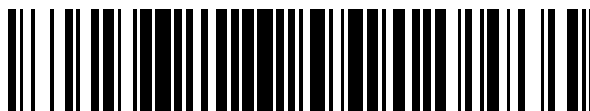


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 841**

51 Int. Cl.:  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/7068** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06808522 .4**  
96 Fecha de presentación: **13.11.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1945265**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.07.2008**

54 Título: **Combinación antiproliferativa que comprende CYC-682 y un agente citotóxico**

30 Prioridad:  
**11.11.2005 GB 0523041**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.11.2012**

73 Titular/es:  
**CYCLACEL LIMITED (100.0%)**  
**6-8 UNDERWOOD STREET**  
**LONDON N1 7JQ, GB**

72 Inventor/es:  
**GREEN, SIMON;**  
**FLEMING, IAN y**  
**RAYMOND, ERIC**

74 Agente/Representante:  
**No consta**

ES 2 391 841 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Combinación antiproliferativa que comprende cyc-682 y un agente citotóxico.

- 5 La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica adecuada para el tratamiento de trastornos proliferativos.

Antecedentes de la invención

- 10 El uso terapéutico de nucleósidos de pirimidina en el tratamiento de trastornos proliferativos se ha documentado bien en la técnica. A modo de ejemplo, los agentes antitumorales disponibles comercialmente de la serie de pirimidina incluyen 5-fluorouracilo (Duschinsky, R., *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 79, 4559 (1957)), tegafur (Hiller, SA., *et al.*, Dokl. Akad. Nauk USSR, 176, 332 (1967)), UFT (Fujii, S., *et al.*, Gann, 69, 763 (1978)), carmofur (Hoshi, A., *et al.*, Gann, 67, 725 (1976)), doxifluridina (Cook, A. F., *et al.*, J. Med. Chem., 22, 1330 (1979)), citarabina (Evance, J. S., *et al.*, Proc. Soc. Exp. Bio. Med., 106, 350 (1961)), ancitabina (Hoshi, A., *et al.*, Gann, 63, 353, (1972)) y enocitabina (Aoshima, M., *et al.*, Cancer Res., 36, 2726 (1976)).

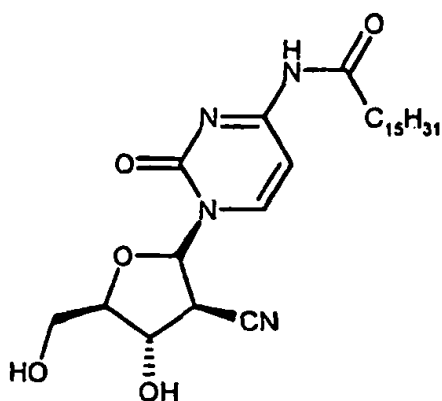
- 20 Se han usado satisfactoriamente análogos de nucleósidos que muestran actividad antimetabólica en células cancerosas en el tratamiento de diversos tumores malignos humanos. Nucleósidos tales como 1-beta-D-arabinofuranosilcitosina (Ara-C), fludarabina y cladribina desempeñan un papel importante en el tratamiento de leucemias, mientras que la gemcitabina se usa de manera extensa en el tratamiento de muchos tipos de tumores sólidos. Estos compuestos se metabolizan de una manera similar a nucleósidos y nucleótidos endógenos. Los metabolitos activos interfieren con la síntesis *de novo* de nucleósidos y nucleótidos y/o inhiben la elongación de la cadena de ADN tras incorporarse en las hebras de ADN, actuando como terminadores de cadena. Además, los antimetabolitos nucleósido incorporados en hebras de ADN inducen roturas de hebras que pueden dar como resultado en última instancia la inducción de la apoptosis.

- 25 Los antimetabolitos nucleósido seleccionan como diana una o más enzima(s) específica(s) (Galmarini *et al.*, Nucleoside analogues and nucleobases in cancer treatment. Lancet Oncol. Julio de 2002; 3(7):415-24; revisión). El modo de acción inhibitoria sobre las enzimas diana puede diferir entre antimetabolitos nucleósido, que tienen la misma base de nucleósido, tal como Ara-C y gemcitabina. Aunque ambos nucleósidos se fosforilan por desoxicitidina cinasa y también son buenos sustratos de citidina desaminasa, sólo la gemcitabina muestra actividad antitumoral contra tumores sólidos. Esto sugiere que hay diferencias en la actividad farmacológica de estos antimetabolitos nucleósido, lo que puede reflejar diferentes modos de acción sobre moléculas diana.

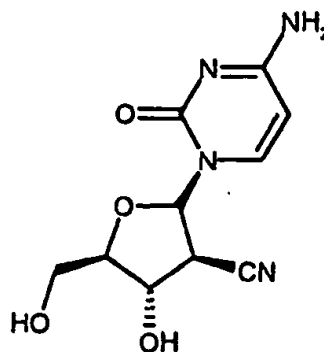
- 30 Se demostró que la deficiencia de dCK se ha asociado con resistencia a Ara-C en diversos modelos celulares y animales (Galmarini *et al.*, In vivo mechanisms of resistance to cytarabine in acute myeloid leukaemia, Br J Haematol. Junio de 2002; 117(4):860-8). Alteraciones en la expresión del gen de dCK o una disminución significativa en la actividad de esta enzima en pacientes con LMA tratados con Ara-C se han correlacionado también con desenlace clínico. Estos datos concuerdan con el concepto de que la fosforilación intracelular de Ara-C por dCK es esencial para la citotoxicidad en modelos celulares y en pacientes. También se ha sugerido la deficiencia de hENT1 en membranas plasmáticas de blastocitos como un mecanismo de resistencia celular a Ara-C. Otros autores han sugerido que los mecanismos de resistencia farmacológica a Ara-C están asociados con un aumento de los niveles de enzimas catabólicas de Ara-C tales como CDA.

- 35 El documento EP 536936 (Sankyo Company Limited) da a conocer diversos derivados de 2'-ciano-2'-desoxi de 1-β-D-arabinofuranosilcitosina que se ha demostrado que presentan actividad antitumoral valiosa. Un compuesto particular dado a conocer en el documento EP 536936 es 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina (denominado a continuación en el presente documento "CYC682"), este compuesto está actualmente en investigación adicional.

- 40 CYC682, también conocido como 1-(2-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabino-pentofuranosil)-N<sup>4</sup>-palmitoil-citosina (Hanaoka, K., *et al.*, Int. J. Cancer, 1999:82:226-236; Donehower R., *et al.*, Proc Am Soc Clin Oncol, 2000: abstract 764; Burch, PA, *et al.*, Proc Am Soc Clin Oncol, 2001: abstract 364), es un profármaco de antimetabolito de 2'-desoxicitidina novedoso administrado por vía oral del nucleósido CNDAC, 1-(2-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabino-pentafuranosil)-citosina.



CYC682



CNDAC

CYC682 tiene un modo de acción único con respecto a otros metabolitos de nucleósido tales como gemcitabina porque tiene una acción espontánea de rotura de la hebra de ADN, dando como resultado una potente actividad antitumoral en una variedad de líneas celulares, modelo de xenoinjerto y de cáncer metastásico (Hanaoka *et al*, 1999; Kaneko *et al*, 1997; Wu *et al*, 2003).

CYC682 ha sido el centro de varios estudios en vista de su biodisponibilidad oral y su actividad mejorada con respecto a gemcitabina (el análogo de nucleósido líder en el mercado) y 5-FU (un fármaco antimetabolito usado ampliamente) basándose en datos preclínicos en tumores sólidos. Recientemente, los investigadores notificaron que CYC682 presentaba una fuerte actividad anticancerígena en un modelo de cáncer de colon. En el mismo modelo, se encontró que CYC682 era superior a o bien gemcitabina o bien 5-FU en cuanto a aumento de la supervivencia y también prevención de la diseminación de las metástasis de cáncer de colon al hígado (Wu M, *et al*, Cancer Research, 2003;63:2477-2482). Hasta la fecha, los datos de fase I de pacientes con una variedad de cánceres sugieren que CYC682 se tolera bien en seres humanos, con mielosupresión como la toxicidad limitante de la dosis.

Está bien establecido en la técnica que pueden administrarse a menudo agentes farmacéuticos activos en combinación con el fin de optimizar el régimen de tratamiento. Por ejemplo, se dan a conocer combinaciones que comprenden un inhibidor de CDK y 1-(2-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabino-pentofuranosil)-N<sup>4</sup>-palmitoil-citosina, o un metabolito de la misma, y su uso en el tratamiento de trastornos proliferativos en el documento WO 2005/053699 (Cyclacel Limited).

La presente invención busca proporcionar nuevas combinaciones de agentes farmacéuticos conocidos que sean particularmente adecuadas para el tratamiento de trastornos proliferativos, especialmente cáncer. Más específicamente, la invención se refiere a combinaciones que comprenden 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosil-citosina, o un metabolito de la misma que es 1-(2-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabino-pentafuranosil)-citosina, con fármacos citotóxicos clásicos, seleccionados de vinorelbina, docetaxel, cisplatino y oxaliplatino.

#### Declaración de la invención

Un primer aspecto de la invención se refiere a una combinación que comprende 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosil-citosina, o un metabolito de la misma que es 1-(2-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabino-pentafuranosil)-citosina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un agente citotóxico seleccionado de: (a) vinorelbina; (b) docetaxel; y (c) un agente antineoplásico de platino seleccionado de cisplatino y oxaliplatino.

Aunque 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosil-citosina y los agentes citotóxicos mencionados anteriormente están bien establecidos en la técnica como agentes terapéuticos individuales, no ha habido ninguna sugerencia de que las combinaciones específicas reivindicadas en la presente invención sean particularmente eficaces en el tratamiento del cáncer.

Un segundo aspecto se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación según la invención y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un tercer aspecto se refiere al uso de una combinación según la invención en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno proliferativo.

También se hace referencia a un producto farmacéutico que comprende (i) 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosil-citosina, o un metabolito de la misma tal como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) un agente citotóxico seleccionado de: (a) un alcaloide de la vinca;

(b) un taxano; (c) un análogo de citosina; (d) una antraciclina; y (e) un agente antineoplásico de platino, como una preparación combinada para uso simultáneo, secuencial o separado en terapia. En la invención reivindicada, el agente citotóxico se restringe a los 4 compuestos, seleccionados de los grupos (a), (b) y (e), tal como se definen en el primer aspecto anterior.

5 Otro aspecto se refiere al uso de 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosil-citosina, o un metabolito de la misma que es 1-(2-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabino-pentafuranosil)-citosina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que dicho tratamiento comprende administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado un agente citotóxico  
10 seleccionado de (a) vinorelbina; (b) docetaxel; y (c) un agente antineoplásico de platino seleccionado de cisplatino y oxaliplatino, a un sujeto.

Otro aspecto se refiere al uso de un agente citotóxico tal como se definió en el primer aspecto anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que dicho tratamiento comprende administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado a un sujeto 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-  
15 palmitoil-1-β-D-arabinofuranosil-citosina, o un metabolito de la misma tal como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Otro aspecto se refiere al uso de 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosil-citosina, o un metabolito de la misma tal como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un agente citotóxico tal como se definió en el primer aspecto anteriormente en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno  
20 proliferativo.

Otro aspecto se refiere al uso de un agente citotóxico tal como se definió en el primer aspecto anteriormente, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que dicho medicamento es para su uso en terapia de combinación con 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosil-citosina, o un  
25 metabolito de la misma tal como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Otro aspecto se refiere al uso de 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosil-citosina, o un metabolito de la misma tal como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que dicho medicamento es para su uso en  
30 terapia de combinación con un agente citotóxico tal como se definió en el primer aspecto anteriormente.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosil-citosina, o un metabolito de la misma tal como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que dicho medicamento es para su uso en terapia de pretratamiento con un agente citotóxico tal como se definió en el primer aspecto  
35 anteriormente.

#### 40 Descripción detallada

Las realizaciones preferidas expuestas a continuación son aplicables a todos los aspectos de la invención mencionados anteriormente.

45 Una realización preferida de la presente invención se refiere a una combinación que comprende 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosil-citosina (CYC682), o un metabolito de la misma que es 1-(2-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabino-pentafuranosil)-citosina, y un agente citotóxico seleccionado de oxaliplatino y docetaxel.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende CYC682, o un metabolito de la misma que es 1-(2-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabino-pentafuranosil)-citosina, y un agente citotóxico seleccionado de (a) vinorelbina; (b) docetaxel; y (c) un agente antineoplásico de platino seleccionado de cisplatino y  
50 oxaliplatino.

Otra realización preferida de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende CYC682, o un metabolito de la misma que es 1-(2-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabino-pentafuranosil)-citosina, y un agente citotóxico seleccionado de oxaliplatino y docetaxel.  
55

El metabolito es 1-(2-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabino-pentafuranosil)-citosina, también conocido como "CNDAC".

60 Otro aspecto se refiere a un producto farmacéutico que comprende la combinación de la presente invención para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo, siendo el trastorno preferiblemente cáncer.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un producto farmacéutico que comprende CYC682, o un metabolito del mismo tal como se definió anteriormente, y un agente citotóxico tal como se definió anteriormente en el primer aspecto como una preparación combinada para uso simultáneo, secuencial o separado en terapia.  
65

Una realización de la presente invención se refiere a un producto farmacéutico que comprende CYC682, o un metabolito del mismo tal como se definió anteriormente, y un agente citotóxico tal como se definió en el primer aspecto anteriormente, como una preparación combinada para uso simultáneo, secuencial o separado en terapia.

5 Tal como se usa en el presente documento, “simultáneamente” se usa para querer decir que los dos agentes se administran de manera simultánea, mientras que el término “en combinación” se usa para querer decir que se administran, si no simultáneamente, entonces “secuencialmente” con un periodo de tiempo en el que pueden actuar terapéuticamente en el plazo del mismo periodo de tiempo. Por tanto, la administración “secuencialmente” puede  
10 permitir que un agente se administre en el plazo de 5 minutos, 10 minutos o en cuestión de horas tras el otro, siempre que estén presentes ambos de manera simultánea en cantidades terapéuticas. El retraso de tiempo entre la administración de los componentes variará dependiendo de la naturaleza exacta de los componentes, la interacción entre los mismos y sus respectivas semividas.

15 En contraposición a “en combinación” o “secuencialmente”, “por separado” se usa en el presente documento para querer decir que el intervalo entre la administración de un agente y el otro es significativo, es decir, el primer agente administrado puede que ya no esté presente en el torrente sanguíneo en una cantidad terapéuticamente eficaz cuando se administra el segundo agente.

20 En las siguientes páginas de la descripción, las referencias a un metabolito y a agentes citotóxicos en el marco de la invención reivindicada debe interpretarse siempre que se refieren al metabolito y a agentes citotóxicos tal como se definieron en el primer aspecto de la invención anteriormente.

25 En una realización preferida, el producto farmacéutico comprende administrar el agente citotóxico secuencialmente o por separado antes del CYC682, o metabolito del mismo.

En otra realización preferida, el producto farmacéutico comprende administrar el CYC682, o metabolito del mismo, secuencialmente o por separado antes del agente citotóxico.

30 En una realización preferida, el CYC682 (o metabolito del mismo) se administra al menos 1 hora, o al menos 4 horas, o al menos 8 horas, 12 horas, 24 horas o 48 horas antes del agente citotóxico.

35 En otra realización preferida, el agente citotóxico se administra al menos 1 hora, o al menos 4 horas, o al menos 8 horas, 12 horas, 24 horas o 48 horas antes del CYC682 (o metabolito del mismo).

En otra realización preferida, el agente citotóxico y CYC682 (o metabolito del mismo) se administran de manera simultánea.

40 En una realización altamente preferida, el CYC682 (o metabolito del mismo) y el agente citotóxico se administran según el régimen expuesto en la figura 2, es decir, el CYC682 se administra durante 48 horas, seguido por administración del agente citotóxico durante 24 horas, o el fármaco citotóxico se administra durante 24 horas, seguido por administración de CYC682 durante 48 horas, o el agente citotóxico y el CYC682 se administran de manera simultánea durante 24, 48 ó 72 horas. El régimen de dosificación puede repetirse según sea necesario, preferiblemente con periodos libres de tratamiento entre cada ciclo de tratamiento.  
45

En una realización preferida, el CYC682, o metabolito del mismo, y el agente citotóxico se administran cada uno en una cantidad terapéuticamente eficaz con respecto a los componentes individuales.

50 En otra realización preferida, el CYC682, o metabolito del mismo, y el agente citotóxico se administran cada uno en una cantidad subterapéutica con respecto a los componentes individuales.

El término “cantidad subterapéutica” significa una cantidad que es inferior a la normalmente requerida para producir un efecto terapéutico con respecto al tratamiento con CYC682 solo o el agente citotóxico solo.

55 Un aspecto adicional se refiere al uso de la combinación de la presente invención en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno proliferativo.

60 Tal como se usa en el presente documento, la expresión “preparación de un medicamento” incluye el uso de uno o más de los componentes descritos anteriormente directamente como medicamento o en cualquier etapa de la fabricación de un medicamento de este tipo.

65 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de CYC682, o un metabolito del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que dicho tratamiento comprende administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado un agente citotóxico seleccionado de (a) vinorelbina; (b) docetaxel; y (c) un agente antineoplásico de platino seleccionado de cisplatino y oxalplatino a un sujeto.

Una realización particularmente preferida se refiere al uso de CYC682, o un metabolito del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que dicho tratamiento comprende administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado un agente citotóxico seleccionado de oxaliplatino y docetaxel a un sujeto.

Otro aspecto se refiere al uso de un agente citotóxico tal como se definió anteriormente, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que dicho medicamento es para su uso en terapia de combinación con CYC682, o un metabolito del mismo tal como se definió anteriormente. En una realización preferida, la terapia puede ser terapia de pretratamiento.

Una realización particularmente preferida se refiere al uso de un agente citotóxico tal como se definió anteriormente, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que dicho medicamento es para su uso en terapia de combinación con CYC682, o un metabolito del mismo tal como se definió anteriormente. En una realización preferida, la terapia puede ser terapia de pretratamiento.

Otro aspecto se refiere al uso de CYC682, o metabolito del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que dicho medicamento es para su uso en terapia de combinación con un agente citotóxico seleccionado de (a) vinorelbina; (b) docetaxel; y (c) un agente antineoplásico de platino seleccionado de cisplatino y oxaliplatino. En una realización preferida, la terapia puede ser terapia de pretratamiento.

Una realización particularmente preferida se refiere al uso de CYC682, o metabolito del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que dicho medicamento es para su uso en terapia de combinación con un agente citotóxico seleccionado de oxaliplatino y docetaxel. De nuevo, en una realización altamente preferida, la terapia puede ser terapia de pretratamiento.

Tal como se usa en el presente documento, el término "terapia de combinación" se refiere a terapia en la que el agente citotóxico y CYC682 (o metabolito del mismo) se administran, si no simultáneamente, entonces secuencialmente en el plazo de un periodo de tiempo en el que están ambos disponibles para actuar terapéuticamente en el plazo del mismo periodo de tiempo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "terapia de pretratamiento" o "pretratado" significa un régimen en el que un agente se administra antes de, o bien por separado o bien secuencialmente, el segundo agente. Preferiblemente, el segundo agente se administra al menos 2 horas después de la administración del primer agente. Más preferiblemente, el segundo agente se administra al menos 4 horas, o más preferiblemente al menos 6 u 8 horas, después de la administración del primer agente. Incluso más preferiblemente, el segundo agente se administra al menos 12 horas, o más preferiblemente al menos 18 ó 24 horas, después de la administración del primer agente.

Preferiblemente, CYC682 o metabolito del mismo, y el agente citotóxico interaccionan de una manera sinérgica. Tal como se usa en el presente documento, el término "sinérgico" significa que CYC682 y el agente citotóxico producen un efecto mayor cuando se usan en combinación que lo que se esperaría de añadir los efectos individuales de los dos componentes. Ventajosamente, una interacción sinérgica puede permitir que se administren dosis inferiores de cada componente a un paciente, disminuyendo de ese modo la toxicidad de la quimioterapia, mientras que se produce y/o mantiene el mismo efecto terapéutico. Por tanto, en una realización particularmente preferida, cada componente puede administrarse en una cantidad subterapéutica.

En otra realización preferida, el CYC682 o metabolito del mismo y el agente citotóxico interaccionan de una manera que alivia o elimina efectos secundarios adversos asociados con el uso de los componentes individuales en monoterapia, o asociados con su uso en combinaciones conocidas.

En una realización preferida de la invención, el agente citotóxico es un antineoplásico de platino seleccionado de cisplatino y oxaliplatino.

En una realización altamente preferida, el antineoplásico de platino es oxaliplatino.

El oxaliplatino es un agente citotóxico que contiene un átomo de platino complejoado con oxalato y diaminociclohexano (DACH). Se cree que el DACH voluminoso contribuye a una mayor citotoxicidad que el cisplatino y carboplatino (Wiseman LR, Adkins JC, Plosker GL, *et al.* Oxaliplatin: a review of its use in the management of metastatic colorectal cancer. *Drugs Aging* 1999; 14(6):459-75). El mecanismo de acción exacto del oxaliplatino no se conoce, aunque se sabe que no es específico de la fase de ciclo celular. El oxaliplatino forma complejos de platino reactivos que se cree que inhiben la síntesis de ADN formando reticulación entre hebras y dentro de las hebras de moléculas de ADN. Generalmente, el oxaliplatino no presenta resistencia cruzada a cisplatino y carboplatino, posiblemente debido al grupo DACH y la resistencia a la reparación de apareamientos erróneos de ADN (Wiseman LR *et al, ibid*; Misset JL, Bleiberg H, Sutherland W, *et al.* Oxaliplatin Clinical Activity: A Review; *Critical Reviews in Oncology-Hematology* 2000; 35(2):75-93). Estudios preclínicos han mostrado que el oxaliplatino es sinérgico con fluorouracilo y SN-38, el metabolito activo de irinotecán (Cvitkovic E, Bekradda M.

Oxaliplatino: A New Therapeutic Option in Colorectal Cancer; *Semin Oncol* 1999; 26(6):647-62). El oxaliplatino es también un agente de sensibilización a la radiación (Freyer G, Bossard N, Romestaing P, *et al*, Oxaliplatin (OXA), 5-fluorouracil (5FU), L-folinic acid (FA) and concomitant irradiation in patients with rectal cancer: A phase 1 study; *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:260a; Carraro S, Roca E, Cartelli C, *et al*, Oxaliplatin (OXA), 5-fluorouracil (5-Fu) and leucovorin (LV) plus radiotherapy in unresectable rectal cancer (URC): Preliminary results; *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:291a).

El oxaliplatino está aprobado para su uso en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (FA) en tratamiento adyuvante de cáncer de colon en estadio III (C de Duke) tras la resección completa del tumor primario, y en el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico.

Preferiblemente, cuando el agente citotóxico es oxaliplatino, el agente citotóxico y CYC682 (o metabolito del mismo) se administran por separado o secuencialmente, más preferiblemente, secuencialmente.

En una realización particularmente preferida, cuando el agente citotóxico es oxaliplatino, el CYC682 (o metabolito del mismo) se administra antes del agente citotóxico, es decir, preferiblemente, el sujeto se trata previamente con CYC682.

En otra realización particularmente preferida, cuando el agente citotóxico es oxaliplatino, el agente citotóxico se administra antes del CYC682 (o metabolito del mismo), es decir, preferiblemente, el sujeto se trata previamente con oxaliplatino.

En otra realización particularmente preferida, el agente citotóxico es cisplatino.

El compuesto cis-diaminodicloroplatino (II), denominado comúnmente cisplatino o cis-DDP, es un agente anticancerígeno conocido que se usa ampliamente en la práctica clínica, particularmente en el tratamiento de cáncer testicular. La estructura molecular es relativamente sencilla y consiste en dos ligandos de cloro y dos ligandos de NH<sub>3</sub> situados en la posición cis, formando una estructura plana tetragonal (cuadrada) alrededor de un átomo de platino central. El cisplatino existe como un complejo de platino tetracoordinado, electroneutro. Sin embargo, estudios han mostrado que la forma dihidratada (activa) promueve la unión al ADN.

El cisplatino se administra generalmente al torrente sanguíneo por vía intravenosa como una solución salina estéril. Debido a la alta concentración de cloruro en el torrente sanguíneo, el fármaco permanece intacto en su forma neutra. Entonces entra en la célula mediante difusión, en donde experimenta hidrólisis como resultado de la concentración de cloruro intracelular mucho más baja. La hidrólisis convierte la molécula neutra en el complejo hidratado activo en el que ambos ligandos de cloruro se reemplazan por moléculas de agua para generar una especie cargada de manera positiva. La forma activa es un agente electrófilo bifuncional que puede experimentar sustitución nucleófila con pares de bases de ADN.

El cisplatino tiene propiedades bioquímicas similares a las de agentes alquilantes bifuncionales, produciendo reticulación de aductos entre hebras, dentro de las hebras y monofuncionales en el ADN. La forma más prevalente es la reticulación dentro de las hebras 1,2. En este aducto, el platino se une covalentemente a la posición N7 de bases de purina adyacentes. Como consecuencia, el ADN se desenrolla y se dobla hacia el surco mayor. Otros aductos de platino-ADN incluyen reticulaciones de proteína-ADN monofuncionales y entre hebras, dentro de las hebras 1,3 y de intervalo mayor.

Estudios han mostrado que la mayoría de los aductos implican residuos de guanina ya que estos ofrecen tres sitios para la unión por puentes de hidrógeno con citosina, conduciendo de ese modo a una mayor estabilidad en comparación con los dos puentes de hidrógeno que son posibles entre adenina y timina. La formación de un aducto de cisplatino-ADN distorsiona la estructura del ADN lo que a su vez conduce a la alteración de la replicación y la transcripción. Además, la formación de un aducto de cisplatino-ADN altera la capacidad de las células para repararse a sí mismas, o bien bloqueando y ralentizando las proteínas de reparación, o bien alterando negativamente la función de proteínas de reparación por escisión de nucleótidos (NER), específicamente XPA.

El cisplatino está aprobado para su uso en el tratamiento de carcinoma de células germinales no seminomatoso, metastásico, carcinoma de ovarios resistente y en estadio avanzado, cáncer de pulmón, cáncer de cuello uterino, carcinoma de vejiga distente y en estadios avanzados y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. El cisplatino también está indicado en combinación con otros agentes antineoplásicos para el tratamiento de tumores testiculares metastásicos. Se notifica que la combinación de cisplatino, vinblastina y bleomicina es altamente eficaz.

En una realización preferida, la combinación comprende CNDAC (es decir, el metabolito de CYC682) y cisplatino. Preferiblemente, para esta realización, el cisplatino se administra de manera simultánea con, o antes de, el CNDAC. Más preferiblemente, el cisplatino se administra antes del CNDAC.

En una realización preferida, el agente citotóxico es el taxano docetaxel. Los taxanos son una clase de alcaloides derivados de plantas del género *Taxus* (tejos). El mecanismo principal de la clase de los taxanos es la inhibición de la función de los microtúbulos, lo que a su vez inhibe la división celular.

5 El docetaxel es un fármaco anticancerígeno de la familia de los taxanos que se prepara mediante hemisíntesis a partir de las agujas renovables del árbol de tejo europeo (*Taxus baccata*). El docetaxel se usa ampliamente en la práctica clínica para tratar varios cánceres incluyendo cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico y cáncer de próstata resistente a hormonas. El mecanismo de acción se basa en la alteración de la red de microtúbulos que desempeña un papel esencial en la  
10 división celular. Estudios más recientes se han centrado en el uso de docetaxel en el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas solo o en combinación, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata y cáncer de ovarios.

Preferiblemente, cuando el agente citotóxico es docetaxel, el agente citotóxico y CYC682 (o metabolito del mismo) se administran por separado o secuencialmente, más preferiblemente, secuencialmente.

En una realización particularmente preferida, cuando el agente citotóxico es docetaxel, el agente citotóxico se administra antes del CYC682 (o metabolito del mismo), es decir, preferiblemente, el sujeto se trata previamente con docetaxel.

En otra realización preferida, el agente citotóxico es el alcaloide de la vinca, vinorelbina.

Los alcaloides de la vinca son un grupo de dímeros indol-indolina derivados de la planta vincapervinca, *Catharanthus roseus* (también *Vinca rosea*, *Lochnera rosea* y *Ammocallis rosea*). Se sabe que inhiben la polimerización de tubulina para dar microtúbulos, bloqueando así la formación del huso y deteniendo las células en metafase. Los alcaloides de la vinca incluyen vinblastina, vincamina, vinorelbina, vincristina, vindesina y vinpocetina.

En una realización altamente preferida, el agente citotóxico es vinorelbina.

La vinorelbina está aprobada para su uso como agente único o en combinación para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio 3 ó 4 y en el tratamiento de cáncer de mama avanzado en estadio 3 y 4 recidivante tras, o resistente a, un régimen que contiene antraciclina.

En una realización preferida, la combinación de la invención comprende CNDAC (es decir, el metabolito de CYC682) y vinorelbina como agente citotóxico. Para esta realización, la vinorelbina puede administrarse antes de, o de manera simultánea con, o después del CNDAC.

#### Trastorno proliferativo

El término "trastorno proliferativo" se usa en el presente documento en un sentido amplio para incluir cualquier trastorno que requiera el control del ciclo celular, por ejemplo trastornos cardiovasculares tales como reestenosis y cardiomiopatía, trastornos autoinmunitarios tales como glomerulonefritis y artritis reumatoide, trastornos dermatológicos tales como psoriasis, trastornos antiinflamatorios, antifúngicos, antiparasitarios tales como malaria, enfisema y alopecia. En estos trastornos, los compuestos de la presente invención pueden inducir apoptosis o mantener la estasis dentro de las células deseadas según se requiera.

Con respecto a todos los aspectos y realizaciones anteriores, preferiblemente el trastorno proliferativo es cáncer, más preferiblemente, cáncer de colon.

En otra realización preferida, el cáncer es cáncer de pulmón, más preferiblemente cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En otra realización preferida, cuando el agente citotóxico es oxaliplatino, el trastorno proliferativo es cáncer colorrectal.

Aún en otra realización preferida, cuando el agente citotóxico es docetaxel, el trastorno proliferativo es cáncer de mama, pulmón o próstata.

Aún en otra realización preferida, cuando el agente citotóxico es cisplatino, el trastorno proliferativo es cáncer de ovarios, cáncer de pulmón, cáncer de cuello uterino, cáncer testicular, cáncer de vejiga o carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

Aún en otra realización preferida, cuando el agente citotóxico es vinorelbina, el trastorno proliferativo es cáncer de mama o cáncer de pulmón. Más preferiblemente, el trastorno proliferativo es cáncer de pulmón de células no pequeñas.



Composiciones farmacéuticas

En una realización particularmente preferida, el producto farmacéutico de la invención está en forma de una composición farmacéutica que comprende un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Aún cuando los compuestos de la presente invención (incluyendo sus sales, ésteres farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables) pueden administrarse solos, generalmente se administrarán en mezcla con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico, particularmente para terapia de seres humanos. Las composiciones farmacéuticas pueden ser para uso humano o animal en medicina humana y veterinaria.

Pueden encontrarse ejemplos de tales excipientes adecuados para las diversas formas diferentes de composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2ª edición, (1994), editado por A Wade y PJ Weller.

Se conocen bien en la técnica farmacéutica vehículos o diluyentes aceptables para uso terapéutico y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985).

Los ejemplos de vehículos adecuados incluyen lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Los ejemplos de diluyentes adecuados incluyen etanol, glicerol y agua.

La elección del vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico puede seleccionarse con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como, o además de, el vehículo, excipiente o diluyente cualquier aglutinante, lubricante, agente de suspensión, agente de recubrimiento, agente de solubilización adecuado.

Los ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa, lactosa anhidra, lactosa de flujo libre, beta-lactosa, edulcorantes del maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa y polietilenglicol.

Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares.

Pueden proporcionarse conservantes, estabilizantes, colorantes e incluso agentes aromatizantes en la composición farmacéutica. Los ejemplos de conservantes incluyen benzoato de sodio, ácido sórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico. También pueden usarse antioxidantes y agentes de suspensión.

Sales/ésteres

Los agentes de la presente invención pueden estar presentes como sales o ésteres, en particular sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los agentes de la invención incluyen sales de bases o de adición de ácidos adecuados de los mismos. Puede encontrarse una revisión de sales farmacéuticas adecuadas en Berge *et al*, J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977). Las sales se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácidos hidrogenados; con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, con halógeno), tales como ácido acético; con ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tetraftálico; con ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico; con aminoácidos, por ejemplo ácido aspártico o glutámico; con ácido benzoico; o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil (C1-C4)- o aril-sulfónicos que están no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, con un halógeno) tales como ácido metano- o p-toluenosulfónico.

Se forman ésteres usando o bien ácidos orgánicos o bien alcoholes/hidróxidos, dependiendo del grupo funcional que está esterificándose. Los ácidos orgánicos incluyen ácidos carboxílicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 12 átomos de carbono que están no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, con halógeno), tales como ácido acético; con ácido dicarboxílico saturado o insaturado, por ejemplo oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tetraftálico; con ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico; con aminoácidos, por ejemplo ácido aspártico o glutámico; con ácido benzoico; o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil (C1-C4)- o aril-sulfónicos que están no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, con un halógeno) tales como ácido metano- o p-toluenosulfónico. Los hidróxidos adecuados incluyen hidróxidos inorgánicos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio. Los alcoholes incluyen alcanolcoholes de 1-12 átomos de carbono que pueden estar no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, con un halógeno).

Enantiómeros/tautómeros

La invención también incluye cuando sea apropiado todos los enantiómeros y tautómeros de los agentes. El experto en la técnica podrá reconocer compuestos que tienen propiedades ópticas (uno más átomos de carbono quirales) o características tautoméricas. Los enantiómeros y/o tautómeros correspondientes pueden aislarse/prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

Estereoisómeros e isómeros geométricos

Algunos de los agentes de la invención pueden existir como estereoisómeros y/o isómeros geométricos, por ejemplo, pueden tener uno o más centros asimétricos y/o geométricos y de ese modo pueden existir en dos o más formas estereoisoméricas y/o geométricas. La presente invención contempla el uso de todos los estereoisómeros e isómeros geométricos individuales de los agentes inhibidores, y mezclas de los mismos. Los términos usados en las reivindicaciones abarcan estas formas, siempre que dichas formas conserven la actividad funcional apropiada (aunque no necesariamente en el mismo grado).

La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas del agente o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Una variación isotópica de un agente de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se define como una en la que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica habitualmente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en el agente y sales farmacéuticamente aceptables del mismo incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F y <sup>36</sup>Cl, respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas del agente y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, por ejemplo, aquéllas en las que se incorpora un isótopo radiactivo tal como <sup>3</sup>H o <sup>14</sup>C, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente isótopos tritados, es decir, <sup>3</sup>H, y de carbono-14, es decir, <sup>14</sup>C, por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir, <sup>2</sup>H, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, el aumento de la semivida *in vivo* o la reducción de los requisitos de dosificación y por tanto puede preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas del agente de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables del mismo de esta invención pueden prepararse generalmente mediante procedimientos convencionales usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

Solvatos

La presente invención también incluye formas de solvato de los agentes de la presente invención. Los términos usados en las reivindicaciones abarcan estas formas.

Polimorfos

La invención se refiere además a agentes de la presente invención en sus diversas formas cristalinas, formas polimórficas y formas anhidras/hidratadas. Está bien establecido dentro de la industria farmacéutica que pueden aislarse compuestos químicos en cualquiera de tales formas variando ligeramente el método de purificación y/o aislamiento de los disolventes usados en la preparación sintética de tales compuestos.

Profármacos

Además, se hace referencia en el presente documento a agentes en forma de profármaco. Tales profármacos son generalmente compuestos en los que se han modificado uno o más grupos apropiados de manera que la modificación puede revertirse tras la administración a un sujeto humano o mamífero. Tal reversión se realiza habitualmente mediante una enzima presente de manera natural en tal sujeto, aunque es posible que se administre un segundo agente junto con un profármaco de este tipo con el fin de realizar la reversión *in vivo*. Los ejemplos de tales modificaciones incluyen éster (por ejemplo, cualquiera de los descritos anteriormente), en el que la reversión puede llevarse a cabo mediante una esterasa, etc. Los expertos en la técnica conocerán bien otros sistemas de este tipo.

Administración

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adaptarse para vías de administración oral, rectal, vaginal, parenteral, intramuscular, intraperitoneal, intraarterial, intratecal, intrabronquial, subcutánea, intradérmica, intravenosa, nasal, bucal o sublingual.

Para administración oral, se hace uso particular de comprimidos preparados por compresión, píldoras, comprimidos, gránulos, gotas y cápsulas. Preferiblemente, estas composiciones contienen desde 1 hasta 2000 mg y más preferiblemente desde 50-1000 mg de principio activo por dosis.

Otras formas de administración comprenden disoluciones o emulsiones que pueden inyectarse por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía intratecal, por vía subcutánea, por vía intradérmica, por vía intraperitoneal o por vía intramuscular, y que se preparan a partir de disoluciones estériles o esterilizables. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar también en forma de supositorios, óvulos vaginales, suspensiones, emulsiones, lociones, pomadas, cremas, geles, pulverizaciones, disoluciones o polvos para uso externo.

Un medio alternativo de administración transdérmica es mediante el uso de un parche cutáneo. Por ejemplo, el principio activo puede incorporarse en una crema que consiste en una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. El principio activo también puede incorporarse, a una concentración de entre el 1 y el 10% en peso, en una pomada que consiste en una cera blanca o base de parafina blanda blanca junto con estabilizantes y conservantes tal como se requiera.

Las formas inyectables pueden contener entre 10 - 1000 mg, preferiblemente entre 10 - 500 mg, de principio activo por dosis.

Pueden formularse composiciones en forma farmacéutica unitaria, es decir, en forma de porciones diferenciadas que contienen una dosis unitaria, o una unidad múltiple o subunidad de una dosis unitaria.

En una realización particularmente preferida, la combinación o composición farmacéutica de la invención se administra por vía intravenosa.

#### Dosificación

Un experto habitual en la técnica puede determinar fácilmente una dosis apropiada de una de las presentes composiciones para administrar a un sujeto sin demasiada experimentación. Normalmente, un médico determinará la dosificación real que será la más adecuada para un paciente individual y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la actividad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y momento de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad del estado particular y el individuo que se somete a terapia. Las dosificaciones dadas a conocer en el presente documento son a modo de ejemplo del caso promedio. Puede haber por supuesto casos individuales en los que se necesiten intervalos de dosificación superiores o inferiores, y tales están dentro del alcance de esta invención.

Dependiendo de las necesidades, el agente puede administrarse a una dosis de desde 0,1 hasta 30 mg/kg de peso corporal, tal como desde 2 hasta 20 mg/kg, más preferiblemente desde 0,1 hasta 1 mg/kg de peso corporal.

A modo de orientación, el agente citotóxico se administra normalmente según la indicación de un médico a dosificaciones entre las dosificaciones aprobadas para dicho agente citotóxico. Dichas dosificaciones están disponibles del Resumen de las Características del Producto para cada agente que puede obtenerse del fabricante o de la bibliografía, por ejemplo, [www.emea.eu.int/htms/human/epar/a-zepar.htm](http://www.emea.eu.int/htms/human/epar/a-zepar.htm).

A modo de orientación, CYC682 se administra normalmente según la indicación de un médico a dosificaciones entre 0,05 y 5 g para un paciente humano adulto. Preferiblemente, la dosificación es de entre 1 y 120 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por vía oral. Las dosis pueden administrarse 5 días a la semana durante 4 semanas, o 3 días a la semana durante 4 semanas. Las dosificaciones y la frecuencia de aplicación se adaptan normalmente al estado médico general del paciente y a la gravedad de los efectos adversos provocados, en particular a los provocados en el sistema hematopoyético, hepático y al renal. La dosis diaria total de CYC682 puede administrarse como una única dosis o dividida en dosificaciones separadas administradas preferiblemente dos, tres o cuatro veces al día.

Preferiblemente, el agente citotóxico se administra al menos 2 horas antes de la administración del CYC682, o metabolito del mismo. Más preferiblemente, el agente citotóxico se administra al menos 4 horas, o más preferiblemente al menos 6 u 8 horas, antes de la administración del CYC682, o metabolito del mismo. Incluso más preferiblemente, el agente citotóxico se administra al menos 12 horas, o más preferiblemente al menos 18 ó 24 horas, antes de la administración del CYC682, o metabolito del mismo.

En otra realización preferida, el agente citotóxico se administra al menos 2 horas después de la administración del CYC682, o metabolito del mismo. Más preferiblemente, el agente citotóxico se administra al menos 4 horas, o más preferiblemente al menos 6 u 8 horas, después de la administración del CYC682, o metabolito del mismo. Incluso más preferiblemente, el agente citotóxico se administra al menos 12 horas, o más preferiblemente al menos 18 ó 24 horas, después de la administración del CYC682, o metabolito del mismo.

La presente invención se describe adicionalmente a modo de ejemplo, y con referencia a las siguientes figuras, en las que:

La figura 1 muestra los efectos de CYC682 y CNDAC frente a un panel de líneas celulares (% de supervivencia frente a la concentración en  $\mu\text{M}$ ).

La figura 2 muestra las secuencias 1, 2 y 3 que evalúan los efectos de combinación a base de CYC682. Se realizó la lectura inmediatamente tras la H72 de exposición tras la exposición a fármacos.

5 La figura 3 muestra isobogramas que muestran la interacción de CYC682 y docetaxel en las líneas de células cancerosas COLO205 y HCT116 humanas.

La figura 4 (referencia) muestra isobogramas que muestran la interacción de CYC682 y gemcitabina en las líneas de células cancerosas COLO205 y HCT116 humanas.

10 La figura 5 (referencia) muestra isobogramas que muestran la interacción de CYC682 y doxorubicina en las líneas de células cancerosas COLO205 y HCT116 humanas.

15 La figura 6 muestra isobogramas que muestran la interacción de CYC682 y oxaliplatino en las líneas de células cancerosas COLO205 y HCT116 humanas.

### Ejemplos

20 Como con las figuras 4 y 5, cualquier parte de los ejemplos que se refiera a otros agentes citotóxicos distintos de los cuatro agentes reivindicados debe interpretarse como material comparativo o de referencia a la invención reivindicada. Por ejemplo, en ese sentido, los estudios de combinación de fármacos se han marcado con un asterisco.

### Materiales y métodos

25 La doxorubicina y los reactivos de cultivo tisular se suministran por Sigma Aldrich. Se suministró CYC682 por Cyclacel Ltd. (Dundee, RU). Se usó docetaxol (Taxotere®, Aventis) como formulación clínica. Se suministró gemcitabina por Lilly. Se suministró oxaliplatino por Sanofi. Se obtuvieron cisplatino y vinorelbina de Sigma Aldrich.

### Preparación de CYC682 (según el documento EP 536936)

30 Se preparó CYC682 según la metodología descrita en los ejemplos 1 y 2 del documento EP 536936 a nombre de Sankyo Company Limited.

### Líneas celulares

35 Se obtuvieron todas las líneas celulares de la ATCC (Rockville, MD). Se hicieron crecer las células como monocapas en medio RPMI complementado con suero de ternero fetal al 10% (Invitrogen, Cergy-Pontoise, Francia), glutamina 2 mM, penicilina 100 unidades/ml y estreptomina 100 µg/ml. Se dividieron todas las células dos veces a la semana usando tripsina/EDTA (al 0,25% y al 0,02%, respectivamente; Invitrogen, Cergy-Pontoise, Francia) y se sembraron a una concentración de  $2,5 \times 10^4$  células/ml. Se sometieron a prueba todas las líneas celulares regularmente para detectar la contaminación por *Mycoplasma* mediante PCR usando un kit de Stratagene (La Jolla, CA).

### Ensayo de inhibición del crecimiento *in vitro* (ensayo de MTT)

45 Se llevó a cabo el ensayo de MTT tal como se describió anteriormente (Hansen MB, Nielsen SE, Berg K. Re-examination and further development of a precise and rapid dye method for measuring cell growth/cell kill. J Immunol Methods. 12 de mayo de 1989; 119(2):203-10). En resumen, se sembraron las células en placas de cultivo tisular de 96 pocillos a una densidad de  $2 \times 10^3$  células/pocillo. Se determinó la viabilidad celular tras una incubación de 120 horas, mediante la conversión colorimétrica de MTT de tetrazolio amarillo, soluble en agua (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio; Sigma, Saint-Quentin Fallavier, Francia), en formazán púrpura, insoluble en agua. Esta reacción está catalizada por deshidrogenasas mitocondriales y se usa para estimar el número relativo de células viables (Mosmann, T, Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J Immunol Methods. 16 de diciembre de 1983; 65(1-2):55-63). Se incubaron las células con MTT 0,4 mg/ml durante 4 horas a 37°C. Tras la incubación, se desechó el sobrenadante, se resuspendió el sedimento celular en 0,1 ml de DMSO y se midió la absorbancia a 560 nm usando un lector de microplacas (Dynatech, Michigan). Se usaron pocillos con células no tratadas o con medio que contenía fármaco sin células como controles positivo y negativo, respectivamente. Se representaron gráficamente curvas de inhibición del crecimiento como un porcentaje de las células control no tratadas.

### Estudio con un único agente

65 Se sembraron las células a  $2 \times 10^3$  células/pocillo en placas de 96 pocillos y se trataron 24 horas después con concentraciones crecientes de CYC682. Tras tiempos de incubación de 1 hora, 24 horas o 48 horas, se lavaron las células y se incubaron posteriormente en medio libre de fármaco durante 72 horas. Entonces se determinó la inhibición del crecimiento mediante el ensayo de MTT.

Exposición simultánea de CYC682 con otros fármacos

5 Para la exposición simultánea a fármacos, se sembraron las células a  $2 \times 10^3$  células/pocillo en placas de 96 pocillos y se trataron 24 horas después con concentraciones crecientes de CYC682 solo o con diversas concentraciones de otro fármaco correspondientes a los valores de  $CI_{20}$ ,  $CI_{40}$  o  $CI_{60}$ . Tras aproximadamente cuatro tiempos de duplicación (120 horas), se midió el efecto inhibitor del crecimiento mediante el ensayo de MTT.

Exposición secuencial a CYC682 y otros fármacos.

10 Se sembraron las células a  $2 \times 10^3$  células/pocillo en placas de 96 pocillos y se dejaron crecer durante 24 horas. Entonces se expusieron las células a diversas concentraciones del primer fármaco durante 1 hora/24 horas/48 horas, se retiró el fármaco, se lavaron las células y se añadió el segundo fármaco. Tras la exposición a fármaco adicional, se retiró el segundo fármaco, se lavaron las células y se incubaron en medio libre de fármaco durante 72 horas. Entonces se determinó la inhibición del crecimiento mediante el ensayo de MTT.

Combinaciones de CNDAC

20 Se realizaron experimentos en las líneas celulares de NSCLC H1299 o RERF-LC-MA en placas de 96 pocillos, con células sembradas a una densidad de 3.000/pocillo, en DMEM que contenía FCS al 10% (v/v). Se constituyeron disoluciones madre de todos los fármacos en dimetilsulfóxido (DMSO), con la excepción de gemcitabina, que se disolvió en solución salina estéril al 0,9% (p/v).

25 Para la evaluación experimental de las posibles interacciones sinérgicas, el régimen de tratamiento concomitante implicaba el tratamiento simultáneo de células con CNDAC y el otro agente en investigación durante 72 h, junto con controles adecuados de células tratadas con los compuestos individuales solos durante 72 h. En los regímenes de tratamiento secuenciales, se añadió un fármaco a las células 2 h tras la siembra en placa, y se dejó durante 24 h. Entonces se aspiró el medio, se reemplazó por medio nuevo que contenía el segundo fármaco y se incubó durante 72 h. Los dos controles de tratamiento individuales para el régimen de tratamiento secuencial implicaban sustituir uno de los tratamientos con fármaco por medio libre de fármaco. Tras el tratamiento con fármaco, se estimó el número de células en cada pocillo mediante incubación durante 1 h en medio que contenía azul de alamar al 10% (Roche, Lewes, East Sussex, RU) y medición de la absorbancia a 488-595 nm. Se analizaron las interacciones de los fármacos usando el paquete de software Calcsyn (BioSoft, Cambridge, RU) descrito a continuación. Un índice de combinación (I. C.) de 1 indica una interacción de fármacos aditiva, mientras que un I.C. superior a 1 es antagonista y una puntuación inferior a 1 es sinérgica.

Análisis estadístico y determinación de la actividad sinérgica

40 Se evaluaron los efectos de las combinaciones de fármacos usando el método de Chou y Talalay que se basa en el principio de mediana del efecto (Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regul. 1984; 22:27-55). Esto implica representar gráficamente curvas de dosis-efecto para cada fármaco y para múltiples combinaciones a razón fijada, diluidas, usando la ecuación:  $f_a / f_u = (C / C_m)^m$ , en la que  $f_a$  es la fracción de células afectada por la concentración de fármaco C (por ejemplo, 0,9 si se inhibe el crecimiento celular en un 90%),  $f_u$  es la fracción no afectada, C es la concentración de fármaco,  $CI_{50}$  la concentración requerida para lograr la mitad del efecto máximo (es decir, un 50% de inhibición del crecimiento celular), y m es el coeficiente de sigmoidicidad de la curva concentración-efecto. Basándose en la pendiente de la curva para cada fármaco en una combinación, puede determinarse si los fármacos tienen efectos mutuamente no exclusivos (por ejemplo, modos de acción independientes o interactivos).

50 El índice de combinación (IC) se determina entonces mediante la ecuación:

$$CI = [(C)_1 / (C_x)_1] + [(C)_2 / (C_x)_2] + [\alpha (C)_1 (C)_2 / (C_x)_1 (C_x)_2],$$

55 en la que  $(C_x)_1$  es la concentración de fármaco 1 requerida para producir un x por ciento del efecto de ese fármaco solo; y  $(C)_1$ , la concentración de fármaco 1 requerida para producir el mismo x por ciento de efecto en combinación con  $(C)_2$ . Si el modo de acción de los fármacos es mutuamente exclusivo o no exclusivo, entonces  $\alpha$  es 0 ó 1, respectivamente. Se calcularán valores de IC con esta ecuación usando diferentes valores de  $f_a$  (es decir, para diferentes grados de inhibición del crecimiento celular). Valores de IC <1 indican sinergia, el valor de 1 indica efectos aditivos, y valores >1 indican antagonismo. Se analizaron los datos en un ordenador IBM-PC usando análisis de concentración-efecto para software microinformático (Biosoft, Cambridge, RU). Para el análisis estadístico y los gráficos se usará el software InStat and Prism (GraphPad, San Diego, EE.UU.). Se sometieron las relaciones dosis-efecto para los fármacos sometidos a prueba, solos o en combinaciones por parejas, a análisis gráfico de mediana del efecto para determinar su potencia relativa ( $CI_{50}$ ), forma (m) y conformidad (r) en cada línea celular seleccionada. Tal como se estableció anteriormente, los valores de  $CI_{50}$  y m se usaron respectivamente para calcular el sinergismo

y antagonismo basándose en la ecuación de IC. Se expresaron los resultados como la media  $\pm$  desviación estándar de al menos 3 experimentos realizados por duplicado. En cada experimento, se expusieron las células a las combinaciones por parejas durante 48 horas tal como se describió anteriormente. Se compararon las medias y desviaciones estándar usando la prueba de la t de Student (valor de p bilateral).

5 Resultados  
Estudios con un único agente  
Efectos antiproliferativos de CYC682 y CNDAC administrados como único agente en un panel de líneas de células cancerosas humanas

10 La figura 1 muestra los efectos de CYC682 y CNDAC en un panel de líneas de células cancerosas. Cada punto es el promedio de al menos 3 experimentos individuales, cada uno realizado por duplicado. Se muestran en la tabla 1 las CI50 para una exposición de 48 horas. Se sometió a prueba una exposición de 24 horas a CYC682 y CNDAC y se encontró que no era suficiente para la citotoxicidad de CNDAC. Se mostró que una exposición de 48 horas era óptima para observar los efectos antiproliferativos de CYC682 en las líneas de células cancerosas humanas más sensibles. Cada punto es el promedio de al menos 3 experimentos individuales realizados cada uno por duplicado. CYC682 mostraba efectos citotóxicos frente a varias líneas de células cancerosas humanas, siendo HCT116 la línea de células cancerosas más sensible.

20 Comparación de la citotoxicidad de CYC682 con otros fármacos anticancerígenos  
 Se realizó una comparación entre los efectos citotóxicos de CYC682 y los de varios fármacos anticancerígenos incluyendo oxaliplatino, cisplatino, doxorubicina, gemcitabina, vinorelbina, 5FU y Ara-C (tabla 1). Los datos muestran que CYC682 muestra actividad antiproliferativa a concentraciones micromolares en la mayoría de las líneas de células cancerosas y que su perfil difiere del de agentes anticancerígenos clásicos tales como oxaliplatino y cisplatino, así como del de antimetabolitos estrechamente relacionados tales como citarabina y gemcitabina. Esto sugiere que el/los mecanismo(s) de acción y resistencia a CYC682 podría(n) ser, al menos en parte, diferente(s) de los de Ara-C y gemcitabina en células cancerosas humanas.

25 Estudios de combinación de fármacos  
 30 Se incluyen combinaciones de CYC682 o CNDAC con agentes citotóxicos marcados con un asterisco (\*) como ejemplos de referencia sólo.

Se estudió el efecto de la exposición secuencial y simultánea (figura 2) a CYC682 con oxaliplatino, doxorubicina, docetaxel y gemcitabina en dos líneas celulares de cáncer de colon sensibles, COLO205 y HCT116, usando índices de combinación que representan una fracción afectada para la concentración de fármacos correspondiente a CI50 tal como se describió anteriormente por Chou y Talalay.

35 Combinaciones de docetaxel-CYC682  
 Tal como se muestra en la figura 3, se observó un efecto sinérgico cuando se administró docetaxel antes de CYC682 en ambas líneas celulares.

40 Combinaciones de gemcitabina\*-CYC682  
 La secuencia de gemcitabina seguida por CYC682 era sinérgica en ambas líneas celulares (figura de referencia 4). El sinergismo entre CYC682 y gemcitabina sugiere que aunque estrechamente relacionados, estos dos compuestos pueden tener mecanismos de acción distintos en células cancerosas.

45 Combinaciones de doxorubicina\*-CYC682  
 Las combinaciones de CYC682 con doxorubicina eran sinérgicas a altas concentraciones usando exposición secuencial (figura de referencia 5).

50 Combinaciones de oxaliplatino-CYC682  
 Las combinaciones de CYC682 con oxaliplatino condujeron a actividad sinérgica cuando se administró CYC682 antes o después de oxaliplatino en células HCT116 (figura 6). En células COLO205, se observó sinergia cuando se administró CYC682 antes de oxaliplatino.

55 Combinaciones de CNDAC  
 Se sometió a prueba CNDAC en combinación con doxorubicina\*, cisplatino, gemcitabina\* o docetaxel y los resultados sugieren que todas estas combinaciones generan interacciones sinérgicas de fármacos (tabla 3).

60 También se sometió a prueba CNDAC en combinación con vinorelbina en células H1299, y los resultados indican que esta combinación genera sinergia con los tres regímenes de tratamiento sometidos a prueba (tabla 4).

En células H1299, CNDAC y doxorubicina\* generaron sinergia a DE50 (cuando el 50% de la población celular se ha destruido) con pretratamiento con doxorubicina y regímenes de pretratamiento concomitantes.

A DE50, CNDAC y cisplatino generaron sinergia con pretratamiento con cisplatino y sinergia débil con tratamiento concomitante.

5 Se sometieron a prueba CNDAC y gemcitabina\* en un régimen de tratamiento concomitante, que generó sinergia a DE50.

Discusión

10 Los datos presentados anteriormente muestran que CYC682 presenta actividad citotóxica frente a una amplia gama de líneas de células cancerosas humanas, siendo HCT116 la más sensible. CYC682 y CNDAC muestran espectros de actividad específicos que difieren de metabolitos clásicos tales como citarabina, gemcitabina, 5FU y otros agentes citotóxicos (oxaliplatino, cisplatino, doxorubicina, vinorelbina, docetaxel).

15 Estudios de combinación demostraron efectos sinérgicos cuando se combinó CYC682 (o CNDAC) con fármacos tales como oxaliplatino, gemcitabina, docetaxel, vinorelbina, cisplatino y doxorubicina a lo largo de un amplio intervalo de concentraciones en células de cáncer de colon humanas y células de NSCLC. La sinergia entre CYC682 y gemcitabina sugiere fuertemente que, a pesar de estar estrechamente relacionados, estos dos compuestos tienen mecanismos de acción distintos en células cancerosas.

20 Diversas modificaciones y variaciones de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Los modos descritos para llevar a cabo la invención se reivindican en el presente documento.

**Tabla 1: Efectos antiproliferativos (CI<sub>50</sub> usando el ensayo de MTT) de CYC682, CNDAC y CYC202 y varios fármacos anticancerígenos en el panel de líneas de células cancerosas humanas**

	CI <sub>50</sub> (μM) CYC682		CNDAC	CYC202	Doxorubi- cina	Docetaxel	Cisplatino	Oxalipla- tino	Ara-C	5-FU	Gemcitabina
	48 horas	24 horas	48 horas	24 horas	24 horas	24 horas	24 horas	24 horas	24 horas	24 horas	24 horas
<b>HT29</b>	4,5 ± 0,7	19 ± 3	160 ± 43	19 ± 3	1,07 ± 0,16	0,01 ± 0,002	25 ± 3	60 ± 12	130 ± 40	24 ± 1	0,015 ± 0,003
<b>HCT116</b>	3,0 ± 0,6	11 ± 2	2,8 ± 0,6	11 ± 2	0,10 ± 0,02	0,01 ± 0,02	9,2 ± 0,9	20 ± 4	1,2 ± 0,4	5,3 ± 1,3	0,05 ± 0,01
<b>HCC2998</b>	3,5 ± 0,8	23 ± 5	110 ± 21	23 ± 5	0,70 ± 0,14	0,004 ± 0,001	25 ± 5	4 ± 1,4	3,7 ± 0,5	10 ± 1	0,01 ± 0,002
<b>COLO205</b>	5,0 ± 0,8	12 ± 3	8 ± 2	12 ± 3	1,5 ± 0,5	0,006 ± 0,001	9,5 ± 2,5	8 ± 1,6	28 ± 8	240 ± 20	0,2 ± 0,1
<b>MCF7</b>	7,0 ± 1,8	16 ± 3	850 ± 60	16 ± 3	0,7 ± 0,1	0,01 ± 0,004	32 ± 2	35 ± 7	>300	10 ± 1	0,01 ± 0,002
<b>MDA- MB-435</b>	67 ± 14	19 ± 4	95 ± 13	19 ± 4	2,0 ± 0,4	0,01 ± 0,002	13 ± 2,6	37 ± 21	38 ± 9	10 ± 2	0,04 ± 0,008
<b>HOP62</b>	6,0 ± 1,7	8 ± 2	7,0 ± 1,8	8 ± 2	0,14 ± 0,04	0,02 ± 0,04	9,3 ± 0,9	200 ± 40	6,3 ± 2,8	118 ± 32	0,01 ± 0,002
<b>HOP92</b>	38 ± 8	26 ± 4	23 ± 6	26 ± 4	0,10 ± 0,05	0,005 ± 0,001	4,4 ± 0,4	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,3	11 ± 1	0,02 ± 0,004
<b>IGROVI</b>	6,5 ± 1,6	38 ± 4	89 ± 12	38 ± 4	1,3 ± 0,3	0,02 ± 0,01	26 ± 6	107 ± 21	89 ± 21	29 ± 1	0,02 ± 0,004
<b>OVCAR1</b>	45 ± 7	20 ± 6	>900	20 ± 6	1,0 ± 0,2	50 ± 0,12	12,10 ± 3,93	50 ± 10	>300	24 ± 1	1,2 ± 0,2



**Tablas 3 y 4: Resumen de resultados obtenidos con CNDAC en combinación con diversos agentes citotóxicos.** Se trataron las células con CNDAC en combinación con los agentes citotóxicos indicados usando tres regímenes de tratamiento diferentes, tal como se describe en la sección de ejemplos. Los resultados son el promedio de al menos tres experimentos independientes.

5

**Tabla 3**

Compuesto	Línea celular	Pretratamiento con CNDAC			Otro tratamiento			Concomitante		
		DE50	DE75	DE90	DE50	DE75	DE90	DE50	DE75	DE90
*Doxorubicina	H1299	0,95	1,24	2,23	0,64	0,83	1,63	0,63	1,14	2,75
Cisplatino	H1299	1,16	1,5	13,68	0,65	0,93	1,96	0,77	1,65	7,56
*Gemcitabina	H1299							0,65	1,83	6,11
Docetaxel	H1299							0,93	1,13	2,01
Docetaxel	RERF-LC-MA							0,9	0,97	1,1

En la tabla 3, se incluyen combinaciones de CNDAC y agentes citotóxicos marcados con un asterisco (\*) como ejemplos de referencia sólo.

10

**Tabla 4**

Compuesto	Línea celular	Pretratamiento con CNDAC			Pretratamiento con vinorelbina			Concomitante		
		DE50	DE75	DE90	DE50	DE75	DE90	DE50	DE75	DE90
Vinorelbina	H1299	1,04	0,67	0,67	0,60	0,56	0,66	0,63	0,97	2,25

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Combinación que comprende 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosil-citosina, o un metabolito de la misma que es 1-(2-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabino-pentafuranosil)-citosina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un agente citotóxico seleccionado de: (a) vinorelbina; (b) docetaxel; y (c) un agente antineoplásico de platino seleccionado de cisplatino y oxaliplatino.
- 10 2. Combinación según la reivindicación 1, en la que el agente citotóxico es vinorelbina.
3. Combinación según la reivindicación 1, en la que el agente citotóxico es docetaxel.
4. Combinación según la reivindicación 1, en la que el agente antineoplásico de platino es cisplatino.
- 15 5. Combinación según la reivindicación 1, en la que el agente antineoplásico de platino es oxaliplatino.
6. Combinación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende 1-(2-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabino-pentafuranosil)-citosina y vinorelbina.
- 20 7. Combinación según la reivindicación 1 o la reivindicación 4, que comprende 1-(2-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabino-pentafuranosil)-citosina y cisplatino.
8. Combinación según cualquier reivindicación anterior, que comprende además un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 9. Uso de una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno proliferativo.
- 30 10. Uso de 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosil-citosina, o un metabolito de la misma que es 1-(2-C-ciano-2-desoxi-β-D-arabino-pentafuranosil)-citosina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que dicho tratamiento comprende administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado un agente citotóxico seleccionado de (a) vinorelbina; (b) docetaxel; y (c) un agente antineoplásico de platino seleccionado de cisplatino y oxaliplatino, a un sujeto.
- 35 11. Uso según la reivindicación 10, en el que la 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosil-citosina, o metabolito de la misma según la reivindicación 10, y el agente citotóxico según la reivindicación 10 van a administrarse simultáneamente.
- 40 12. Uso según la reivindicación 10, en el que la 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosil-citosina, o metabolito de la misma según la reivindicación 10, y el agente citotóxico según la reivindicación 10 van a administrarse secuencialmente o por separado.
- 45 13. Uso según la reivindicación 12, en el que el agente citotóxico según la reivindicación 10 va a administrarse secuencialmente o por separado antes de la 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosil-citosina, o metabolito de la misma según la reivindicación 10.
- 50 14. Uso según la reivindicación 12, en el que la 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosil-citosina, o metabolito según la reivindicación 10 de la misma, va a administrarse secuencialmente o por separado antes del agente citotóxico según la reivindicación 10.
- 55 15. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que el trastorno proliferativo es cáncer.
16. Uso según la reivindicación 15, en el que el cáncer es cáncer de colon.
17. Combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo.