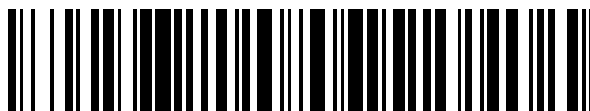


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 850**

51 Int. Cl.:

A61K 31/708 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2012** **PCT/CN2012/001392**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013** **WO13056510**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2012** **E 12842329 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016** **EP 2769727**

54 Título: **Combinación de desoxinucleósido/nucleósido para usar en el tratamiento de tumores**

30 Prioridad:

17.10.2011 CN 201110314309

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

27.10.2016

73 Titular/es:

**ZHANG, SHIZHUANG (100.0%)
No. 2428 Yuhe Road, Kuiwen District
Weifang, Shandong 261031, CN**

72 Inventor/es:

**ZHANG, SHIZHUANG;
CHENG, XIN;
GAO, ZHIQIN y
HAN, MING**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 587 850 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

Combinación de desoxinucleósido/nucleósido para usar en el tratamiento de tumores.

Campo técnico

La invención se refiere a la combinación de desoxinucleósido y un nucleósido para uso en el tratamiento de tumores.

5 Antecedentes

El nucleósido es ligado por base y pentosa (ribosa o desoxirribosa), es decir, es un compuesto ligado por N-9 de purina o N-1 de pirimidina y C-1 de ribosa o desoxirribosa vía enlace β glucosídico, incluyendo ribonucleósido y desoxirribonucleósido. El ribonucleósido es nucleósido de ARN y principalmente incluye adenosina, guanosina, citidina y uridina; desoxirribonucleósido (en adelante referido como desoxinucleósido) es nucleósido de ADN y principalmente incluye desoxiadenosina, desoxiguanosina, desoxitimidina y desoxicitidina. El nucleósido se puede preparar a partir de la hidrólisis de ácido nucleico. Se puede usar disolución de piridina, alúmina o hidrólisis enzimática de ARN para obtener ribonucleósido; se puede usar alúmina o hidrólisis enzimática de ADN para obtener desoxirribonucleósido. El nucleósido también puede ser sintetizado de manera química. Se obtendrá ribosa o desoxirribosa protegida, condensada con derivados de base, el correspondiente ribonucleósido y desoxirribonucleósido.

El ribonucleósido es un compuesto unido mediante enlaces por purina (excepto timidina) o molécula de pirimidina y ribosa, que incluye principalmente adenosina, guanosina, citidina y uridina. El nucleósido de adenina es referido como adenosina, nombre químico: 9-PD-ribofuranosil adenina, CAS N°: 58-61-7, FM: C10H13N5O4, PM: 267,24. Guanosina, nombre químico: 9-PD-furan guanina nucleósido, CAS N°: 118-00-3, FM: C1GH13N5O5, PM: 283,24. Citidina, nombre químico: 1- β -D-ribofuranosil-citosina, CAS N°: 65-46-3, FM: C9H13N3O5, PM: 243,22. Uridina, nombre químico: 1- β -D-ribofuranosil uracilo, CAS N°: 58-96-8, FM: C9H12N2O6, PM: 244,20.

El desoxirribonucleósido es un compuesto ligado por N-9 de base purina (adenina, guanina) o N-1 de pirimidina (citosina, timina) y C-1 de 2-desoxi-D-ribosa vía enlace β glucosídico, el principal desoxinucleósido incluye desoxiadenosina, desoxiguanosina, desoxicitidina y timidina (referido como timidina). La desoxiadenosina, es decir, 2'-adenina desoxirribonucleósido, nombre químico: 9- β -D-2'-desoxinucleósido furano adenina, que es un compuesto ligado por N-9 de adenina y C-1 de 2-desoxi-D-ribosa vía enlace β glucosídico, CAS N°: 958-09-8, FM: C1 () H13N5O3, PM: 251,24. La desoxiguanosina, es decir, guanina desoxirribonucleósido, nombre químico: 9- β -2 furano desoxinucleósido guanina, que es un compuesto ligado por N-9 de guanina y C-1 de 2-desoxi-D- ribosa vía enlace β glucosídico, CAS N°: 961-07-9, FM: C10H13N5O4, PM: 267,24. Desoxicitidina, es decir, 2'-desoxicitidina nucleósido, nombre químico: 1- β -2'-furano desoxinucleósido citosina, que es un compuesto ligado por N-1 de citosina y C-1 de 2-desoxi-D-ribosa vía enlace β glucosídico, CAS N°: 951-77- 9, FM: C9H13N3O4, PM: 227,22. Timidina, es decir, 2'-desoxitimidina o β -timidina, nombre químico: 9-PD-furano nucleósido timidina, CAS N°: 50-89-5, FM: C10H14N2O5, PM: 242,023.

El monofosfato desoxirribonucleósido es un fragmento estructural de ADN ácido desoxirribonucleico, el nucleósido y sus derivados presentan buena actividad física y son materias primas importantes de la medicina genética y de la investigación de ingeniería genética. Se pueden usar tales como 2-clorodesoxiadenosina para el tratamiento de leucemia, 2' desoxi, 3' desoxiadenosina, 2 desoxi adenosina y 3 desoxiadenosina extraídas del material compuesto cordicepina pueden inhibir significativamente el tumor, la guanosina cíclica desoxi-exenta (*dixiluowe*) presenta una actividad antivírica significativa, la 2 desoxicitidina (citidina Tashi) son medicamentos comúnmente usados para tratar de manera clínica el SIDA. Así, los análogos de nucleósidos son muy buenos compuestos intermedios para muchos medicamentos antivíricos, antitumorales, anti-SIDA. Pero la combinación de desoxinucleósido y/u otro nucleósido usado en áreas antitumorales aún no se ha indicado.

Sumario de la invención

La invención está destinada a proporcionar una combinación de desoxinucleósidos y un nucleósido para uso en el tratamiento de tumores, en el que los desoxinucleósidos comprenden desoxiadenosina y desoxiguanosina y en el que el nucleósido es un ribonucleósido seleccionado de adenosina, guanosina, citidina o uridina. La combinación puede conseguir un efecto antitumoral significativamente mejorado después de un solo uso, reduce los efectos secundarios y retrasa la aparición de resistencia a los medicamentos.

Programa técnico de la invención:

La combinación de desoxinucleósido/nucleósido para uso en el tratamiento de tumores, los denominados desoxinucleósidos incluyen desoxiadenosina, desoxiguanosina; dicho ribonucleósido incluye adenosina, guanosina, citidina y uridina.

En el que dichos desoxinucleósidos incluyen desoxiadenosina y desoxiguanosina; dicho ribonucleósido incluye uno

o más de adenosina, guanosina, citidina y uridina.

Preferiblemente, dicho ribonucleósido incluye uno o dos de adenosina, guanosina, citidina, uridina y el desoxinucleósido seleccionado será diferente del ribonucleósido.

Además, cada componente presenta el mismo número de moles.

- 5 Dicho tumor incluye cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer hepático, cáncer de colon, cáncer de mama, leucemia, cáncer del sistema reproductor y muchos otros tumores malignos comunes.

El estudio encontró que: la diferente combinación de medicamentos de nucleósidos disminuirá la concentración de medicamento en la sangre que el medicamento sólo y disminuyen así los efectos secundarios. Al mismo tiempo, el tratamiento con múltiples medicamentos puede retrasar la aparición de resistencia al tumor. Mediante una combinación de medicación, se puede reducir la dosis de cada componente comparado con el medicamento solo y disminuirá la concentración absoluta de cada nucleósido específico y disminuirán también los efectos secundarios por el medicamento; mientras tanto, dos o más agentes quimioterapéuticos en tratamiento asociado pueden reducir enormemente la aparición de resistencia. Comparado con medicamento de desoxinucleósido y otro nucleósido, la combinación de desoxinucleósido y otros dos nucleósidos reducirá enormemente la resistencia; comparado con la combinación de desoxinucleósido y medicamento de otros cuatro nucleósidos, la combinación de desoxinucleósido y otros dos nucleósidos será fácil de usar y preparar al tiempo que se reduce la resistencia.

Después de la combinación de desoxinucleósido y los ribonucleósidos, se usará en la preparación del medicamento para tumores anterior, que puede ser producido directamente en una inyección para uso de inyección; la inyección puede ser convencional, pero también varios tipos de inyecciones de liberación prolongada.

20 Los diferentes tumores presentan diferente metabolismo de los nucleótidos y características de combinación y cada nucleósido presentará diferente resistencia de inhibición en diferentes células tumorales. El estudio encontró que el efecto anti-tumor del nucleósido purina es más fuerte que el del nucleósido pirimidina y los metabolitos de nucleósido purina, es decir, inosina (es decir, inosina) también presentan algo de efecto antitumoral; el efecto anti-tumor del desoxinucleósido con la misma base es más fuerte que el de no desoxinucleósido. Desoxiadenosina, desoxiguanosina, desoxicitidina y su correspondiente no desoxinucleósido (es decir, adenosina, guanosina, citidina, uridina) presentan una diferencia de átomos de oxígeno en la molécula, el peso molecular es menor que 16D y pueden presentar una actividad anti-tumor por encima de una concentración de 0,03 mmoles/l y la tasa de inhibición in vitro puede alcanzar más del 80% por encima de una concentración de 0,4 mmoles/l. Los efectos anti-tumor del desoxinucleósido son significativos, el tratamiento con desoxiadenosina sola de 15% del tamaño de tumor cancerígeno se alivia completamente, la tasa eficaz será mayor que 91,0% y el uso de dosis es bajo, que será 4,0 ~ 35,0 mmoles/Kg/día, goteo intravenoso lento continuo.

Ventajas de la invención:

- 35 1. La combinación de desoxiadenosina y ribonucleósido es para uso en el tratamiento de medicamento de muchos tumores comunes, tales como cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer hepático, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer del sistema reproductor y otros. Presenta un efecto obvio anti-tumor, tan problema como alta eficacia, amplio espectro y características de baja toxicidad y no efecto citotóxico sobre células normales es la mayor ventaja de esta invención.
2. La combinación de medicamento de desoxiadenosina y ribonucleósido presenta menor concentración en la sangre que medicamento solo, reduciendo de ese modo los efectos secundarios;
- 40 3. La combinación de medicamento de desoxiadenosina y ribonucleósido puede retrasar la aparición de resistencia al tumor.

Realizaciones detalladas

En adelante, se describirán las realizaciones preferidas de la invención, se debería entender que las realizaciones preferidas descritas en la presente memoria se usan para ilustrar y explicar la invención sólo, que no está destinado a limitar la invención.

Ejemplo 1

Ensayos de inhibición de tumores de desoxiadenosina y ribonucleósido.

I. Método de ensayo

50 Las células tumorales Bel-7402 de hepatoma humano y células PG de cáncer de pulmón humano (proporcionadas por Shanghai Institute of Cell, que son cultivados por medio RPMI 1640 que contiene suero fetal bovino al 10%, se siembran células en fase de crecimiento logarítmico en placas de 96 pozos con 3x103 agujeros después de ser

- 5 digeridas con tripsina al 0,25% puestas en una incubadora a 37°C, CO₂ al 5% durante 24 horas, cada serie ocho agujeros. A los grupos de ensayo se añadieron 60 µl de disolución de nucleósido con la concentración total de 10,0 mmoles/l, medio de cultivo enriquecido para cada agujero 200 µl, grupo de tratamiento de 5-FU del grupo de control presenta la misma cantidad de desoxiadenosina (mmoles/l), que se diluye con medio exento de suero y se filtra por la membrana de microporos estéril de 0,22µm. En las 48 horas del tiempo de medición, se invierte un microscopio para observar y fotografiar la morfología celular y después se añaden a cada agujero 20 µl de disolución de MTT 5 mg/ml, se pone en incubadora de CO₂ al 5% a 37°C, se cultiva durante 4 horas. Después de la terminación del cultivo, se succiona y abandona el sobrenadante cultivado, se añaden a cada agujero 150 µl de DMSO, se agita durante 10 minutos para disolver completamente los cristales y se miden los grados de absorbancia a 570 nm con lector automático de microplacas (Thermo, Modelo MULTISKANMK3). Cada placa fijará 8 agujeros, cada ensayo se repetirá tres veces y los datos en la Tabla 1 son el promedio de tres números de ensayo. En las realizaciones posteriores, se calculan los datos con el mismo método con la presente realización.

La tasa de inhibición del crecimiento celular tumoral se calcula como sigue:

Viabilidad celular tumoral (%) = valor DE real del agujero de dosificación / valor DE del agujero de control negativo;

- 15 Tasa de inhibición de crecimiento celular tumoral (%) = 100% - supervivencia celular.

Tabla 1 Tasa de inhibición de 48 Horas de Varios Nucleósidos en Células Tumorales 7402 y PG (%)

Grupo	A	G	C	U	dA	dG	dC	T	5-FU
Cáncer hepático	86	83	65	49	96	95	86	87	91
Cáncer por arsina	84	87	53	52	94	96	84	88	90

(Tabla: A, G, C, U representarán adenosina, guanosina, citidina y uridina, dA, dG, dC,

T representará desoxiadenosina, desoxiguanosina, desoxicitidina y timidina)

II. Resultados análisis

- 20 De la Tabla 1 se puede observar que:

- 1 Tanto desoxiadenosina como no desoxiadenosina presentan efectos anti-tumor;
2. El efecto antitumor del nucleósido purina es más fuerte que el del nucleósido pirimidina;
3. El efecto anti-tumor de la desoxiadenosina es más fuerte que el de la no desoxiadenosina.

Ejemplo 2

- 25 Ensayos de inhibición tumoral de la combinación de una desoxiadenosina y un nucleósido, medicamento único de la misma clase desoxiadenosina y nucleósido.

I. Método de ensayo

- 30 En la Tabla 2 se presentan varias combinaciones de ensayos de desoxirribonucleósido y ribonucleósido y el grupo de control (5-FU). Se aplica tratamiento en las células tumorales HT-29 de estirpes celulares de cáncer de colon humano (proporcionado por Institute of Basic Medical, academia china de ciencias), los métodos y condiciones son los mismos que en el Ejemplo 1. La concentración total de nucleósido, concentración de nucleósido sólo y concentración de 5-FU serán iguales que en el Ejemplo 1.

Tabla 2 Tasa de Inhibición de la Combinación de Desoxinucleósido / Nucleósido en Células HT-29 (%)

Grupo dA	dA+G	dA+C	dA+U	dA+A		dA+dC	dA	5-FU
48 Hora	95	86	87	93		92	86	91
Grupo dG	dG+G	dG+C	dG+U	dG+A	dG+dA	dG+dC	dG	5-FU

48 Hora	93	87	85	96	95	91	91	93
Grupo dC	dC+G	dC+C	dC+U	dC+A			dC	Grupo 5-FU
48 Hora	91	80	83	90			89	96
Grupo T	T+G	T+C	T+U	T+A	T+dA	T+dG	T	Grupo 5-FU
48 Hora	92	82	80	91	87	86	85	95

II. Resultados análisis

Como se puede observar en la Tabla 2, los efectos antitumor de la combinación de desoxinucleósido y nucleósido son más fuertes que la tasa de inhibición de nucleótido sólo; debido a concentraciones de nucleótido sólo se reducen por 50%, así también se reducen sus efectos secundarios como resultado.

Ejemplo 3

Ensayos de inhibición tumoral de la combinación de dos desoxinucleósidos, desoxinucleósido único, ribonucleósido único y el grupo de control (5-FU) en el hepatoma Bel-7402 humano.

I. Método de ensayo:

Se presentan varias combinaciones de ensayos de desoxirribonucleósido y ribonucleósido y el grupo de control (5-FU) en la Tabla 3. El tratamiento se aplica en células tumorales de hepatoma Bel-7402 humano (proporcionadas por Institute of Basic Medical, Academia China de Ciencias), los métodos y las condiciones son los mismos que en el Ejemplo 1. La concentración total de nucleósido, concentración de nucleósido sólo y concentración de 5-FU serán iguales que con el Ejemplo 1.

Tabla 3 La tasa de inhibición de diferente combinación de desoxirribonucleósidos en 7402 (%)

	dG+A+T	dG	A+T	5-FU
48 H	92	87	86	91
72 H	95	93	94	95

II. Resultados análisis

Como se puede observar en la Tabla 3, la combinación de un desoxinucleósido y dos nucleósidos presenta significativa tasa de inhibición obvia, que es mayor que la tasa de inhibición de desoxinucleósido sólo o sólo la combinación de dos nucleótidos y los hallazgos clínicos de su efecto secundario por toxicidad son menores.

Ejemplo 4

Los ensayos de inhibición tumoral de la combinación de un desoxinucleósido y dos nucleósidos (una desoxidación y una no desoxidación) y la misma clase de desoxirribonucleósido único, únicos dos ribonucleósidos solos y el grupo de control (5-FU) en las estirpes celulares BGC823 de cáncer gástrico humano.

I. Método de ensayo

Varias combinaciones de ensayos de desoxirribonucleósido y ribonucleósido y el grupo de control (5-FU) se presentan en la Tabla 4. El tratamiento se aplica en células tumorales BGC823 de estirpes celulares de cáncer gástrico humano (proporcionadas por Institute of Basic Medical, Academia China de Ciencias), los métodos y las condiciones son los mismos que en el Ejemplo 1. La concentración total de nucleósido, concentración de nucleósido sólo y concentración de 5-FU serán iguales que con el Ejemplo 1.

Tabla 4 La tasa de inhibición de diferente combinación de desoxirribonucleósidos en BGC823 (%)

	dA+dG+C	dG+C	dA	dG+dC+U	dC+U	dG	dC+T+A	5-FU
48 H	95	90	89	90	83	85	88	91
72 H	98	93	91	94	89	90	91	95

II. Resultados análisis

Se puede se observar de la Tabla 4 que:

- 5 1. Los efectos de inhibición tumoral de un desoxinucleósido, la combinación de una desoxidación y un nucleósido de no desoxidación, la combinación de dos desoxinucleósidos y un no desoxinucleósido se mejoran en orden, en el que, debido a dA + dG + C presenta dos clases de nucleósido desoxipurina, presenta el efecto de inhibición más obvio en estirpes celulares BGC823 de cáncer gástrico;
- 10 2. La combinación de nucleósidos no sólo disminuye los efectos de inhibición sobre el tumor sino que también aumenta los efectos de inhibición en el tumor.

Ejemplo 5

Los ensayos de inhibición de tumores de la combinación de dos desoxinucleósidos y un nucleósido y la misma clase de dos únicos desoxirribonucleósidos, un único ribonucleósido sólo y el grupo de control (5-FU) en las estirpes celulares Bcap-37 de cáncer de mama humano.

15 I. Método de ensayo

- Los ensayos de varias combinaciones de desoxirribonucleósido y ribonucleósido y el grupo de control (5-FU) se presentan en la Tabla 5. Se aplica tratamiento en células tumorales Bcap-37 de células de cáncer de mama humano (proporcionadas por Institute of Basic Medical, Academia China de Ciencias), los métodos y las condiciones son los mismos que en el Ejemplo 1. La concentración total de nucleósido, concentración de nucleósido sólo y
- 20 concentración de 5-FU serán iguales que con el Ejemplo 1.

Tabla 5 La tasa de inhibición de dos desoxirribonucleósidos y un ribonucleósido en Bcap-37 (%)

	dA+dG +C	dA+dG	C	dG+dC+U	dG+dC	U	dC+T+A	5-FU
48 H	93	90	65	89	80	58	85	92
72 H	96	93	71	92	85	67	90	95

III. Resultados análisis

Se puede observar de la Tabla 5 que:

- 25 1. Los efectos de inhibición tumoral de un desoxinucleósido, la combinación de dos desoxidaciones no y la combinación de dos desoxinucleósidos y un no desoxinucleósido se mejoran en orden, en el que, la combinación de dos desoxinucleósidos y un ribonucleósido presenta el efecto de inhibición más obvio en Bcap-37;
- 30 2. Los cambios de la combinación de nucleósido y otra tasa de inhibición son relevantes para las características de inhibición de tumores de nucleósido.

Ejemplo 6

Los ensayos de inhibición de tumores de la combinación de dos desoxinucleósidos y dos no desoxinucleósidos, single dos desoxirribonucleósidos, únicos dos ribonucleósidos solos y el grupo de control (5-FU) en la estirpe celular (Hela) de cáncer cervical humano.

I. Método de ensayo

- 5 Los ensayos de varias combinaciones de desoxirribonucleósido y ribonucleósido y el grupo de control (5-FU) se presentan en la Tabla 6. El tratamiento se aplica en la estirpe celular (Hela) de cáncer cervical humano (proporcionada por Institute of Basic Medical, Academia China de Ciencias), los métodos y las condiciones son los mismos que en el Ejemplo 1. La concentración total de nucleósido, concentración de único nucleósido y concentración de 5-FU serán iguales que con el Ejemplo 1.

Tabla 6 La tasa de inhibición de la combinación de dos desoxirribonucleósidos y combinación de dos no desoxirribonucleósidos en Hela (%)

	dA+dG +C+U	dA+dG	c+u	dG+dC +A+G	dG+dC	A+G	dC+T+ G4C	5-FU
48 H	87	93	60	SO	85	80	78	92
72 H	92	97	67	84	90	87	82	96

10 II. Resultados análisis

Se puede observar a partir de la Tabla 6 que:

1. Comparado con la combinación de 3 clases, las ventajas de la combinación de 4 clases no son obvias;
2. Las células de Hela presentan que el efecto anti-tumor del desoxinucleósido es superior al del no desoxinucleósido.

15 Ejemplo 7

Los ensayos de inhibición tumoral de la combinación de dos desoxinucleósidos y otros dos desoxinucleósidos, únicos dos desoxirribonucleósidos solos y el grupo de control (5-FU) en la estirpe celular SHG-44 de glioma humano.

I. Método de ensayo

- 20 Los ensayos de varias combinaciones de desoxirribonucleósido y el grupo de control (5-FU) se presentan en la Tabla 7. El tratamiento se aplica en células tumorales SHG-44 de glioma humano (proporcionadas por Institute of Basic Medical, Academia China de Ciencias), los métodos y las condiciones son los mismos que en el Ejemplo 1. La concentración total de nucleósido, concentración de nucleósido sólo y concentración de 5-FU serán iguales que con el Ejemplo 1.
- 25 Tabla 7 La tasa de inhibición de la combinación de cuatro desoxirribonucleósidos y la combinación de dos desoxirribonucleósidos en SHG-44 (%)

	dA+dG +dC+T	dA+dG	dG+ dC	dC+T	T+ dA	5-FU
48 H	84	94	80	74	79	91
72 H	90	98	86	81	85	96

II. Resultados análisis

- 30 Se puede observar a partir de la Tabla 7 que: comparado con una combinación de dos desoxirribonucleósidos y combinación de cuatro desoxinucleósidos, el efecto anti-tumor de dos nucleósidos de desoxipurina es el más fuerte, el efecto de la combinación de cuatro desoxinucleótidos es el segundo más fuerte y el efecto del nucleósido pirimidina es el más pequeño.

Ejemplo 8

- 35 Ensayos de inhibición tumoral de la combinación de dos desoxinucleósidos y un no desoxinucleósido con una proporción diferente en estirpe celular PANC-1 de cáncer pancreático humano.

I. Método de ensayo

El ensayo inhibitorio con la combinación de dos desoxinucleósidos (dA + dG) y un desoxinucleósido (C) y el grupo de control (5-FU), se muestra en la Tabla 8. El tratamiento se aplica en células tumorales SHG-44 de glioma humano (proporcionadas por Institute of Basic Medical, Academia China de Ciencias), los métodos y las condiciones son los mismos que en el Ejemplo 1. La concentración total de nucleósido, concentración de nucleósido sólo y concentración de 5-FU serán iguales que con el Ejemplo 1.

En los que, la relación de medicamento A1 es 1:1:1, la relación de medicamento A2 es 2:2:1, la relación de medicamento A3 es 1:1:2, la relación de medicamento A4 es 2:1:2, la relación de medicamento A5 es 3: 3: 1, la relación de medicamento A6 es 1:1:3 y la relación de medicamento A7 es 3:1:3.

Tabla 8 La tasa de inhibición de dos desoxirribonucleósidos (dA+ dG) y un no desoxirribonucleósido (C) en PANC-1 (%)

	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	5-FU
48 H	86	91	80	82	93	71	88	93
72 H	91	96	85	86	97	86	91	95

II. Resultados análisis

Se puede observar de la Tabla 8 que: se consigue el efecto anti-tumor óptimo cuando la relación de medicación de dos desoxirribonucleósidos y un no desoxirribonucleósido es A5 (la relación de medicación es: dA: dG: C 3: 3: 1). Mientras tanto, en la preparación de medicamento de tumor clínico, se tendrá en cuenta la viabilidad y la seguridad de la medicina clínica.

Basándose en las realizaciones ya descritas de ensayos de inhibición de células tumorales humanas, se ha encontrado comparado con medicación única, que la combinación de desoxinucleósido y nucleósido no presentó efectos citotóxicos.

Finalmente, se debería observar que: las anteriores son sólo realizaciones preferidas de la invención, no destinadas a limitar la invención. Aunque las realizaciones de referencia anteriores han hecho descripción detallada de la invención, el experto en el campo también puede modificar las soluciones técnicas descritas en las realizaciones de ejemplo o hacer sustituciones equivalentes a algunas características técnicas. Cualquier modificación, sustitución equivalente, mejora, etc., dentro del espíritu y los principios de la invención se deberían incluir dentro del alcance de protección de la invención.

REIVINDICACIONES

1. La combinación de desoxinucleósidos y un nucleósido para uso en el tratamiento de tumores, en la que los desoxinucleósidos comprenden desoxiadenosina y desoxiguanosina y en la que el nucleósido es un ribonucleósido seleccionado de adenosina, guanosina, citidina o uridina.
- 5 2. La combinación para uso según la reivindicación 1, en la que el ribonucleósido incluye uno o más de adenosina, guanosina, citidina y uridina.
3. La combinación para uso según las reivindicaciones 1 y 2, en la que el ribonucleósido incluye dos de adenosina, guanosina, citidina o uridina.
- 10 4. La combinación para uso según las reivindicaciones 1 a 3, en la que cada ribonucleósido y desoxinucleósido presenta el mismo número de moles.
5. La combinación para uso según las reivindicaciones 1 a 4, en la que los tumores incluyen: cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer hepático, cáncer colorrectal, cáncer de mama, leucemia y cáncer del sistema reproductor.