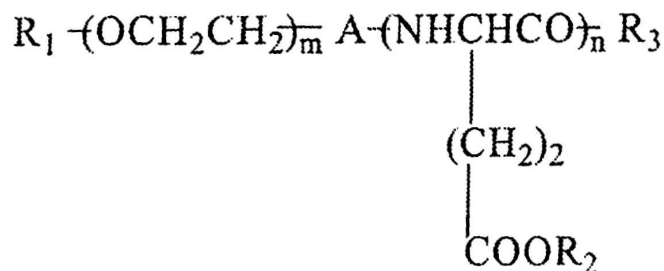
para el uso como un medicamento.

5 . Una composición farmacéutica o un fármaco para combinación, que comprende como sus ingredientes activos

(a) un compuesto de coordinación formado por un copolímero de bloques representado por la siguiente fórmula I o fórmula II y cisplatino:



I



II

en donde R_1 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo funcional seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo aldehído, un grupo amino, un grupo mercapto y un grupo maleimido opcionalmente protegido, A representa independientemente NH, CO, $R_5(CH_2)_pR_6$ o un enlace directo, R_5 representa O, OCO, OCONH, NHCO, NHCOO, NHCONH, CONH o COO, R_6 representa NH o CO, p representa un número entero de 1 a 6, R_2 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un metal alcalino, un grupo alquilo o un grupo aralquilo, R_3 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un residuo hidrófobo, m representa independientemente un número entero de 40 a 450, y n representa independientemente un número entero de 20 a 80, y

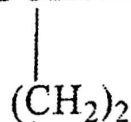
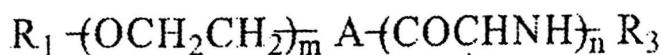
(b) hidroclicloruro de gemcitabina.

10 para el uso en el tratamiento del cáncer.

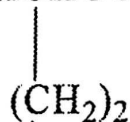
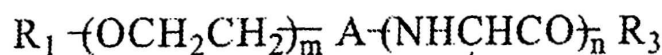
6. Una composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 5, en la que el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer colorrectal o cáncer de mama.

7. Una composición farmacéutica o un fármaco para combinación, que comprende como sus ingredientes activos

(a) un compuesto de coordinación formado por un copolímero de bloques representado por la siguiente fórmula I o fórmula II y cisplatino:



I



II

en donde R_1 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que puede estar sustituido con un grupo funcional seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo aldehído, un grupo amino, un grupo mercapto y un grupo maleimido opcionalmente protegido, A representa independientemente NH, CO, $R_5(CH_2)_pR_6$ o un enlace directo, R_5 representa O, OCO, OCONH, NHCO, NHCOO, NHCONH, CONH o COO, R_6 representa NH o CO, p representa un número entero de 1 a 6, R_2 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un metal alcalino, un grupo alquilo o un grupo aralquilo, R_3 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un residuo hidrófobo, m representa independientemente un número entero de 40 a 450, y n representa independientemente un número entero de 20 a 80, y

(b) hidroclicloruro de gemcitabina.

para el uso en el tratamiento del cáncer mediante la administración del componente (a) y el componente (b) a un paciente bien simultáneamente o bien en momentos diferentes o bien consecutivamente, en donde el orden en el que se administran el componente (a) y el componente (b) se selecciona según el tipo de cáncer.

Fig.1

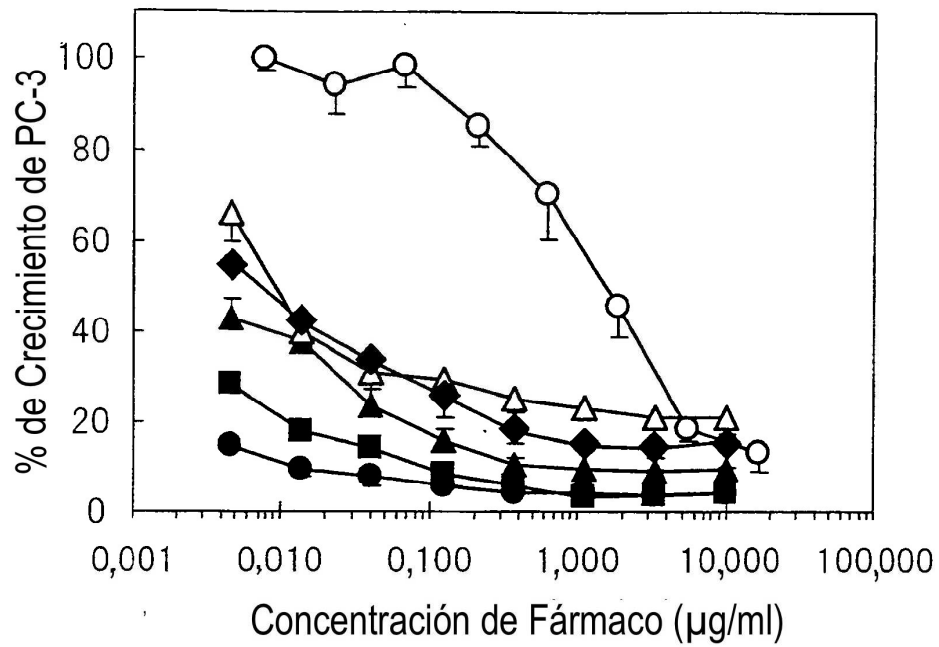


Fig.2

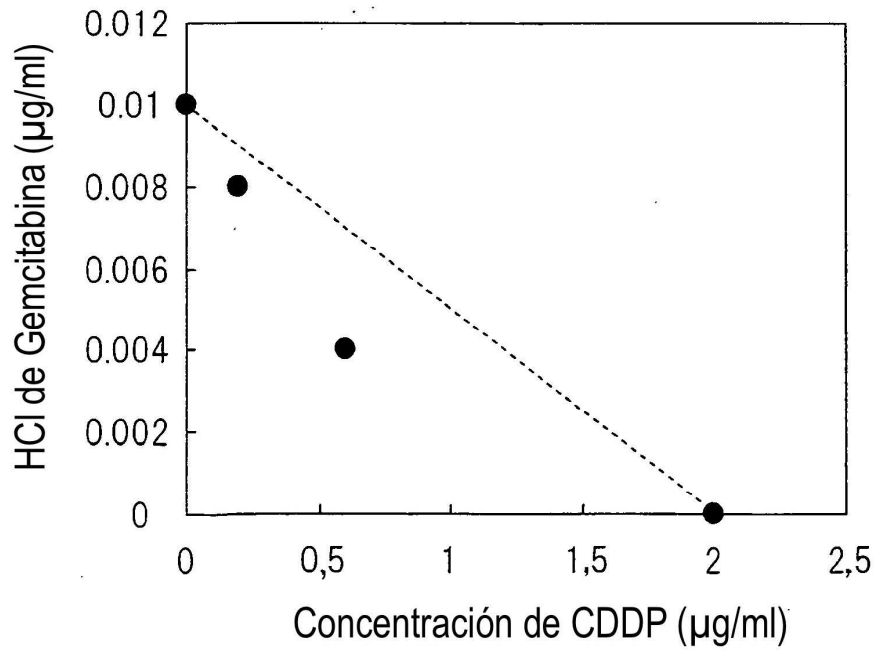


Fig.3

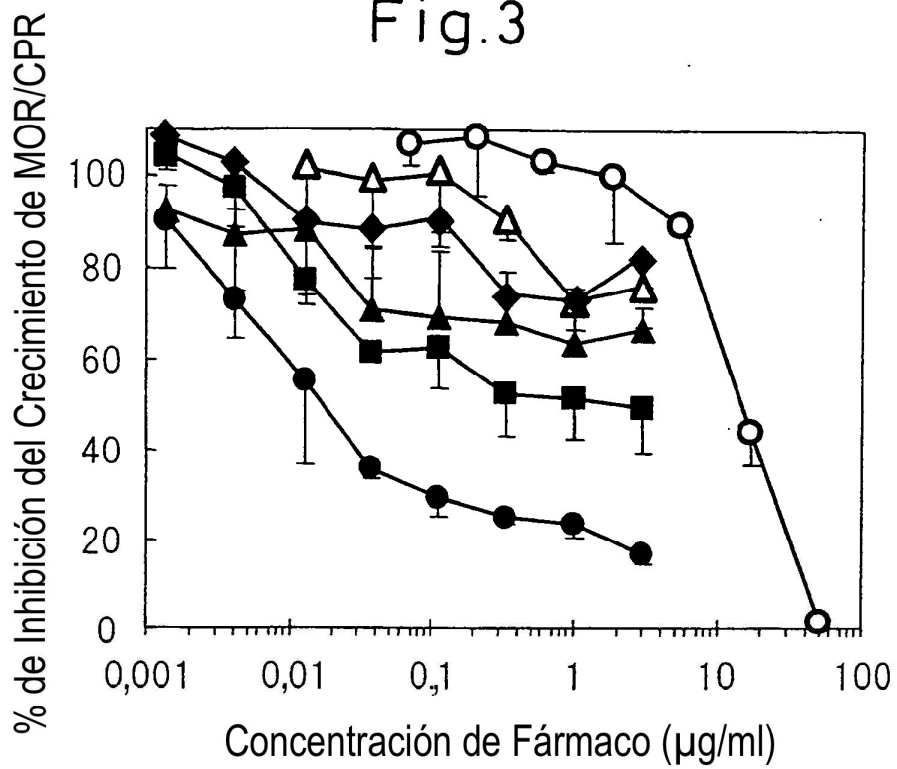


Fig.4

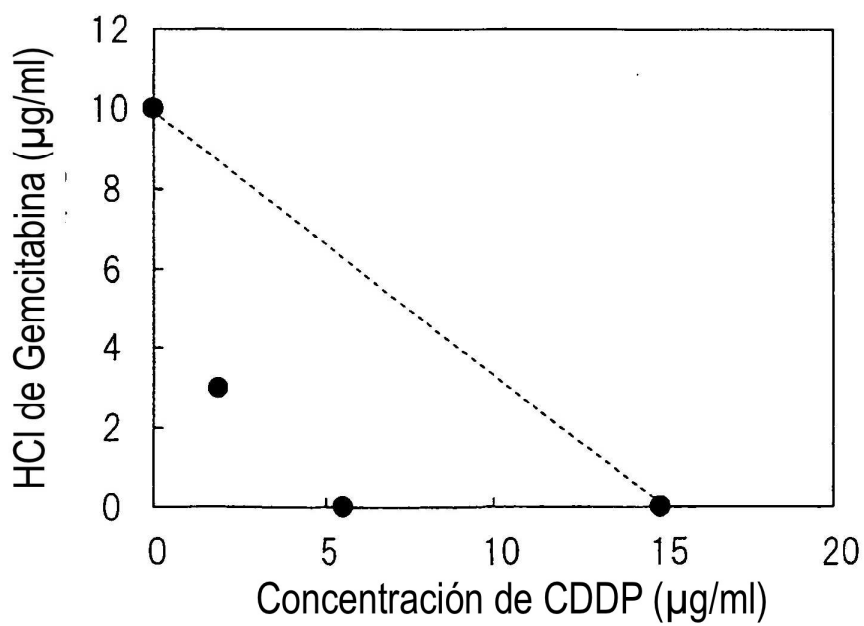


Fig.5

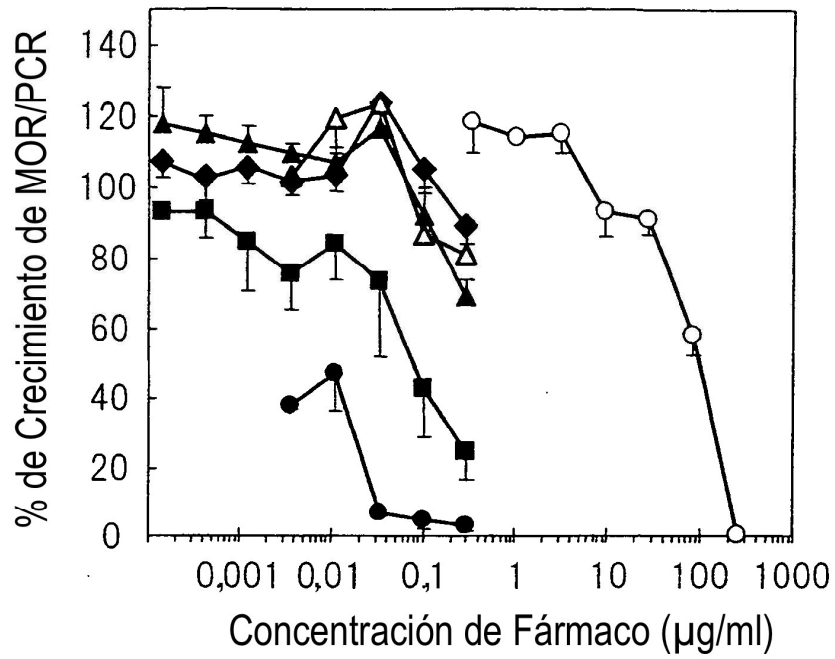


Fig.6

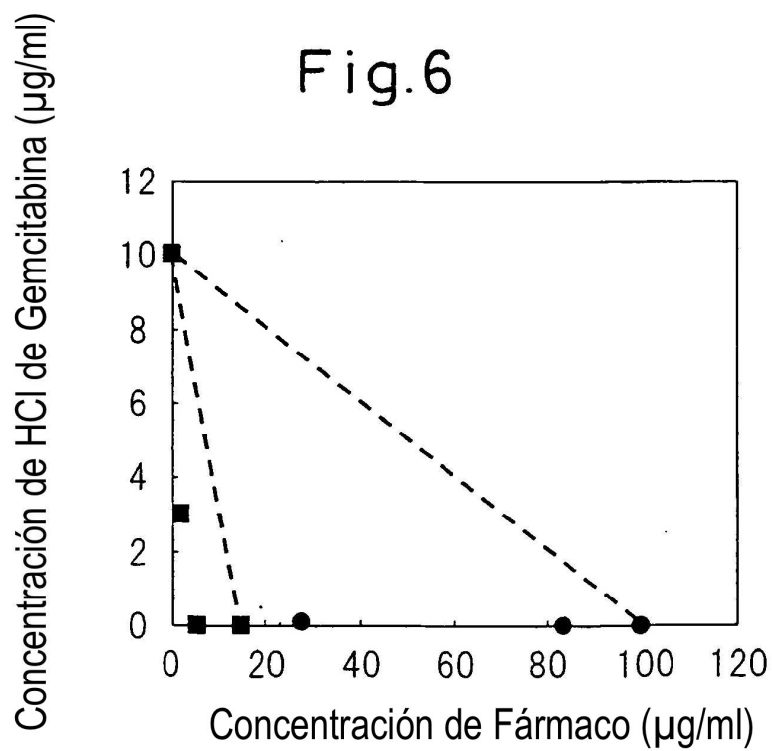


Fig.7

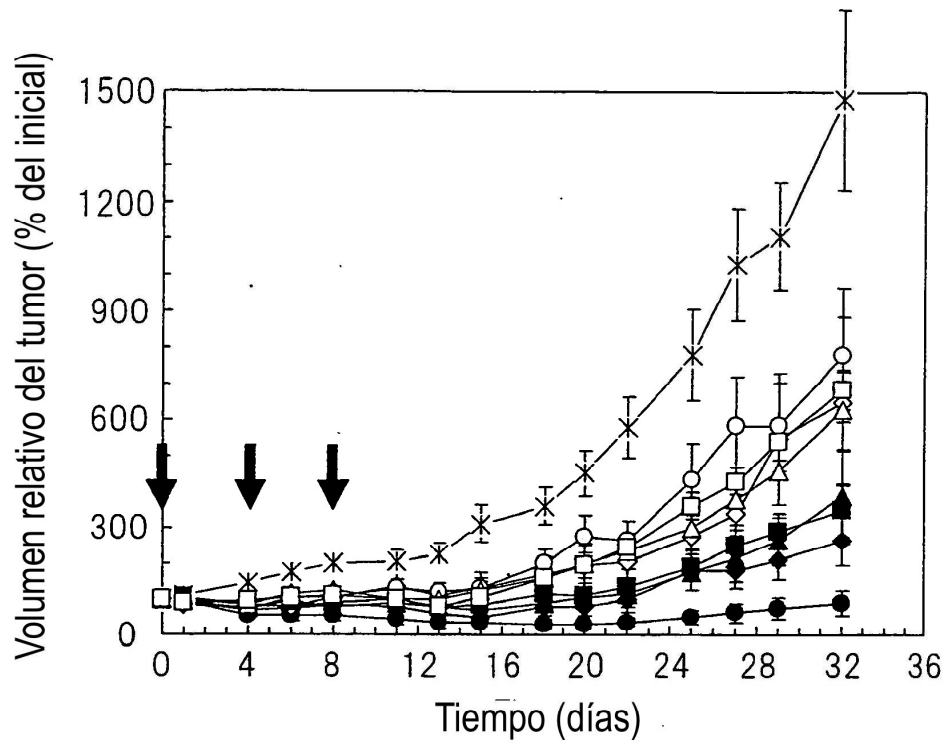


Fig.8

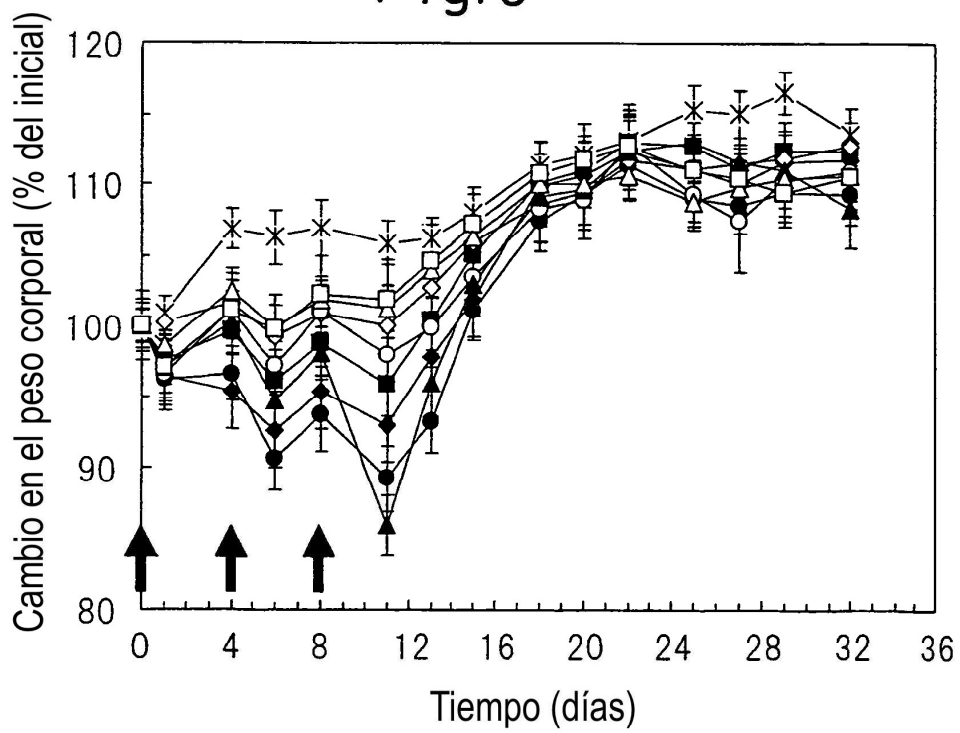


Fig.9

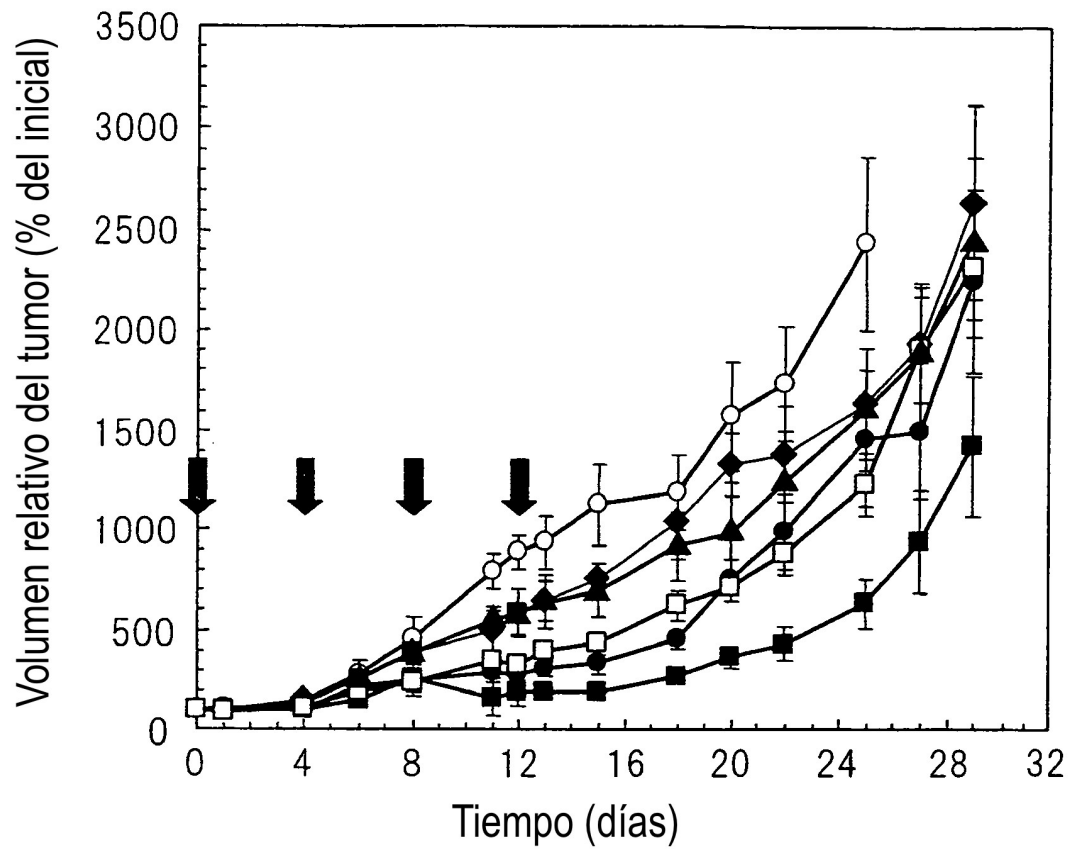


Fig.10

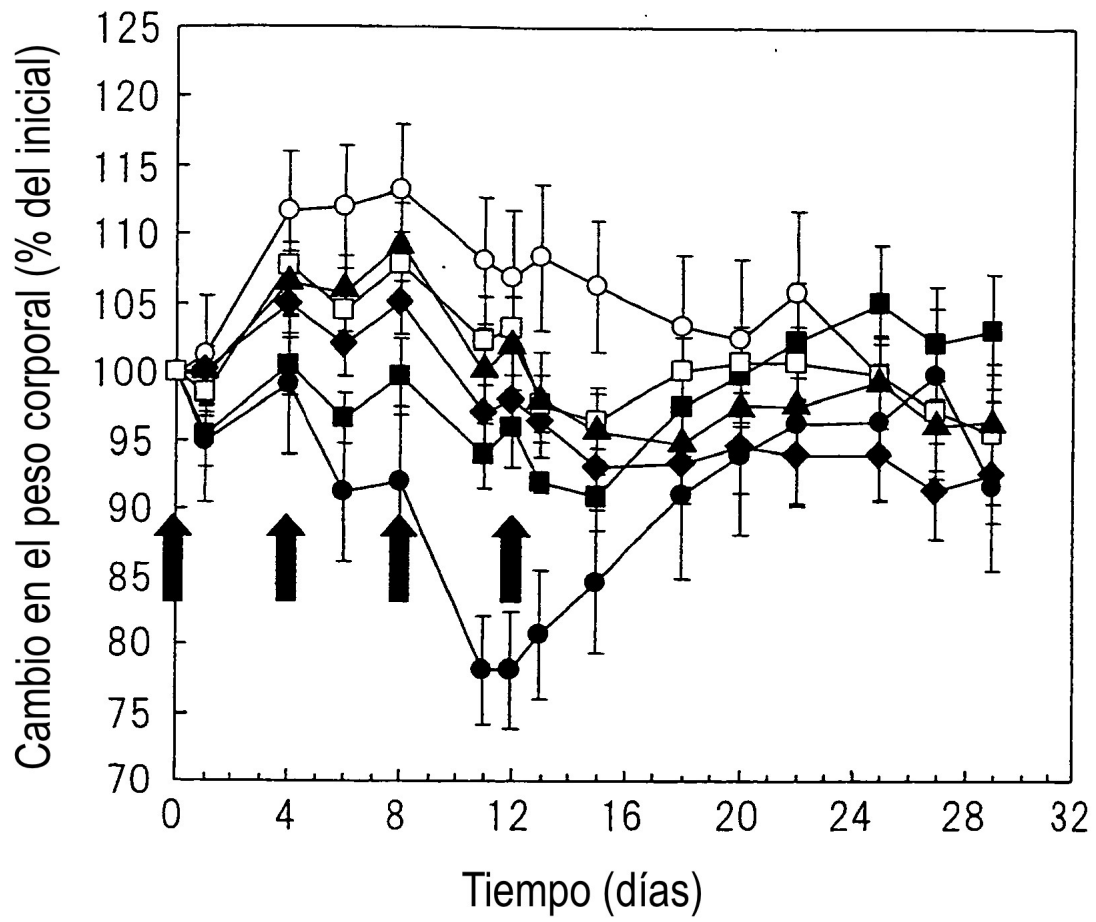


Fig.11

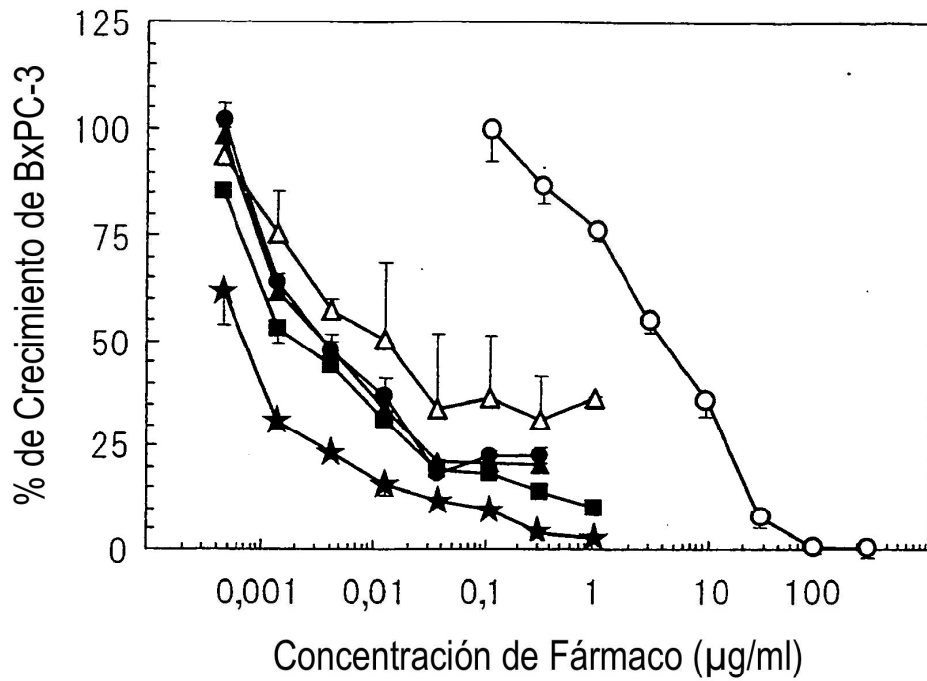


Fig.12

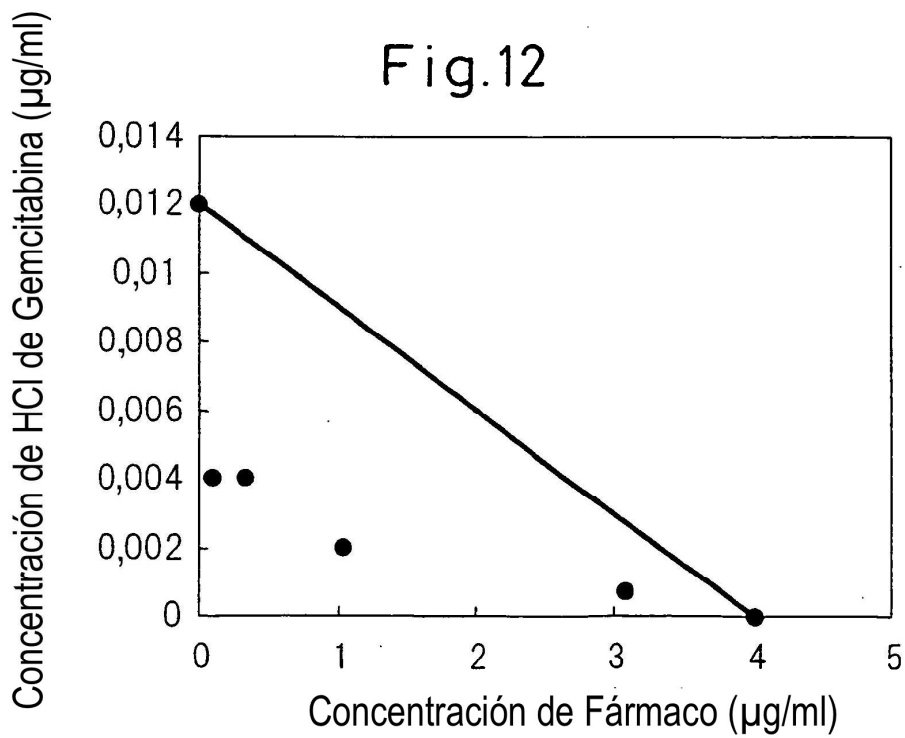


Fig.13

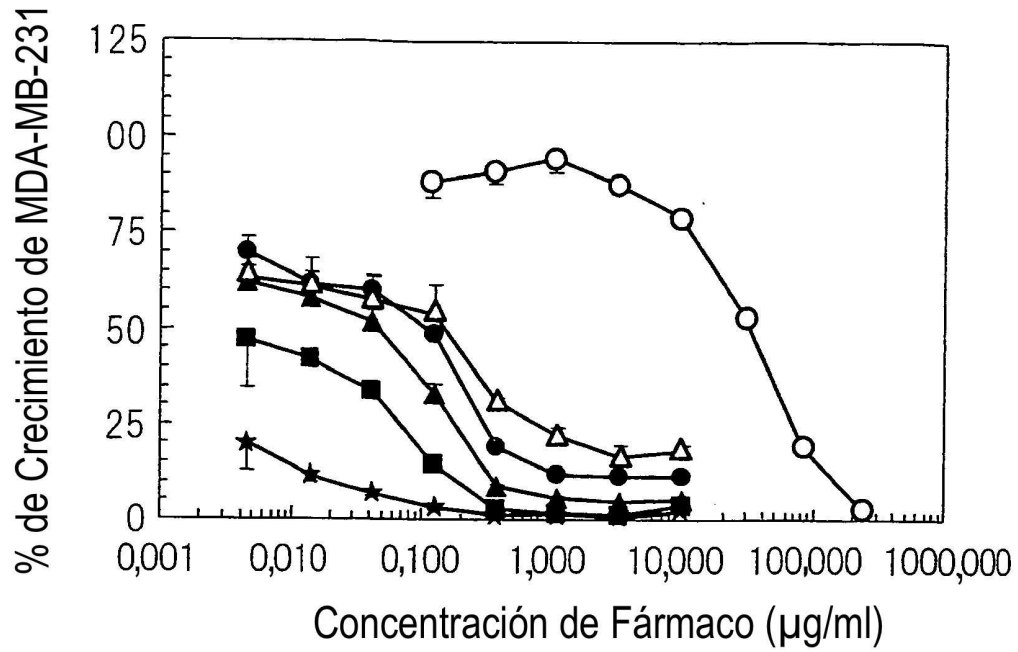


Fig.14

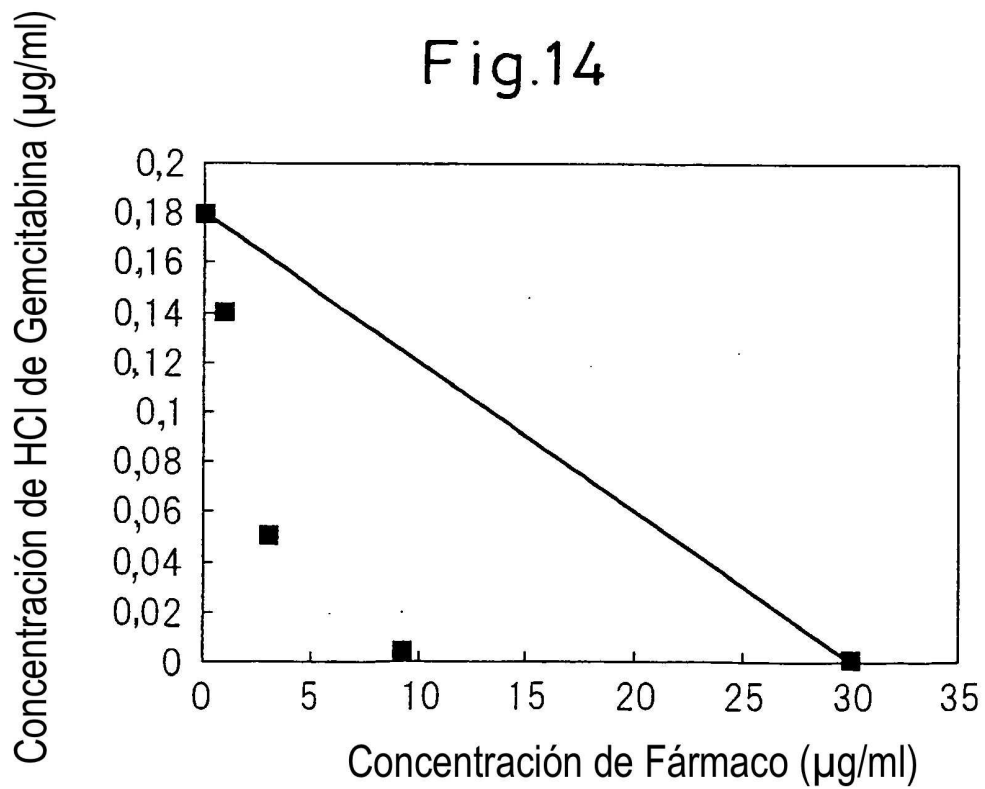


Fig.15

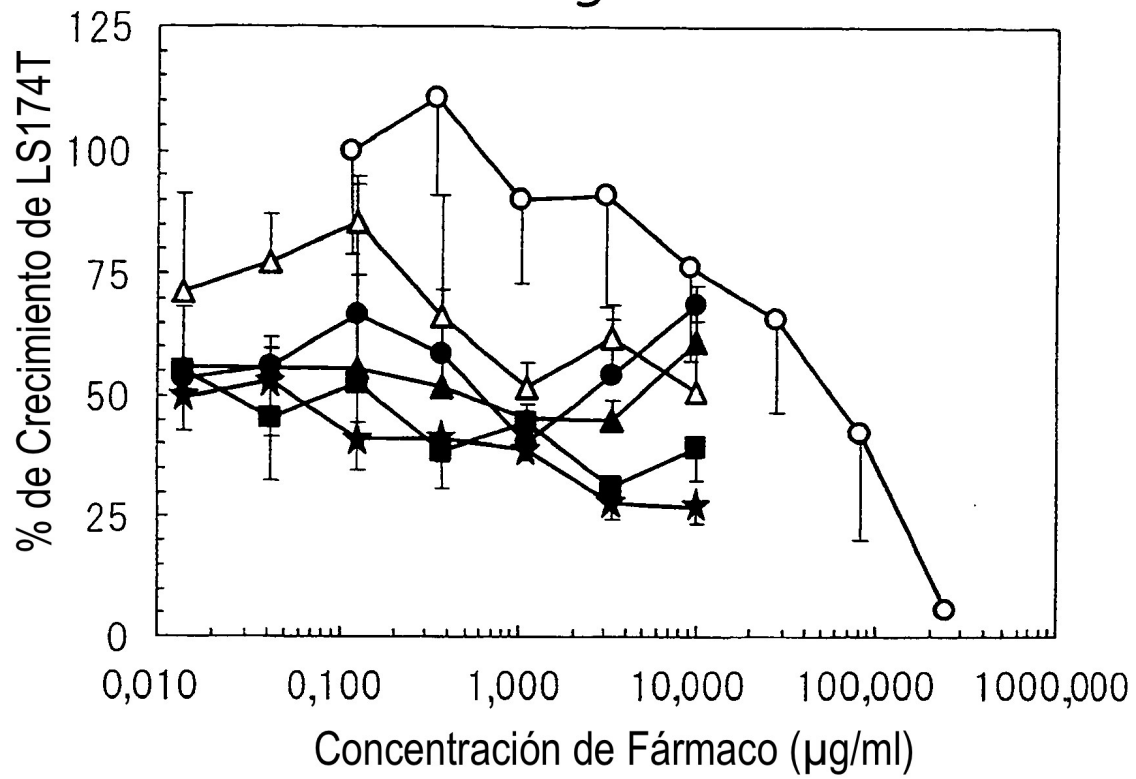


Fig.16

