

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 015 427**

51 Int. Cl.:

A61K 33/24 (2009.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.12.2014 PCT/ES2014/000222**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15097322**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2014 E 14873139 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2025 EP 3100729**

54 Título: **Uso de un antagonista no peptídico del receptor NK1 en una dosis predeterminada para el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

27.12.2013 ES 201331923

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

05.05.2025

73 Titular/es:

**SERVICIO ANDALUZ DE SALUD (100.00%)
Avda. de la Constitución 18
41071 Sevilla, ES**

72 Inventor/es:

SALINAS MARTIN, MANUEL VICENTE

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 3 015 427 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).

DESCRIPCION

Uso de un antagonista no peptídico del receptor NK1 en una dosis predeterminada para el tratamiento de cáncer

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones y preparaciones combinadas que comprenden el antagonista no peptídico del receptor NK1, Aprepitant, en dosis comprendidas entre 5 y 10 mg/kg de peso al día, y Carboplatino, Cisplatino u Oxaliplatino, para su uso en el tratamiento del cáncer en mamíferos y, preferentemente, en seres humanos.

10 **Antecedentes de la invención**

Los receptores NK1 (receptores de los neuropéptidos de la sustancia P y de las taquicininas) están ampliamente distribuidos en las células del organismo. Se ha verificado su presencia en el sistema nervioso central y periférico de los mamíferos, en el aparato digestivo, en el sistema circulatorio, en las líneas celulares hematopoyéticas y en aquellas que participan en la respuesta inflamatoria y/o inmune, así como en tejidos blandos y, especialmente, en el endotelio vascular. Actualmente se conocen numerosos procesos biológicos en los que participa la regulación de los receptores NK1.

La sustancia P (SP), que es el agonista preferente del receptor NK1, es un undecapéptido producido de forma natural en los mamíferos, que pertenece a la familia de las taquicininas y cuya secuencia fue descrita por Veber et al. (US 4.680.283). La familia de las taquicininas también incluye otros péptidos, tales como Neuroquinina A, Neuroquinina B, Neuropéptido K, Neuropéptido Gamma y Hemoquinina I, entre otros.

La bibliografía científica ha documentado ampliamente el papel de la SP y de otras taquicininas en la etiopatogenia de diversas enfermedades del sistema nervioso humano, tales como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, la ansiedad y la depresión (Barker et al., 1996. Neurosci. Res. 7, 187–214; Kramer et al., 1998. Science 11;281(5383), 1640–5). Asimismo, se ha verificado la implicación de las taquicininas en la etiopatogenia de diversas enfermedades, como la artritis reumatoide, el asma, la rinitis alérgica y las enfermedades inflamatorias intestinales (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) (Maggi et al., 1993. Journal of Autonomic Pharmacology 13, 23–93).

En este sentido, se han desarrollado antagonistas no peptídicos del receptor NK1 como medicamentos para el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central, tales como la depresión, la psicosis y la ansiedad (WO 95/16679, WO 95/18124, WO 95/23798 y WO 01/77100). Además, se ha demostrado que el uso de antagonistas selectivos del receptor NK1 es útil en el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapias antineoplásicas y en el tratamiento de ciertas formas de incontinencia urinaria (Quartara et al., 1998. Neuropeptides 32(1), 1–49; Doi et al., 1999. Eur. J. Pharmacol. 383(3), 297–303).

En un trabajo publicado en 2003 (Giardina et al., 2003. Drugs 6(8), 758–72) se realizó una revisión de las patentes más recientes relacionadas con los antagonistas del receptor NK1. En dicho trabajo se describen las moléculas de los principales fabricantes a nivel mundial, indicando sus posibles aplicaciones, entre las cuales se destacan: efectos antidepresivos, antiinflamatorios, ansiolíticos, antieméticos, tratamiento de colitis ulcerosa, entre otros.

Se ha demostrado que los antagonistas de los receptores NK1 y SP pueden inhibir la proliferación de células de cáncer de pulmón (Orosz et al., 1995. Int. J. Cancer 60(1), 82–7; Bunn et al., 1994. Cancer Res. 54(13), 3602–10), de tumores cerebrales (Palma et al., 2000. Life Sci. 67(9), 985–1001), de APUDomas (tumores de células enterocromafines; patente EP 773026), de cáncer de próstata (patente WO 2001001922), de cáncer gástrico y de colon (Rosso et al., 2008. Tumour Biol. 29(4), 245–54) y de melanoma (Munoz et al., 2010. Lab. Invest. 90(8), 1259–69).

Diversos estudios realizados con antagonistas específicos de los receptores neuroquinérgicos NK, tales como CP-96341-1 (Pfizer), MEN 11467, SR 48968 (Sanofi) y MEN 11420 (Nepadutant), han demostrado la eficacia de estos compuestos en el bloqueo de la proliferación celular (Singh et al., 2000. Proc. Natl. Acad. Sci. 97(1), 388–93; Bigioni et al., 2005. Anticancer Drugs 16(10), 1083–9).

La patente ES 2246687 reivindica el uso de antagonistas no peptídicos de los receptores NK1 y SP en la preparación de una composición farmacéutica para inducir la apoptosis en las células tumorales de los mamíferos.

En la génesis y desarrollo del cáncer no intervienen únicamente los mecanismos moleculares propios de las células tumorales, sino que también tienen gran importancia las células circundantes al tumor (específicamente, las células del estroma y las células inflamatorias), así como las interacciones que se establecen entre las células tumorales y las células circundantes (McAllister et al., 2010. J. Clin. Oncol. 28(26), 4022–8; Ikushima et al., 2010. Nat. Rev. Cancer 10(6), 415–24). En este sentido, se ha publicado que algunas sustancias, por ejemplo, el factor nuclear NF- κ B, SPARC (secreted protein acidic, cysteine-rich), TGF- α y TGF- β 1 (factores de crecimiento transformador α y β 1, respectivamente) o las metaloproteinasas (MMP), están presentes en el microambiente tumoral y desempeñan un papel

crucial en la génesis y progresión de los tumores (Coussens et al., 2002. Nature 420(6917), 860–7; Berzofsky et al., 2004. J. Clin. Invest. 113, 1515–1525; Carmeliet et al., 2000. Nature, 14 de septiembre; 407(6801), 249–57; Hanahan et al., 2000. Cell, 7 de enero; 100(1), 57–70).

5 Se sabe que las células circundantes al tumor (en particular, las células del estroma y las células inflamatorias) expresan grandes cantidades del receptor NK1 y que los antagonistas de este receptor pueden modular la producción de dichas sustancias por parte de las células que conforman el microambiente tumoral, impidiendo la supervivencia y progresión de los tumores (patente PCT/ES2012/070865).

10 Por lo tanto, y en conclusión, en la actualidad se conocen los siguientes hechos en el estado de la técnica:

1. Que los receptores NK1 están ampliamente diseminados en el organismo humano.
2. Que las taquicininas y, en particular, la SP actúan sobre los receptores NK1.
- 15 3. Que el uso de antagonistas no peptídicos del receptor NK1 es posible para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central, tales como la depresión, la psicosis y la ansiedad, los cuales han sido objeto de reivindicación en diversas solicitudes de patente (WO 95/16679, WO 95/18124, WO 95/23798 y WO 01/77100).
4. Que el uso de antagonistas no peptídicos del receptor NK1 ha demostrado efectos sobre células tumorales, lo que resulta en su muerte celular por apoptosis (ES 2246687) en cultivos celulares tumorales in vitro.
- 20 5. Que, como se ha mencionado, la patente ES 2 246 687 reivindica el uso de antagonistas no peptídicos del receptor NK1 para inducir la muerte y la apoptosis en células tumorales (enumerando específicamente algunos de ellos). Por lo tanto, no incluye los efectos que dichos antagonistas pueden ejercer a nivel de las sustancias y células que componen el microambiente tumoral, las cuales son de vital importancia para la génesis, el desarrollo y la progresión de los tumores.
- 25 6. Se ha demostrado la presencia de receptores NK1 en células sanguíneas involucradas en la respuesta inflamatoria y/o inmune, en células de la matriz estromal y en las células de vascularización que rodean a las células tumorales. Se sabe que las células estromales, las células sanguíneas involucradas en la respuesta inflamatoria y/o inmune, y las células de vascularización influyen en la evolución de los tumores malignos.
- 30 7. Se ha demostrado que los antagonistas del receptor NK1 pueden prevenir la supervivencia y la progresión de los tumores mediante la modulación del funcionamiento de las células del microambiente.

No obstante, los antecedentes conocidos, que incluyen el uso de antagonistas no peptídicos del receptor NK1 para inducir la muerte (apoptosis) de las células tumorales y la modificación del entorno peritumoral mediante la inducción de cambios en las células que lo integran y en las sustancias que estas secretan, con el objetivo de prevenir u

35 obstaculizar la génesis, desarrollo o progresión de los tumores – han generado controversia respecto al efecto del uso in vivo de los antagonistas del receptor NK1 en el tratamiento del cáncer (Harford-Wright et al., Drug Discovery, 2013, 8, 13–23). En este sentido, los datos publicados in vivo resultan contradictorios (Palma C et al., Br. J. Cancer 2000; 82: 480–7; Bigioni M et al., Anticancer Drugs 2005, 16, 1083–9), de modo que en algunos casos el uso de antagonistas del receptor NK1 (como Aprepitant) reduce el tamaño del tumor en modelos experimentales in vivo, mientras que en

40 otros casos no se produce tal efecto. En particular, en un trabajo publicado recientemente se demostró que la administración de Aprepitant a dosis de 3 mg/kg de peso al día no produjo una reducción en el tamaño de los tumores cerebrales en modelos experimentales en ratones (Lewis KM et al., Anti-Cancer Drugs 2013, 24, 344–354).

45 Por lo tanto, la eficacia de Aprepitant como tratamiento de tumores cancerígenos en animales (incluidos los seres humanos) no es un efecto “universal”, sino que depende de la dosis y del tipo de tumor.

Así, el objeto de la presente invención y la ventaja técnica que esta proporciona consisten en el uso de antagonistas no peptídicos del receptor NK1 para el tratamiento del cáncer, en un rango de dosis predeterminado, para la fabricación de un medicamento o composición farmacéutica, mediante la administración adecuada y en dosis apropiadas, para el

50 tratamiento terapéutico del cáncer mediante la administración directa a un mamífero, incluidos los seres humanos.

El hecho de que la invención influya en el tratamiento del cáncer a través del uso de dosis adecuadas para reducir el tamaño del tumor, prevenir su desarrollo y, posiblemente, inducir su desaparición, permite ajustar las dosis efectivas de los agentes antitumorales – ya sean quimioterapéuticos o radioterapéuticos – así como la naturaleza de las

55 combinaciones a utilizar, lo que se traduce en un tratamiento más eficaz, con un espectro más amplio de tumores tratables, en dosis potencialmente más optimizadas, con menos efectos secundarios asociados y con una mejor calidad de vida para los pacientes durante y después del tratamiento.

Resumen de la invención

60 La presente invención queda definida en las reivindicaciones.

En particular, la presente invención proporciona una composición que comprende:

- 65 (a) Aprepitant,
- (b) Carboplatino, Cisplatino u Oxaliplatino, y
- (c) un vehículo farmacéutico aceptable,

para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero,

siendo que dicho tratamiento comprende la administración de Aprepitant en una dosis de entre 5 y 10 mg/kg de peso al día.

La presente invención también proporciona una preparación combinada que comprende: (a) Aprepitant, y (b) Carboplatino, Cisplatino u Oxaliplatino, para su uso simultáneo, combinado o secuencial en el tratamiento del cáncer en un mamífero, siendo que dicho tratamiento comprende la administración de Aprepitant en una dosis de entre 5 y 10 mg/kg de peso al día.

Descripción de las figuras

Figura 1. Los antagonistas del receptor NK1 en dosis bajas (rango de concentración nanomolar) incrementan la proliferación de las células tumorales de adenocarcinoma de colon humano.

Figura 2. Los antagonistas del receptor NK1 en dosis bajas (rango de concentración nanomolar) incrementan la proliferación de las células tumorales de cáncer de mama humano.

Figura 3. Los antagonistas del receptor NK1 en dosis bajas (rango de concentración nanomolar) incrementan la proliferación de las células tumorales de cáncer de pulmón humano.

Figura 4. Los antagonistas del receptor NK1 en dosis bajas (rango de concentración nanomolar) incrementan la proliferación de las células tumorales de sarkoma (fibrosarcoma humano).

Figura 5. Los antagonistas del receptor NK1 en dosis bajas (rango de concentración nanomolar) incrementan la proliferación de las células tumorales de glioma humano.

Figura 6. Los antagonistas del receptor NK1 en dosis bajas (rango de concentración nanomolar) incrementan la proliferación de las células tumorales de linfoma (linfoma de células B humano).

Figura 7. Los antagonistas del receptor NK1 en dosis bajas (rango de concentración nanomolar) incrementan la proliferación de las células tumorales de melanoma humano.

Figura 8. Los antagonistas del receptor NK1 en dosis bajas (rango de concentración nanomolar) incrementan la proliferación de las células tumorales embrionarias (neuroblastoma humano).

Descripción detallada de la invención

Los ejemplos de la presente invención demuestran que el antagonista no peptídico del receptor NK1, Aprepitant, utilizado en dosis adecuadas, en combinación con otros fármacos antitumorales (Carboplatino, Cisplatino u Oxaliplatino), puede inhibir el crecimiento de tumores cancerígenos.

Previamente, existían controversias respecto a los efectos de dichos antagonistas, ya que, por ejemplo, en Mayordomo et al. (2012. *Journal of Cellular Physiology*, 227(4), 1358–1366) se indica que ninguno de los antagonistas del receptor NK1 utilizados en ensayos clínicos mostró una buena actividad antitumoral. En Lewis et al. (2013. *Anti-Cancer Drugs*, 24(4), 344–354) se evidencia que el uso de Aprepitant a dosis de 3 mg/kg de peso al día no produjo una reducción en el tamaño de los tumores cerebrales en modelos experimentales con animales.

Las modificaciones producidas en el microambiente peritumoral de los mamíferos, incluidos los seres humanos, como resultado del tratamiento con al menos un antagonista no peptídico del receptor NK1 en dosis adecuadas, pueden resumirse en la modificación del inmunofenotipo de las células que componen dicho microambiente – preferentemente fibroblastos, células inflamatorias y células endoteliales vasculares – relacionadas con la síntesis de moléculas clave en la progresión tumoral, tales como MMPs, NF- κ B, TGF- β 1 y SPARC.

Otra modificación en dicho microambiente peritumoral, a través del tratamiento con antagonistas no peptídicos del receptor NK1 en dosis apropiadas, se relaciona con la inhibición de la neoangiogénesis mediante la inhibición de la proliferación de células endoteliales vasculares, factor determinante en la progresión tumoral. Por lo tanto, el uso de antagonistas no peptídicos del receptor NK1 induce modificaciones en las células que conforman el microambiente tumoral – tales como células de línea fibroblástica (estroma), células endoteliales (vasos) y células involucradas en la respuesta inflamatoria e inmune (que favorecen el crecimiento y la perpetuación de los tumores mediante la interacción entre el estroma y las células cancerígenas) – modificaciones que son beneficiosas para el tratamiento del cáncer. Estos cambios en el microambiente tumoral están dirigidos a reducir el tamaño del tumor o a eliminarlo completamente, así como a prevenir su desarrollo y progresión.

Por lo tanto, para los fines de la presente invención, el antagonista del receptor NK1, Aprepitant, utilizado en una dosis de entre 5 y 10 mg/kg de peso al día, en combinación con Carboplatino, Cisplatino u Oxaliplatino, posee la capacidad

de modificar el microambiente peritumoral, tal y como se ha definido anteriormente. No obstante, es necesario administrar los antagonistas en dosis adecuadas, ya que, como se demuestra en el Ejemplo de Referencia 7 de la presente especificación, en dosis predeterminadas (concentraciones en rango nanomolar) los antagonistas del receptor NK1, en determinadas líneas celulares tumorales, inducen un aumento en la proliferación de dichas células.

Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende:

- (a) Aprepitant,
 - (b) Carboplatino, Cisplatino u Oxaliplatino, y
 - (c) un vehículo farmacéutico aceptable,
- para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero,

siendo que dicho tratamiento comprende la administración de Aprepitant en una dosis de entre 5 y 10 mg/kg de peso al día.

Tal como se emplea el término "antagonista no peptídico del receptor NK1", se entiende cualquier sustancia de naturaleza no peptídica, con tamaño suficiente y conformación adecuada para unirse al receptor NK1, inhibiendo así su funcionamiento normal e impidiendo que la SP u otros agonistas de dichos receptores se unan a él.

En una modalidad preferida de este aspecto de la invención, el cáncer se selecciona de entre la siguiente lista: cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, coriocarcinoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumores gliales del sistema nervioso central, sarcomas, melanomas, carcinoma embrionario o neoplasias hematológicas. En otra modalidad preferida, el cáncer presenta alteraciones en el microambiente peritumoral. En una modalidad aún más preferida, el cáncer que presenta alteraciones peritumorales muestra un incremento en la síntesis de los marcadores seleccionados de la siguiente lista: NF- κ B, EGF, VEGF, TNF- α , TGF- α , TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, SPARC, MMP-3; MMP-7, MMP-9, MMP-11, MMP-13, MMP-14 y/o combinaciones de los mismos.

En otra modalidad preferida, el mamífero es humano. Aún más preferentemente, las células tumorales tratadas con el objeto de la presente invención sobreexpresan los marcadores NF- κ B, EGF, VEGF, TNF- α , TGF- α , TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, SPARC, MMP-3; MMP-7, MMP-9, MMP-11, MMP-13, MMP-14 y/o cualquiera de sus combinaciones.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a una preparación combinada que comprende:

- (a) Aprepitant, y
- (b) Carboplatino, Cisplatino u Oxaliplatino,

para su uso simultáneo, combinado o secuencial en el tratamiento del cáncer en un mamífero, siendo que dicho tratamiento comprende la administración de Aprepitant en una dosis de entre 5 y 10 mg/kg de peso al día.

En una modalidad preferida de este segundo aspecto de la invención, los componentes (a) y (b) pueden administrarse de forma separada, conjunta o secuencial, y pueden combinarse además con al menos otro agente antitumoral seleccionado entre un agente quimioterapéutico o radioterapéutico.

En otra modalidad preferida, el cáncer se selecciona de entre la siguiente lista: cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, coriocarcinoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumores gliales del sistema nervioso central, sarcomas, melanomas, carcinoma embrionario o neoplasias hematológicas. En otra modalidad preferida, el cáncer presenta alteraciones en el microambiente peritumoral. En una modalidad aún más preferida, el cáncer que presenta alteraciones peritumorales muestra un incremento en la síntesis de los siguientes marcadores seleccionados de la lista: NF- κ B, EGF, VEGF, TNF- α , TGF- α , TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, SPARC, MMP-3; MMP-7, MMP-9, MMP-11, MMP-13, MMP-14 y/o combinaciones de los mismos.

En otra modalidad preferida, el mamífero es humano. Aún más preferentemente, las células tumorales tratadas con el objeto de la presente invención sobreexpresan los marcadores NF- κ B, EGF, VEGF, TNF- α , TGF- α , TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, SPARC, MMP-3; MMP-7, MMP-9, MMP-11, MMP-13, MMP-14 y/o cualquiera de sus combinaciones.

Cabe entender que la composición (o composición farmacéutica) o preparación combinada se presenta en una forma farmacéuticamente aceptable para ser administrada directamente a un individuo, preferiblemente por vía intravenosa, oral, parenteral o por cualquier otra vía. La administración intravenosa se refiere a la aplicación directa del antagonista o de una composición farmacéutica que lo contenga, directamente en el torrente sanguíneo del paciente. La administración oral puede implicar la ingestión, de modo que el antagonista, así como la composición farmacéutica que lo contenga, ingresen al tracto gastrointestinal; asimismo, puede emplearse la administración bucal o sublingual, mediante la cual el compuesto ingresa directamente al torrente sanguíneo desde la boca. La administración parenteral se refiere a vías distintas de la enteral, transdérmica o por inhalación y se realiza típicamente mediante inyección o infusión intravenosa, intramuscular o subcutánea.

El término “medicamento” o “composición farmacéutica”, tal como se utiliza en la presente especificación, hace referencia a cualquier sustancia utilizada para prevenir, diagnosticar, aliviar, tratar o curar enfermedades en humanos y animales. En el contexto de la presente invención, la enfermedad es el cáncer, preferentemente de origen epitelial (cáncer), de línea glial del sistema nervioso central, de origen mesenquimal (sarcomas), de origen melanocítico (melanoma), de origen embrionario (por ejemplo, neuroblastoma) o de origen hematolinfóide (linfomas y leucemias).

Cabe destacar que el término “preparación combinada” (o “yuxtapuesta”) en esta especificación significa que los componentes de la preparación combinada no necesitan estar unidos físicamente (por ejemplo, en una composición) para que puedan estar disponibles para su aplicación de forma separada o secuencial. Así, la expresión “yuxtapuestos” indica que no es necesaria una combinación real en virtud de la separación física de los componentes.

El tratamiento descrito en la presente invención es útil para pacientes afectados por cáncer, tanto en estado asintomático como sintomático, en terapia neoadyuvante (tratamiento previo a la cirugía), en terapia adyuvante (tratamiento complementario posterior a la cirugía, en ausencia de tumor macroscópico detectable) y en el tratamiento de la enfermedad en estadio metastásico.

Una persona especializada en la materia podrá adaptar la composición en función de la vía de administración particular. Las composiciones para administración parenteral incluyen preferentemente soluciones acuosas o soluciones estériles no acuosas, suspensiones o emulsiones, entre otras.

El término “vehículo farmacéutico aceptable” se refiere a un vehículo que debe estar aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o estar incluido en la Farmacopea de los Estados Unidos, en la Farmacopea Europea u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales y, más específicamente, en humanos. Asimismo, los excipientes farmacéuticos aceptables adecuados variarán en función de la forma dosificable seleccionada y podrán elegirse para desempeñar una función particular en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticos aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para facilitar la producción de formas dosificables uniformes o estables, para facilitar el transporte del compuesto o de los compuestos de la invención una vez administrados a un paciente desde un órgano o parte del cuerpo a otro, o para mejorar la aceptación por parte del paciente. Los excipientes farmacéuticos aceptables adecuados incluyen, sin excluir otros conocidos en el estado de la técnica: diluyentes, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, agentes deslizantes, agentes de granulación, recubrimientos, agentes de hidratación, solventes, co-solventes, agentes suspensores, emulsionantes, edulcorantes, aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, agentes para aumentar la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tampón. Los especialistas en la materia sabrán que ciertos excipientes farmacéuticos aceptables pueden desempeñar más de una función y funciones alternativas en función de la cantidad del excipiente y de los demás ingredientes presentes en la formulación. Existen diversas fuentes disponibles para los especialistas que describen los excipientes farmacéuticos aceptables y que pueden ser útiles para su selección, tales como Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

La dosificación de Aprepitant, Carboplatino, Cisplatino y Oxaliplatino se seleccionará en función del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. La modalidad y la frecuencia de la administración dependerán del tamaño, la edad y las condiciones generales de salud del individuo, teniendo en cuenta la posibilidad de efectos secundarios, la administración concomitante con otros medicamentos y la tolerancia individual al fármaco. Los especialistas en la materia podrán establecer la dosis adecuada utilizando los procedimientos estándar.

El término “cáncer” se entiende como un tumor maligno de crecimiento potencialmente ilimitado, que se expande localmente por invasión y sistémicamente mediante metástasis. En la presente invención, las composiciones y preparaciones combinadas se administran a individuos afectados por cáncer.

Ejemplos

Ejemplo 1. Tratamiento con antagonistas no peptídicos del receptor NK1 en dosis entre 1 y 10 mg por kilogramo de peso al día, en combinación con otro fármaco antitumoral, reduce el tamaño de tumores cancerosos de la línea epitelial en mamíferos.

Para verificar que la administración de antagonistas del receptor NK1, en dosis entre 1 y 10 mg por kilogramo de peso al día, en combinación con otros agentes antitumorales, reduce el tamaño de tumores de la línea epitelial en mamíferos, se implantaron células tumorales en ratones y, posteriormente, los ratones fueron tratados con agentes quimioterapéuticos, tanto de forma individual como combinada con antagonistas no peptídicos del receptor NK1.

Se utilizaron ratones hembra inmunocomprometidos de 5 a 6 semanas de edad, en las mismas condiciones descritas en el Ejemplo 1. Se inyectaron 2×10^7 células tumorales, correspondientes a un tumor de línea epitelial (cáncer de pulmón humano; referencia HCC-44; suministrado por DSMZ) en 200 μ l de PBS por vía subcutánea. Se midió el tamaño del tumor y se evaluó a los ratones diariamente por su estado de salud y peso. Cuando el tumor alcanzó un

volumen de 75 mm³, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en nueve grupos. Un grupo fue tratado con Cisplatino a 8 mg por kilogramo de peso, administrado en dosis únicas en los días 1 y 7 del experimento (grupo control), y los otros ocho grupos recibieron, además del tratamiento del grupo control, dosis de Aprepitant de:

- 5 – 1 mg/kg/día (Grupo 1),
- 3 mg/kg/día (Grupo 2),
- 5 mg/kg/día (Grupo 3),
- 6 mg/kg/día (Grupo 4),
- 10 – 7 mg/kg/día (Grupo 5),
- 8 mg/kg/día (Grupo 6),
- 9 mg/kg/día (Grupo 7) y
- 10 mg/kg/día (Grupo 8).

Se trataron 3 animales por grupo durante 14 días. Al final del experimento, todos los ratones fueron sacrificados.

Tabla 1. Tamaño del tumor en el modelo in vivo en ratones. Volumen medio del tumor en ratones control (no tratados) o en ratones tratados con el antagonista no peptídico del receptor NK1 (Aprepitant) (mm³ ± desviación estándar).

Línea celular (cáncer de pulmón humano, referencia HCC-44)	7 días	14 días
Control. Cisplatino solo*	105 ± 4	70 ± 7
Grupo 1. Cisplatino + Aprepitant 1 mg/kg/día*	85 ± 6	55 ± 6
Grupo 2. Cisplatino + Aprepitant 3 mg/kg/día*	70 ± 7	45 ± 7
Grupo 3. Cisplatino + Aprepitant 5 mg/kg/día	60 ± 8	30 ± 4
Grupo 4. Cisplatino + Aprepitant 6 mg/kg/día	55 ± 4	25 ± 6
Grupo 5. Cisplatino + Aprepitant 7 mg/kg/día	40 ± 3	10 ± 3
Grupo 6. Cisplatino + Aprepitant 8 mg/kg/día	35 ± 7	5 ± 2
Grupo 7. Cisplatino + Aprepitant 9 mg/kg/día	20 ± 6	0 ± 0
Grupo 8. Cisplatino + Aprepitant 10 mg/kg/día	10 ± 8	0 ± 0

* = Valor de referencia

Ejemplo 2. Tratamiento con antagonistas no peptídicos del receptor NK1 en dosis entre 1 y 10 mg/kg/día, en combinación con otro fármaco antitumoral, reduce el tamaño de tumores gliales (gliomas) en mamíferos.

Para verificar que la administración de antagonistas del receptor NK1, en dosis entre 1 y 10 mg/kg/día, en combinación con otros agentes antitumorales, reduce el tamaño de tumores gliales en mamíferos, se implantaron células tumorales en ratones y, posteriormente, estos fueron tratados con agentes quimioterapéuticos, tanto de forma individual como combinada con Aprepitant.

Se inyectaron ratones hembra inmunocomprometidos de 5 a 6 semanas de edad con 2 × 10⁷ células tumorales correspondientes a un tumor glial (glioma humano; referencia GAMG; suministrado por DSMZ) en 200 µl de PBS por vía subcutánea. Se midió el tamaño del tumor y se evaluó diariamente el estado de salud y el peso de los ratones. Cuando el tumor alcanzó un volumen de 75 mm³, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en nueve grupos. Un grupo recibió dos dosis únicas de Cisplatino a 8 mg/kg en los días 1 y 7 del experimento (grupo control). Los otros ocho grupos recibieron, además del tratamiento del grupo control, dosis de Aprepitant de:

- 35 – 1 mg/kg/día (Grupo 1),
- 3 mg/kg/día (Grupo 2),
- 5 mg/kg/día (Grupo 3),
- 6 mg/kg/día (Grupo 4),
- 40 – 7 mg/kg/día (Grupo 5),
- 8 mg/kg/día (Grupo 6),

- 9 mg/kg/día (Grupo 7) y
- 10 mg/kg/día (Grupo 8).

Se trataron 3 animales por grupo durante 14 días. Al final del experimento, todos los ratones fueron sacrificados.

5 *Tabla 2. Tamaño del tumor en el modelo in vivo en ratones. Volumen medio del tumor en ratones control (no tratados) o en ratones tratados con Aprepitant (antagonista no peptídico del receptor NK1) (mm³ ± desviación estándar).*

Línea celular (glioma humano, referencia GAMG)	7 días	14 días
Control. Cisplatino solo*	115 ± 7	85 ± 6
Grupo 1. Cisplatino + Aprepitant 1 mg/kg/día*	90 ± 5	60 ± 5
Grupo 2. Cisplatino + Aprepitant 3 mg/kg/día*	80 ± 3	55 ± 4
Grupo 3. Cisplatino + Aprepitant 5 mg/kg/día	65 ± 2	40 ± 4
Grupo 4. Cisplatino + Aprepitant 6 mg/kg/día	60 ± 2	35 ± 3
Grupo 5. Cisplatino + Aprepitant 7 mg/kg/día	45 ± 4	20 ± 4
Grupo 6. Cisplatino + Aprepitant 8 mg/kg/día	30 ± 3	15 ± 3
Grupo 7. Cisplatino + Aprepitant 9 mg/kg/día	25 ± 2	10 ± 2
Grupo 8. Cisplatino + Aprepitant 10 mg/kg/día	5 ± 1	0 ± 0

* = Valor de referencia

10 **Ejemplo 3. Tratamiento con antagonistas no peptídicos del receptor NK1 en dosis entre 1 y 10 mg/kg/día, en combinación con otro fármaco antitumoral, reduce el tamaño de tumores de la línea mesenquimal (sarcomas) en mamíferos.**

15 Para verificar que la administración de antagonistas del receptor NK1, en dosis entre 1 y 10 mg/kg/día, en combinación con otros agentes antitumorales, reduce el tamaño de tumores de la línea mesenquimal en mamíferos, se implantaron células tumorales en ratones y, posteriormente, estos fueron tratados con agentes quimioterapéuticos, tanto de forma individual como combinada con Aprepitant.

20 Se inyectaron ratones hembra inmunocomprometidos de 5 a 6 semanas de edad con 2×10^7 células tumorales correspondientes a un tumor mesenquimal (fibrosarcoma humano, referencia HT-1080; suministrado por DSMZ) en 200 µl de PBS por vía subcutánea. Se midió el tamaño del tumor y se evaluó diariamente el estado de salud y el peso de los ratones. Cuando el tumor alcanzó un volumen de 75 mm³, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en nueve grupos. Un grupo fue tratado con dos dosis únicas de Cisplatino a 8 mg/kg en los días 1 y 7 del experimento (grupo control). Los otros ocho grupos recibieron, además del tratamiento del grupo control, dosis de Aprepitant de:

- 1 mg/kg/día (Grupo 1),
- 3 mg/kg/día (Grupo 2),
- 5 mg/kg/día (Grupo 3),
- 30 - 6 mg/kg/día (Grupo 4),
- 7 mg/kg/día (Grupo 5),
- 8 mg/kg/día (Grupo 6),
- 9 mg/kg/día (Grupo 7) y
- 35 - 10 mg/kg/día (Grupo 8).

Se trataron 3 animales por grupo durante 14 días. Al final del experimento, todos los ratones fueron sacrificados.

40 *Tabla 3. Tamaño del tumor en el modelo in vivo en ratones. Volumen medio del tumor en ratones control (no tratados) o en ratones tratados con Aprepitant (antagonista no peptídico del receptor NK1) (mm³ ± desviación estándar).*

Línea celular (fibrosarkoma humano, referencia HT-1080)	7 días	14 días
Control. Cisplatino solo*	95 ± 5	65 ± 5
Grupo 1. Cisplatino + Aprepitant 1 mg/kg/día*	80 ± 6	50 ± 7
Grupo 2. Cisplatino + Aprepitant 3 mg/kg/día*	70 ± 7	35 ± 4
Grupo 3. Cisplatino + Aprepitant 5 mg/kg/día	55 ± 3	20 ± 3
Grupo 4. Cisplatino + Aprepitant 6 mg/kg/día	40 ± 3	15 ± 4
Grupo 5. Cisplatino + Aprepitant 7 mg/kg/día	25 ± 5	10 ± 5
Grupo 6. Cisplatino + Aprepitant 8 mg/kg/día	15 ± 2	5 ± 2
Grupo 7. Cisplatino + Aprepitant 9 mg/kg/día	10 ± 1	0 ± 0
Grupo 8. Cisplatino + Aprepitant 10 mg/kg/día	5 ± 2	0 ± 0

* = Valor de referencia

Ejemplo 4. Tratamiento con antagonistas no peptídicos del receptor NK1 en dosis entre 1 y 10 mg/kg/día, en combinación con otro fármaco antitumoral, reduce el tamaño de tumores de la línea melanótica (melanomas) en mamíferos.

Para verificar que la administración de antagonistas del receptor NK1, en dosis entre 1 y 10 mg/kg/día, en combinación con otros agentes antitumorales, reduce el tamaño de tumores melanomatosos en mamíferos, se implantaron células tumorales en ratones y, posteriormente, estos fueron tratados con agentes quimioterapéuticos, tanto de forma individual como combinada con Aprepitant.

Se inyectaron ratones hembra inmunocomprometidos de 5 a 6 semanas de edad con 2×10^7 células tumorales correspondientes a un tumor de melanoma humano (referencia MEL-HO; suministrado por DSMZ) en 200 µl de PBS por vía subcutánea. Se midió el tamaño del tumor diariamente y, cuando éste alcanzó un volumen de 75 mm³, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en nueve grupos. Un grupo fue tratado con dos dosis únicas de Cisplatino a 8 mg/kg en los días 1 y 7 (grupo control). Los otros ocho grupos recibieron, además del tratamiento del grupo control, dosis de Aprepitant de:

- 1 mg/kg/día (Grupo 1),
- 3 mg/kg/día (Grupo 2),
- 5 mg/kg/día (Grupo 3),
- 6 mg/kg/día (Grupo 4),
- 7 mg/kg/día (Grupo 5),
- 8 mg/kg/día (Grupo 6),
- 9 mg/kg/día (Grupo 7) y
- 10 mg/kg/día (Grupo 8).

Se trataron 3 animales por grupo durante 14 días. Al final del experimento, todos los ratones fueron sacrificados.

Tabla 4. Tamaño del tumor en el modelo in vivo en ratones. Volumen medio del tumor en ratones control (no tratados) o en ratones tratados con Aprepitant (antagonista no peptídico del receptor NK1) (mm³ ± desviación estándar).

Línea celular (melanoma humano, referencia MEL-HO)	7 días	14 días
Control. Cisplatino solo*	105 ± 6	75 ± 6
Grupo 1. Cisplatino + Aprepitant 1 mg/kg/día*	100 ± 7	55 ± 8

Grupo 2. Cisplatino + Aprepitant 3 mg/kg/día*	95 ± 8	30 ± 8
Grupo 3. Cisplatino + Aprepitant 5 mg/kg/día	80 ± 5	25 ± 6
Grupo 4. Cisplatino + Aprepitant 6 mg/kg/día	65 ± 4	10 ± 7
Grupo 5. Cisplatino + Aprepitant 7 mg/kg/día	55 ± 3	15 ± 4
Grupo 6. Cisplatino + Aprepitant 8 mg/kg/día	40 ± 3	5 ± 3
Grupo 7. Cisplatino + Aprepitant 9 mg/kg/día	30 ± 2	0 ± 0
Grupo 8. Cisplatino + Aprepitant 10 mg/kg/día	25 ± 2	0 ± 0

* = Valor de referencia

Ejemplo 5. Tratamiento con antagonistas no peptídicos del receptor NK1 en dosis entre 1 y 10 mg/kg/día, en combinación con otro fármaco antitumoral, reduce el tamaño de tumores de carácter embrionario (por ejemplo, neuroblastoma) en mamíferos.

Para verificar que la administración de antagonistas del receptor NK1, en dosis entre 1 y 10 mg/kg/día, en combinación con otros agentes antitumorales, reduce el tamaño de tumores de carácter embrionario (por ejemplo, neuroblastoma) en mamíferos, se implantaron células tumorales en ratones y, posteriormente, estos fueron tratados con agentes quimioterapéuticos, tanto de forma individual como combinada con Aprepitant.

Se inyectaron ratones hembra inmunocomprometidos de 5 a 6 semanas de edad con 2×10^7 células tumorales correspondientes a un tumor embrionario (neuroblastoma humano; referencia KELLY; suministrado por DSMZ) en 200 µl de PBS por vía subcutánea. Se midió el tamaño del tumor y se evaluó diariamente el estado de salud y el peso de los ratones. Cuando el tumor alcanzó un volumen de 75 mm³, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en nueve grupos. Un grupo fue tratado con dos dosis únicas de Cisplatino a 8 mg/kg en los días 1 y 7 (grupo control). Los otros ocho grupos recibieron, además del tratamiento del grupo control, dosis de Aprepitant de:

- 1 mg/kg/día (Grupo 1),
- 3 mg/kg/día (Grupo 2),
- 5 mg/kg/día (Grupo 3),
- 6 mg/kg/día (Grupo 4),
- 7 mg/kg/día (Grupo 5),
- 8 mg/kg/día (Grupo 6),
- 9 mg/kg/día (Grupo 7) y
- 10 mg/kg/día (Grupo 8).

Se trataron 3 animales por grupo durante 14 días. Al final del experimento, todos los ratones fueron sacrificados.

Tabla 5. Tamaño del tumor en el modelo in vivo en ratones. Volumen medio del tumor en ratones control (no tratados) o en ratones tratados con Aprepitant (antagonista no peptídico del receptor NK1) (mm³ ± desviación estándar).

Línea celular (neuroblastoma humano, referencia KELLY)	7 días	14 días
Control. Cisplatino solo*	95 ± 8	60 ± 8
Grupo 1. Cisplatino + Aprepitant 1 mg/kg/día*	80 ± 8	50 ± 6
Grupo 2. Cisplatino + Aprepitant 3 mg/kg/día*	75 ± 5	35 ± 4
Grupo 3. Cisplatino + Aprepitant 5 mg/kg/día	60 ± 6	20 ± 4
Grupo 4. Cisplatino + Aprepitant 6 mg/kg/día	55 ± 6	10 ± 3
Grupo 5. Cisplatino + Aprepitant 7 mg/kg/día	40 ± 7	5 ± 2

Grupo 6. Cisplatino + Aprepitant 8 mg/kg/día	25 ± 4	0 ± 0
Grupo 7. Cisplatino + Aprepitant 9 mg/kg/día	10 ± 3	0 ± 0
Grupo 8. Cisplatino + Aprepitant 10 mg/kg/día	5 ± 1	0 ± 0

* = Valor de referencia

Ejemplo 6. Tratamiento con antagonistas no peptídicos del receptor NK1 en dosis entre 1 y 10 mg/kg/día, en combinación con otro fármaco antitumoral, reduce el tamaño de tumores de la línea hematolinfóide (leucemias y linfomas) en mamíferos.

Para verificar que la administración de antagonistas del receptor NK1, en dosis entre 1 y 10 mg/kg/día, en combinación con otros agentes antitumorales, reduce el tamaño de tumores de la línea hematolinfóide (leucemias y linfomas) en mamíferos, se implantaron células tumorales en ratones y, posteriormente, estos fueron tratados con agentes quimioterapéuticos, tanto de forma individual como combinada con Aprepitant.

Se inyectaron ratones hembra inmunocomprometidos de 5 a 6 semanas de edad con 2×10^7 células tumorales correspondientes a un tumor de la línea hematolinfóide (linfoma humano; referencia BC-1; suministrado por DSMZ) en 200 µl de PBS por vía subcutánea. Se midió el tamaño del tumor y se evaluó diariamente el estado de salud y el peso de los ratones. Cuando el tumor alcanzó un volumen de 75 mm³, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en nueve grupos. Un grupo fue tratado con dos dosis únicas de Cisplatino a 8 mg/kg en los días 1 y 7 del experimento (grupo control). Los otros ocho grupos recibieron, además del tratamiento del grupo control, dosis de Aprepitant de:

- 1 mg/kg/día (Grupo 1),
- 3 mg/kg/día (Grupo 2),
- 5 mg/kg/día (Grupo 3),
- 6 mg/kg/día (Grupo 4),
- 7 mg/kg/día (Grupo 5),
- 8 mg/kg/día (Grupo 6),
- 9 mg/kg/día (Grupo 7) y
- 10 mg/kg/día (Grupo 8).

Se trataron 3 animales por grupo durante 14 días. Al final del experimento, todos los ratones fueron sacrificados.

Tabla 6. Tamaño del tumor en el modelo in vivo en ratones. Volumen medio del tumor en ratones control (no tratados) o en ratones tratados con Aprepitant (antagonista no peptídico del receptor NK1) (mm³ ± desviación estándar).

Línea celular (linfoma humano, referencia BC-1)	7 días	14 días
Control. Cisplatino solo*	85 ± 6	50 ± 3
Grupo 1. Cisplatino + Aprepitant 1 mg/kg/día*	75 ± 3	40 ± 2
Grupo 2. Cisplatino + Aprepitant 3 mg/kg/día*	60 ± 5	25 ± 2
Grupo 3. Cisplatino + Aprepitant 5 mg/kg/día	50 ± 5	10 ± 4
Grupo 4. Cisplatino + Aprepitant 6 mg/kg/día	45 ± 3	5 ± 2
Grupo 5. Cisplatino + Aprepitant 7 mg/kg/día	30 ± 2	0 ± 0
Grupo 6. Cisplatino + Aprepitant 8 mg/kg/día	20 ± 1	0 ± 0
Grupo 7. Cisplatino + Aprepitant 9 mg/kg/día	15 ± 1	0 ± 0
Grupo 8. Cisplatino + Aprepitant 10 mg/kg/día	10 ± 2	0 ± 0

* = Valor de referencia

Ejemplo 7. Los antagonistas del receptor NK1 en dosis bajas (rango de concentración nanomolar) aumentan la proliferación de las células tumorales.

Se utilizaron cultivos celulares de diversas líneas tumorales comerciales, según se indica en la Tabla 7.

Tabla 7. Líneas celulares tumorales humanas utilizadas para demostrar la acción del antagonista del receptor NK1 en dosis en rango nanomolar.

Tipo de tumor	Línea celular	Empresa proveedora (DSMZ)
Cáncer de adenocólon humano	SW-403	DSMZ
Cáncer de mama humano	MT-3	DSMZ
Cáncer de pulmón humano	A-427	DSMZ
Fibrosarcoma humano	HT-1080	DSMZ
Glioma humano	GAMG	DSMZ
Linfoma de células B humano	BC-1	DSMZ
Melanoma humano	MEL-HO	DSMZ
Neuroblastoma humano	KELLY	DSMZ

DSMZ: Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen.

La proliferación celular se evaluó utilizando el compuesto tetrazólico 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS) conforme a las instrucciones del fabricante (Kit: "CellTiter 96® Aqueous One-Solution Cell Proliferation Assay", Promega, EE. UU.; protocolo completo disponible en: <http://www.promega.com/resources/protocols/technical-bulletins/O/celltiter-96-aqueous-one-solution-cell-proliferation-assay-system-protocol/>).

El número de células se cuantificó utilizando un contador de partículas (Coulter counter). Se incluyó una muestra en blanco (sin células) y una muestra control (con 10⁴ células/ml) en las placas de cultivo. Las placas se incubaron en presencia de concentraciones crecientes de antagonistas no peptídicos del receptor NK1. Para obtener la tinción en los ensayos de proliferación, se añadieron 20 µl de MTS en cada pocillo 90 minutos antes de proceder a la lectura en un espectrofotómetro multilector (TECAN Spectra Classic, Barcelona, España) a 492 nm (longitud de onda del ensayo) y 690 nm (longitud de onda de referencia). Las diferentes dosis se probaron por duplicado y cada experimento se realizó en triplicado.

El antagonista Aprepitant se utilizó en las siguientes concentraciones: 1 nanomolar (nM), 5 nanomolar (nM) y 7 nanomolar (nM).

En todos los casos se observó un incremento en la proliferación de la línea celular tumoral, dependiente del tiempo de exposición: a mayor tiempo de exposición al antagonista, mayor fue el incremento en la proliferación. Como control de proliferación, las células se cultivaron en ausencia del antagonista. Este efecto se ilustra en las Figuras 1 a 8.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:
 - (a) Aprepitant,
 - (b) Carboplatino, Cisplatino u Oxaliplatino, y
 - (c) un vehículo farmacéutico aceptable,para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero, caracterizada en que dicho tratamiento comprende la administración de Aprepitant en una dosis de entre 5 y 10 mg/kg de peso al día.
2. La composición de uso según la reivindicación 1, en la que el componente (b) es Cisplatino.
3. La composición de uso según la reivindicación 1 o 2, en la que el cáncer se selecciona de entre: cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, coriocarcinoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumores gliales del sistema nervioso central, sarkomas, melanomas, carcinoma embrionario o neoplasias hematológicas.
4. La composición de uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el cáncer presenta alteraciones en el microambiente peritumoral.
5. La composición de uso según la reivindicación 4, en la que el cáncer que presenta alteraciones peritumorales muestra un incremento en la síntesis de los marcadores seleccionados de la siguiente lista: NF- κ B, EGF, VEGF, TNF- α , TGF- α , TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, SPARC, MMP-3; MMP-7, MMP-9, MMP-11, MMP-13, MMP-14 y/o combinaciones de los mismos.
6. Una preparación combinada que comprende: (a) Aprepitant, y (b) Carboplatino, Cisplatino u Oxaliplatino, para su uso simultáneo, combinado o secuencial en el tratamiento del cáncer en un mamífero, caracterizada en que dicho tratamiento comprende la administración de Aprepitant en una dosis de entre 5 y 10 mg/kg de peso al día.
7. La preparación combinada de uso según la reivindicación 6, en la que el componente (b) es Cisplatino.
8. La preparación combinada de uso según la reivindicación 6 o 7, en la que el cáncer se selecciona de entre: cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, coriocarcinoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumores gliales del sistema nervioso central, sarcomas, melanomas, carcinoma embrionario o neoplasias hematológicas.
9. La preparación combinada de uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que el cáncer presenta alteraciones en el microambiente peritumoral.
10. La preparación combinada de uso según la reivindicación 9, en la que el cáncer que presenta alteraciones peritumorales muestra un incremento en la síntesis de los marcadores seleccionados de la siguiente lista: NF- κ B, EGF, VEGF, TNF- α , TGF- α , TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, SPARC, MMP-3; MMP-7, MMP-9, MMP-11, MMP-13, MMP-14 y/o combinaciones de los mismos.

Figura 1. Adenocarcinoma de colon (línea SW-403)

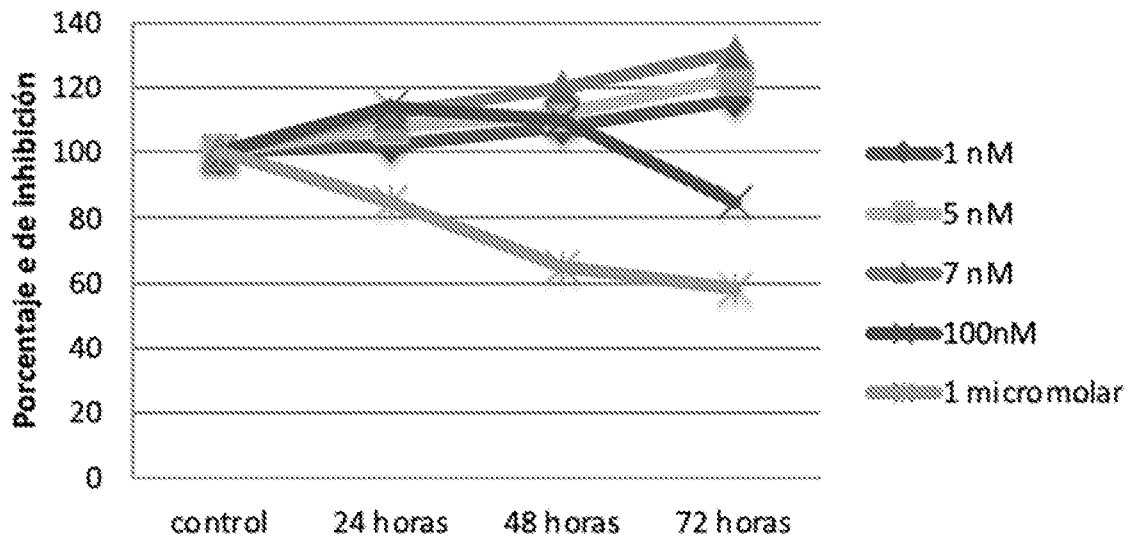


Figura 2. Carcinoma de mama (línea MT-3)

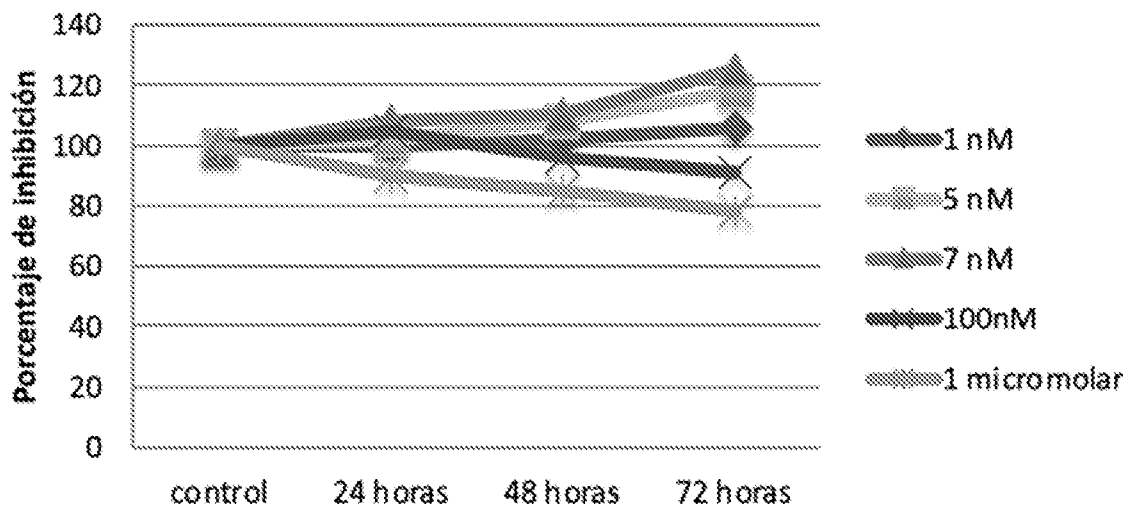


Figura 3. Carcinoma de Pulmón (línea A-427)

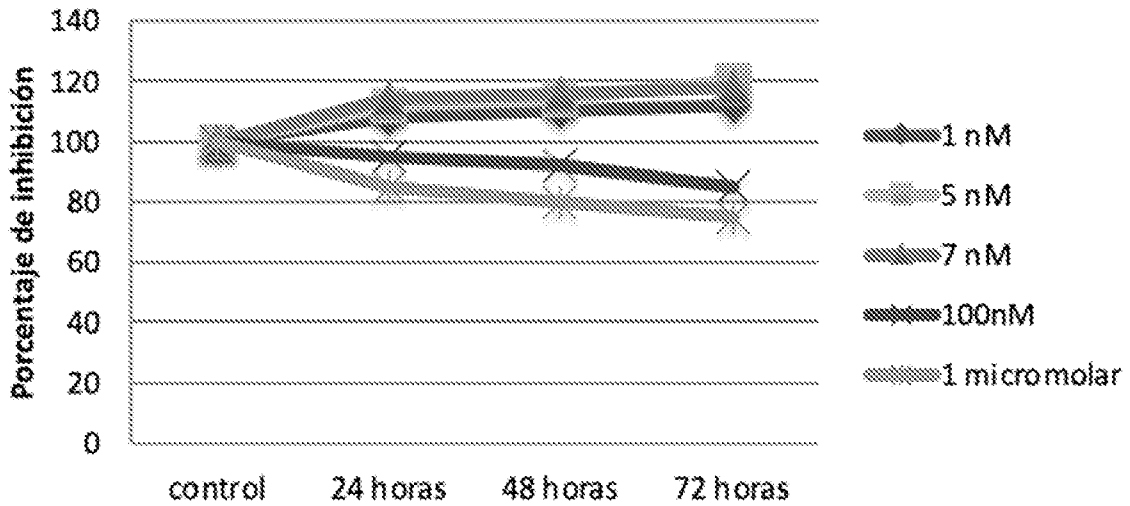


Figura 4. Fibrosarcoma (línea HT-1080)

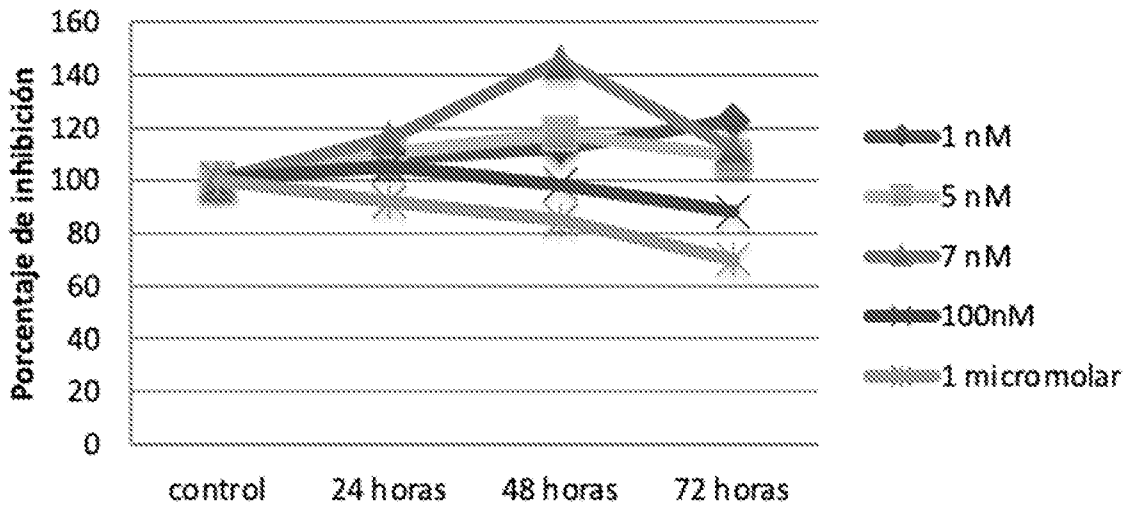


Figura 5. Glioma (línea GAMG)

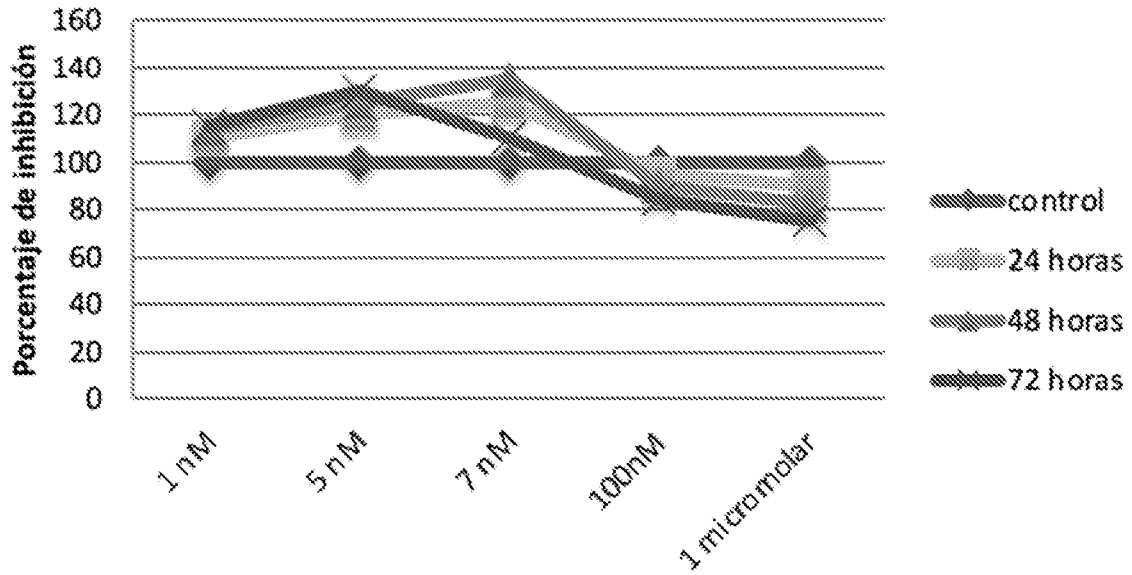


Figura 6. Linfoma (línea BC-1)

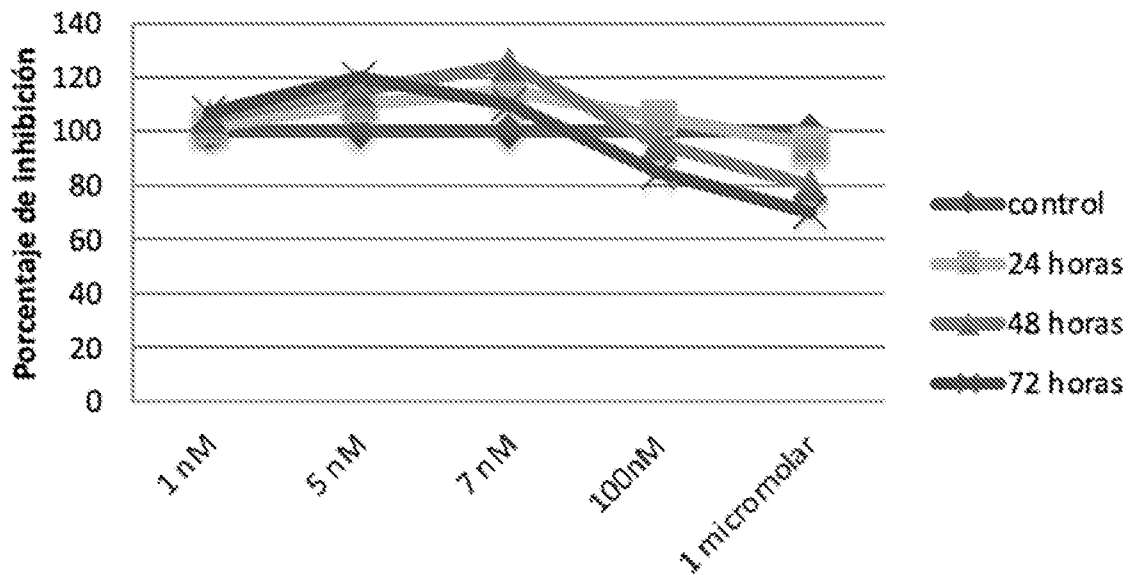


Figura 7. Melanoma (línea MEL HO)

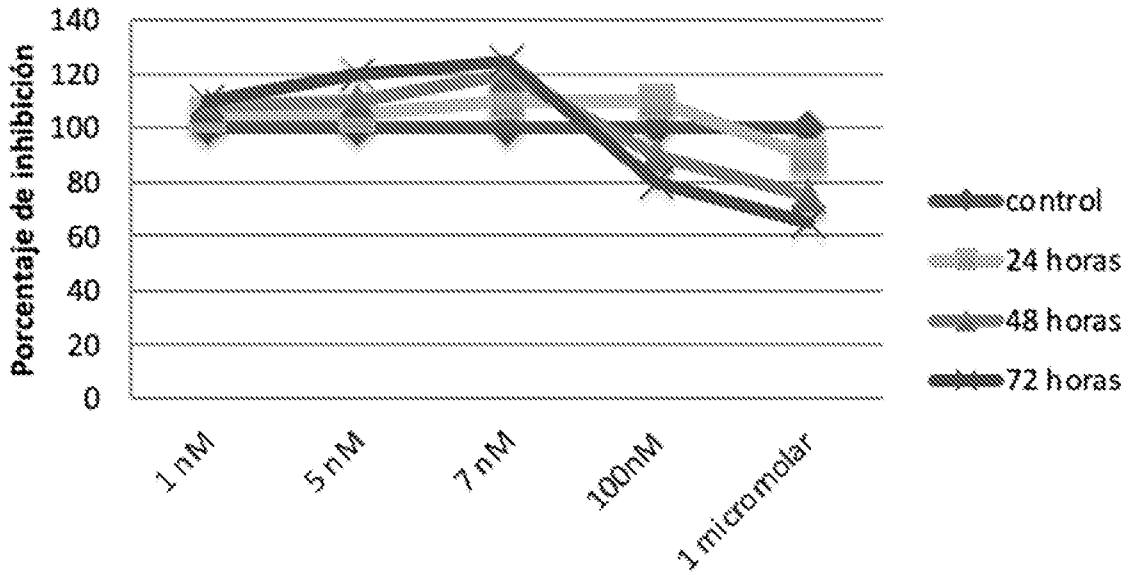


Figura 8. Neuroblastoma (línea Kelly)

