

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 907**

51 Int. Cl.:

A61K 31/453 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2009 E 09780399 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2313097**

54 Título: **Combinación terapéutica que comprende un inhibidor de cinasas aurora y agentes antiproliferativos**

30 Prioridad:

24.07.2008 US 83236 P

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

29.07.2013

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
Viale Pasteur, 10 P.O. Box 11
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**PESENTI, ENRICO;
BALLINARI, DARIO y
MOLL, JUERGEN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 415 907 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 terapéutica que comprende un inhibidor de cinasas aurora y agentes antiproliferativos.

5 Campo de la invención

La presente descripción se refiere en general al campo del tratamiento del cáncer y, más en particular, desvela una composición antitumoral que comprende un inhibidor de cinasas Aurora y un anticuerpo que inhibe un factor de crecimiento y/o un inhibidor de proteosomas y/o un inhibidor de cinasas con un efecto antiproliferativo sinérgico.

10

Antecedentes de la invención

La disfunción de proteína-cinasas (PK) es la característica distintiva de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y protooncogenes implicados en cánceres humanos codifican PK. La intensificación de la actividad de PK también está implicada en muchas enfermedades no malignas, como hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis postoperatorias.

15

Las PK están implicadas también en afecciones inflamatorias y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PK pueden desempeñar además un papel importante en la patogénesis y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

20

Para una referencia general sobre la disfunción o la alteración de la regulación de PK, véase, por ejemplo Current Opinion in Chemical Biology, 1999, 3, 459-465.

25

Entre las varias proteína-cinasas que se conocen en la técnica como implicadas en el crecimiento de las células cancerosas se encuentran las cinasas Aurora, en particular Aurora-2.

Se ha encontrado que Aurora-2 se expresa en exceso en una serie de tipos de tumores diferentes. Su locus genético se localiza en la región cromosómica 20q13 que está frecuentemente amplificada en muchos cánceres, como los cánceres de mama [Cancer Res. 1999, 59(9), 2041-4] y de colon.

30

La amplificación de 20q13 se correlaciona con un mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar y un aumento de la expresión de Aurora-2 indica un mal pronóstico y una disminución del tiempo de supervivencia en pacientes con cáncer de vejiga [J. Natl. Cancer Inst., 2002, 94(17), 1320-9]. Para una referencia general sobre el papel de Aurora-2 en la función centrosómica anormal en el cáncer, véase también Molecular Cancer Therapeutics, 2003, 2, 589-595.

35

En la técnica se conocen varios compuestos heterocíclicos como inhibidores de proteína-cinasas. Entre ellos, se han desvelado 3-carboxamidopirazoles y 3-ureidopirazoles, así como derivados de los mismos, como inhibidores de proteína-cinasas en las solicitudes internacionales de patente WO01/12189, WO02/48114 y WO02/70515.

40

También se han desvelado compuestos bicíclicos fusionados que comprenden fracciones de pirazol y tienen actividad inhibidora de cinasas en los documentos WO00/69846, WO02/12242, WO03/028720 y WO03/97610.

45

Se ha descrito que derivados específicos de tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol son potentes inhibidores, del tipo competitivo por ATP, de cinasas Aurora (Fancelli, D. y col.: Journal of Medicinal Chemistry, 2005, vol. 48, n° 8, págs. 3080-3084. PCT/WO 2005005427). Sorprendentemente, se ha encontrado que el efecto antineoplásico, es decir, especialmente el retraso de la progresión o el tratamiento de una enfermedad proliferativa, en particular el tratamiento de un tumor que es resistente a otros agentes quimioterapéuticos conocidos como agentes antineoplásicos, de los derivados de tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol anteriores aumenta en gran medida cuando estos se administran en combinación con ciertos agentes neoplásicos. En particular, el efecto antineoplásico de tal combinación es mayor que los efectos que pueden conseguirse con cualquier tipo de miembro de la combinación por separado, es decir, mayor que los efectos de una monoterapia que usa solamente uno de los miembros de la combinación.

50

55

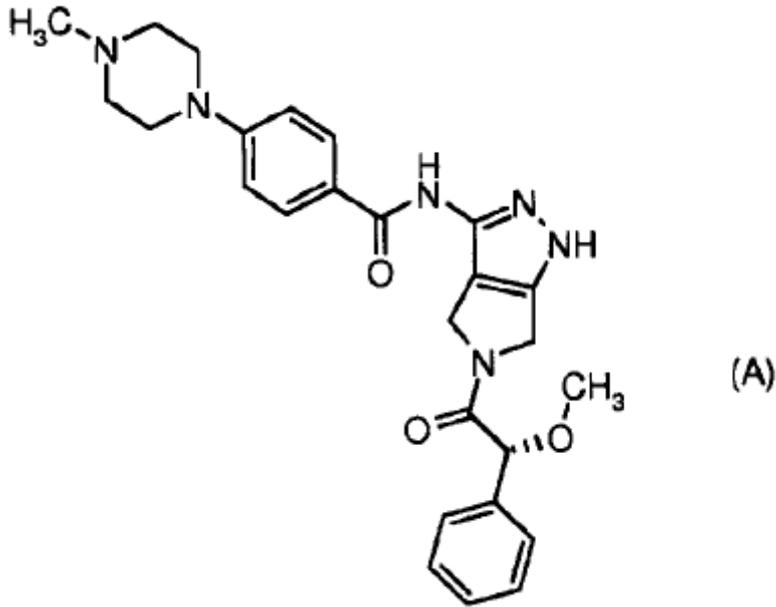
Por lo tanto, la presente invención desvela nuevas combinaciones de un derivado de tetrahidropirrolol[3,4-c]pirazol con agentes farmacéuticos conocidos que son particularmente adecuadas para el tratamiento de trastornos proliferativos, especialmente el cáncer. Más específicamente, las combinaciones de la presente invención son muy útiles terapéuticamente como agentes antitumorales y carecen de las desventajas, en cuanto a toxicidad y efectos secundarios, asociadas con los fármacos antitumorales disponibles en la actualidad.

60

Resumen de la invención

La presente invención proporciona una combinación terapéutica que comprende (a) el compuesto 1 de la fórmula (A):

65



y (b) bortezomib, en que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o cualquiera de sus hidratos.

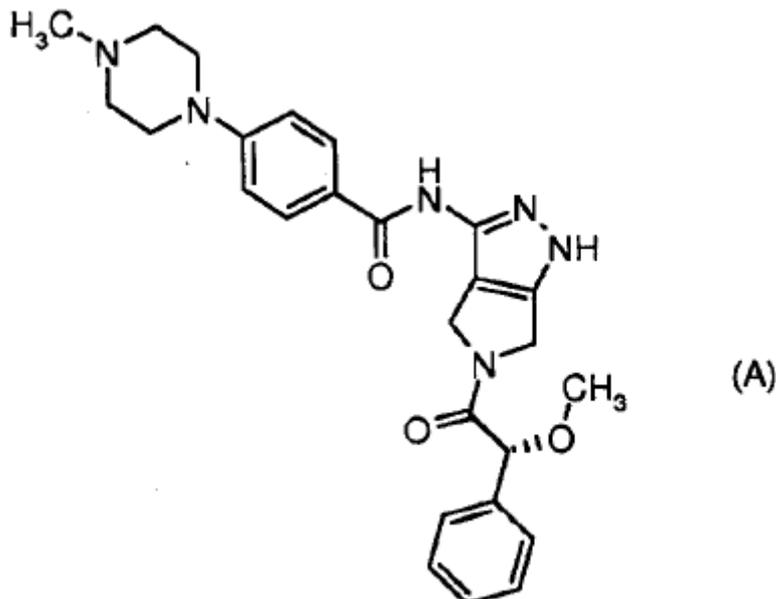
5 La presente invención proporciona también una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial de la combinación según se describe anteriormente.

10 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una combinación según se describe anteriormente que se mezcla además con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 La presente invención desvela además un procedimiento para el tratamiento de trastornos proliferativos mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación según se describe anteriormente a un paciente que lo necesita.

Descripción detallada de la invención

En una primera realización, la presente invención proporciona una combinación terapéutica que comprende (a) el compuesto 1 de la fórmula (A):



y (b) bortezomib, en que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o cualquiera de sus hidratos.

5 En otra realización, la combinación de acuerdo con la invención es una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.

Una realización más se refiere a la combinación de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento o el retraso de la progresión de un trastorno proliferativo, en que el uso comprende la administración simultánea, secuencial o separada de la combinación terapéutica a un paciente que lo necesita.

10 En otra realización más, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con la invención mezclada con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 El nombre químico del compuesto 1 de la fórmula (A) es N-{5-[(2R)-2-metoxi-2-feniletanoil]-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida. Puede prepararse según se describe en el documento WO 2005/005427, cuenta con actividad inhibitoria de proteína-cinasas y, por lo tanto, es útil terapéuticamente como agente antitumoral.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula (A) incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, mesílico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico, salicílico y similares.

25 El bortezomib, comercializado como Velcade® por Millennium Pharmaceuticals, fue el primer inhibidor de proteosomas terapéutico ensayado en humanos. Ha sido autorizado en los EE. UU. para el tratamiento del mieloma múltiple recidivante y el linfoma de células del manto.

30 En la presente invención, cada uno de los principios activos de la combinación se proporciona en una cantidad eficaz para producir un efecto antineoplásico sinérgico.

35 La presente invención desvela también una combinación para uso en la reducción de los efectos secundarios causados por el tratamiento antineoplásico con un agente antineoplásico en mamíferos, incluidos humanos, que lo necesitan, en que el uso comprende la administración a dicho mamífero de una preparación combinada que comprende el compuesto de la fórmula (A) según se define anteriormente y bortezomib en cantidades eficaces para producir un efecto antineoplásico sinérgico.

40 Con el término «un efecto antineoplásico sinérgico», según se usa en este documento, se indica la inhibición del crecimiento del tumor, preferentemente la completa remisión del tumor, por la administración a mamíferos, incluidos humanos, de una cantidad eficaz de la combinación del compuesto 1 de la fórmula (A) según se define anteriormente y bortezomib.

45 El término «preparación combinada», según se usa en este documento, define especialmente un «kit de partes», en el sentido de que los componentes (a) y (b) de la combinación según se definen anteriormente pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de combinaciones fijas diferentes con cantidades distintas de los componentes (a) y (b) de la combinación, es decir, simultáneamente o en momentos diferentes. Los elementos del kit de partes pueden administrarse entonces, por ejemplo, simultáneamente o cronológicamente escalonados, es decir, en momentos diferentes y a intervalos de tiempo iguales o distintos para cualquier parte del kit de partes. Con la máxima preferencia, los intervalos de tiempo se eligen de modo que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría con el uso de solo uno cualquiera de los componentes (a) y (b) de la combinación. La relación entre las cantidades totales del componente (a) de la combinación y del componente (b) de la combinación que han de administrarse en la preparación combinada puede variar, por ejemplo, con el fin de satisfacer las necesidades de una subpoblación de pacientes por tratar o las necesidades del paciente individual, cuyas diferentes necesidades pueden ser debidas a la enfermedad concreta, la edad, el sexo, el peso corporal, etc. de los pacientes. Preferentemente, al menos hay un efecto beneficioso, por ejemplo, una intensificación recíproca del efecto de los componentes (a) y (b) de la combinación, en particular, un sinergismo, por ejemplo, un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos secundarios, menor toxicidad o un efecto terapéutico combinado en una dosis no eficaz de uno o los dos componentes (a) y (b) de la combinación y, con gran preferencia, un fuerte sinergismo de los componentes (a) y (b) de la combinación.

60 Con el término «administrado» o «administrar», según se usan en este documento, se indica la administración por vía parenteral y/u oral. Con «parenteral» se indica la administración por vía intravenosa, subcutánea e intramuscular.

65 En el procedimiento de la invención sujeto, el ciclo de tratamiento generalmente empleado para la administración del compuesto 1 de la fórmula (A) se encuentra en el intervalo de 100 mg/m²/día a 1.500 mg/m²/día con respecto al área de superficie corporal durante hasta 21 días consecutivos. Con mayor preferencia, el ciclo de tratamiento empleado

es de aproximadamente 150 mg/m²/día a aproximadamente 350 mg/m²/día con respecto al área de superficie corporal durante hasta 21 días consecutivos.

5 En un régimen especialmente preferido, el compuesto de la fórmula (A) se administra en una dosis de 190 ó 250 mg/m²/día con respecto al área de superficie corporal en una infusión de tres horas en los días 1 y 8 de un ciclo de tres semanas. Otros posibles programas de tratamiento se desvelan, por ejemplo, en el documento WO2008/052931, publicado el 8 de mayo de 2008.

10 [El compuesto 1 de la fórmula (A) puede administrarse en diversas formas farmacéuticas, por ejemplo, por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar o de película, disoluciones o suspensiones líquidas; por vía rectal en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo, por vía intramuscular o a través de una inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intrarraquídea.

15 En el procedimiento de la invención sujeto, el ciclo de tratamiento generalmente empleado para la administración de bortezomib es de aproximadamente 50 mg/m² a 100 mg/m² cada tres semanas o de 30 mg/m² semanalmente.

20 El tratamiento antineoplásico de la presente invención es especialmente adecuado para el tratamiento de todas las formas de cáncer, incluidos, pero sin limitarse a: carcinomas, por ejemplo, de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluido el cáncer microcítico de pulmón, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, incluido el carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de estirpe linfoide que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células del manto, linfoma de linfocitos vellosos y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de estirpe mielóide que incluyen leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; mieloma múltiple; tumores de origen mesenquimático, incluidos fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluidos astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, incluidos melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

30 Según se expone anteriormente, el efecto de la combinación de la invención aumenta significativamente sin un aumento paralelo de la toxicidad. En otras palabras, el tratamiento combinado de la presente invención intensifica los efectos antitumorales del componente (a) y/o el componente (b) de la combinación de la invención y, por lo tanto, proporciona el tratamiento más eficaz y menos tóxico para tumores.

35 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento contra el cáncer.

40 La presente invención proporciona además un paquete comercial que comprende, en un medio de contención adecuado, (a) un compuesto de la fórmula (A) según se define anteriormente y (b) bortezomib, en que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o cualquiera de sus hidratos, junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado o secuencial.

En un paquete de acuerdo con la invención, cada uno de los componentes (a) y (b) están presentes dentro de un único medio de contención o dentro de medios de contención distintos.

45 Otra realización de la presente invención es un paquete comercial que comprende una composición o producto farmacéutico según se describe anteriormente.

50 Debido al papel clave de las proteína-cinasas Aurora en la regulación de la mitosis y la proliferación celular, la combinación de la presente invención también es útil en el tratamiento de diversos trastornos proliferativos celulares como, por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis postoperatorias.

55 Como moduladora de la apoptosis, la combinación de esta invención también puede ser útil en el tratamiento del cáncer, infecciones víricas, prevención de la manifestación del SIDA en individuos infectados con el VIH, enfermedades autoinmunitarias y trastornos neurodegenerativos. Las actividades de la combinación de la presente invención se muestran, por ejemplo, mediante los ensayos in vitro e in vivo siguientes, con los que se pretende ilustrar la presente invención.

60 Ejemplo 1: Materiales y procedimientos para el ensayo de la actividad citotóxica in vitro

65 Se sembraron líneas celulares de carcinoma de colon (HCT-116) en crecimiento exponencial y se incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada con el 5% de CO₂. Los fármacos se añadieron al cultivo experimental y las incubaciones se llevaron a cabo a 37°C durante 72 horas en la oscuridad. Se añadieron al medio dosis escalonadas del compuesto 1 de la fórmula (A) según se define anteriormente y el agente antineoplásico 24 horas después de la siembra. Se ensayó un programa de administración secuencial (el compuesto 1 se administró 24 horas después del

otro agente). Las disoluciones de los fármacos se prepararon inmediatamente antes de su uso. Al final del tratamiento se determinó la proliferación celular mediante un sistema de monitorización del trifosfato de adenosina intracelular (CellTiterGlo de Promega) con un lector EnVision (PerkinElmer). La actividad inhibitoria se evaluó por comparación de los datos del tratamiento frente a los datos de control mediante el programa Assay Explorer (MDL). La dosis inhibitoria del 50% del crecimiento celular se calculó con una curva de interpolación sigmoidea. Los índices de combinación (C.I.) se calcularon mediante un programa de ordenador para el análisis del efecto de fármacos múltiples basado en la ecuación de Chou-Talalay (Adv. Enzyme Regul., 1984, 22, 27-55) para fármacos que no se excluyen mutuamente, en que una C.I. < 1 indica un efecto más que aditivo (C.I. > 3 indica un fuerte antagonismo; 1,3 < C.I. < 3, antagonismo; 0,8 < C.I. < 1,3, aditividad; 0,3 < C.I. < 0,8, sinergismo; C.I. < 0,3, fuerte sinergismo).

Ejemplo 2: Actividad citotóxica in vitro de la combinación con flavopiridol

Los resultados mostrados en la tabla 1 indican que, en la línea celular HCT-116 de carcinoma de colon humano, la administración del compuesto 1 en combinación con flavopiridol resultó en un efecto antitumoral sinérgico.

Tabla 1

Línea celular	Fármaco		Programa	C.I.	Efecto de la combinación
	compuesto 1 μM	Flavopiridol μM			
HCT-116	0,5	0,62	secuencial	0,63	sinergismo
	0,25	0,62		0,63	sinergismo

Ejemplo 3: Eficacia antitumoral in vivo de la combinación con el anticuerpo monoclonal bevacizumab

Se mantuvieron ratones Balb macho Nu/Nu de Harlan (Italia) en jaulas con cubierta de papel de filtro, alimento y lecho esterilizados y agua acidificada. Una cantidad de $2,5 \times 10^6$ células DU145 de carcinoma de próstata (de la Colección Americana de Cultivos Tipo) se inyectó por vía subcutánea en los ratones atímicos. Este modelo tumoral se seleccionó porque previamente se había demostrado que bevacizumab inhibe la angiogénesis y el crecimiento del modelo in vivo (véase para referencia The Prostate 36, 1-10, 1998). El tratamiento se inició en el día 9 después de la inyección de las células, cuando los tumores eran palpables y con un peso medio del tumor para todos los grupos de 0,15 g. El bevacizumab se preparó inmediatamente antes del tratamiento, mientras que el compuesto 1 se preparó diariamente, sobre la base de la estabilidad conocida del compuesto.

El compuesto 1 se administró por vía intraperitoneal en un volumen de 10 ml/kg a una dosis de 15 mg/kg dos veces al día (BID) durante 9 días desde el día 9 al día 17. El bevacizumab se administró por vía intraperitoneal en un volumen de 10 ml/kg a una dosis de 20 mg/kg en los días 9, 13 y 17 a partir del día de la inyección de las células tumorales. En la combinación, el compuesto 1 se administró en los días 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19 y el bevacizumab se administró en los días 9, 13 y 17, inmediatamente después de la administración del compuesto 1. El crecimiento tumoral y el peso corporal se midieron cada tres días. El crecimiento tumoral se evaluó con un calibrador. Se registraron los dos diámetros y el peso del tumor se calculó de acuerdo con la fórmula siguiente: largo (mm) x ancho² / 2. El efecto del tratamiento antitumoral se evaluó como el retraso del inicio del crecimiento exponencial del tumor (véase para referencia Anticancer drugs 7, 437-60, 1996). Este retraso (valor T-C) se definió como la diferencia del tiempo (en días) requerido para que los tumores del grupo de tratamiento (T) y del grupo de control (C) alcanzaran un tamaño predeterminado (1 g). La toxicidad se evaluó sobre la base de la reducción del peso corporal. Los resultados se muestran en la tabla 2 a continuación. El compuesto 1 combinado con bevacizumab produjo un claro efecto aditivo/sinérgico: el valor T-C observado cuando el compuesto 1 se combinó con bevacizumab fue superior a lo esperado por la simple adición de los valores T-C obtenidos con los tratamientos individuales. No se observó ninguna toxicidad en ninguno de los grupos de tratamiento.

Tabla 2

Tratamiento	Tiempo hasta alcanzar 1 g (días)	T-C (días)	Toxicidad
Compuesto 1 15 mg/kg*	23,9	8,5	0/8
Bevacizumab 20 mg/kg**	18,5	3,1	0/8
Bevacizumab 20 mg/kg + compuesto 1 15 mg/kg***	28,2	12,8	0/8
*Tratamientos por vía intraperitoneal dos veces en los días 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19 **Tratamientos por vía intraperitoneal en los días 9, 13 y 17 ***Tratamientos de bevacizumab en los días 9, 13 y 17; tratamientos del compuesto 1 en los días 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19			

Ejemplo 4: Eficacia antitumoral in vivo de la combinación con bortezomib

Se mantuvieron ratones SCID macho de Harlan (Italia) en jaulas con cubierta de papel de filtro, alimento y lecho esterilizados y agua acidificada. Una cantidad de 5×10^6 células HL-60 de leucemia mieloide aguda humana (de la Colección Americana de Cultivos Tipo) se inyectó por vía subcutánea en los ratones SCID. Este modelo tumoral se seleccionó porque previamente se había demostrado que el compuesto 1 inhibe el crecimiento del modelo in vivo y además sobre la base del uso de este modelo como representativo de un cáncer hematológico.

El tratamiento se inició 12 días después de la inyección de las células tumorales cuando los tumores eran palpables. El bortezomib se preparó inmediatamente antes del tratamiento. El compuesto 1 se preparó diariamente, sobre la base de la estabilidad conocida del compuesto.

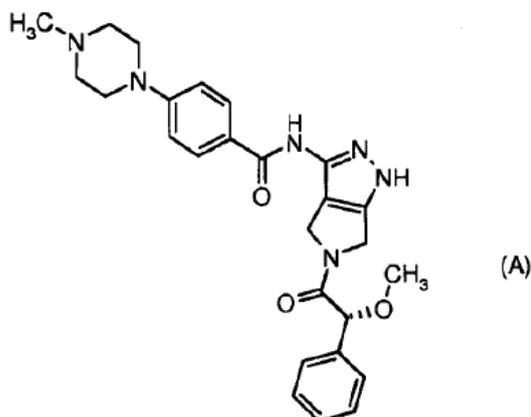
El compuesto 1 se administró por vía intraperitoneal en un volumen de 10 ml/kg a una dosis de 15 mg/kg dos veces al día (BID) durante 12 días (días 12 a 23). El bortezomib se administró por vía intravenosa en un volumen de 10 ml/kg a una dosis de 0,5 mg/kg en los días 12, 16, 20 y 24 a partir del día de la inyección de las células tumorales y a una dosis de 1 mg/kg en los días 12, 16, 20 y 24 a partir del día de la inyección de las células tumorales. En la combinación, el compuesto 1 se administró en el intervalo entre los tratamientos con bortezomib en los días 13, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 26 y 27. El crecimiento tumoral y el peso corporal se midieron cada tres días. El crecimiento tumoral se evaluó con un calibrador. Se registraron los dos diámetros y el peso del tumor se calculó de acuerdo con la fórmula siguiente: $\text{largo (mm)} \times \text{ancho}^2 / 2$. El efecto del tratamiento antitumoral se evaluó como el retraso del inicio del crecimiento exponencial del tumor (véase para referencia Anticancer drugs 7, 437-60, 1996). Este retraso (valor T-C) se definió como la diferencia del tiempo (en días) requerido para que los tumores del grupo de tratamiento (T) y del grupo de control (C) alcanzaran un tamaño predeterminado (1 g). La toxicidad se evaluó sobre la base de la reducción del peso corporal. Los resultados se muestran en la tabla 3 a continuación. El compuesto 1 combinado con 0,5 mg/kg de bortezomib produjo un claro efecto aditivo/sinérgico: el valor T-C observado cuando el compuesto 1 se combinó con 0,5 mg/kg de bortezomib fue superior a lo esperado por la simple adición de los valores T-C obtenidos con los tratamientos individuales. No se observó ninguna toxicidad en los grupos de tratamiento. El compuesto 1 combinado con 1 mg/kg de bortezomib produjo un fuerte efecto sinérgico: el valor T-C observado cuando el compuesto 1 se combinó con 1 mg/kg de bortezomib (35,7) fue claramente superior a lo esperado por la simple adición de los valores T-C obtenidos con los tratamientos individuales (17,3). En los grupos de tratamiento se observaron algunos signos de toxicidad.

Tabla 3

Tratamiento	Tiempo hasta alcanzar 1 g (días)	T-C (días)	Toxicidad
Compuesto 1 15 mg/kg*	24,7	9,1	0/7
Bortezomib 0,5 mg/kg**	19	3,4	0/7
Bortezomib 1 mg/kg**	23,8	8,2	0/7
Bortezomib 0,5 mg/kg + compuesto 1 15 mg/kg***	29,2	13,5	0/7
Bortezomib 1 mg/kg + compuesto 1 15 mg/kg***	51,4	35,7	3/7
*Tratamientos por vía intraperitoneal dos veces en los días 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23			
**Tratamientos por vía intravenosa en los días 12, 16, 20 y 24			
***Tratamientos de bortezomib en los días 12, 16, 20 y 24; tratamientos del compuesto 1 en los días 13, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 26 y 27			

REIVINDICACIONES

1. Una combinación terapéutica que comprende (a) el compuesto 1 de la fórmula (A):



- 5 y (b) bortezomib, en que los principios activos de la combinación están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o cualquiera de sus hidratos.
2. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, que es una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.
- 10 3. La combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 para uso en un procedimiento para el tratamiento o el retraso de la progresión de un trastorno proliferativo, en que dicho procedimiento comprende la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha combinación a un paciente que lo necesita.
- 15 4. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 mezclada con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 5. Una preparación combinada que comprende el compuesto 1 de la fórmula (A) de acuerdo con la reivindicación 1 y bortezomib para uso en la disminución de los efectos secundarios causados por el tratamiento antineoplásico con un agente antineoplásico en mamíferos, incluidos humanos, que lo necesitan, en que dicho uso comprende la administración a dicho mamífero de dicha preparación en cantidades efectivas para producir un efecto antineoplásico sinérgico.
- 25 6. Un paquete comercial que comprende, en un medio de contención adecuado, (a) el compuesto 1 de la fórmula (A) según se define en la reivindicación 1 y bortezomib, en que los principios activos están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o cualquiera de sus hidratos, junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado o secuencial.