

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 973 079**

51 Int. Cl.:

C07F 15/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2019** **PCT/EP2019/073686**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.03.2021** **WO21043402**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2019** **E 19765241 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2024** **EP 4025581**

54 Título: **Nuevos complejos de platino IV de eficacia antitumoral sustancialmente incrementada**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
18.06.2024

73 Titular/es:

VUAB PHARMA A.S. (100.0%)
Vltavská 53
252 63 Roztoky, CZ

72 Inventor/es:

KYSILKA, VLADIMÍR;
MENGLER, JAN y
MIKOSKA, MILOS

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 973 079 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

Nuevos complejos de platino IV de eficacia antitumoral sustancialmente incrementada

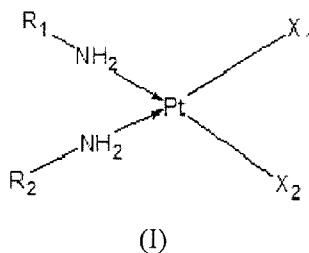
5 Campo de la invención

La invención se refiere a nuevos complejos de platino (IV) de eficacia antitumoral sustancialmente incrementada. Se describe un procedimiento para la preparación de dichos nuevos complejos de platino (IV). Se describe una composición farmacéutica y una forma de administración de dosis final para la administración oral de los nuevos complejos de platino (IV). Se describe el nuevo complejo de platino (IV) para la utilización en un método para tratar una enfermedad tumoral, preferentemente un cáncer de tratamiento difícil, lo más preferentemente cáncer pancreático, preferentemente mediante administración oral.

15 Antecedentes de la invención

El cáncer es una enfermedad grave con un crecimiento continuo de su incidencia y prevalencia. A pesar los avances significativos en la inmunoterapia, la terapia celular y la terapia biológica, sigue existiendo una necesidad continuada de moléculas pequeñas de fármaco anticáncer con eficacia antitumoral mejorada, menor toxicidad, buena disponibilidad y precio asequible.

Los complejos de platino (II) son fármacos antitumorales de uso a largo plazo. Presentan una gran eficacia antitumoral, efectos sinérgicos en terapia combinada, buena disponibilidad y un precio asequible. Los complejos de platino (II) utilizados médicamente presentan estructura plana con un ion central de Pt^{2+} circundado por dos ligandos amino no salientes en cis neutros y dos ligandos salientes en cis aniónicos, X_1 , X_2 , tal como se ilustra en el dibujo (I):

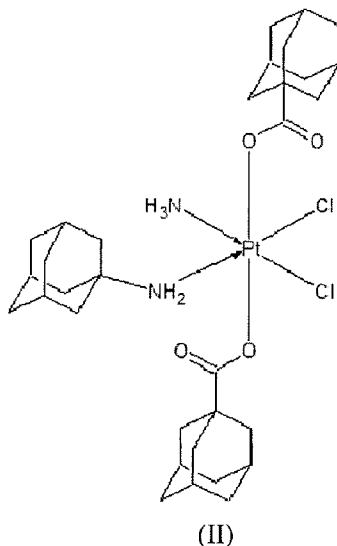


en el que R_1 , R_2 es hidrógeno o juntos son 1*R*,2*R*-1,2-ciclohexilo y X_1 , X_2 es cloro o juntos son dicarboxilato. La gran eficacia antitumoral de los complejos de platino (II) se basa en un mecanismo de acción único. Los ligandos salientes de complejos de platino (II) se sustituyen por agua en el espacio intracelular (proceso de «acuificación»), formando complejos acuosos muy reactivos que seguidamente reaccionan con el ADN causando su deformación. El daño extensivo en la estructura del ADN induce una cascada de mecanismos intracelulares que llevan a la muerte celular (apoptosis). En paralelo, las células cancerosas combaten dichos xenobióticos de platino (II) mediante su conversión en complejos de Pt inactivos, p. ej., mediante metalotioneína, metionina, glutatión, etc. A continuación, los complejos de Pt inactivados son eliminados de la célula. La dependencia entre la estructura de los complejos de platino (II) y su actividad antitumoral ha sido estudiada en los artículos [1]- Cleare M.J., Hoeschele J.D.: Platinum Metals Rev., vol.17, 2-13, 1973 y [2]- Ridgway H.J., Speer R.J. et al.: Journal of Clinical Hematology and Oncology, vol.7, n.º 1, 220-230, 1976. La velocidad de «acuificación» y la citotoxicidad y eficacia antitumoral asociadas dependen principalmente de la fuerza de la unión entre el ligando anión saliente y el ion central de platino (II). Cuanto más débil es esta unión, más rápida es la formación de complejos acuosos reactivos y mayor es la toxicidad y actividad asociadas. Cuanto más fuerte es esta unión, más lenta es la formación de complejos acuosos reactivos y menor es la toxicidad y actividad asociadas. Las bases conjugadas débilmente unidas de ácidos fuertes, p. ej., nitrato o sulfato, son muy reactivas, aunque también causan toxicidad grave (p. ej., convulsiones) y tuvieron que dejar de investigarse. Por el contrario, las bases conjugadas fuertemente unidas de ácidos débiles, p. ej., SCN^- , NO_2^- y CNO^- eran no reactivas, mostrando una toxicidad y actividad solo marginales. La toxicidad y la eficacia antitumoral son mutuamente inseparables en los complejos de Pt (II) debido a que presentan el mismo mecanismo de acción y una baja selectividad de acción sobre las células tumorales. Se han desarrollado ligandos aniónicos moderadamente unidos, tales como cloruros (cisplatino) o dicarboxilatos (carboplatino y oxaliplatino), para el uso terapéutico como un compromiso entre toxicidad y eficacia antitumoral de los complejos de platino (II). Su toxicidad no deseable en este caso se resuelve parcialmente mediante la premedicación de los pacientes; sin embargo, sigue persistiendo el problema de su toxicidad grave.

Los complejos de platino (IV) son profármacos de complejos de platino (II). Han ocupado posiciones axiales en su estructura por otros dos ligandos aniónicos, habitualmente carboxilatos. Los ligandos axiales evitan el acceso del agua al ion central de Pt y, por lo tanto, el necesario proceso de «acuificación» solo puede tener lugar después de su eliminación reductiva. Los complejos de platino (IV) ofrecen todas las ventajas de los complejos de platino (II) y concurrentemente mejoran tanto su estabilidad como la toxicidad para las células sanas. Se proporciona una visión general del estado de la técnica de los fármacos de platino (IV) en las revisiones [3]-Johnston T.C., et al.: "The next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt (II) Agents, Nanoparticle Delivery and Pt (IV) Prodrugs", Chem. Rev. 2016,

116, 3436-3486] y [3]- Kenny R.G., et al.: "Platinum (IV) Prodrugs-A Step Closer to Ehrlich's Vision?", Eur. J. Inorg. Chem. 2017, 1596-1612. El primer complejo prometedor de platino (IV) lipofílico fue encontrado por Johnson Matthey, [4]- documento n.º EP0328274, Johnson Matthey, fecha de prioridad: 2 de febrero de 1988. Presenta configuración *cis*-(amina, ciclohexilamina)-*trans*-bis-acetato-*cis*-dicloruro Pt(IV) y poco después entró en ensayo clínico bajo el nombre satraplatino. Aunque se han realizado muchos esfuerzos en los últimos 30 años para introducir complejos de Pt (IV) en la práctica médica, no se ha conseguido hasta el momento.

El complejo de platino (IV) TU31 con una configuración geométrica *cis*-(amina, 1-adamantilamina)-*trans*-bis(1-adamantilcarboxilato)-*cis*-(dicloruro) Pt(IV) de fórmula (II) es un complejo muy prometedor de platino (IV) para el tratamiento del cáncer de la técnica anterior.

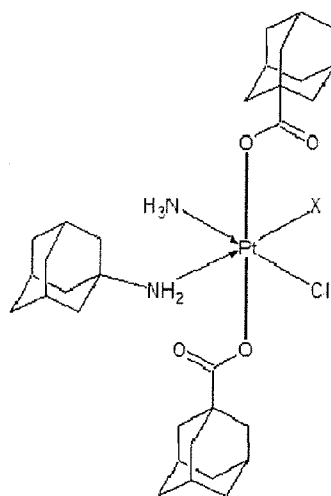


Este complejo de platino (IV), TU31, fue encontrado por VUAB Pharma, [5]-documento n.º EP3189064, VUAB Pharma a.s., presentado el 3 de septiembre de 2014. Este complejo de platino (IV) representa una combinación de propiedades únicas de los ligandos 1-adamantilo con los mecanismos antitumorales únicos de los complejos de platino (II). La introducción de tres ligandos 1-adamantilo con propiedades de diamantes orgánicos trae al complejo TU31 excelente estabilidad, simetría, compacidad y capacidad de penetración, dando como resultado una estabilidad, incorporación celular y eficacia antitumoral mejoradas. La escisión reductora de los ligandos axiales voluminosos y simétricos de 1-adamantilcarboxilato requiere un nivel incrementado de agentes reductores de defensa de las células (p. ej., metalotioneína, metionina o glutatión) que sea más específico de las células tumorales, frente a células sanas. Ello posibilita la supresión de la toxicidad para las células sanas, y no para las células tumorales. Se ha verificado y confirmado en el estadio preclínico del complejo TU31, en el que ni siquiera se alcanzaron síntomas tóxicos tras una sola administración oral del complejo TU31 tanto en ratas como en perros.

Sin embargo, la misma lipofilidad, compacidad e inercia resulta en una solubilidad reducida del complejo TU31 en agua que limita su biodisponibilidad por los mismos motivos. Dicha desventaja se resolvió mediante la reducción del tamaño de partícula y mediante la selección de un vehículo adecuado; sin embargo, persiste la limitada biodisponibilidad del complejo TU31. Lo anterior ha llevado al desarrollo de nuevos derivados de TU31 con una eficacia antitumoral adicionalmente mejorada que mantienen las ventajas del complejo de platino (IV) «parental», TU31, principalmente la baja toxicidad y la amplia eficacia antitumoral.

Sumario de la invención

Según un primer aspecto de la invención se proporciona un complejo de platino (IV) con configuración geométrica *cis*-(amina, 1-adamantilamina)-*trans*-bis(1-adamantilcarboxilato)-*cis*-(cloruro, X) Pt (IV) de la fórmula general (III):



(III)

en la que X es un anión conjugado de un ácido mineral u orgánico fuerte.

En una realización preferente, el ligando X se selecciona del grupo que consiste en nitrato, monocloroacetato y trifluoroacetato.

En una realización preferente, el ligando X es nitrato.

En una realización preferente, el ligando X es monocloroacetato.

En una realización preferente, el ligando X es trifluoroacetato.

Sin respaldo teórico, la introducción de un anión conjugado débilmente unido de un ácido fuerte X en complejos de platino (II) no resulta posible debido a la gran reactividad del enlace Pt-X y la correspondiente gran toxicidad de las especies acuosas de platino (II) consecuentemente formadas. Sin embargo, la misma introducción de ligando X débilmente unido al complejo de platino (IV) TU31 puede presentar un efecto positivo debido a que el enlace Pt-X reactivo está estéricamente apantallado por los voluminosos ligandos axiales 1-adamantilcarboxilato, que resultan más difíciles de eliminar en las células sanas que en las células cancerosas. Lo anterior resulta en la supresión de toxicidad de dicho complejo de platino (IV) en las células sanas, a pesar de que contiene un enlace Pt-X altamente reactivo. Por el contrario, la eliminación de los ligandos axiales protectores en dicho complejo de platino (IV) en las células de cáncer resulta activada debido a una concentración incrementada de agentes reductores protectores (p. ej., metalotioneína y glutatión), que es específica de las células cancerosas. Ello resulta en la creación rápida de complejos acuosos tóxicos de especies de platino (II) en las células cancerosas, con el correspondiente efecto antitumoral, al contrario que en las células sanas.

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un método de preparación de un complejo de platino (IV) de fórmula (III), en la que X es un anión conjugado de un ácido mineral u orgánico fuerte que comprende las etapas de preparación siguientes:

a) reacción del complejo de platino (IV) inicial con la configuración geométrica *cis*-(amina, 1-adamantilamina)-*trans*-bis(1-adamantilcarboxilato)-*cis*-(cloruro, yoduro) Pt (IV) (TU31-monoyoduro) con exceso estequiométrico de sal de plata de ácido fuerte, en la mezcla de solvente hidrocarburo clorado, preferentemente cloroformo, y ácido fuerte correspondiente en el punto de ebullición del solvente durante el tiempo de reacción necesario para la conversión a fin de obtener la mezcla.

b) Eliminación de la fase sólida de la mezcla mediante filtración a fin de obtener el filtrado en bruto.

c) Lavado del filtrado en bruto con agua y secado de la fase orgánica separada.

d) Eliminación del solvente de la fase orgánica seca mediante evaporación a fin de obtener el complejo de platino (IV) de fórmula (III), en la que X es un anión conjugado de un ácido mineral u orgánico fuerte.

En una realización preferente de la invención, el método de preparación de un complejo de platino (IV) de la fórmula general (III), en la que X es un anión conjugado de un ácido mineral u orgánico fuerte, comprende, además, la etapa e) disolución del complejo de platino (IV) en acetona, adición de carbono activo, ultrafiltración de la suspensión obtenida y precipitación de la solución ultrafiltrada obtenida del complejo de platino (IV) puro en abundante agua a fin

de obtener el complejo de platino (IV) puro de la fórmula general (III), en la que X es un anión conjugado de un ácido mineral u orgánico fuerte en el tamaño de nanopartícula.

El método de preparación preferente según la invención es la introducción de ligando anión X débilmente unido directamente al complejo TU31 que se prepara según la figura 1.

Resulta preferente introducir un ligando yoduro en lugar de un ligando cloruro en el complejo TU31 inicial en la etapa a) para estimular la conversión del complejo inicial TU31 en el nuevo complejo de platino (IV). El complejo inicial TU31-monoyoduro con la configuración geométrica *cis*-(amina, 1-adamantilamina)-*trans*-bis(1-adamantilcarboxilato)-*cis*-(cloruro, yoduro) Pt (IV), que corresponde a un complejo de platino ((IV) de la fórmula (III), en la que X ha sido sustituido por yodo, puede prepararse mediante un procedimiento de reacción de tres etapas ya conocido de la técnica anterior. Por ejemplo, el ligando cloruro puede sustituirse por ligando yoduro en el complejo de platino (II) TU9 intermedio (TU9, ver la figura 1) mediante la reacción del complejo de platino (II) TU9 con una cantidad estequiométrica de KI en suspensión acuosa a la temperatura aproximada de 50 °C durante 24 horas para obtener el complejo de platino (II) TU9-monoyoduro. El complejo de platino (II) TU9-monoyoduro seguidamente se oxida en el complejo de platino (IV) correspondiente mediante el procedimiento descrito en, p. ej., el documento n.º EP0328274, Johnson Mathey. Brevemente, el complejo de Pt (II) TU9-monoyoduro se oxida mediante un exceso estequiométrico 30-50 de peróxido de hidrógeno a una temperatura aproximada de 60 °C durante 6 a 8 horas para obtener el complejo de platino (IV) TU11-monoyoduro (TU11, ver el Esquema 1). Finalmente, el complejo de platino (IV) TU11-monoyoduro se esterifica mediante un exceso de cloruro de 1-adamantilcarbonilo para obtener el complejo inicial TU31-monoyoduro mediante el procedimiento conocido descrito en, p. ej., el documento n.º EP3189064, VUAB Pharma. Brevemente, un equivalente estequiométrico del complejo TU1 1-monoyoduro reacciona con 5 equivalentes estequiométricos de cloruro de 1-adamantilcarbonilo con la cantidad correspondiente de piridina en 1,4-dioxano, obteniendo el complejo en bruto TU31-monoyoduro. El complejo en bruto TU31-monoyoduro se purifica mediante maceración repetida en 1,4-dioxano y en agua. A continuación, el producto obtenido se disuelve en acetona, se añade carbón activado, se ultrafiltra la suspensión y la solución ultrafiltrada que se obtiene se precipita en abundante agua, obteniendo el complejo de partida puro TU31-monoyoduro.

En una realización preferente, los rendimientos de los nuevos complejos de platino (IV) preparados según la invención mediante las etapas a) a e) intervalo 62 % a 78 % con respecto al complejo de partida TU31-monoyoduro. La pureza del complejo de platino (IV) obtenido habitualmente es de entre 96 % y 98,5 % (HPLC-UV).

En una realización preferente, el tamaño de partícula de los complejos de platino (IV) obtenidos de entre 100 y 300 nm medidos mediante el método de DLS (dispersión dinámica de luz, por sus siglas en inglés).

El peso molecular de los complejos de platino (IV) obtenidos puede confirmarse adicionalmente mediante el método de HPLC-EM. La preparación de los complejos de platino (IV) de la fórmula general (III) se explica en mayor detalle en los Ejemplos 1, 2 y 3.

Según un tercer aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un complejo de platino (IV) según la fórmula (III) con un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferente, la composición farmacéutica de un complejo de platino (IV) según la fórmula (III) puede administrarse por vía oral.

En una realización preferente, el portador farmacéuticamente aceptable es un vehículo autoemulsionante, preferentemente glicéridos de estearoil-macrogol, lo más preferentemente, Gelucire 50/13.

En una realización preferente, la composición farmacéutica comprende un complejo de platino (IV) según la fórmula (III) en un tamaño de nanopartícula.

En una realización preferente se proporciona una forma de administración de dosis final para la utilización en el tratamiento de enfermedades tumorales, preferentemente para la administración oral, que comprende una composición farmacéutica de los complejos de platino (IV) según la invención, preferentemente en tamaño de nanopartícula, preferentemente con vehículo autoemulsionante, utilizada como relleno en cápsulas resistentes a los ácidos. La forma de administración final según la invención resuelve el problema tanto de baja solubilidad y la correspondiente baja biodisponibilidad de los nuevos complejos de platino (IV), como de inestabilidad de este complejo en el estómago y los intestinos, en donde la concentración de sustancias reductoras y otros agentes biodegradantes también está incrementada, tal como en las células tumorales. La conversión de las micropartículas de los complejos de platino (IV) de fórmula (III) en nanopartículas, preferentemente menores de 250 nm, mejora la solubilidad y la biodisponibilidad de los nuevos complejos de platino (IV), preferentemente tras la administración oral.

La preparación de nanopartículas de los nuevos complejos de platino (IV) se describe en ejemplos de preparación de dichos complejos de platino (IV).

En una realización preferente, la utilización de vehículo autoemulsionante en la composición, preferentemente

glicéridos de estearoil-macrogol, lo más preferentemente Gelucire 50/13, soporta tanto la protección de los nuevos complejos de platino (IV) frente a la activación prematura en intestinos como la biodisponibilidad de dicho complejo en el cuerpo por su encapsulación en vesículas. Gelucire 50/13 presenta un punto de goteo de aproximadamente 50 °C y una viscosidad de fusión baja que permite la fácil preparación de la composición termofusible según la presente invención a una temperatura superior a 50 °C. Dicho vehículo también resulta relativamente simple, económico, no tóxico y certificado para usos farmacéuticos.

En una realización preferente, se recomienda una parte en masa de Gelucire 50/13 de por lo menos 80 % en masa de la composición para garantizar los máximos efectos de soporte y protección de este vehículo.

La utilización de cápsulas resistentes a ácidos, según una realización preferente, protege los nuevos complejos de platino (IV) frente a la activación prematura en el estómago tras la administración oral. Las cápsulas resistentes a ácidos preferentes son las cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa-ftalato (HPMCP, por sus siglas en inglés) o de hidroxipropilmetilcelulosa-acetato-succinato (HPMCAS), que se disuelven rápidamente en la parte superior del intestino, al contrario que las cápsulas utilizadas normalmente, con recubrimiento entérico. El complejo de platino (IV) según la invención debe protegerse lo máximo posible en el sistema gastrointestinal para evitar el riesgo de toxicidad no deseable. Esta doble protección del nuevo complejo de platino (IV) tanto por la cápsula resistente a ácidos como el vehículo autoemulsionante minimiza el riesgo de su reducción/activación prematura con la toxicidad acompañante hasta que este complejo alcance las células cancerosas diana.

Según un cuarto aspecto de la invención se proporciona la utilización de los nuevos complejos de platino (V) de la fórmula general (III) para la utilización en un método de tratamiento de enfermedades tumorales, preferentemente cánceres de difícil tratamiento, lo más preferentemente cánceres pancreáticos, mediante la administración oral.

Descripción más detallada de la invención

Inesperadamente los presentes inventores han encontrado que los complejos de platino (IV) de la fórmula general (III) presentan una eficacia antitumoral sustancialmente mejorada con respecto a la técnica anterior. Se ha demostrado tanto en experimentos *in vitro* como *in vivo*. El método XTT se ha utilizado en los experimentos *in vitro*. Los presentes inventores sometieron a ensayo el complejo de platino (IV) TU31 (en la que $X=Cl^-$), tres complejos de platino (IV) según la invención, en la que $X=ClCH_2COO^-$ (complejo TU105), F_3CCOO^- (complejo TU106) y NO_3^- (complejo TU113), complejo de platino (II) de referencia oxaliplatino y complejo de platino (IV) de referencia satraplatino. Se utilizaron dos líneas celulares de cáncer de tumores de difícil tratamiento Capan-2 (adenocarcinoma pancreático) y PC-3 (carcinoma prostático) en ensayos XTT. Se resumen los resultados obtenidos en la forma de valores de IC_{50} en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1: valores de IC_{50} medidos para nuevos complejos de platino (IV) y el complejo de platino (II) de referencia oxaliplatino.

Complejo de platino sometido a ensayo	IC_{50} (μM)	
	línea celular de cáncer Capan-2	línea celular de cáncer PC-3
Oxaliplatino (complejo de Pt (II) de referencia)	>100	55,7
Satraplatino (complejo de Pt (IV) de referencia)	> 30	10,2
TU31 (complejo de Pt (IV) parental)	0,60	0,91
TU105 (nuevo complejo de Pt (IV))	0,04	0,06
TU106 (nuevo complejo de Pt (IV))	0,02	0,07
TU113 (nuevo complejo de Pt (IV))	0,11	0,23
Capan-2 = adenocarcinoma pancreático, DSMZ, ACC-245 PC-3 = carcinoma prostático, ATCC® CRL-1435™		

Inesperadamente, los presentes inventores han encontrado que los complejos de platino (IV) de la fórmula (III) presentan una eficacia antitumoral *in vitro* sustancialmente incrementada con respecto a la técnica anterior. El complejo TU31 parental presenta aproximadamente 50 a 100 veces mejor eficacia antitumoral *in vitro* que el tratamiento de referencia de oxaliplatino y entre 11 y 15 veces mejor eficacia antitumoral *in vitro* que el tratamiento de referencia de satraplatino. Los excelentes efectos antitumorales del complejo TU31 en comparación con los tratamientos de referencia de oxaliplatino y satraplatino, junto con su toxicidad muy baja y la posibilidad de la administración oral, son buenos requisitos previos para el éxito del complejo TU31 en los ensayos clínicos. Sin embargo, los nuevos complejos de platino (IV) TU105, TU106 y TU113 de la fórmula general (III) según la invención presentan valores de IC_{50} incluso más de 1000 veces mejores que el tratamiento de referencia de oxaliplatino, más de 100 veces mejor que el tratamiento de referencia de satraplatino y más de 15 veces mejor que el complejo parental TU31 para ambas líneas celulares de cáncer, Capan-2 y PC-3. Dicha mejora adicional aparentemente es esencial con respecto a la técnica anterior y crea buenas condiciones previas para el desarrollo adicional de nuevos complejos de platino (IV) según la invención, en particular para el tratamiento de tumores de difícil tratamiento, p. ej., tumores pancreáticos.

Se proporciona más información detallada sobre el rendimiento y resultados de los ensayos XTT en el

Ejemplo 4.

Se estudiaron adicionalmente *in vivo* dos nuevos complejos de platino (IV) TU105 y TU106 en ensayos XTT en un modelo de ratones atímicos con dos tumores pancreáticos. Se utilizaron nuevamente los compuestos de referencia el complejo de platino (IV) satraplatino y el complejo parental TU31. Se cultivaron dos tumores de difícil tratamiento de páncreas Capan-2 y PaTu8902 y después se administraron por vía subcutánea en ratones a una dosis de 1×10^6 células/ratón. Después de un incremento de los tumores subcutáneos hasta un volumen aproximado de $0,2 \text{ cm}^3$, se administraron por vía oral dos dosis de los complejos respectivos, $2 \times 20 \text{ mg/kg}$, cada 1 semana. El grupo de control de ratones no recibió ningún fármaco. Se midió el volumen de los tumores de manera continua durante todo el experimento. Tres semanas después de la segunda dosis, se sacrificaron los ratones, se extrajeron los tumores, se pesaron y se evaluaron los datos obtenidos en la forma de inhibición del volumen tumoral en % (% de IVT) e inhibición del peso tumoral en % (% de IPT), en donde:

$$\% \text{ IVT} = 100 - [(V_{\text{Texp}}/V_{\text{Tcont.}}) \times 100]$$

V_{Texp} = volumen medio de tumores curados en cm^3

V_{Tcont} = volumen medio de tumores de control en cm^3

$$\% \text{ IPT} = 100 - [(P_{\text{Texp}}/P_{\text{Tcont.}}) \times 100]$$

P_{Texp} = peso medio de tumores curados en g

P_{Tcont} = peso medio de tumores de control en g

Se resumen los resultados obtenidos en las Tablas 2 y 3.

Tabla 2: resultados de eficacia antitumoral de complejos de platino (IV) TU31, TU105, TU106 en % IPT; dosis oral única de 20 mg/kg ; duración del experimento: 28 días (28 d).

Complejo de Pt (IV)	Volumen tumoral medio durante el experimento en días (d), en cm^3									% de IVT	Peso tumoral medio en g, 28 d	% de IPT
	1d	4d	8d	11d	15d	18d	22d	25d	29d			
Control	0,20	0,27	0,35	0,44	0,53	0,63	0,73	0,85	1,00	-	0,793	-
Satraplatino	0,21	0,23	0,30	0,39	0,47	0,56	0,66	0,77	0,90	10,0	0,711	10,3
TU31	0,21	0,23	0,27	0,31	0,37	0,43	0,49	0,56	0,63	37,0	0,371	53,2
TU105	0,20	0,21	0,22	0,23	0,27	0,30	0,34	0,37	0,40	60,0	0,213	73,1
TU 106	0,21	0,21	0,23	0,24	0,25	0,26	0,28	0,29	0,31	69,0	0,166	79,1
Ratón: atímicos desnudos- <i>FOXN-1^{nu}</i> , 6 ratones por grupo (3 macho+3 hembra)												
Tumor: Capan-2, adenocarcinoma pancreático (DSMZ, ACC-245)												

Tabla 3: resultados de eficacia antitumoral de complejos de platino (IV) TU31, TU105, TU106 en % IPT; dosis oral única de 20 mg/kg ; duración del experimento: 28 días (28 d).

Complejo de Pt (IV)	Volumen tumoral medio durante el experimento en días (d), en cm^3									% de IVT	Peso tumoral medio en g, 28 d	% de IPT
	1d	4d	8d	11d	15d	18d	22d	25d	29d			
Control	0,21	0,58	1,15	2,20	3,59	5,44	7,79	10,59	13,65	-	8,186	
Satraplatino	0,21	0,50	0,99	1,94	3,10	4,80	6,80	9,35	11,90	12,8	7,245	11,5
TU31	0,21	0,28	0,54	0,86	1,44	2,27	3,35	4,62	5,96	56,3	4,017	50,9
TU 105	0,21	0,21	0,40	0,62	1,06	1,65	2,46	3,40	4,35	68,1	2,522	69,2
TU106	0,21	0,21	0,37	0,60	1,01	1,60	2,35	3,27	4,20	69,2	2,317	71,7
Ratón: atímicos desnudos Nude- <i>FOXN-1^{nu}</i> , 6 ratones por grupo (3 machos+3 hembras)												
Tumor: PaTu8902, adenocarcinoma pancreático, metastásico, grado II (DSMZ, ACC-179)												

Se infiere a partir de los resultados obtenidos que el complejo parental TU31 presenta muy buena eficacia antitumoral tanto en tumores pancreáticos que presentan una IPT de aproximadamente 50 %, al contrario que el complejo de referencia satraplatino. Sin embargo, los nuevos complejos de platino (IV) TU105 y TU106 según la invención demuestra una eficacia antitumoral significativamente mejorada expresada en % de IPT igual a aproximadamente 70-80 % que es aproximadamente 7 veces superior a la del complejo de platino (IV) de referencia satraplatino y

significativamente superior al complejo parental TU31, igualmente para ambos tumores pancreáticos estudiados. Se proporciona más información detallada sobre el rendimiento y resultados de los ensayos *in vivo* en un modelo de ratones atímicos en el Ejemplo 5.

Los resultados alcanzados tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo* confirman una eficacia antitumoral sustancialmente mejorada de los nuevos complejos de platino (IV) con respecto a la técnica anterior. Los nuevos complejos de platino (IV) de la fórmula general (III) según la invención ofrecen herramientas muy prometedoras y de precio asequible para el tratamiento oral del cáncer, preferentemente de cánceres de difícil tratamiento, más preferentemente cánceres pancreáticos. La amplia eficacia antitumoral de los nuevos complejos de platino (IV) según la invención se basa en el nuevo y único mecanismo de acción de los metabolitos del platino (II), que depende poco de la variación de rutas de señalización y marcadores tumorales en las células. En este caso, el problema del direccionamiento de un fármaco a los complejos tóxicos se resuelve mediante la activación selectiva del complejo de platino (IV) en las células tumorales según la invención.

La invención se explica e ilustra adicionalmente, aunque sin limitación, mediante los ejemplos y figuras siguientes.

Las figuras muestran:

Figura 1 un esquema de producción del complejo de platino (IV) TU31,
Figura 2 una curva de crecimiento tumoral de Capan-2, y
Figura 3 una curva de crecimiento de PaTu8902.

Ejemplos

EJEMPLO 1.

Preparación de *cis*-(amina, 1 -adamantilamina)-*trans*-bis(1-adamantilcarboxilato)-*cis*-(cloruro, monocloroacetato) Pt (IV), el nuevo complejo de Pt(IV) TU105, peso molecular: 850,77 g/mol.

El procedimiento de preparación se llevó a cabo en una campana de humos en ausencia de luz. El complejo de Pt (IV) de partida TU31-monoyoduro se preparó según la técnica anterior. Se sometieron a agitación 70 mg de óxido de plata (0,3 mmoles) y 7,9 g de ácido monocloroacético (83,6 mmoles) en 20 ml de cloroformo durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 360 mg del complejo de Pt (IV) de partida-monoyoduro (0,4 mmoles) y la mezcla se sometió a agitación durante 6 horas a 63 °C (reflujo leve). La suspensión obtenida se enfrió hasta la temperatura ambiente y a continuación se separó la fase sólida mediante filtración. La solución orgánica obtenida se extrajo tres veces con 20 ml de agua para eliminar los compuestos solubles en agua respecto de la solución orgánica. La solución orgánica lavada se secó mediante tamices moleculares y seguidamente se eliminó el cloroformo de la solución seca transparente mediante destilación al vacío, obteniendo el complejo en bruto TU105. El complejo en bruto TU105 se disolvió en 33 ml de acetona y se añadieron 20 mg de carbón activado, obteniendo una suspensión que se sometió a agitación durante 0,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, la suspensión se ultrafiltró a través de un filtro con una porosidad de 0,22 µm, obteniendo una solución ultrafiltrada del producto, que después se precipitó en 100 ml de agua fría, obteniendo 270 mg del complejo puro TU105, rendimiento teórico de 78 %, pureza de 98,1 % (método de HPLC) y tamaño de partícula de 200 a 400 nm (método DLS). La espectrometría EM confirmó el peso molecular.

EJEMPLO 2.

Preparación de *cis*-(amina, 1-adamantilamina)-*trans*-bis(1-adamantilcarboxilato)-*cis*-(cloruro, trifluoroacetato) Pt (IV), el nuevo complejo de Pt (IV) TU106, peso molecular: 870,30 g/mol.

El procedimiento de preparación se llevó a cabo en una campana de humos en ausencia de luz. El complejo de Pt (IV) de partida TU31-monoyoduro se preparó según la técnica anterior.

La mezcla de 360 mg del complejo de Pt (IV) de partida-monoyoduro (0,4 mmoles), 135 mg de sal de plata de ácido trifluoroacético (0,6 mmoles), 9,6 g de ácido trifluoroacético (84,2 mmoles) y 20 ml de cloroformo se sometió a agitación durante 6 horas a 63 °C (reflujo suave). La suspensión obtenida se enfrió hasta la temperatura ambiente y a continuación se separó la fase sólida mediante filtración. La solución orgánica obtenida se extrajo tres veces con 20 ml de agua para eliminar los compuestos solubles en agua respecto de la solución orgánica. La solución orgánica lavada se secó mediante tamices moleculares y seguidamente se eliminó el cloroformo de la solución seca transparente mediante destilación al vacío, obteniendo el complejo en bruto TU106. El complejo en bruto TU106 se disolvió en 33 ml de acetona y se añadieron 20 mg de carbón activado, obteniendo una suspensión que se sometió a agitación durante 0,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, la suspensión se ultrafiltró a través de un filtro con una porosidad de 0,22 µm, obteniendo una solución ultrafiltrada del producto, que después se precipitó en 100 ml de agua fría, obteniendo 287 mg del complejo puro TU106, rendimiento teórico de 81 %, pureza de 98,5 % (método de HPLC) y tamaño de partícula de 200 a 400 nm (método DLS). La espectrometría EM confirmó el peso molecular.

EJEMPLO 3.

Preparación de *cis*-(amina,1-adamantilamina)-*trans*-bis(1-adamantilcarboxilato)-*cis*-(cloruro, nitrato) Pt (IV), el nuevo complejo de Pt (IV) TU113, peso molecular: 819,29 g/mol.

El procedimiento de preparación se llevó a cabo en una campana de humos en ausencia de luz. El complejo de Pt (IV) de partida TU31-monoyoduro se preparó según la técnica anterior.

La mezcla de 360 mg del complejo de Pt (IV) de partida-monoyoduro (0,4 mmoles), 100 mg de AgNO₃ (0,6 mmoles), 6 ml (8,46 g) de ácido nítrico al 65 % (87,3 mmoles) y 20 ml de cloroformo se sometió a agitación durante 10 horas a 63 °C (reflujo suave). La suspensión obtenida se enfrió hasta la temperatura ambiente y a continuación se separó la fase sólida mediante filtración. A partir del filtrado, la fase orgánica se separó de la fase acuosa de HNO₃. La fase orgánica obtenida se extrajo tres veces con 20 ml de agua para eliminar los compuestos solubles en agua de la solución orgánica. La solución orgánica lavada se secó mediante tamices moleculares y seguidamente se eliminó el cloroformo de la solución seca transparente mediante destilación al vacío, obteniendo el complejo en bruto TU113. El complejo en bruto TU113 se disolvió en 33 ml de acetona y se añadieron 20 mg de carbón activado, obteniendo una suspensión que se sometió a agitación durante 0,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, la suspensión se ultrafiltró a través de un filtro con una porosidad de 0,22 µm, obteniendo una solución ultrafiltrada del producto, que después se precipitó en 100 ml de agua fría, obteniendo 227 mg del complejo puro TU113, rendimiento teórico de 69 %, pureza de 96,2 % (método de HPLC) y tamaño de partícula de 200 a 350 nm (método DLS). La espectrometría EM confirmó el peso molecular.

EJEMPLO 4.

Estudio de eficacia antitumoral de los nuevos complejos de Pt (IV) según la presente invención, tumores de difícil tratamiento de páncreas y próstata, ensayo XTT.

Se estudió la eficacia antitumoral de los nuevos complejos de Pt (IV) según la invención en líneas de cáncer de difícil tratamiento de páncreas y próstata. Se utilizó el método XTT. Se evaluaron los resultados en valores de IC₅₀ y se compararon con el complejo de Pt (II) de referencia oxaliplatino y el complejo de Pt (IV) de referencia satraplatino.

Compuestos sometidos a ensayo:

1. Complejo de Pt (II) de referencia oxaliplatino, (1*R*,2*R*-1,2-ciclohexanodiamina-N,N') (etanodioato-O,O') platino (II), CAS n.º 61825-94-3, pureza: 99,7 % (HPLC), proveedor: VUAB Pharma a.s..
2. Complejo de Pt (IV) de referencia satraplatino, *cis*-(amina, ciclohexilamina)-*trans*-bis-acetato-*cis*-dicloruro Pt(IV), CAS n.º 129580-63-8, >98,8 % (HPLC), proveedor: WATSON Inc., Ltd, CN.
3. Complejo de Pt (IV) parental TU31, *cis*-(amina,1-adamantilamina)-*trans*-bis(1-adamantilcarboxilato)-*cis*-(dicloruro) Pt (IV), CAS n.º: NCE, pureza: 99,5 % (HPLC), proveedor: VUAB Pharma a.s.
4. El nuevo complejo de Pt (IV) TU105, *cis*-(amina,1-adamantilamina)-*trans*-bis(1-adamantilcarboxilato)-*cis*-(cloruro, monocloroacetato) Pt (IV), CAS n.º NCE, pureza: 98,1 % (HPLC), proveedor: VUAB Pharma a.s.
5. El nuevo complejo de Pt (IV) TU106, *cis*-(amina,1-adamantilamina)-*trans*-bis(1-adamantilcarboxilato)-*cis*-(cloruro, monocloroacetato) Pt (IV), CAS n.º NCE, pureza: 98,5 % (HPLC), proveedor: VUAB Pharma a.s.
6. El nuevo complejo de Pt (IV) TU113, *cis*-(amina,1-adamantilamina)-*trans*-bis(1-adamantilcarboxilato)-*cis*-(cloruro, nitrato) Pt (IV), CAS n.º NCE, pureza: 96,2 % (HPLC), proveedor: VUAB Pharma a.s.

Líneas de células cancerosas:

Se obtuvieron líneas celulares tumorales frescas del banco celular para garantizar su calidad y actividades.

- a) Capan-2, adenocarcinoma ductal pancreático, DSM n.º ACC-245
- b) PC-3, carcinoma prostático, ATCC® CRL-1435™

Condiciones de cultivo de líneas celulares tumorales:

Abreviaturas de los compuestos utilizados:

- DMSO: dimetilsulfóxido
 PBS: solución salina tamponada con fosfato
 XTT: sal 2,3-bis-(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida
 PMS: N-metil-dibenzopirazín-metilsulfato
 FBS: suero de feto bovino
 NEAA: aminoácidos no esenciales
 L-glu: L-glutamina
 DMEM: medio de Eagle modificado por Dulbecco (Sigma Aldrich)
 PMS: metosulfato de fenazina

Condiciones de cultivo: 37 °C, 5 % de CO₂
Medio de cultivo: DMEM, FBS al 10 %, L-glut. 2 mM, NEAA 100x

Procedimiento de trabajo XTT:

Los compuestos sometidos a ensayo se disolvieron en DMSO y se diluyeron en PBS hasta la concentración de ensayo inmediatamente antes de la adición a las líneas celulares en los pocillos. Se utilizó PBS como control positivo, se utilizó DMSO a una concentración final de 20 % como control negativo. Todas las concentraciones de los compuestos se sometieron a ensayo por triplicado. Se llevó a cabo cada determinación dos veces con enmascaramiento del experimentador.

Se llevaron a cabo los ensayos en una placa de 96 pocillos. La dosis de células tumorales era de aproximadamente $2,5 \times 10^4$ células por pocillos; dosis de medio de crecimiento: 100 µl por pocillo. Tras 24 horas, se aspiró el medio de cultivo y se añadieron a los pocillos 80 µl de medio de crecimiento fresco y 20 µl de solución con una concentración diferente de la sustancia sometida a ensayo. Tras 72 horas, se aspiró el medio y se añadieron a los pocillos 100 µl de una solución de reactivo OptiMem que contenía XTT y PMS. Tras otras 4 horas, se midió la absorbancia a 450 nm. (la referencia era a 630 nm). Se valoraron los resultados como IC₅₀ a partir del gráfico de viabilidad normalizada de las células representada gráficamente frente al logaritmo de la concentración de la sustancia.

Resultados obtenidos:

Los resultados se resumen en la Tabla 1:

Tabla 1: valores de IC₅₀ medidos para los nuevos complejos de Pt (IV) y el complejo de Pt (II) de referencia oxaliplatino

Complejo de platino sometido a ensayo	IC ₅₀ (µM)	
	línea celular de cáncer Capan-2	línea celular de cáncer PC-3
Oxaliplatino (complejo de Pt (II) de referencia)	>100	55,7
Satraplatino (complejo de Pt (IV) de referencia)	>30	10,2
TU31 (complejo de Pt (IV) parental)	0,60	0,91
TU105 (nuevo complejo de Pt (IV))	0,04	0,06
TU106 (nuevo complejo de Pt (IV))	0,02	0,07
TU113 (nuevo complejo de Pt (IV))	0,11	0,23

Conclusión sobre la eficacia anticáncer *in vitro* de los nuevos complejos de Pt (IV):

El complejo parental TU31 presenta aproximadamente 50 a 100 veces mejor eficacia antitumoral *in vitro* que el tratamiento de referencia de oxaliplatino y entre 11 y 55 veces mejor eficacia antitumoral *in vitro* que el tratamiento de referencia de satraplatino. Los excelentes efectos antitumorales del complejo TU31 en comparación con los tratamientos de referencia de oxaliplatino y satraplatino, junto con su toxicidad muy baja y la posibilidad de la administración oral, son buenos requisitos previos para el éxito del complejo TU31 en los ensayos clínicos.

Sin embargo, los nuevos complejos de platino (IV) TU105, TU106 y TU113 según la invención presentan valores de IC₅₀ incluso más de 1000 veces mejores que el tratamiento de referencia de oxaliplatino, más de 100 veces mejor que el tratamiento de referencia de satraplatino y más de 15 veces mejor que el complejo parental TU31 para ambas líneas celulares de cáncer, Capan-2 y PC-3. Dicha mejora de los nuevos complejos de Pt (IV) según la invención aparentemente es esencial con respecto a la técnica anterior.

EJEMPLO 5.

Estudio de eficacia antitumoral *in vivo* de los nuevos complejos de Pt (IV) según la presente invención, dos tumores de difícil tratamiento de modelo de páncreas de ratones atímicos.

Modelo *in vivo*: atímicos desnudos-FOXN-1^{nu}, 6 ratones por grupo (3 machos + 3 hembras)

Líneas de células cancerosas utilizada:

- a) Capan-2, adenocarcinoma pancreático, ductal (DSM n.º ACC-245)
- b) PaTu9802, adenocarcinoma pancreático, ductal, altamente metastásico, grado II (DSMZ, ACC-179)

Complejos de Pt (IV) utilizados:

- a) complejo de Pt (IV) de referencia satraplatino, especificación detallada, ver el Ejemplo 4.

- b) complejo de Pt (IV) parental TU31, especificación detallada, ver el Ejemplo 4.
 c) el nuevo complejo de Pt (IV) TU105, especificación detallada, ver el Ejemplo 4.
 d) el nuevo complejo de Pt (IV) TU106, especificación detallada, ver el Ejemplo 4.

5 *Dosis utilizadas para la administración oral:*

La composición en masa homogénea de cada complejo de Pt (IV) sometido a ensayo (20 % en masa) con Gelucire 50/13 (80 % en masa) se convirtió en emulsión acuosa antes de la administración oral en ratones.

- 10 *Condiciones de cultivo de las líneas celulares de cáncer:* a 37 °C, 5 % de CO₂, DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco, Sigma Aldrich), FBS al 10 % (suero de feto bovino), L-glutamina 2 mM, aminoácidos no esenciales.

- 15 *Trasplante de células cancerosas:* se trasplantó una dosis de 1×10^7 células por vía subcutánea en cada ratón experimental; a continuación, los ratones se subdividieron en grupos experimentales individuales. Cada grupo experimental presentaba un grupo de control que no recibió el fármaco.

Ejecución del ensayo:

- 20 Después de un incremento de los tumores subcutáneos hasta un volumen aproximado de 0,2 cm³, se administraron por vía oral dos dosis de los complejos respectivos, 2x20 mg/kg, cada 1 semana. El grupo de control de ratones no recibió ningún fármaco. Se midió el volumen de los tumores de manera continua durante todo el experimento. Tres semanas después de la segunda dosis, se sacrificaron los ratones, se extrajeron los tumores, se pesaron y se evaluaron los datos obtenidos en la forma de inhibición del volumen tumoral en % (% de IVT) e inhibición del peso tumoral en % (% de IPT), en donde:

25
$$\% \text{ IVT} = 100 - [(V_{\text{Texp}}/V_{\text{Tcont}}) \times 100]$$

V_{Texp} = volumen medio de tumores curados en cm³

V_{Tcont} = volumen medio de tumores de control en cm³

30
$$\% \text{ IPT} = 100 - [(P_{\text{Texp}}/P_{\text{Tcont}}) \times 100]$$

P_{Texp} = peso medio de tumores curados en g

P_{Tcont} = peso medio de tumores de control en g

35 *Resultados obtenidos:*

Se resumen los resultados obtenidos en las Tablas 2 y 3.

- 40 Tabla 2: resultados de eficacia antitumoral de complejos de platino (IV) TU31, TU105, TU106 en % de IPT; dosis oral única de 20 mg/kg; duración del experimento: 28 días (28 d).

Complejo de Pt (IV)	Volumen tumoral medio durante el experimento en días (d), en cm ³									% de IVT	Peso tumoral medio en g, 28 d	% de IPT
	1d	4d	8d	11d	15d	18d	22d	25d	29d			
Control	0,20	0,27	0,35	0,44	0,53	0,63	0,73	0,85	1,00	-	0,793	-
Satraplatino	0,21	0,23	0,30	0,39	0,47	0,56	0,66	0,77	0,90	10,0	0,711	10,3
TU31	0,21	0,23	0,27	0,31	0,37	0,43	0,49	0,56	0,63	37,0	0,371	53,2
TU 105	0,20	0,21	0,22	0,23	0,27	0,30	0,34	0,37	0,40	60,0	0,213	73,1
TU 106	0,21	0,21	0,23	0,24	0,25	0,26	0,28	0,29	0,31	69,0	0,166	79,1
Tumor: Capan-2, adenocarcinoma pancreático (DSMZ, ACC-245)												

Tabla 3: resultados de eficacia antitumoral de complejos de platino (IV) TU31, TU105, TU106 en % de IPT; dosis oral única de 20 mg/kg; duración del experimento: 28 días (28 d).

Complejo de Pt (IV)	Volumen tumoral medio durante el experimento en días (d), en cm ³									% de IVT	Peso tumoral medio en g, 28 d	% de IPT
	1d	4d	8d	11d	15d	18d	22d	25d	29d			
Control	0,21	0,58	1,15	2,20	3,59	5,44	7,79	10,59	13,65	-	8,186	-
Satraplatino	0,21	0,50	0,99	1,94	3,10	4,80	6,80	9,35	11,90	12,8	7,245	11,5
TU31	0,21	0,28	0,54	0,86	1,44	2,27	3,35	4,62	5,96	56,3	4,017	50,9
TU 105	0,21	0,21	0,40	0,62	1,06	1,65	2,46	3,40	4,35	68,1	2,522	69,2
TU106	0,21	0,21	0,37	0,60	1,01	1,60	2,35	3,27	4,20	69,2	2,317	71,7
Tumor: PaTu8902, adenocarcinoma pancreático, metastásico, grado II (DSMZ, ACC-179)												

5 Los resultados alcanzados en las Tablas 2 y 3 se ilustran en mayor detalle en las curvas de crecimiento tumoral para ambos tumores pancreáticos en las figuras 2 y 3.

Conclusión de eficacia anticáncer in vivo de los nuevos complejos de Pt (IV) según la invención; modelo de ratones atímicos:

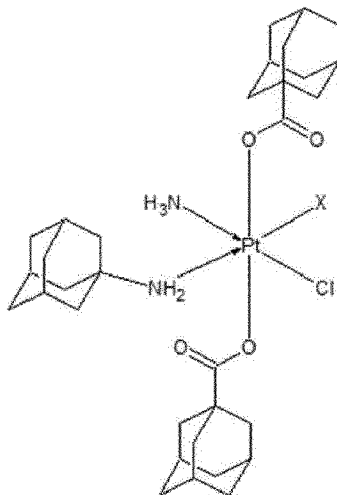
10 Los nuevos complejos de Pt (IV) TU105 y TU106 según la invención mostraron una eficacia antitumoral significativamente mejorada expresada tanto en % de IVT como en % de IPT de aproximadamente 70 % a 80 % que es aproximadamente 7 veces superior que para el complejo de Pt (IV) de referencia satraplatino y sustancialmente superior al complejo parental TU31, también, para ambos tumores pancreáticos de difícil tratamiento estudiados. Los

15 resultados conseguidos confirman una eficacia antitumoral sustancialmente mejorada de los nuevos complejos de Pt (IV) según la invención con respecto a la técnica anterior.

20 Los nuevos complejos de Pt (IV) de la fórmula general (III) según la invención ofrecen herramientas muy prometedoras y de precio asequible para el tratamiento oral del cáncer, preferentemente de cánceres de difícil tratamiento, más preferentemente cánceres pancreáticos.

REIVINDICACIONES

1. Complejo de platino (IV) con configuración geométrica *cis*-(amina, 1-adamantilamina)-*trans*-bis(1-adamantilcarboxilato)-*cis*-(cloruro, X) Pt (IV) de la fórmula general (III):



(III)

en la que X es un anión conjugado de un ácido mineral u orgánico fuerte y en la que X es se selecciona del grupo que consiste en nitrato, monocloroacetato y trifluoroacetato.

2. Método de preparación de un complejo de platino (IV) según la reivindicación 1, que comprende las etapas de preparación siguientes:

- reacción del complejo de platino (IV) inicial con la configuración geométrica *cis*-(amina, 1-adamantilamina)-*trans*-bis(1-adamantilcarboxilato)-*cis*-(cloruro, yoduro) Pt (IV) con un exceso estequiométrico de sal de plata de ácido fuerte, en la mezcla de solvente hidrocarburo clorado, preferentemente cloroformo, y ácido fuerte correspondiente en el punto de ebullición del solvente durante el tiempo de reacción necesario para la conversión a fin de obtener la mezcla;
- Separación de la fase sólida respecto de la mezcla mediante filtración a fin de obtener el filtrado en bruto;
- Lavado del filtrado en bruto con agua y secado de la fase orgánica separada;
- Separación del solvente respecto de la fase orgánica seca mediante evaporación, obteniendo el complejo de platino (IV) según la reivindicación 1.

3. Método según la reivindicación 2, que comprende una etapa adicional de:

e) Disolución del complejo de platino (IV) en acetona, adición de carbón activado, ultrafiltración de la suspensión obtenida y precipitación de la solución ultrafiltrada obtenida del complejo de platino (IV) puro en abundante agua a fin de obtener el complejo de platino (IV) puro según la reivindicación 1 en tamaño de nanopartícula.

4. Composición farmacéutica de un complejo de platino (IV) según la reivindicación 1, preferentemente para la administración oral, que comprende el complejo de Pt (IV) y un portador farmacéuticamente aceptable.

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el portador farmacéuticamente aceptable es un vehículo autoemulsionante, preferentemente glicéridos estearoil-macrogol, lo más preferentemente Gelucire 50/13.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 4 o 5, en la que el complejo de platino (IV) está presente en tamaño de nanopartícula.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 5 o 6, en la que la parte en masa del vehículo autoemulsionante es superior a 80 % en masa.

8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en la que la composición farmacéutica se utiliza para llenar cápsulas resistentes a ácidos, preferentemente cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa-ftalato o hidroxipropilmetilcelulosa-acetato-succinato.

5 9. Complejo de platino (IV) según la reivindicación 1 o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 para la utilización en un método de tratamiento de una enfermedad tumoral, preferentemente un cáncer de difícil tratamiento, lo más preferentemente cáncer pancreático, preferentemente mediante la administración oral.

10

Figura 1

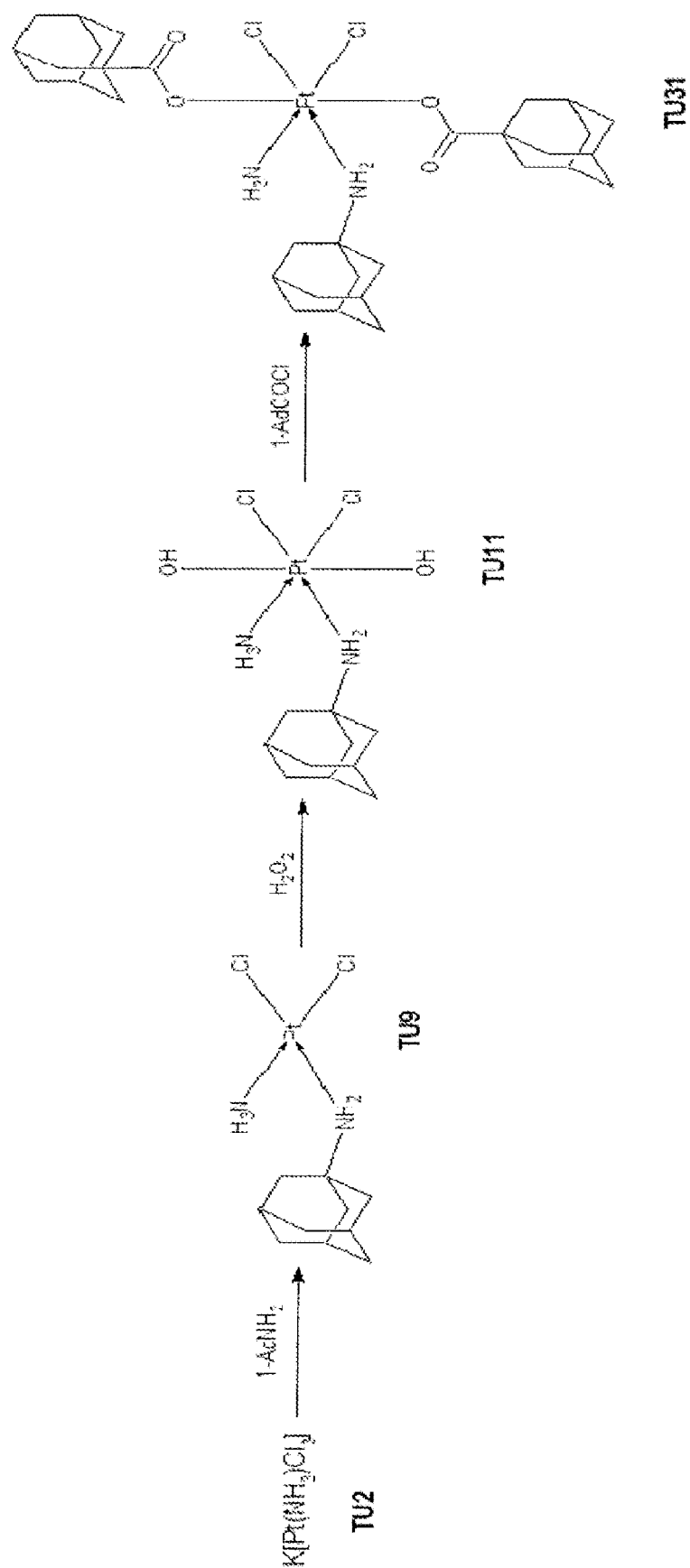


Figura 2

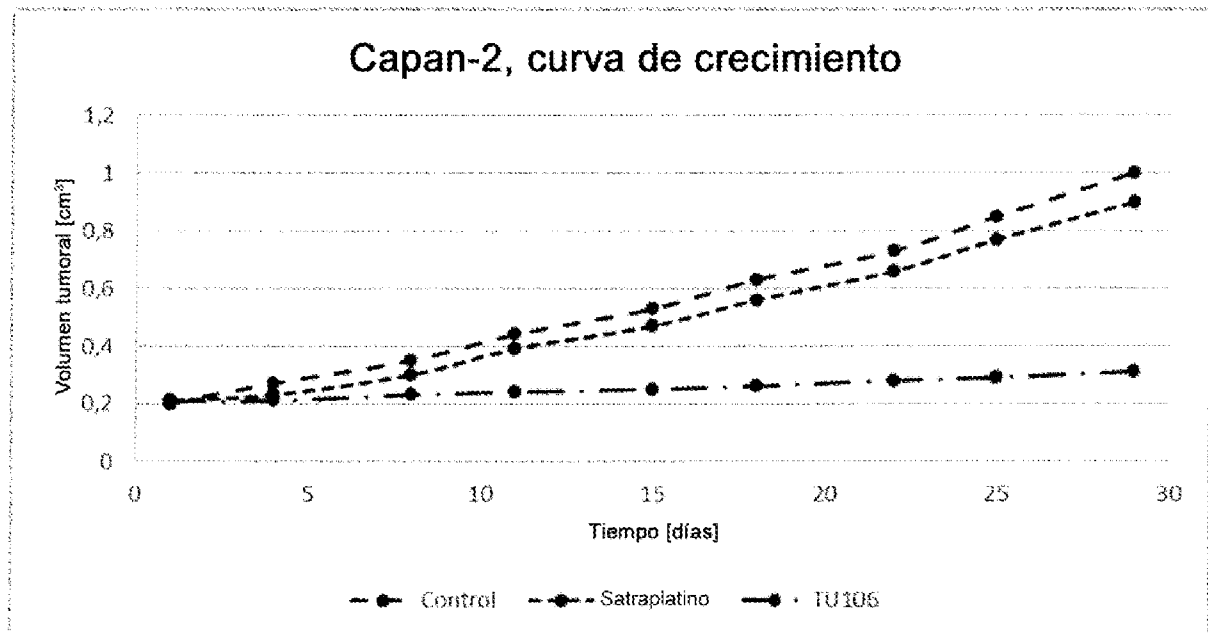


Figura 3

