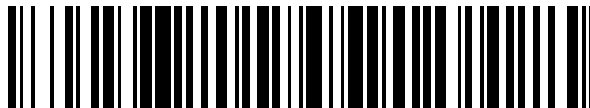


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 831**

51 Int. Cl.:

A01N 43/54 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2010 E 10819438 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2480085**

54 Título: **Combinación que comprende el inhibidor de MEK: N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida y el inhibidor de Akt: N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida**

30 Prioridad:

23.09.2009 US 245027 P

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

30.01.2015

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
Corporation Service Company, 2711 Centreville
Road, Suite 400
Wilmington, Delaware 19808, US**

72 Inventor/es:

**DUMBLE, MELISSA;
GILMER, TONA;
KUMAR, RAKESH;
LEBOWITZ, PETER F.;
MORRIS, SHANNON RENAE y
LAQUERRE, SYLVIE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 527 831 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 que comprende el inhibidor de MEK: N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida y el inhibidor de Akt: N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una combinación de empleo en el tratamiento de cáncer en un mamífero. En particular, el método se refiere a una nueva combinación que comprende el inhibidor de MEK: N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y el inhibidor de Akt: N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, composiciones farmacéuticas que comprenden la misma, y combinaciones tales de empleo para el tratamiento del cáncer.

Antecedentes de la invención

El tratamiento eficaz de trastornos hiperproliferativos que incluyen el cáncer, es un objetivo continuo en el campo de la oncología. En general, el cáncer resulta de la desregulación de los procesos normales que controlan la división celular, la diferenciación y la muerte celular apoptótica. La apoptosis (muerte celular programada) desempeña papeles esenciales en el desarrollo embrionario y en la patogénesis de diversas enfermedades, tales como enfermedades neuronales degenerativas, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Uno de los caminos más comúnmente estudiados que implica la regulación quinásica de la apoptosis, es la señalización celular de receptores de factores de crecimiento en la superficie celular al núcleo (Crewa y Erikson, Cell, 74:215-17, 1993).

Las tirosina quinastas de receptores (RTKs) activadas por factores de crecimiento extracelulares restablecen proteínas intracelulares a la membrana celular, activando con ello componentes clave de la transducción de señales que están comúnmente hiperactivados en los cánceres. Estos compuestos incluyen los RAS de proteínas de unión de la fosfoinositida 3-quinasa (denominada más adelante como PI3K) y de la guanosina trifosfato (GTP).

La familia de la proteína PI3K consiste en 15 miembros que comparten homología de secuencias, particularmente dentro de sus dominios de quinastas; sin embargo, tienen distintas especificaciones y modos de regulación de los sustratos (Vivanco y Sawyers, Nat. Rev. Cancer, 2002.2:489-501). Los lípidos que contienen inositol fosforilato de quinastas PI3 de Clase I, se conocen como fosfatidilinositoles (Ptdins) en la posición 3. El sustrato primario de miembros de la familia de la Clase I, Ptdins-4, 5-P2 (PIP2) se convierte en Ptdins-3,4,5-P3 (PIP3) por estas quinastas. El PIP3 es un mensajero secundario crítico que restablece las proteínas que contienen dominios de homología de pleckstrina a la membrana de las células en donde están activados. La más estudiada de estas proteínas es la AKT que favorece la supervivencia, el crecimiento y la proliferación celulares. La señalización de AKT puede regularse por activación de PI3K. Los tres miembros de la familia génica de AKT, AKT1, AKT2 y AKT3, codifican quinastas de proteínas específicas de serina/treonina, que, por activación, se mueven al citoplasma y al núcleo donde fosforila numerosos sustratos, con inclusión de mTOR (TORC1).

El camino de PI3K/AKT está entre los caminos activados más comúnmente en el cáncer humano. La función e importancia de este camino en la tumorigénesis y en la progresión de tumores está bien establecida (Samuels y Ericson, Curr. Opp in Oncology, 2006, 18:77-82). Así, la desregulación de la señalización de PI3K/AKT en tumores contribuye a un fenotipo celular que demuestra numerosas marcas de malignidades, que incluye un potencial reproductivo ilimitado y la evasión de apoptosis (Hanahan y Weinberg, Cell, 2000, 100:57-70) Numerosas alteraciones genéticas de la línea germinal y somática pueden activar estos caminos. La activación somática del camino de señalización de PI3K/AKT ocurre más comúnmente o bien mediante activación de mutaciones en PI3KCA (que codifica la subunidad quinásica catalítica de p110 α) o bien por mutaciones de pérdida de funciones, deleciones o metilación de promotores que silencian el gen supresor de tumores PTEN ((un regulador negativo de PI3K) (Vivanco y Sawyers. Nat. Rev. Cancer. 2002.2:489-501). Más raramente, una mutación activadora de AKT1 que lleva a un restablecimiento de la membrana independiente de PI3K, ha sido identificada también en el cáncer de mama, ovárico y colorrectal (Carpten et al., Nature 2007, 448:439-44).

La proteína activada con mitógeno (MAP), quinasa (ERK) regulada por la señal de quinasa/extracelular, quinasa (denominada en lo sucesivo MEK), es sabido que está implicada en la regulación de numerosos procesos celulares. La familia Raf (B-Raf, C-Raf, etc.) activa la familia de MEK (MEK-1, MEK-2, etc.) y la familia de MEK activa la familia ERK (ERK-1 y ERK-2). Ampliamente, la actividad de señalización del camino RAF/MEK/ERK regula la translación de mRNA. Esto incluye genes relacionados con el ciclo celular. Por tanto, la hiperactivación de este camino puede llevar a una proliferación celular incontrolada. La desregulación del camino RAF/MEK/ERK por hiperactivación de ERK se aprecia en aproximadamente el 30% de todas las malignidades humanas (Allen, LF et al., Semin. Oncol. 2003. 30(5 Suppl 16):105-16) El RAS, que puede señalar por medio de ambos el PI3K/AKT y RAF/MEK/ERK tiene una proteína oncogénica mutada en el 15% de todos los cánceres (Davies, H. et al., Nature, 2002. 417:949-54). Asimismo, han sido identificadas mutaciones de BRAF de activación en una frecuencia alta en tipos específicos de tumores (p.ej., melanomas) (Davies, H. et al., Nature, 2002. 417:949-54). Aun cuando la activación de mutaciones

en MEK no aparecen por sí mismas y ocurren frecuentemente en cánceres humanos, se piensa que MEK es una diana farmacéutica importante para tratar el cáncer humano debido a su papel central en el camino de ERK. Además, la actividad inhibidora de MEK induce eficazmente la inhibición de la actividad de ERK1/2 y la supresión de la proliferación celular (The Journal of Biological Chemistry, vol. 276, No. 4 pp.2686-2692, 2001), y se espera que el compuesto exponga efectos sobre las enfermedades ocasionadas por una proliferación celular indeseable tal como génesis de tumores y/o cáncer.

Estas observaciones demuestran que el camino de PI3K/Akt desempeña papeles importantes para regular la supervivencia celular o apoptosis en tumorigénesis y/o cáncer.

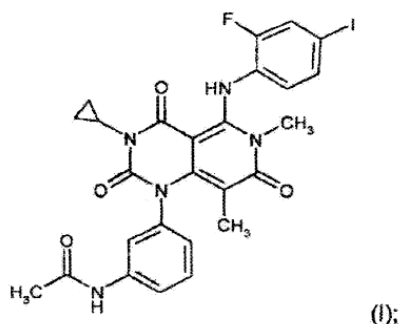
Estas observaciones demuestran que el camino de RAF/MEK/ERK desempeña un papel importante para la regulación de la supervivencia celular o apoptosis en tumorigénesis y/o cáncer.

Sería útil proporcionar una nueva terapia que proporcione un tratamiento más eficaz y/o intensificado de un individuo aquejado de los efectos de cáncer.

Compendio de la invención

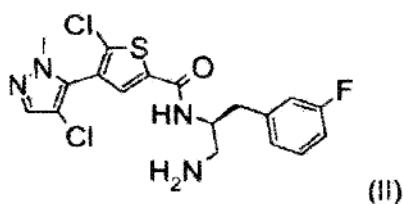
Una realización de esta invención proporciona una combinación que comprende:

(i) un compuesto de Estructura (1):



o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; y

(ii) un compuesto de Estructura (II):



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Una realización de esta invención proporciona una combinación de empleo para el tratamiento del cáncer en un ser humano necesitado de ello, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, adecuadamente el solvato de sulfóxido de dimetilo del mismo, y N-[(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal hidroc্লuro del mismo.

Una realización de esta invención proporciona una combinación de empleo para tratar el cáncer de un ser humano necesitado de ello, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, adecuadamente el solvato de sulfóxido de dimetilo del mismo, y N-[(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal hidroc্লuro del mismo, en donde la combinación se administra dentro de un período especificado, y en donde la combinación se administra en una duración de tiempo.

Una realización de esta invención proporciona una combinación de empleo para tratar el cáncer de un ser humano necesitado de ello, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, adecuadamente el solvato de sulfóxido de dimetilo, del mismo, y

5 N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal hidrocioruro del mismo, en donde los compuestos de la combinación se administran secuencialmente.

Descripción breve de los dibujos

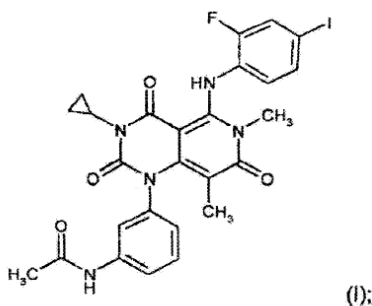
Figura 1. La Figura 1 representa las curvas de respuesta de las dosis sobre la inhibición del crecimiento celular para MDA-MB-175-VII, HCT-8, y COR-L23.

10

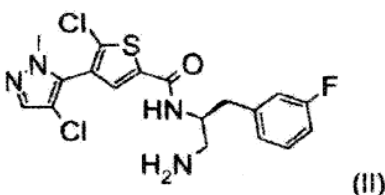
Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a combinaciones que ponen de manifiesto actividad antiproliferativa. Adecuadamente, la invención se refiere a una combinación de empleo para tratar cáncer, que comprende

15 N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, adecuadamente el solvato de sulfóxido de dimetilo del mismo (denominado en lo sucesivo Compuesto A) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, adecuadamente el solvato de sulfóxido de dimetilo, cuyo compuesto esta representado por la Estructura I:



20 y N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal hidrocioruro del mismo, (denominado en lo sucesivo Compuesto B) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal hidrocioruro del mismo, cuyo compuesto está representado por la Estructura II



25 El Compuesto A se describe y reivindica, junto con sales y solvatos del mismo farmacéuticamente aceptables, como útil como inhibidor de la actividad de MEK, particularmente en el tratamiento de cáncer, en International Application No. PCT/JP2005/011082, que tiene una fecha de presentación internacional de 10 de junio de 2005; International Publication Número WO 2005/121142 y una fecha de International Publication de 22 de diciembre de 2005. El Compuesto A es el compuesto del Ejemplo 4-1. El Compuesto A puede prepararse según se describe en International Application No. PCT/JP2005/011082. El Compuesto A puede prepararse como se describe en la

30 Publicación de Patentes de Estados Unidos No. US 2006/0014768, publicada el 10 de enero de 2006.

Adecuadamente, el Compuesto A está en la forma de un solvato de sulfóxido de dimetilo. Adecuadamente, el Compuesto A está en la forma de una sal de sodio. Adecuadamente, el Compuesto A está en la forma de un solvato seleccionado de: hidrato, ácido acético, etanol, nitrometano, clorobenceno, 1-pentanci, alcohol isopropílico, etilenglicol y 3-metil-1-butanol. Estas formas de solvatos y salinas pueden prepararse por un experto en la técnica

35 con la descripción de International Application No. PCT/JP2005/011082 o de la Publicación de Patentes de Estados Unidos No. US 2006/0014768.

El Compuesto B se describe y reivindica, junto con sales del mismo farmacéuticamente aceptables, como útil como inhibidor de la actividad de AKT, particularmente en el tratamiento de cáncer, en International Application No.

PCT/US2008/053269, que tiene una fecha de presentación internacional de 7 de febrero de 2008; International Publication Número WO 2008/098104 y una fecha de Publicación Internacional de 14 de agosto de 2008. El Compuesto B es el compuesto del ejemplo 96. El Compuesto B puede prepararse como se describe en la International Application No. PCT/US2008/053269.

- 5 Adecuadamente, el Compuesto B está en la forma de una sal hidrocioruro. La forma salina puede prepararse por un experto en la técnica según la descripción de United States Provisional Application No. 61/148490, presentada el 30 de enero de 2009.

La administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de las combinaciones de la invención, es ventajosa sobre las de los compuestos componentes individuales, ya que las combinaciones pueden proporcionar una o más de las siguientes proporciones mejoradas cuando se comparan con la administración individual de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto componente: i) un mayor efecto anticanceroso que el de un agente solo más activo, ii) una actividad anticancerosa sinérgica o altamente sinérgica, iii) un protocolo de dosificación que proporciona una actividad anticancerosa intensificada con un perfil reducido de efectos secundarios, iv) una disminución del perfil del efecto tóxico, v) un aumento del aspecto terapéutico, o vi) un aumento de la biodisponibilidad de uno o de ambos de los compuestos componentes.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos quirales, o pueden de otro modo ser capaces de existir como dos enantiómeros. Por consiguiente, los compuestos de esta invención incluyen mezclas de enantiómeros así como también enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas desde el punto de vista de los enantiómeros. Asimismo, ha de entenderse que todos los tautómeros y todas las mezclas de tautómeros están incluidas dentro del alcance de Compuesto A, y de las sales o solvatos del mismo farmacéuticamente aceptables, y del Compuesto B y de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden formar un solvato que ha de entenderse que es un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, el Compuesto A o una de sus sales y/o el Compuesto B o una de sus sales) y un disolvente. Tales disolventes para la finalidad de la invención, no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Como ejemplos de disolventes adecuados se incluyen agua, metanol, sulfóxido de dimetilo, etanol y ácido acético. Adecuadamente el disolvente utilizado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Como ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables se incluyen agua, sulfóxido de dimetilo, etanol y ácido acético. Adecuadamente el disolvente utilizado es el agua.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se preparan fácilmente por los expertos en la técnica.

Quando se alude a un protocolo de dosificación, las expresiones "día", "por día" y semejantes, se refieren a un tiempo dentro de un día de calendario que comienza en la medianoche y que termina en la medianoche siguiente.

Mediante el término "tratamiento" y sus derivados como se emplea en esta memoria, se entiende terapia terapéutica. Con referencia a un estado particular, el tratamiento significa: (1) mejorar o evitar el estado de una o más de las manifestaciones biológicas del estado, (2) interferir con (a) uno o más puntos de la cascada biológica que comienza o que es responsable del estado, o (b) una o más de las manifestaciones biológicas del estado, (3) aliviar uno o más de los síntomas, efectos o efectos secundarios asociados con el estado o con su tratamiento, o (4) disminuir la progresión del estado o de una o más de las manifestaciones biológicas del estado. La terapia profiláctica está también contemplada con ello. El experto puede apreciar que "prevención" no es un término absoluto. En medicina "prevención" se entiende que se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la posibilidad o gravedad de un estado o de una manifestación biológica del mismo, o para retardar la iniciación de tal estado o de su manifestación biológica. La terapia profiláctica es apropiada, por ejemplo, cuando se considera que un sujeto tiene un riesgo alto de desarrollar cáncer, tal como cuando un sujeto tiene una historia familiar fuerte de cáncer o cuando un sujeto ha estado expuesto a un carcinógeno.

Como se emplea en esta memoria, la expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o de un agente farmacéutico que puede desarrollar la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o un clínico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que, en comparación con la de un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, resulta en un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejora de una enfermedad, un trastorno o un efecto secundario, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o de un trastorno. La expresión incluye también dentro de su alcance cantidades eficaces para intensificar una función fisiológica normal.

Mediante el término "combinación" y sus derivados, como se emplea en esta memoria, se entiende una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y de Compuesto B o una de sus sales farmacéuticamente aceptable de empleo en o bien una administración simultánea o de cualquier modo de administración secuencial separada. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en una proximidad de tiempo corto uno con otro. Además, no es importante si los compuestos se administran en la misma forma farmacéutica, p. ej. un compuesto puede administrarse tópicamente y

el otro compuesto puede administrarse por vía oral. Adecuadamente, ambos compuestos se administran por vía oral.

5 Mediante la expresión "kit de combinaciones" como se emplea en esta memoria, se entiende que la composición o composiciones farmacéuticas que se emplean para administrar el Compuesto A o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y de Compuesto B, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, según la invención. Cuando ambos compuestos se administran simultáneamente, el kit de combinaciones puede contener Compuesto A o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y Compuesto B o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en una composición farmacéutica única, tal como un comprimido, o en composiciones farmacéuticas separadas. Cuando los compuestos no se administran simultáneamente, el kit de combinaciones puede contener Compuesto A o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y Compuesto B o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en composiciones farmacéuticas separadas. El kit de combinaciones puede comprender Compuesto A o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, y Compuesto B, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en composiciones farmacéuticas separadas en un envase único o en composiciones farmacéuticas en envases separados.

15 En un aspecto se proporciona un kit de combinaciones que comprende los componentes:

Compuesto A o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable; y

Compuesto B o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En una realización de la invención el kit de combinaciones comprende los componentes siguientes:

Compuesto A o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable; y

Compuesto B o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 en donde los componentes se proporcionan en una forma que es adecuada para una administración secuencial, separada y/o simultánea.

En una realización el kit de combinaciones comprende:

Un primer recipiente que comprende Compuesto A o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable; y

30 un segundo recipiente que comprende Compuesto B o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, y medios receptores para contener dichos primer y segundo recipientes.

35 El "kit de combinaciones" puede proporcionarse también para instrucción, tal como para instrucciones de dosificación y administración. Tales instrucciones de dosificación y administración pueden ser del tipo proporcionado por un doctor, por ejemplo, por un prospecto de un producto, medicamentoso, o puede ser del tipo que receta un doctor, tal como instrucciones a un paciente.

40 A menos que se defina de otro modo, en todos los protocolos farmacéuticos descritos en la presente memoria, el régimen de compuestos administrados no tiene que comenzar con la iniciación de tratamiento ni terminar con el término de tratamiento, solamente se requiere que el número de días consecutivos en los que se administran ambos compuestos y el número opcional de días consecutivos en que solo se administra uno de los compuestos componentes, o el protocolo de dosificación indicado, que incluye la cantidad de compuesto administrado, tenga lugar en algún punto durante el curso de tratamiento.

Como se emplea en esta memoria, la expresión "Compuesto A²ⁿ" significa - Compuesto A o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable -.

45 Como se emplea en esta memoria, la expresión "Compuesto B²ⁿ" significa - Compuesto B o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable -.

50 La expresión "dosis de carga" como se emplea en esta memoria, se entiende que significa un régimen de una sola dosis o un régimen de duración corta de Compuesto A o de Compuesto B que tiene una dosificación superior a la de la dosis de mantenimiento administrada al paciente para aumentar rápidamente el nivel de concentración en sangre del fármaco. Adecuadamente, un régimen de duración corta de empleo en esta memoria será de 1 a 14 días; adecuadamente de 1 a 7 días; adecuadamente de 1 a 3 días; adecuadamente de tres días; adecuadamente de dos días, adecuadamente de un día. En algunas realizaciones, la "dosis de carga" puede aumentar la concentración en sangre del fármaco hasta un nivel terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, la "dosis de carga" puede

aumentar la concentración en sangre del fármaco hasta un nivel terapéuticamente eficaz en asociación con una dosis de mantenimiento del fármaco. La "dosis de carga" puede administrarse una vez al día, o más de una vez al día (p. ej. hasta 4 veces al día). Adecuadamente la "dosis de carga" se administrará una vez al día. Adecuadamente, la dosis de carga será una cantidad de 2 a 100 veces la dosis de mantenimiento; adecuadamente de 2 a 10 veces; 5 adecuadamente de 2 a 5 veces; adecuadamente 2 veces; adecuadamente 3 veces; adecuadamente 4 veces; adecuadamente 5 veces. Adecuadamente, la dosis de carga se administrará de 1 a 7 días; adecuadamente de 1 a 5 días; adecuadamente de 1 a 2 días; adecuadamente durante 1 día; adecuadamente durante 2 días; adecuadamente durante 3 días, seguido de un protocolo de dosificación de mantenimiento.

10 La expresión "dosis de mantenimiento" como se emplea en esta memoria, se entiende que significa una dosis que se administra en serie (por ejemplo, al menos dos veces), y que se entiende que o bien eleva lentamente la concentración en sangre del compuesto a un nivel terapéuticamente eficaz, o que mantiene un nivel tal terapéuticamente eficaz. La dosis de mantenimiento se administra generalmente una vez al día y la dosis diaria de la dosis de mantenimiento es inferior a la de la dosis diaria total de la dosis de carga.

Adecuadamente, las composiciones de esta invención se administran dentro de un "período especificado".

15 Por la expresión "período especificado" y sus derivados, como se emplea en esta memoria, se entiende el intervalo de tiempo entre la administración de uno de Compuesto A² y Compuesto B² y el otro de Compuesto A² y Compuesto B². A menos que se defina de otro modo, el período especificado puede incluir la administración simultánea. Cuando ambos compuestos de la invención se administran una vez al día el período especificado se refiere al período de tiempo de la administración de Compuesto A² y Compuesto B³ durante un solo día. Cuando uno o ambos 20 compuestos de la invención se administran más de una vez al día, el período especificado se calcula basándose en la primera administración de cada uno de los compuestos en un día específico. Todas las administraciones de un compuesto de la invención que son subsiguientes a la primera durante un día específico, no se consideran cuando se calcula el período específico.

25 Adecuadamente, si los compuestos se administran dentro de un "período especificado" y no se administran simultáneamente, se administran ambos dentro de aproximadamente 24 horas uno de otro - en este caso, el período especificado será de 24 horas aproximadamente; adecuadamente se administrarán ambos dentro de aproximadamente 12 horas uno de otro - en este caso, el período especificado será de 12 horas aproximadamente; adecuadamente ambos se administrarán dentro de 11 horas aproximadamente uno de otro - en este caso, el período especificado será de 11 horas aproximadamente; adecuadamente ambos se administrarán dentro de 30 aproximadamente 10 horas uno de otro - en este caso, el período especificado será de 10 horas aproximadamente; adecuadamente ambos se administrarán dentro de aproximadamente 9 horas uno de otro - en este caso, el período especificado será de 9 horas aproximadamente; adecuadamente, si ambos se administran dentro de aproximadamente 8 horas uno del otro - en este caso el período especificado será de 8 horas aproximadamente; adecuadamente si ambos se administran dentro de aproximadamente 7 horas uno de otro - en este caso el período 35 especificado será de 7 horas aproximadamente; si ambos se administran dentro de aproximadamente 6 horas uno de otro - en este caso, el período especificado será de 6 horas aproximadamente; adecuadamente si ambos se administran dentro de aproximadamente 5 horas uno de otro - en este caso el período especificado será de 5 horas aproximadamente; adecuadamente si ambos se administran dentro de aproximadamente 4 horas uno de otro - en este caso, el período especificado será de 4 horas aproximadamente; adecuadamente, si ambos se administran 40 dentro de aproximadamente 3 horas uno de otro - en este caso el período especificado será de 3 horas aproximadamente; adecuadamente si ambos se administran dentro de aproximadamente 2 horas uno de otro - en este caso, el período especificado será de 2 horas aproximadamente; adecuadamente si ambos se administran dentro de aproximadamente 1 hora uno del otro - en este caso, el período especificado será de 1 hora aproximadamente. Como se emplea en esta memoria, la administración de Compuesto A² y de Compuesto B² en 45 menos de 45 minutos aproximadamente de separación, se considera administración simultánea.

Adecuadamente, cuando la combinación de la invención se administra durante un "período especificado", los compuestos serán administrados conjuntamente a lo largo de una "duración de tiempo".

50 Por la expresión "duración de tiempo" y derivados de la misma como se emplea en esta memoria, se entiende que ambos compuestos de la invención se administran dentro de un "período especificado" durante un número indicado de días consecutivos, seguido opcionalmente por un número de días consecutivos en donde solamente se administra uno de los compuestos componentes.

Considerando la administración de "período especificado":

55 Adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un período especificado de al menos 1 día - en este caso la duración de tiempo será al menos de 1 día; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un período especificado de al menos 2 días consecutivos. en este caso, la duración de tiempo será al menos de 2 días; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un período especificado de al menos 3 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será al menos de 3 días; adecuadamente durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un período especificado de al menos 5 días

Adecuadamente, durante el curso de tratamiento, el Compuesto A² y el Compuesto B² se administraran dentro de un período especificado de 1 a 5 días a lo largo de un período de 14 días, y durante los otros días del período de 14 días el Compuesto B² se administrará solo. Adecuadamente, este protocolo de 14 días se repite durante 2 ciclos o durante 28 días; adecuadamente para administración continua.

5 Adecuadamente, si los compuestos no se administran durante un "período especificado", se administran secuencialmente. Por la expresión "administración secuencial" y derivados de la misma, como se emplea en esta memoria, se entiende que uno de Compuesto A² y de Compuesto B² se administra una vez al día durante dos o más días consecutivos, y el otro de Compuesto A² y de Compuesto B² se administra con posterioridad una vez al día durante dos o más días consecutivos. Asimismo, se contempla en esta memoria un vacío farmacéutico utilizado
10 entre la administración secuencial de uno de Compuesto A² y Compuesto B² y el otro de Compuesto A² y Compuesto B²...Como se describe en la presente memoria un vacío farmacéutico es un período de días que existe después de la administración secuencial de uno de Compuesto A² y Compuesto B² y antes de la administración del otro Compuesto A² y Compuesto B² donde no se administra ni Compuesto A² ni Compuesto B². Adecuadamente, el vacío farmacéutico es un período de días seleccionado entre 1 día, 2 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9
15 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días y 14 días.

Adecuadamente, si los compuestos no se administran durante un "período especificado", se administran secuencialmente. Por la expresión "administración secuencial" y derivados de la misma, como se emplea en esta memoria, se entiende que uno de Compuesto A² y Compuesto B² se administra durante uno o más días consecutivos y el otro de Compuesto A² y Compuesto B² se administra con posterioridad durante uno o más días
20 consecutivos.

Consideración de la administración secuencial:

Adecuadamente, uno de Compuesto A² y Compuesto B² se administra de 2 a 30 días consecutivos seguido de un vacío farmacéutico opcional, seguido por administración del otro de Compuesto A² y Compuesto B² de 2 a 30 días consecutivos. Adecuadamente, uno de Compuesto A² y Compuesto B² se administra de 2 a 21 días consecutivos,
25 seguido de un vacío farmacéutico opcional, seguido de la administración del otro de Compuesto A² y Compuesto B² de 2 a 21 días consecutivos. Adecuadamente, uno de Compuesto A² y de Compuesto B² se administra de 2 a 14 días consecutivos seguido de un vacío farmacéutico de 1 a 14 días, seguido de la administración del otro de Compuesto A² y de Compuesto B² de 2 a 14 días consecutivos. Adecuadamente, uno de Compuesto A² y de Compuesto B² se administra de 3 a 7 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico de 3 a 10 días, seguido
30 de la administración del otro de Compuesto A² y Compuesto B² de 3 a 7 días consecutivos.

Adecuadamente, uno de Compuesto A² y Compuesto B² se administra de 1 a 30 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico opcional, seguido por administración del otro de Compuesto A² y Compuesto B² de 1 a 30 días consecutivos. Adecuadamente, uno de Compuesto A² y de Compuesto B² se administra de 1 a 21 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico opcional, seguido por administración del otro de Compuesto A² y
35 Compuesto B² de 1 a 21 días consecutivos. Adecuadamente, uno de Compuesto A² y de Compuesto B² se administra de 1 a 14 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico de 1 a 14 días, seguido de administración del otro de Compuesto A² y Compuesto B² de 1 a 14 días consecutivos. Adecuadamente, uno de Compuesto A² y de Compuesto B² se administra de 2 a 7 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico de 2 a 10 días, seguido de administración del otro de Compuesto A² y Compuesto B² de 2 a 7 días consecutivos.

40 Adecuadamente, el Compuesto B² se administrará primeramente en la secuencia seguido de un vacío farmacéutico opcional, seguido de la administración de Compuesto A². Adecuadamente, se administra el Compuesto B² de 3 a 21 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico opcional, seguido de administración de Compuesto A² de 3 a 21 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto B² se administra de 3 a 21 días consecutivos seguido de un vacío farmacéutico de 1 a 14 días, seguido de administración de Compuesto A² de 3 a 21 días consecutivos.
45 Adecuadamente, se administra Compuesto B² de 3 a 21 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico de 3 a 14 días, seguido de administración de Compuesto A² de 3 a 21 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto B² se administra durante 21 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico opcional, seguido de administración de Compuesto A² durante 14 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto B² se administra durante 14 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico de 1 a 14 días, seguido de administración de
50 Compuesto A² durante 14 días consecutivos. Adecuadamente, se administra Compuesto B² durante 7 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico de 3 a 10 días, seguido de administración de Compuesto A² durante 7 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto B² se administra durante 3 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico de 3 a 14 días, seguido de administración de Compuesto A² durante 7 días consecutivos. Adecuadamente, se administra Compuesto B² durante 3 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico de 3 a
55 10 días, seguido de administración de Compuesto A² durante 3 días consecutivos.

Adecuadamente, el Compuesto B² se administrará primeramente en la secuencia seguido de un vacío farmacéutico opcional, seguido de la administración de Compuesto A². Adecuadamente, se administra el Compuesto B² de 1 a 21 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico opcional, seguido de administración de Compuesto A² de 1 a 21 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto B² se administra de 3 a 21 días consecutivos seguido de un
60 vacío farmacéutico de 1 a 14 días, seguido de administración de Compuesto A² de 3 a 21 días consecutivos.

Adecuadamente, se administra Compuesto B² de 3 a 21 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico de 3 a 14 días, seguido de administración de Compuesto A² de 3 a 21 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto B² se administra durante 21 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico opcional, seguido de administración de Compuesto A² durante 14 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto B² se administra durante 14 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico de 1 a 14 días, seguido de administración de Compuesto A² durante 14 días consecutivos. Adecuadamente, se administra Compuesto B² durante 7 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico de 3 a 10 días, seguido de administración de Compuesto A² durante 7 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto B² se administra durante 3 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico de 3 a 14 días, seguido de administración de Compuesto A² durante 7 días consecutivos. Adecuadamente, se administra Compuesto B² durante 3 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico de 3 a 10 días, seguido de administración de Compuesto A² durante 3 días consecutivos.

Adecuadamente, el Compuesto A² se administrará primeramente en la secuencia seguido de un vacío farmacéutico opcional, seguido de la administración de Compuesto B². Adecuadamente, se administra el Compuesto A² de 1 a 21 días consecutivos, seguido por un vacío farmacéutico opcional, seguido de administración de Compuesto B² de 1 a 21 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto A² se administra de 3 a 21 días consecutivos seguido de un vacío farmacéutico de 1 a 14 días, seguido de administración de Compuesto B² de 3 a 21 días consecutivos. Adecuadamente, se administra Compuesto A² de 3 a 21 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico de 3 a 14 días, seguido de administración de Compuesto B² de 3 a 21 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto A² se administra durante 21 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico opcional, seguido de administración de Compuesto B² durante 14 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto A² se administra durante 14 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico de 1 a 14 días, seguido de administración de Compuesto B² durante 14 días consecutivos. Adecuadamente, se administra Compuesto A² durante 7 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico de 3 a 10 días, seguido de administración de Compuesto B² durante 7 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto A² se administra durante 3 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico de 3 a 14 días, seguido de administración de Compuesto B² durante 7 días consecutivos. Adecuadamente, se administra Compuesto A² durante 3 días consecutivos, seguido de un vacío farmacéutico de 3 a 10 días, seguido de administración de Compuesto B² durante 3 días consecutivos. Adecuadamente, se administra Compuesto A² durante 7 días consecutivos, seguido de administración de Compuesto B² durante 1 día. Adecuadamente, se administra Compuesto A² durante 6 días consecutivos, seguido de administración de Compuesto B² durante 1 día. Adecuadamente, se administra Compuesto B² durante 1 día, seguido de administración de Compuesto A² durante 7 días consecutivos. Adecuadamente, se administra Compuesto B² durante 1 día, seguido de administración de Compuesto A² durante 6 días consecutivos.

Ha de entenderse que una administración en un "período especificado" y una administración "secuencial" pueden seguirse por dosificación de repetición o pueden seguirse por un protocolo de dosificación alternativa y que un vacío farmacéutico puede preceder al protocolo de la dosificación de repetición o al protocolo de dosificación alternativa.

Adecuadamente, la cantidad de Compuesto A² administrada como parte de la combinación según la presente invención, será una cantidad seleccionada de aproximadamente 0,125 mg a aproximadamente 10 mg; adecuadamente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 9 mg; adecuadamente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 8 mg; adecuadamente la cantidad se seleccionará de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 mg; adecuadamente la cantidad se seleccionará de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 7 mg; adecuadamente la cantidad será aproximadamente 5 mg. Por consiguiente, la cantidad de Compuesto A² administrada como parte de la combinación según la presente invención, será una cantidad seleccionada de aproximadamente 0,125 mg a aproximadamente 10 mg. Por ejemplo, la cantidad de Compuesto A² administrada como parte de la combinación según la presente invención puede ser 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 3,5 mg, 4 mg, 4,5 mg, 5 mg, 5,5 mg, 6 mg, 6,5 mg, 7 mg, 7,5 mg, 8 mg, 8,5 mg, 9 mg, 9,5 mg y 10 mg. Adecuadamente, la cantidad seleccionada de Compuesto A² se administra dos veces al día. Adecuadamente, la cantidad seleccionada de Compuesto A² se administra una vez al día. Adecuadamente, la administración de Compuesto A² comenzará como una dosis de carga. Adecuadamente, la dosis de carga será una cantidad de 2 a 100 veces la dosis de mantenimiento; adecuadamente de 2 a 10 veces; adecuadamente de 2 a 5 veces; adecuadamente 2 veces; adecuadamente 3 veces; adecuadamente 4 veces; adecuadamente 5 veces. Adecuadamente, la dosis de carga se administrará de 1 a 7 días; adecuadamente de 1 a 5 días, adecuadamente de 1 a 3 días; adecuadamente durante 1 día, adecuadamente durante 2 días; adecuadamente durante 3 días, seguido de un protocolo de dosificación de mantenimiento.

Adecuadamente, la cantidad de Compuesto B² administrada como parte de la combinación según la presente invención, será una cantidad seleccionada de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg; adecuadamente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 400 mg; adecuadamente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 375 mg; adecuadamente la cantidad se seleccionará de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 350 mg; adecuadamente la cantidad se seleccionará de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 300 mg; adecuadamente la cantidad se seleccionará de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 275 mg; adecuadamente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg; adecuadamente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 55 mg a aproximadamente 225 mg; adecuadamente la cantidad se seleccionará de

aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg; adecuadamente la cantidad se seleccionará de aproximadamente 65 mg a aproximadamente 175 mg; adecuadamente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 150 mg; adecuadamente la cantidad se seleccionará de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg; adecuadamente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg; adecuadamente la cantidad será aproximadamente 100 mg. Por consiguiente, la cantidad de Compuesto B² administrada como parte de la combinación según la presente invención, será una cantidad seleccionada de aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 mg. Por ejemplo, la cantidad de Compuesto B² administrada como parte de la combinación según la presente invención, puede ser 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg o 500 mg. Adecuadamente, la cantidad seleccionada de Compuesto B² se administra dos veces al día. Adecuadamente, la cantidad seleccionada de Compuesto B² se administra una vez al día. Adecuadamente, la administración de Compuesto B² comenzará como una dosis de carga. Adecuadamente, la dosis de carga será una cantidad de 2 a 100 veces la dosis de mantenimiento; adecuadamente de 2 a 10 veces; adecuadamente de 2 a 5 veces; adecuadamente 2 veces; adecuadamente 3 veces; adecuadamente 4 veces; adecuadamente 5 veces. Adecuadamente, la dosis de carga se administrará de 1 a 7 días; adecuadamente de 1 a 5 días, adecuadamente de 1 a 3 días; adecuadamente durante 1 día, adecuadamente durante 2 días; adecuadamente durante 3 días, seguido de un protocolo de dosificación de mantenimiento.

Adecuadamente, la cantidad de Compuesto B² administrada como parte de la combinación según la presente invención será una cantidad seleccionada de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 1.000 mg; adecuadamente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 900 mg; adecuadamente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 850 mg; adecuadamente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg; adecuadamente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 750 mg; adecuadamente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 6.000 mg; adecuadamente la cantidad será aproximadamente 450 mg. Por consiguiente, la cantidad de Compuesto B² administrada como parte de la combinación según la presente invención, será una cantidad seleccionada de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 1.000 mg. Por ejemplo, la cantidad de Compuesto B² administrada como parte de la combinación según la presente invención, puede ser 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg, 625 mg, 650 mg, 675 mg, 700 mg, 725 mg, 750 mg, 775 mg, 800 mg, 825 mg, 850 mg, 875 mg, 900 mg, 925 mg, 950 mg, 975 mg o 1.000 mg.

Como se emplea en esta memoria, todas las cantidades especificadas para Compuesto A² y Compuesto B² están indicadas como la cantidad administrada de compuesto libre o sin salar y sin solvatar, por dosis.

La combinación de la presente invención puede emplearse también con otros compuestos terapéuticos en el tratamiento de cáncer.

Aun cuando es posible que, para empleo en terapia, puedan administrarse cantidades terapéuticamente eficaces de las combinaciones de la presente invención como el compuesto químico puro, es preferible presentar las combinaciones como una composición o composiciones farmacéuticas. Por consiguiente, la invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas que incluyen Compuesto A² y/o Compuesto B², y uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente. Las combinaciones de la presente invención son como se ha descrito anteriormente. El excipiente o excipientes han de ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, capaces de formulación farmacéutica, y no perjudiciales para el receptor de la misma. Según otro aspecto de la invención se proporciona asimismo un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar Compuesto A² y/o Compuesto B² con uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente. Según se ha indicado anteriormente, tales elementos de la combinación farmacéutica utilizados pueden presentarse en composiciones farmacéuticas separadas o formularse juntamente en una formulación farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad determinada previamente de ingrediente activo por dosis unitaria. Como es conocido por los expertos en la técnica, la cantidad de ingrediente activo por dosis dependerá del estado que se está tratando, de la vía de administración y de la edad, el peso y el estado del paciente. Formulaciones farmacéuticas unitarias preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

El Compuesto A² y el Compuesto B² pueden administrarse mediante cualquier vía apropiada. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (con inclusión de bucal y sublingual), vaginal y parenteral (con inclusión de subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con el estado del receptor de la combinación y del cáncer a tratar. También puede apreciarse que cada uno de los agentes administrados puede administrarse por la misma vía o diferentes vías y que el Compuesto A² y el Compuesto B² pueden componerse juntamente en una composición/formulación farmacéutica.

Adecuadamente, el Compuesto A² y el Compuesto B² se administran en composiciones farmacéuticas orales separadas.

Los compuestos o combinaciones de la actual invención se incorporan en formas farmacéuticas convenientes tales como cápsulas, comprimidos o preparaciones inyectables. Se emplean excipientes farmacéuticos sólidos o líquidos. Los excipientes sólidos incluyen almidón, lactosa, sulfato cálcico dihidratado, tierra de pipa, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábica, estearato magnésico y ácido esteárico. Los excipientes líquidos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, solución salina y agua. Similarmente, el excipiente puede incluir un material de liberación prolongada tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera. La cantidad de excipiente sólido varía ampliamente pero, preferiblemente, será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad farmacéutica. Cuando se emplea un excipiente líquido, la preparación estará adecuadamente en la forma de un jarabe, un elixir, una emulsión, o una cápsula blanda de gelatina, un líquido inyectable estéril tal como una ampolla, o una suspensión líquida acuosa o no acuosa.

Por ejemplo, para administración oral en la forma de un comprimido o de una cápsula, el componente medicamentoso activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerina, agua y semejante. Se preparan polvos reduciendo el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando con un excipiente farmacéutico similarmente reducido de tamaño tal como un hidrato de carbono comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presente un agente saborizante, conservante, dispersante o colorante.

Ha de entenderse que además de los ingredientes anteriormente citados, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tienen en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Como se ha indicado, cantidades terapéuticamente eficaces de las combinaciones de la invención (Compuesto A² en combinación con Compuesto B²) se administran a un ser humano. Típicamente, la cantidad terapéuticamente eficaz de los agentes administrados de la presente invención dependerá de muchos factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del sujeto, el estado preciso que requiere tratamiento, la gravedad del estado, la naturaleza de la formulación y la vía de administración. Finalmente, la cantidad terapéuticamente eficaz estará a la discreción del facultativo que le está tratando.

Las combinaciones de la presente invención se ensayan para determinar su eficacia y sus propiedades ventajosas y sinérgicas según procedimientos operatorios conocidos.

Las combinaciones de la presente invención se ensayan para determinar su eficacia y sus propiedades ventajosas y sinérgicas según procedimientos operatorios conocidos. Adecuadamente, las combinaciones de la invención se ensayan para determinar sus propiedades de eficacia, ventajosas y sinérgicas generalmente según los siguientes análisis de proliferación celular de combinaciones. Se distribuyen células en placas de 384 pocillos a 500 células/pocillo en medios de cultivo apropiados para cada tipo de célula, suplementados con FBS al 10% y penicilina/estreptomina al 1%, y se incuban durante la noche a 37°C y 5% de CO₂. Las células se tratan de un modo aleatorio con dilución de Compuesto A² (20 diluciones, sin incluir compuesto, de diluciones dobles que comienzan de 1-20 µM dependiendo del compuesto) de izquierda a derecha sobre la placa de 384 pocillos. y se trata también con Compuesto B² (20 diluciones, sin incluir compuesto de diluciones dobles comenzando con 1-20 µM dependiendo del compuesto) desde la parte superior a la del fondo de la placa de 384 pocillos, y se incubó como anteriormente durante otras 72 horas adicionales. En algunos casos los compuestos se añaden de un modo distribuido y en un tiempo de incubación que puede extenderse hasta 7 días. El crecimiento celular se mide utilizando el reactivo CellTiter-Glo[®] según el protocolo del fabricante y se leen las señales en un lector EnVision™ de Perkin Elmer fijado para modo de luminiscencia con una lectura cada 0,5 segundos. Los resultados obtenidos se analizan según se describe más adelante.

Los resultados se expresan como porcentaje del valor t=0 y se representan frente a la concentración del compuesto o compuestos. El valor t=0 se normaliza a 100% y representa el número de células presentes en el momento de la adición del compuesto. La respuesta celular se determina para cada uno de los compuestos y/o la combinación de compuestos empleando un ajuste de curva de 4 o 6 parámetros de viabilidad de las células frente a la concentración utilizando el cierre de válvula XLfit de IDBS del soporte lógico de Microsoft Excel y determinando la concentración requerida para una inhibición de 50% del crecimiento celular (IC₅₀). La corrección de fondo se realiza por sustracción de valores de pocillos que no contienen células. Para cada combinación de fármacos se calculan un Índice Combinación (CI), Exceso Sobre el Agente Único Máximo (EOHSA) y Exceso Sobre el Arroboamiento (EOBliss) según métodos conocidos tales como los descritos por Chou y Talalay (1984) *Advances in Enzyme Regulation*, 22, 37 a 55; y Berenbaum, MC (1981) *Adv. Cancer Research*, 35, 269-335.

Inhibición de crecimiento celular in vitro por Compuesto A, Compuesto B y su combinación en líneas de células de tumores.

Métodos:

Líneas celulares y condiciones de crecimiento.

- 5 La línea de tumor de mama humano, MDA-MB-175-VII, las líneas de tumores de colon humanos, Colo-205, DLD-1, HCT-8, HT-29, LS-1034, NCI-H508. RKO, SW1417, SW1463, SW480, SW837 y T 84, y las líneas de tumores de pulmón humanos, A427, A549, Calu 3, Calu 6, HCC827, NCI-H1155, NCI-H1355, NCI-H1792, NCI-H23, NCI-H727, SW1573 y SW900 eran de ATCC. La línea de tumor de mama humano EFM-19 era de German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, La línea de tumor de pulmón humano COR-L23 era de European Collection of Cell Cultures (GB). La línea de tumor de colon humano KM12 y la línea de tumor de pulmón humano Hop62 eran de National Cancer Institute. MV522 era de la Universidad de California en San Diego. Todas las líneas fueron cultivadas se medio RPMI 1640 que contenía suero fetal bovino (FBS) al 10%.

Ensayo de inhibición del crecimiento celular y análisis de resultados obtenidos de las combinaciones,

- 15 Todas las células fueron cultivadas durante un mínimo de 72 horas antes de la distribución en placas. Las células fueron analizadas en una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos (NUNC 136102) de medio RPMI que contenía FBS al 10% para todas las células a 1.000 células por pocillo. Aproximadamente 24 horas después de la distribución en placas, las células se expusieron a diez, diluciones seriadas triples de compuesto o de la combinación de los dos agentes en una razón molar a molar constante de 1:10 de Compuesto A a Compuesto B en medios RPMI que contenían FBS al 10%. Las células se incubaron en presencia de compuestos durante 3 días. Se determinaron los niveles de ATP añadiendo Cell Titer Glo® (Promega) según el protocolo del fabricante. Brevemente, se añadió Cell Titer Glo® a cada una de las placas, se incubó durante 30 minutos y luego se leyó la señal luminiscente en el lector de placas SpectraMax L con un tiempo de integración de 0,5 segundos.

- 20 La inhibición del crecimiento celular se estimó después de tratamiento con el compuesto o la combinación de compuestos durante tres días, y comparando la señal con la de células tratadas con vehículo (DMSO). El crecimiento celular se calculó con relación al de pocillos de control tratados con vehículo (DMSO). La concentración de compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular del control (IC_{50}) se interpoló usando regresión no lineal con la ecuación, $y=(A+(B-A)/(1+(C/x)^D))$, donde A es la respuesta mínima (y_{min}), C es el punto de inflexión de la curva (EC_{50}) y D es el coeficiente de Hill. La concentración de compuesto que inhibe el crecimiento celular al nivel observado en el momento de tratamiento, Inhibición de Crecimiento Total (TGI), se interpoló del mismo ajuste de la curva.

25 Los efectos de la combinación sobre la potencia se evaluaron empleando el Índice de Combinación (CI) que se calculó con los valores de IC_{50} interpolados anteriormente y la ecuación mutuamente no exclusiva derivada de Chou y Tatalay (1):

$$CI = Da/IC_{50}(a) + Db/IC_{50}(b) + (Da \times Db)/(IC_{50}(a) \times IC_{50}(b))$$

- 35 donde $IC_{50}(a)$ es el IC_{50} del Compuesto A; $IC_{50}(b)$ es el IC_{50} del Compuesto B; Da es la concentración de Compuesto A en combinación con Compuesto B que inhibía el 50% del crecimiento celular y Db es la concentración de Compuesto B en combinación con Compuesto A que inhibía el 50% del crecimiento celular. En general, un valor de $CI < 0,9$, entre 0,9 y 1,1, o $> 1,1$ indica sinergia, aditividad y antagonismo, respectivamente. En general, cuanto más pequeño es el número de CI, el mayor es la fuerza de la sinergia.

- 40 Los efectos de combinaciones sobre la escala de respuestas fueron cuantificados por el Exceso Sobre Agente Único Máximo (EOHSA) basándose en el concepto de mezcla no lineal como se describe con detalle por Peterson y Novick (2007) y Peterson (2010) [2;3] [Peterson y Novick, 2007; Peterson, 2010]. Los valores de EOHSA se definen como aumentos de mejora (aquí, diferencia en 'puntos de porcentaje' (ppts)) producidos por la combinación sobre el mejor agente único en su nivel de dosis de componente de la combinación. Para tratamientos con agente único y de combinaciones, las células se expusieron a compuestos en una razón fijada de dosis y se ajustaron las curvas de respuesta a las dosis a los resultados experimentales obtenidos, y se analizaron empleando modelos de regresión. En niveles de dosis totales especificados de IC_{50} a lo largo de la curva de respuesta a las dosis, la combinación de dosis (correspondiente a IC_{50}) se determinó realizando interferencias estadísticas de EOHSA. Más específicamente, se dice que para un experimento de fármacos en combinación que implica fármaco 1 en una dosis $d1$ y fármaco 2 en una dosis $d2$ (es decir, dosis total igual a $d1+d2$) se tiene un EOHSA positivo si la respuesta media en la combinación es mejor que la respuesta media al fármaco 1 en la dosis $d1$ o el fármaco 2 en la dosis $d2$.

Resultados:

- 55 El efecto de inhibición del crecimiento celular por un Compuesto A inhibidor de proteína/ERK-quinasa (MEK) activada con un mitógeno, un Compuesto B inhibidor de AKT y sus combinaciones se determinó en un grupo de líneas celulares de tumores humanos. El IC_{50} s medio (procedente de al menos dos experimentos independientes) y los efectos de combinaciones en IC_{50} s están resumidos en la Tabla 1 con posiciones de mutación de KRAS, BRAF,

PIK3CA y PTEN. La combinación de Compuesto A y Compuesto B puso de manifiesto efectos sinérgicos y/o un beneficio de inhibición intensificada del crecimiento celular en la mayoría de las líneas de tumores ensayadas. Las líneas de células de cáncer de mama, EFM-19 y MDA-MB-175-VII, eran sensibles al Compuesto B como un agente único con IC_{50} s menor que $1 \mu M$. Las células MDA-MB-175-VII también eran sensibles al Compuesto A como un agente único. En combinación, el Compuesto A y el Compuesto B eran sinérgicos en células MDA-MB-175-VII (CI=0,39) e intensificaban la inhibición del crecimiento celular en ambas células EFM-19 (EOHSA = 8,3 ppt) y MDA-MB-175-VII (EOHSA = 27,8 ppt). Las líneas de colon representadas en la Tabla 1 eran sensibles a la inhibición del crecimiento celular por el compuesto A como agente único con IC_{50} s que variaba de 0,001 a $0,632 \mu M$. Un subconjunto de estas líneas de células colon puso de manifiesto una sensibilidad modesta al Compuesto B con valores de IC_{50} entre $0,5 \mu M$ y $5 \mu M$. La combinación de Compuesto A y Compuesto B era sinérgica con valores de CI entre 0,2 y 0,8 y/o intensificaba la inhibición del crecimiento celular con valores de EOHSA entre 10,5 y 23,9 ppt en las líneas celulares RKO, HCT8, NCI-H508, DLD1 y T84 que abrigan tanto la mutación de RAS/RAF como las mutaciones de PIK3CA; y en las líneas KM12 (tipo natural de RAS/RAF con mutación de PTEN) y SW837 (mutación de KRAS con tipo natural de PIK3CA/PTEN). La combinación era débilmente sinérgica o aditiva con valores de CI entre 0,84 y 0,95 y valores de EOHSA menores que 5 ppt en las células LS-1034, Colo-205, SW1463, HT29, SW480 y SW1417 que eran muy sensibles al Compuesto A como un agente único ($IC_{50}s \leq 0,037 \mu M$). Para las líneas de tumores de pulmón enumeradas en la Tabla 1, la combinación de Compuesto A y Compuesto B eran sinérgicas con valores de CI entre 0,17 a 0,80 en las líneas celulares COR-L23, A549, NCI-H1355, NCI-H1792, NCI-H23, Calu 6 y MV522 con mutaciones de KRAS o BRAF_V600E, que mostraban sensibilidad al agente único de Compuesto A con IC_{50} s de 0,002 a $0,329 \mu M$ y al agente único de Compuesto B con IC_{50} s de 2 a $7 \mu M$. La combinación de Compuesto A y Compuesto B puso de manifiesto una inhibición intensificada del crecimiento celular con valores de EOHSA entre 8,7 y 30,3 ppt en líneas con mutaciones de KRAS que incluían NCI-H1155 (también con mutación de PTEN), SW1573, Hop62, SW900 y A427, y sin mutación de RAS/RAF, HCC827 (mutación de activación de EGFR) y Calu-3 (HER2+). Sin embargo, la combinación era aditiva en la línea de mutante de KRAS NCI-H727 que era altamente sensible al agente único de Compuesto A solo con IC_{50} igual a $0,002 \mu M$.

Curvas representativas de respuesta a las dosis de inhibición del crecimiento celular por agentes únicos de Compuesto A y Compuesto B y su combinación, se exponen para las líneas celulares MDA-MB-175-VII, HCT-8 y COR-L23 en la Figura 1.

Tabla 1 .Inhibición del crecimiento celular por Compuesto A, Compuesto B y su combinación en líneas de células de tumores humanos.

Tabla 1

Lineas de células de tumores	Posición de mutación		Valores de IC ₅₀ en micromoles (media ± tipo)				Efectos de Combinaciones en IC ₅₀		
			Agente Único		Compuesto A:Compuesto B = Razón molar 1:10				
	KRAS/RAF	PIK3CA/PTEN	Compuesto A	Compuesto B	Compuesto A	Compuesto B	CI	EOHSA (ppt)	
Mama	MDA-MB-175-VII	WT	WT	0.096 ± 0.033	0.794 ± 0.012	0.016 ± 0.007	0.155 ± 0.070	0.39 ± 0.13	27.8 ± 4.7
	EFM-19	WT	PIK3CA_H1049L	>1	0.430 ± 0.059	0.030 ± 0.004	0.300 ± 0.042	N/A	8.3 ± 2.2
Colon	RKO	BRAF_V600E	PIK3CA_H1047R	0.018 ± 0.001	1.806 ± 0.674	0.005 ± 0.002	0.054 ± 0.017	0.34 ± 0.07	15.0 ± 0.8
	HCT-8	KRAS_G13D	PIK3CA_E545K	0.055 ± 0.011	1.541 ± 0.379	0.014 ± 0.001	0.143 ± 0.011	0.39 ± 0.06	23.3 ± 1.1
	NCI-H508	BRAF_G596R	PIK3CA_E545K	0.023 ± 0.002	0.522 ± 0.114	0.008 ± 0.001	0.080 ± 0.013	0.58 ± 0.19	23.9 ± 0.4
	DLD1	KRAS_G13D	PIK3CA_E545K	0.632 ± 0.458	>10	0.093 ± 0.042	0.932 ± 0.420	N/A	11.2 ± 5.4
	T84	KRAS_G13D	PIK3CA_E542K	0.081 ± 0.031	>10	0.030 ± 0.011	0.304 ± 0.107	N/A	10.5 ± 0.4
	KM12	WT	PTEN_K267*	0.023 ± 0.021	2.247 ± 1.175	0.010 ± 0.007	0.104 ± 0.069	0.60 ± 0.18	12.6 ± 1.8
	SW837	KRAS_G12C	WT	0.074 ± 0.009	>10	0.025 ± 0.007	0.248 ± 0.074	N/A	10.8 ± 3.0
	LS-1034	KRAS_A146T	WT	0.005 ± 0.000	4.339 ± 1.769	0.004 ± 0.001	0.040 ± 0.010	0.84 ± 0.17	4.1 ± 4.4
	Colo-205	BRAF_V600E	WT	0.001 ± 0.000	2.567 ± 0.137	0.001 ± 0.000	0.009 ± 0.001	0.88 ± 0.15	4.8 ± 5.9
	SW1463	KRAS_G12C	WT	0.004 ± 0.003	9.725 ± 0.139	0.004 ± 0.004	0.041 ± 0.045	0.94 ± 0.50	3.9 ± 12.9
	HT-29	BRAF_V600E	PIK3CA_P449T	0.002 ± 0.001	1.383 ± 0.206	0.001 ± 0.001	0.015 ± 0.006	0.95 ± 0.07	1.5 ± 1.3
	SW480	KRAS_G12C	WT	0.037 ± 0.015	>10	0.026 ± 0.018	0.259 ± 0.176	N/A	4.4 ± 2.8
SW1417	BRAF_V600E	WT	0.003 ± 0.001	>10	0.003 ± 0.002	0.030 ± 0.018	N/A	0.2 ± 1.5	
Pulmón	COR-L23	KRAS_G12V	WT	0.329 ± 0.297	5.373 ± 3.523	0.037 ± 0.033	0.368 ± 0.331	0.17 ± 0.04	24.0 ± 2.1
	A549	KRAS_G12S	WT	0.034 ± 0.007	5.993 ± 4.215	0.016 ± 0.005	0.164 ± 0.052	0.52 ± 0.04	10.1 ± 0.8
	NCI-H1355	KRAS_G13C	WT	0.052 ± 0.010	6.685 ± 3.49	0.027 ± 0.013	0.256 ± 0.129	0.57 ± 0.16	5.6 ± 1.8
	NCI-H1792	KRAS_G12C	WT	0.053 ± 0.016	7.307 ± 2.873	0.035 ± 0.013	0.374 ± 0.133	0.73 ± 0.06	6.9 ± 1.1
	NCI-H23	KRAS_G12C	WT	0.029 ± 0.016	7.124 ± 3.803	0.020 ± 0.008	0.199 ± 0.081	0.76 ± 0.13	3.2 ± 1.1
	Calu6	KRAS_Q61K	WT	0.004 ± 0.003	2.154 ± 0.89	0.003 ± 0.002	0.031 ± 0.021	0.79 ± 0.00	6.9 ± 1.0
	MV522	BRAF_V600E	WT	0.002 ± 0.001	3.044 ± 1.338	0.001 ± 0.000	0.012 ± 0.005	0.80 ± 0.02	5.2 ± 0.1
	NCI-H1155	KRAS_Q61H	PTEN_R233*	>1	0.865 ± 0.243	0.010 ± 0.004	0.101 ± 0.045	N/A	25.6 ± 2.1
	SW1573	KRAS_G12C	PIK3CA_K111E	>1	>8	0.038 ± 0.018	0.382 ± 0.182	N/A	24.4 ± 2.0
	HOP62	KRAS_G12C	WT	>1	>10	0.050 ± 0.012	0.498 ± 0.119	N/A	19.3 ± 0.0
	SW900	KRAS_G12V	WT	0.127 ± 0.039	>10	0.072 ± 0.004	0.719 ± 0.04	N/A	10.6 ± 5.2
	A427	KRAS_G12D	WT	0.022 ± 0.003	>8	0.010 ± 0.000	0.103 ± 0.001	N/A	8.7 ± 1.3
	HCC827 [#]	WT	WT	>1	>8	0.040 ± 0.015	0.401 ± 0.151	N/A	30.3 ± 1.5
	Calu3 ^{##}	WT	WT	0.158 ± 0.019	>8	0.039 ± 0.011	0.392 ± 0.111	N/A	19.9 ± 7.3
NCI-H727	KRAS_G12V	WT	0.002 ± 0.001	4.799 ± 1.461	0.002 ± 0.001	0.019 ± 0.007	1.09 ± 0.22	-0.9 ± 3.0	

Mutación de delección E746_A750 de EGFR :HER2+

N/A: no aplicable

5 Curvas de respuestas a las dosis de inhibición del crecimiento celular para MDA-MB-175-VII, HCT-8 y COR-L23, están representadas en la Figura 1 expuesta más adelante.

Lista de Referencias Bibliográficas

- (1) 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.
- (2) Peterson JJ, Novick SJ. Nonlinear blending: a useful general concept for the assessment of combination drug synergy. *J Recept Signal Transduct Res* 2007;27(2-3):125-46.
- (3) Peterson J. A Review of Synergy Concepts of Nonlinear Blending and Dose-Reduction Profiles. *Frontiers of Bioscience S2*, 483-503. 2010.

10 Debido a que las combinaciones de la presente invención son activas en los ensayos anteriores ponen de manifiesto utilidad terapéutica ventajosa en tratamientos de cáncer.

- Adecuadamente, la presente invención se refiere a una combinación de empleo para tratar o disminuir la gravedad de un cáncer seleccionado de: cerebro (gliomas), glioblastomas, astrocitomas, glioblastoma multiforme, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, Rbdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovárico, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso, tiroides;
- leucemia de células T linfoblástica, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células vellosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrófila crónica, leucemia de células T linfoblástica aguda, plasmacitoma, leucemia de células grandes inmunoblástica, leucemia de células de manto, leucemia megacarioblástica de mieloma múltiple, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia;
- linfoma maligno, linfoma de Hodgkins, linfoma no de Hodgkins, linfoma, linfoma de células T linfoblástico, linfoma de Burkitt, linfoma folicular,
- neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer vulval, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de glándulas salivarias, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal) y cáncer testicular.
- Adecuadamente, la presente invención se refiere a una combinación de empleo para tratar o disminuir la gravedad de un cáncer seleccionado de: cerebro (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovárico, pancreático, de próstata, sarcoma y tiroides.
- Adecuadamente, la presente invención se refiere a una combinación de empleo para tratar o disminuir la gravedad de un cáncer seleccionado de ovárico, de mama, pancreático y de próstata.
- Adecuadamente, la presente invención se refiere a una combinación de empleo para tratar o disminuir la gravedad de síndromes precancerosos en un mamífero, incluyendo un ser humano, en donde el síndrome precanceroso está seleccionado de: neoplasia intraepitelial cervical, gammapatía monoclonal, de significación desconocida (MGUS), síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, lesiones cervicales, nevos de piel (premelanoma), neoplasia intraepitelial prostática (intraductal) (PIN), Carcinoma Ductal in situ (DCIS), pólipos de colon y hepatitis o cirrosis graves.
- Adecuadamente, la presente invención se refiere a una combinación de empleo para tratar o disminuir la gravedad de un cáncer que es o bien de tipo natural o mutante para Ras/Raf y o bien de tipo natural o mutante para PI3K/Pten. Esta enfermedad incluye pacientes de tipo natural para ambos Ras/Raf y PI3K/Pten, mutante para ambos Ras/Raf y PI3K/Pten, mutante para Ras/Raf y de tipo natural para PI3K/Pten y de tipo natural para Ras/Raf y mutante para PI3K/Pten.
- La expresión "tipo natural" como se entiende en la técnica, se refiere a una secuencia de un polipéptido o un polinucleótido que ocurre en una población nativa sin modificación genética. Como también se entiende en la técnica, un "mutante" incluye una secuencia de un polipéptido o un polinucleótido que tiene al menos una modificación de un aminoácido o un ácido nucleico comparada con el correspondiente aminoácido o ácido nucleico encontrado, respectivamente, en un polipéptido o polinucleótido de tipo natural. Incluido en el término mutante está el Polimorfismo de Nucleótidos Aislado (SNP) donde existe distinción de un par de bases aisladas en la secuencia de una cadena de un ácido nucleico comparada con la cadena de ácido nucleico encontrada más permanentemente (tipo natural).
- Los cánceres que son o bien de tipo natural o mutante para Ras/Raf y o bien de tipo natural o mutante para PI3K/Pten se identifican por métodos conocidos.
- Por ejemplo, células de tumores de tipo natural o mutante de Ras/Raf o PI3K/Pten pueden identificarse por técnicas de amplificación y secuenciación de DNA, técnicas de detección de DNA y RNA que incluyen, pero no se limitan a transferencia Northern o Southern, respectivamente, y/o tecnologías diversas de biochip y formación. Polipéptidos de tipo natural y mutante pueden detectarse por una diversidad de técnicas que incluyen, pero no se limitan, a técnicas de inmunodiagnóstico tales como ELISA, transferencia Western o química inmunocítica.
- Esta invención proporciona una combinación que comprende N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.
- Esta invención proporciona asimismo una combinación que comprende N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato

del mismo farmacéuticamente aceptable, y *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para emplear en terapia.

5 Esta invención proporciona asimismo una combinación que comprende *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para emplear en el tratamiento de cáncer.

10 Esta invención proporciona asimismo una combinación farmacéutica que comprende una combinación de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 Esta invención proporciona también un kit de combinaciones que comprende *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 Esta invención proporciona también el empleo de una combinación que comprende *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para fabricar un medicamento.

25 Esta invención proporciona también el empleo de una combinación que comprende *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para fabricar un medicamento para tratar cáncer.

Detalles experimentales

Ejemplo 1 - Composición de cápsulas

30 Se produce una forma farmacéutica oral para administrar una combinación de la presente invención, llenando una cápsula dura de gelatina de dos piezas, estándar, con los ingredientes en las proporciones expuestas en la Tabla I que figura seguidamente.

Tabla I

INGREDIENTES	CANTIDADES
Sulfóxido de dimetilo de <i>N</i> -{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-	5 mg
35 4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>d</i>]pirimidin-1-il]fenil}acetamida (el solvato de sulfóxido de dimetilo del Compuesto A)	
Hidrocloruro de <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]-etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (la sal hidrocloruro del Compuesto B)	45 mg
40 Manitol	250 mg
Talco	125 mg
Estearato magnésico	8 mg

45

Ejemplo 2 - Composición de cápsulas

Se produce una forma farmacéutica oral para administrar uno de los compuestos de la presente invención, llenando una cápsula dura de gelatina de dos piezas, estándar, con los ingredientes en las proporciones expuestas en la Tabla II que figura seguidamente.

5	Tabla II	
	INGREDIENTES	CANTIDADES
	Sulfóxido de dimetilo de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida	5 mg
10	(el solvato de sulfóxido de dimetilo del Compuesto A)	
	Manitol	45 mg
	Talco	16 mg
	Estearato magnésico	4 mg

15 Ejemplo 3 - Composición de cápsulas

Se produce una forma farmacéutica oral para administrar uno de los compuestos de la presente invención, llenando una cápsula dura de gelatina de dos piezas, estándar, con los ingredientes en las proporciones expuestas en la Tabla III que figura seguidamente.

	Tabla III	
20	INGREDIENTES	CANTIDADES
	Hidrocloruro de N-[(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofeno-carboxamida (la sal hidrocloruro del Compuesto B)	45 mg
	Manitol	250 mg
25	Talco	125 mg
	Estearato magnésico	8 mg

Ejemplo 4 - Composición de comprimidos

30 La sacarosa, la celulosa microcristalina y los compuestos de la combinación inventada, expuestos en la Tabla IV que figura seguidamente, se mezclan y se granulan en las proporciones expuestas con una solución de gelatina al 10%. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con el almidón, el talco y el ácido esteárico. y luego se tamizan y se comprime obteniendo comprimidos.

Tabla IV

INGREDIENTES	CANTIDADES
Sulfóxido de dimetilo de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida (el solvato de sulfóxido de dimetilo del Compuesto A)	5 mg
5 Hidrocloruro de <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (la sal hidrocloruro del Compuesto B)	45 mg
10 Celulosa microcristalina	300 mg
Sacarosa	10 mg
Almidón	40 mg
Talco	20 mg
Ácido esteárico	5 mg

15

Ejemplo 5 - Composición de comprimidos

La sacarosa, la celulosa microcristalina y uno de los compuestos de la combinación inventada, expuestos en la Tabla V que figura seguidamente, se mezclan y se granulan en las proporciones expuestas con una solución de gelatina al 10%. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con el almidón, el talco y el ácido esteárico. y luego se tamizan y se comprime obteniendo comprimidos.

20

Tabla V

INGREDIENTES	CANTIDADES
Sulfóxido de dimetilo de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida (el solvato de sulfóxido de dimetilo del Compuesto A)	5 mg
25 Celulosa microcristalina	30 mg
Sacarosa	4 mg
30 Almidón	2 mg
Talco	1 mg
Ácido esteárico	0,5 mg

Ejemplo 6 - Composición de comprimidos

35 La sacarosa, la celulosa microcristalina y uno de los compuestos de la combinación inventada, expuestos en la Tabla VI que figura seguidamente, se mezclan y se granulan en las proporciones expuestas con una solución de gelatina al 10%. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con el almidón, el talco y el ácido esteárico. y luego se tamizan y se comprime obteniendo comprimidos.

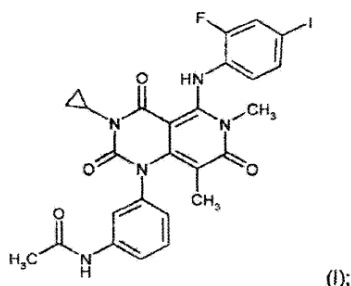
Tabla VI

	INGREDIENTES	CANTIDADES
	Hidrocloruro de <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]-etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2-tiofeno-	45 mg
5	carboxamida (la sal hidrocloreto del Compuesto B)	
	Celulosa microcristalina	300 mg
	Sacarosa	40 mg
	Almidón	20 mg
	Talco	10 mg
10	Ácido esteárico	5 mg

REIVINDICACIONES

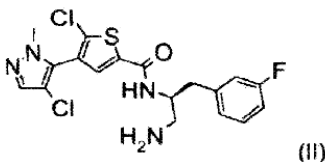
1.- Una combinación que comprende:

(i) un compuesto de Estructura (I):



5 o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable; y

(ii) un compuesto de Estructura (II):



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 2.- Una combinación según la reivindicación 1, donde el compuesto de Estructura (I) está en la forma de un solvato de sulfóxido de dimetilo y el compuesto de Estructura (II) está en la forma de una sal hidrocioruro.

3.- Un kit de combinaciones que comprende una combinación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 junto con un excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 4.- Uso de una combinación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o de un kit de combinaciones según la reivindicación 3, para fabricar un medicamento o medicamentos para el tratamiento de cáncer o de síndromes precancerosos.

5.- Una combinación o un kit de combinaciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de empleo en el tratamiento de cáncer o síndromes precancerosos.

20 6.- Una combinación o un kit de combinaciones de empleo en el tratamiento de cáncer o síndromes precancerosos, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de sulfóxido de dimetilo de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}-acetamida e hidrocioruro de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)methyl]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, en donde la combinación se administra dentro de un período especificado y en donde la combinación se administra a lo largo de una duración de tiempo.

25 7.- Una combinación o un kit de combinaciones de empleo según la reivindicación 6, en donde la cantidad de sulfóxido de dimetilo de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida se selecciona de 0,25 mg a 9 mg, y cuya cantidad se administra una vez al día, y que la cantidad de hidrocioruro de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)methyl]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida se selecciona de 10 mg a 300 mg, y cuya cantidad se administra una vez al día.

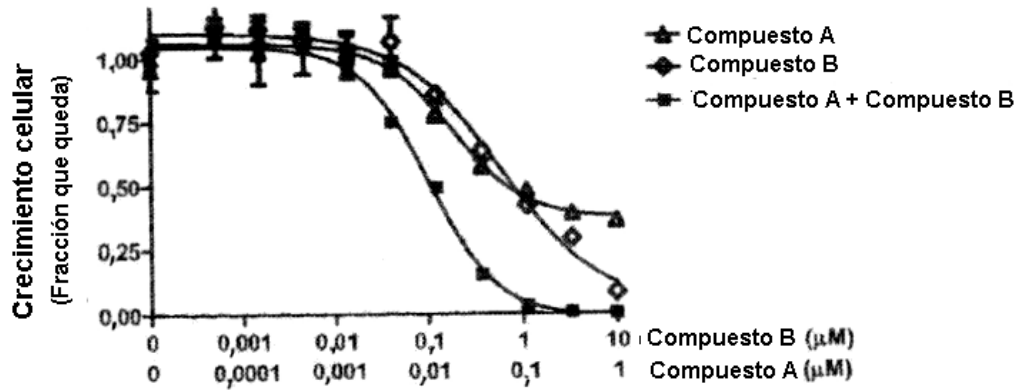
30 8.- Una combinación o un kit de combinaciones de empleo según la reivindicación 6, en donde el sulfóxido de dimetilo de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida y el hidrocioruro de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)methyl]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, se administran dentro de 12 horas uno de otro, de 1 a 3 días consecutivos, seguido de la administración de sulfóxido de dimetilo de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida de 3 a 7 días consecutivos, seguido opcionalmente por uno o más ciclos de dosificación de repetición.

35

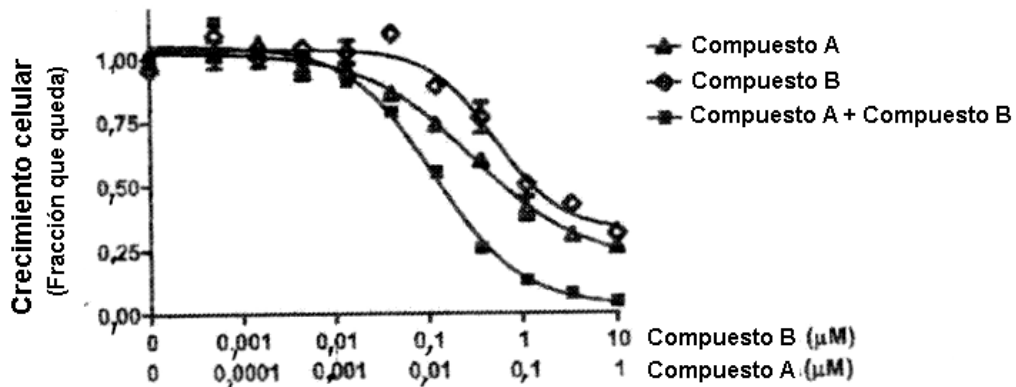
- 9.- Una combinación o un kit de combinaciones de empleo según la reivindicación 6, en donde el sulfóxido de dimetilo de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida y el hidrocloreto de *N*-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida se administran dentro de 12 horas uno de otro, durante 2 días consecutivos, seguido de administración de sulfóxido de dimetilo de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida de 4 a 6 días consecutivos, seguido opcionalmente por uno o más ciclos de dosificación de repetición..
- 10.- Una combinación o un kit de combinaciones de empleo según la reivindicación 6, en donde el sulfóxido de dimetilo de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida y el hidrocloreto de *N*-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida se administran dentro de 12 horas uno de otro, durante 2 días a lo largo de un período de 7 días, y durante los otros días del período de 7 días: o bien se administra solo sulfóxido de dimetilo de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, seguido opcionalmente, por uno o más ciclos de dosificación de repetición, o se administra solo hidrocloreto de *N*-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, seguido opcionalmente por uno o más ciclos de dosificación de repetición..
- 11.- Una combinación o un kit de combinaciones de empleo según la reivindicación 6, en donde el sulfóxido de dimetilo de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida y el hidrocloreto de *N*-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida se administran dentro de 12 horas uno de otro durante al menos 7 días consecutivos.
- 12.- Una combinación o un kit de combinaciones de empleo según la reivindicación 6, en donde el sulfóxido de dimetilo de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida y el hidrocloreto de *N*-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida se administran dentro de 12 horas uno de otro durante 5 días a lo largo de un período de 14 días, y durante los otros días del período de 14 días: o bien se administra solo sulfóxido de dimetilo de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, seguido opcionalmente, por uno o más ciclos de dosificación de repetición, o se administra solo el hidrocloreto de *N*-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, seguido opcionalmente por uno o más ciclos de dosificación de repetición.
- 13.- Una combinación o un kit de combinaciones de empleo según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde el compuesto sulfóxido de dimetilo de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida se administra primeramente en una dosis de carga de 1 a 3 días seguido por administración de dosis de mantenimiento del compuesto, y/o el compuesto hidrocloreto de *N*-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida se administra primeramente en una dosis de carga de 1 a 3 días seguido por administración de dosis de mantenimiento del compuesto.
- 14.- Un empleo según la reivindicación 4, o una combinación o un kit de combinaciones de empleo según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, en donde el cáncer es o bien de tipo natural o mutante de Ras/Raf y o bien de tipo natural o mutante de PI3K/PTEN.
- 15.- Un empleo según la reivindicación 4, o una combinación o un kit de combinaciones de empleo según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, en donde el cáncer se selecciona de ovárico, de mama, pancreático y de próstata.

Figura 1

A. Línea de tumor de mama MDA-MB-175VII



B. Línea de tumor de colon HCT-8



C. COR-L23

