(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 531 322**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2009** **E 13169077 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014** **EP 2656844**

(54) Título: **Combinaciones antineoplásicas que contienen HKI-272 y vinorelbina**

(30) Prioridad:

17.06.2008 US 73330 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2015

(73) Titular/es:

WYETH LLC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US

(72) Inventor/es:

ZACHARCHUK, CHARLES

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 531 322 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

Combinaciones antineoplásicas que contienen HKI-272 y vinorelbina

Antecedentes de la invención

El cáncer de mama es la neoplasia maligna diagnosticada con mayor frecuencia en mujeres y una de las dos causas principales de muertes relacionadas con cáncer en mujeres en todo el mundo. La incidencia mundial del cáncer de mama es cada vez mayor, y se estima que la enfermedad afectará a 5 millones de mujeres en la próxima década. Los tratamientos permiten controlar los síntomas, prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida. Sin embargo, en aproximadamente 40% a 50% de todos los pacientes tratados con intención curativa se desarrollará una enfermedad metastásica incurable. Puesto que no existe cura para el cáncer de mama metastásico, los objetivos terapéuticos actuales son paliativos.

En diversos tipos de cáncer se observa la desregulación de la señalización de factores de crecimiento, asociada con una hiperactivación de los receptores ErbB. La familia de receptores ErbB incluye el ErbB-1 (también conocido como HER-1, receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR)), ErbB-2 (también conocido como *neu* o HER-2), HER-3 (también conocido como ErbB-3) y HER-4 (también conocido como ErbB-4). Se observa sobreexpresión de ErbB-1 en el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) (40%-80%), cáncer de mama (14%-91%) y cáncer de páncreas (30%-89%). En el NSCLC, en 10% a 30% de los pacientes también aparece activación por mutación de la amplificación de ErbB-1.

La sobreexpresión de ErbB-2, generalmente resultante de la amplificación del gen *erbB-2*, se observa en el tejido tumoral en 25% a 30% de los pacientes con cáncer de mama metastásico (MBC) y está asociada con transformación maligna. La sobreexpresión de ErbB-2 está asociada habitualmente con un fenotipo más agresivo del tumor, peor pronóstico global y tiempos hasta la recaída más cortos en todas las fases del desarrollo del cáncer. En mujeres con MBC, esta sobreexpresión confiere una resistencia relativa al tratamiento con quimioterapia tanto basada en antraciclinas/alquilantes como basada en taxano. La sobreexpresión de ErbB-2 en la oncogénesis ha sido estudiada principalmente en cánceres de mama, pero también se observa en otros cánceres.

Entre los agentes terapéuticos actuales para cánceres, en concreto los que se caracterizan por sobreexpresión de ErbB-2, se encuentran la vinorelbina, el trastuzumab y el HKI-272. La vinorelbina, un alcaloide de la vinca semisintético que tiene amplia actividad antitumoral, actúa a través de la disrupción microtubular. La vinorelbina presenta un menor perfil de neurotoxicidad que la vincristina o la vinblastina. Se ha demostrado que la vinorelbina es menos tóxica para microtúbulos axonales que la vincristina o la vinblastina a concentraciones terapéuticas. En estudios realizados sobre sujetos con cáncer de mama avanzado, el tratamiento con vinorelbina como agente único es al menos tan eficaz como otras quimioterapias, pero con un menor riesgo de toxicidad. Sin embargo, el riesgo de toxicidad aumenta en paralelo con el número de tratamientos anticancerosos previos.

El trastuzumab (nombre de la marca HERCEPTIN®) es un anticuerpo monoclonal humanizado específico para el dominio extracelular de ErbB-2. Presenta una ventaja clínica significativa y actividad antitumoral significativa cuando se usa en solitario o en combinación con taxanos en el cáncer de mama metastásico en el tratamiento de primera línea o en pacientes que presentan progresión tumoral después de quimioterapia. Debido a la mejora de la supervivencia, las terapias basadas en trastuzumab se han convertido en tratamientos de referencia para mujeres con MBC positivo para ErbB-2. Para mujeres con enfermedad avanzada o metastásica, el cáncer de mama eventualmente recidiva a pesar del tratamiento con trastuzumab. La terapia basada en trastuzumab también está asociada a una toxicidad cardiaca potencial. Ciertas células de cáncer de mama son resistentes a trastuzumab debido a la aparición de mutaciones secundarias de ErbB-2, tales como truncamiento del receptor ErbB-2 del dominio extracelular. Tales mutaciones pueden dar lugar a células cancerosas que no sean reconocidas por el anticuerpo.

En estudios recientes se ha utilizado trastuzumab en combinación, bien con vinorelbina o bien con taxano (paclitaxel con o sin carboplatino, o bien docetaxel) para tratar pacientes con MBC con sobreexpresión de ErbB-2. Como se esperaba, la toxicidad de grado más frecuente observada con la combinación de trastuzumab y vinorelbina fue la neutropenia.

El HKI-272 es un pan-inhibidor irreversible de receptor ErbB, de molécula pequeña y específico para receptor de factor de crecimiento epidérmico (ErbB-1 o EGFR), ErbB-2 (HER-2) y ErbB-4 (HER-4). El HKI-272 bloquea la actividad de cinasa del receptor por unión al sitio de unión a adenosintrifosfato (ATP) intracelular del receptor. El HKI-272 bloquea la autofosforilación del receptor ErbB en las células a dosis consistentes con la inhibición de la proliferación celular. *In vitro,* el HKI-272 en solitario inhibe la actividad de cinasa de ErbB-1, ErbB-2 y HER-4, inhibe el crecimiento de células tumorales en líneas de células tumorales de mama y de pulmón, y manifiesta una potente inhibición del crecimiento de células de cáncer de pulmón resistentes a gefitinib o erlotinib. *In vivo,* el HKI-272 bloquea el crecimiento tumoral en modelos animales de xenoinjerto. En conjunto, HKI-272 es menos potente contra tumores ErbB-1-dependientes que frente a tumores ErbB-2-dependientes *in vivo,* a pesar de que tiene una actividad equivalente frente a las dos cinasas *in vitro.*

Continúa existiendo en la técnica la necesidad de métodos, regímenes, composiciones y kits terapéuticos que sean útiles en el tratamiento de cáncer de mama metastásico y de tumores sólidos.

Compendio de la invención

Esta invención aborda la necesidad existente en la técnica de proporcionar regímenes, composiciones y métodos que utilicen un compuesto de HKI-272 y un compuesto de vinorelbina para tratar cánceres, tales como tumores sólidos y cáncer de mama metastásico.

La presente invención proporciona un paquete farmacéutico para uso en un método para tratar una neoplasia en un sujeto, comprendiendo dicho paquete farmacéutico un primer compuesto seleccionado de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida, un éster, éter, carbamato o sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un segundo compuesto seleccionado de vinorelbina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde dicho primer compuesto está en una dosis unitaria y en donde la dosis unitaria contiene de 50 a 300 mg de dicho primer compuesto.

Se describen regímenes para tratar una neoplasia en un sujeto, e incluyen administrar un compuesto de vinorelbina y administrar un compuesto de HKI-272. Deseablemente, el compuesto de vinorelbina es vinorelbina y el compuesto de HKI-272 es HKI-272. En una realización, la neoplasia es cáncer de mama.

Se describe un régimen para tratar un tumor sólido asociado con sobreexpresión o amplificación de HER-2 en un sujeto, en donde un ciclo del régimen incluye 21 días. El régimen incluye administrar por vía oral al menos una dosis unitaria de HKI-272 comenzando en el día 1 del ciclo, y administrar por vía intravenosa al menos una dosis unitaria de vinorelbina en los días 1 y 8 del ciclo.

Se describe un régimen para tratar un cáncer metastásico asociado con sobreexpresión o amplificación de HER-2 en un sujeto. Un ciclo del régimen incluye 21 días y el régimen incluye administrar por vía oral al menos una dosis unitaria de HKI-272 comenzando en el día 2 del ciclo y administrar por vía intravenosa al menos una dosis unitaria de vinorelbina en los días 1 y 8 del ciclo.

En otro aspecto, se proporciona un producto que comprende un compuesto de vinorelbina y compuesto de HKI-272 en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una neoplasia en un mamífero.

En un aspecto adicional, se proporciona un paquete farmacéutico para tratar una neoplasia en un mamífero individual e incluye (a) al menos una dosis unitaria de vinorelbina; y (b) al menos una dosis unitaria de HKI-272.

En otro aspecto, se describe una composición farmacéutica y contiene vinorelbina, HKI-272 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, se describe un método para tratar una neoplasia asociada con sobreexpresión o amplificación de HER-2 en un mamífero que lo necesite e incluye administrar una dosis unitaria de un compuesto de vinorelbina y administrar una dosis unitaria de un compuesto de HKI-272.

Otras ventajas de la invención serán fácilmente evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

Descripción de la invención

Esta invención proporciona composiciones que emplean una combinación de un compuesto de HKI-272 y un compuesto de vinorelbina para uso en el tratamiento de cánceres. Esta invención proporciona en una realización composiciones que comprenden HKI-272 y vinorelbina para el tratamiento de neoplasias. También se proporcionan productos que contienen HKI-272 y vinorelbina formulados para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de neoplasias en un mamífero. La descripción también se refiere a una terapia adyuvante y/o neoadyuvante de fases más tempranas de cáncer de mama.

El régimen terapéutico y sus componentes

Sin desear quedar ligado por la teoría, los autores de la invención formulan la hipótesis de que la combinación de HKI-272 y vinorelbina para tratar una neoplasia es deseable porque el HKI-272 se dirige a la cinasa ErbB-2 intracelular en lugar de al dominio extracelular. Por lo tanto, esta combinación tiene mecanismos de sensibilidad y resistencia diferentes, y presenta así una ventaja sobre la combinación terapéutica de trastuzumab y vinorelbina. Además, se espera que la combinación de HKI-272 y vinorelbina sea más eficaz que combinaciones de vinorelbina con otros pan-inhibidores de ErbB debido a la actividad de inhibición de tirosin-cinasas de HKI-272 por una unión irreversible a un resto de cisteína diana en la cavidad de unión a ATP del receptor.

Estos métodos, combinaciones y productos son útiles en el tratamiento de diversas neoplasias, en particular las asociadas con la sobreexpresión o amplificación de HER-2. En una realización, la neoplasia es un tumor sólido o un tumor sólido avanzado. En una realización adicional, la neoplasia es metastásica. En otra realización, las neoplasias

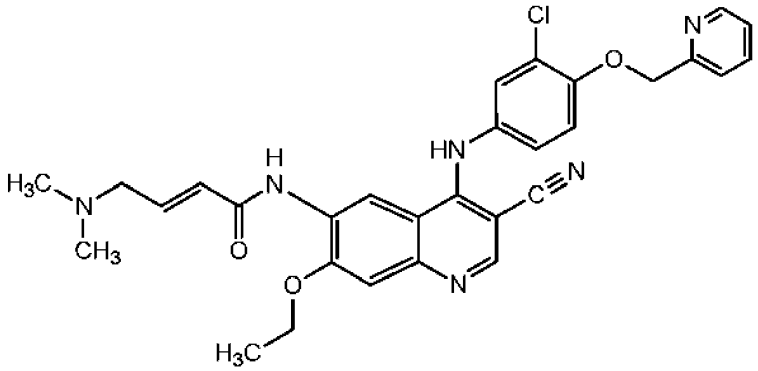
que se pueden tratar de la manera descrita en la presente memoria incluyen, por ejemplo, cánceres de pulmón (tales como carcinoma bronquioalveolar y cáncer de pulmón no microcítico), cánceres de mama (tales como cáncer de mama metastásico y cáncer de mama HER-2-positivo), cánceres de próstata, mieloma, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células transicionales, carcinoma neuroendocrino microcítico y macrocítico del cuello uterino. En otra realización más, la neoplasia es resistente a trastuzumab.

Los regímenes, métodos y composiciones descritos en la presente memoria incluyen la administración concurrente, simultánea, secuencial o separada de los componentes, es decir, un compuesto de HKI-272 y un compuesto de vinorelbina. Tal como se emplea en la presente memoria, el término "composición" pretende abarcar tanto composiciones farmacéuticas en donde están mezclados dos o más componentes, como composiciones materiales tales como kits y paquetes farmacéuticos en donde los componentes están envasados individualmente para su administración concurrente, simultánea, secuencial o separada. En un aspecto de la invención, "una combinación" incluye la administración simultánea de los compuestos de HKI-272 y de vinorelbina. En un aspecto adicional de la invención, "una combinación" incluye la administración secuencial de los compuestos de HKI-272 y de vinorelbina. En una realización, el compuesto de HKI-272 es administrado antes que el compuesto de vinorelbina. En otra realización, el compuesto de vinorelbina es administrado antes de que el compuesto de HKI-272. En otro aspecto, una "combinación" incluye la administración separada de los compuestos de HKI-272 y de vinorelbina en un régimen terapéutico particular en el cual los dos componentes de la combinación son administrados en momentos y cantidades mutuamente específicos. En una realización, la combinación de los compuestos de HKI-272 y de vinorelbina produce un efecto terapéutico más beneficioso que el que puede conseguir mediante la administración de o bien un compuesto de HKI-272 en solitario o bien un compuesto de vinorelbina en solitario. Cuando la administración de aquellos agentes es secuencial o separada, el retraso en la administración del segundo componente no debe ser tal que se pierdan los beneficios proporcionados por la terapia de combinación.

En una realización, la combinación de los compuestos de HKI-272 y de vinorelbina es particularmente idónea para el tratamiento de cáncer de mama metastásico. En otra realización, la combinación de los compuestos de HKI-272 y de vinorelbina es idónea para el tratamiento de cáncer de mama, de riñón, de vejiga, de boca, de laringe, de esófago, de estómago, de colon, de ovario y de pulmón, y de poliquistosis renal.

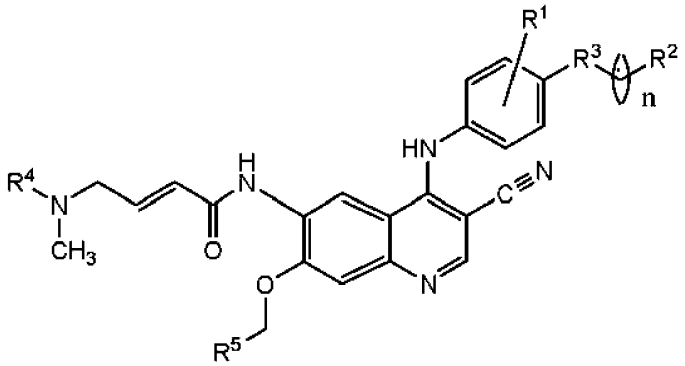
Tal como se emplea en la presente memoria, y salvo cuando se indique, los términos "individuo", "sujeto" y "paciente" se usan de manera intercambiable, y se refieren a cualquier animal, con inclusión de mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado bovino, ovejas, caballos, primates no humanos y seres humanos. Deseablemente, el término "individuo", "sujeto" o "paciente" se refiere a un ser humano. En ciertas circunstancias, estos términos se refieren a animales de experimentación tales como conejos, ratas y ratones, y otros animales. En la mayoría de las realizaciones, los sujetos o pacientes necesitan el tratamiento terapéutico. Por consiguiente, el término "sujeto" o "paciente", tal como se emplea en la presente memoria, significa cualquier paciente o sujeto mamífero al cual se le pueden administrar los compuestos de HKI-272 y de vinorelbina. Para identificar a pacientes sujetos que han de ser tratados con paquetes farmacéuticos para uso de acuerdo con la invención, se emplean métodos de discriminación aceptados para determinar factores de riesgo asociados con una enfermedad o afección detectados o sospechados, o para determinar el estado de una enfermedad o afección existente en un sujeto. Estos métodos de discriminación incluyen, por ejemplo, evaluaciones convencionales para determinar factores de riesgo que estén asociados con la enfermedad o afección detectada o sospechada. Estos y otros métodos de rutina permiten al médico seleccionar pacientes con necesidad de terapia con usp los paquetes farmacéuticos según la presente invención. En una realización, el "individuo", "sujeto" o "paciente" puede no haber tenido anteriormente ningún tratamiento quimioterapéutico. En otra realización, el "individuo", "sujeto" o "paciente" puede haber sido ya objeto de tratamiento quimioterápico. En otra realización, al "individuo", "sujeto" o "paciente" se le puede haber administrado anteriormente un inhibidor de la clase de las anilinoquinazolinas. En una realización adicional, al "individuo", "sujeto" o "paciente" se le puede haber administrado con anterioridad lapatinib o gefitinib como inhibidor de la clase de las anilinoquinazolinas. Deseablemente, el recuento sanguíneo del paciente antes del tratamiento con las combinaciones descritas es lo suficientemente estable como para permitir la administración de las combinaciones descritas en la presente memoria. En una realización, el recuento de neutrófilos del paciente antes de la administración de los compuestos de vinorelbina y de HKI-272 es al menos 1.500. En otra realización, el recuento de plaquetas del paciente antes de la administración de los compuestos de vinorelbina y de HKI-272 es al menos 100.000/L.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión un "compuesto de HKI-272" se refiere a un compuesto que tiene la siguiente estructura central:



o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los derivados adecuados pueden incluir, por ejemplo, un éster, éter o carbamato. La estructura central representada más arriba es un compuesto de HKI-272 particular, denominado HKI-272, que tiene el nombre químico (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida. En una realización, el compuesto de HKI-272 útil en las composiciones y métodos descritos en la presente memoria es HKI-272.

Otro compuesto descrito tiene la estructura:



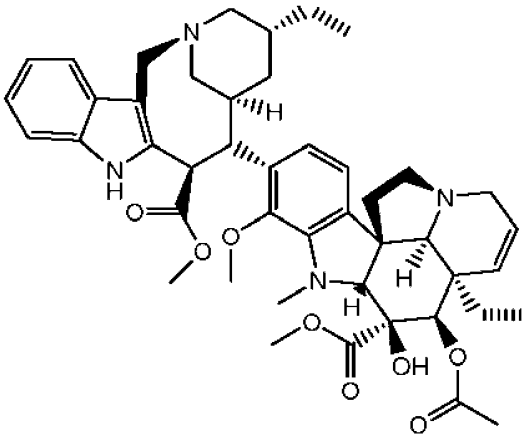
en donde:
R^1 es halógeno;
R^2 es piridinilo, tiofenilo, pirimidinilo, tiazolilo o fenilo, en donde R^2 está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes;
R^3 es O ó S;
R^4 es CH_3 ó $CH_2CH_2OCH_3$;
R^5 es CH_3 ó CH_2CH_3; y
n es 0 ó 1.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "halógeno" se refiere a Cl, Br, I y F.

Estos compuestos, de los cuales HKI-272 es una especie, se caracterizan por su capacidad para actuar como potentes inhibidores de HER-2. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. números 6,288,082 y 6,297,258, y la publicación de solicitud de patente de EE.UU. número 2007/0104721. En la publicación de solicitud de patente de EE.UU. número 2005/0059678 se describen con detalle estos compuestos y su preparación. Por conveniencia, a lo largo de la presente memoria se emplea la expresión "un compuesto de HKI-272". Sin embargo, cualquier compuesto de la estructura o estructuras indicadas más arriba puede reemplazar a HKI-272 en las combinaciones que se describen con detalle a continuación.

Se han descrito el HKI-272, otros compuestos de HKI-272 y métodos para fabricarlos y formularlos. Véanse, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. número 2005/0059678 y la patente de EE.UU. número 6,002,008. Los métodos descritos en estos documentos también pueden ser empleados para preparar compuestos de quinolina sustituidos en posición 3, empleados en la presente memoria. Además de los métodos descritos en estos documentos, las publicaciones de patente internacional números WO-96/33978 y WO-96/33980 describen métodos que son útiles para preparar estos compuestos de HKI-272. Aunque estos métodos describen la preparación de ciertas quinazolinas, también son aplicables a la preparación de 3-cianoquinolinas correspondientemente sustituidas.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "un compuesto de vinorelbina" significa vinorelbina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que tenga amplia actividad antitumoral y que actúe por la disrupción microtubular. Véanse Widakowich *et al.*, Anticancer Agents Med. Chem., 8(5):488-496 (junio de 2008) y Wissner *et al.*, Arch. Pharm. (Weinheim), (20 de mayo de 2008, publicación electrónica). La expresión incluye el compuesto de vinorelbina neutro, es decir, éster metílico de ácido 4-(acetiloxi)-6,7-dideshidro-15-((2R,6R,8S)-4-etil-1,3,6,7,8,9-hexahidro-8-(metoxicarbonil)-2,6-metano-2H-azecino(4,3-b)indol-8-il)-3-hidroxi-16-metoxi-1-metil)-(2β, 3β, 4β, 5α, 12R, 19α)-aspidospermidina-3-carboxílico (vinorelbina; nombre comercial: Navelbine). La vinorelbina y sus sales farmacéuticamente aceptables están disponibles de proveedores comerciales, entre ellos Adventrx/SD Pharmaceuticals (nombre de la marca SDP-012®), Hana (nombre de la marca ALOCREST®) e Inex Pharmaceuticals Corp. (nombre de la marca INX-0125™), y otros compuestos de vinorelbina, entre ellos los discutidos en la patente de EE.UU. número 7,235,564. En una realización, un compuesto de vinorelbina incluye un compuesto con una similitud estructural con la estructura del compuesto vinorelbina que sigue, por ejemplo compuestos con una estructura de alcaloide similar que han sido modificados para aumentar su beneficio terapéutico.



La preparación de compuestos de vinorelbina ha sido descrita por Langlois *et al.*, en J. Am. Chem. Soc. 98:7017-7024 (1976); y por Mangeney *et al.*, en Tetrahedron, 35:2175-2179 (1979).

Los compuestos de HKI-272 y de vinorelbina y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables correspondientes de los mismos incluyen isómeros, ya sea individualmente o como una mezcla, tales como enantiómeros, diastereómeros e isómeros posicionales.

La expresión "sales y ésteres farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales y ésteres que son farmacéuticamente aceptables y tienen las propiedades farmacológicas deseadas. Tales sales incluyen, por ejemplo, sales que se pueden formar cuando protones ácidos presentes en los compuestos son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las sales inorgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, las formadas con los metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo sodio y potasio, magnesio, calcio y aluminio. Las sales orgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, las formadas con bases orgánicas tales como las bases de amina, por ejemplo etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden incluir sales de adición de ácido formadas a partir de la reacción de restos básicos, tales como aminas, del compuesto progenitor con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácidos clorhídrico y bromhídrico) y ácidos orgánicos (por ejemplo ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico y los ácidos alcano- y areno-sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico).

Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen ésteres formados a partir de grupos carboxi, sulfoniloxi y fosfonoxi presentes en los compuestos de la invención, por ejemplo ésteres de alquilo C_{1-6}. Cuando hay dos grupos ácidos presentes, una sal o éster farmacéuticamente aceptable puede ser una mono-ácido-mono-sal o éster o bien una di-sal o éster, y de manera similar, cuando donde hay más de dos grupos ácidos presentes, algunos o la totalidad de tales grupos pueden estar salificados o esterificados. Los compuestos utilizados en la presente invención pueden estar presentes en forma no salificada o no esterificada, o bien en forma salificada y/o esterificada, y se pretende que la nominación de tales compuestos incluya tanto el compuesto original (no salificado y no esterificado) como sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables. Además, uno o más compuestos utilizados en la presente invención pueden estar presentes en más de una forma estereoisomérica, y se pretende que la nominación de tales compuestos incluya todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas (ya sean racémicas o de otro tipo) de tales estereoisómeros.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de HKI-272 y de vinorelbina con un resto ácido pueden formarse a partir de bases orgánicas e inorgánicas que incluyen, por ejemplo, sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sodio, potasio, litio, calcio o magnesio, o bien bases orgánicas y sales de N-tetraalquilamonio, tales como sales de N-tetrabutilamonio.

De manera similar, cuando uno o más compuestos utilizados en la presente invención contienen un resto básico, se pueden formar sales a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Por ejemplo, se pueden formar sales a partir de ácidos tales como ácido acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, canfosulfónico, y ácidos aceptables conocidos de manera similar, cuando un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional básico. Otros ejemplos adecuados de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sulfato; citrato; acetato; oxalato; cloruro; bromuro; yoduro: nitrato; bisulfato; fosfato; fosfato ácido; isonicotinato; lactato; salicilato; citrato ácido; tartrato; oleato; tanato; pantotenato; bitartrato; ascorbato; succinato; maleato; gentisinato; fumarato; gluconato; glucuronato; sacarato; formiato; benzoato; glutamato; metanosulfonato; etanosulfonato; bencenosulfonato; p-toluenosulfonato; pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)); y sales de ácidos grasos tales como caproato, laurato, miristato, palmitato, estearato, oleato, linoleato y sales de linolenato. En una realización, el compuesto de vinorelbina es tartrato de vinorelbina.

Los compuestos se pueden utilizar también en forma de ésteres, carbamatos y otras formas convencionales de éster, también denominadas en la presente memoria como formas de profármaco, que, cuando son administradas en tal forma, se convierten en el resto activo *in vivo*. Las formas de éster ilustrativas de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, ésteres de alquilo de cadena lineal que tienen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo de cadena ramificada que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, entre ellos ésteres de metilo, de etilo, de propilo, de butilo, de 2-metilpropilo y de 1,1-dimetiletilo, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquilarilo, ésteres de bencilo, y similares.

Por consiguiente, se describe una composición farmacéutica que contiene cantidades eficaces de los compuestos de HKI-272 y de vinorelbina en combinación o asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos adecuados de vehículos farmacéuticos utilizados en la presente invención incluyen, pero sin limitación, excipientes, diluyentes, cargas, disgregantes, lubricantes y otros agentes que pueden funcionar como vehículo. La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y deseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Tales excipientes pueden ser sólidos, líquidos, semisólidos o, en el caso de una composición en aerosol, gaseosos. Las composiciones farmacéuticas se preparan de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, tal como se describe en Remingtons Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, compilada por Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Los vehículos farmacéuticamente aceptables son los que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación y biológicamente aceptables. Los excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación en comprimido o comprimido oblongo ("caplet") incluyen, por ejemplo, excipientes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio; agentes de granulación y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes tales como gelatina o almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco: agentes conservantes tales como 4-hidroxibenzoato de etilo o de propilo; y antioxidantes tales como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimido o comprimido oblongo pueden estar sin revestir o bien estar revestidas, ya sea para modificar su desintegración y la posterior absorción del ingrediente activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o aspecto mediante el uso de agentes y procedimientos de revestimiento convencionales bien conocidos en la técnica. En una realización, el peso del comprimido es al menos aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60 ó 70 mg.

Componentes opcionales de los regímenes

Los regímenes descritos en la presente memoria también pueden incluir la administración de otros agentes. Por ejemplo, el régimen incluye además la administración de un taxano, por ejemplo docetaxel y paclitaxel [por ejemplo una suspensión de paclitaxel unido a nanopartículas de albúmina, que está disponible como el reactivo ABRAXANE®]. El paclitaxel también se puede administrar conforme a una pauta semanal con dosis de 60-100 mg/m^2 administradas a lo largo de 1 hora, semanalmente, o bien 2-3 dosis semanales seguidas de una semana de descanso. En una realización, el paclitaxel se administra por vía intravenosa a lo largo de 3 horas con una dosis de 175 mg/m^2, opcionalmente seguido de cisplatino a una dosis de 75 mg/m^2; o bien se administra el paclitaxel por vía intravenosa a lo largo de 24 horas con una dosis de 135 mg/m^2, opcionalmente seguido de cisplatino a una dosis de 75 mg/m^2. En pacientes tratados anteriormente con terapia para carcinoma, el paclitaxel se puede inyectar con varias dosis y pautas. Sin embargo, el régimen óptimo todavía no está claro. El régimen recomendado es paclitaxel 135 mg/m^2 o 175 mg/m^2 administrado por vía intravenosa a lo largo de 3 horas cada 3 semanas. Estas dosis pueden ser alteradas según sea necesario o se desee.

Se pueden incluir otros agentes activos en una combinación con un compuesto de HKI-272 y compuesto de vinorelbina e incluyen, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, tales como agentes alquilantes o inhibidores de mTOR (rapamicina y sus derivados), agentes hormonales (es decir, estramustina, tamoxifeno, toremifeno, anastrozol o letrozol), antibióticos (es decir, plicamicina, bleomicina, mitoxantrona, idarrubicina, dactinomicina, mitomicina o daunorrubicina); otros agentes antimitóticos (es decir, vinblastina, vincristina, tenipósido); inhibidores de la topoisomerasa (es decir, topotecán, irinotecán, etopósido o doxorrubicina, por ejemplo reactivos CAELYX™ o DOXIL®, hidrocloruro de doxorrubicina liposomal pegilado); y otros agentes (es decir, hidroxiurea, altretamina,

rituximab, paclitaxel, docetaxel, L-asparaginasa o gemtuzumab ozogamicina); agentes moduladores bioquímicos, Imatib, inhibidores de EGFR tales como EKB-569 u otros inhibidores multi-cinasa, por ejemplo los que se dirigen a serina/treonina-cinasas y tirosina-cinasas de receptor tanto en la célula tumoral como en la vasculatura del tumor, o bien inmunomoduladores (es decir, interferones, IL-2 o BCG). Los ejemplos de interferones adecuados incluyen interferón α, interferón β, interferón γ, y mezclas de los mismos.

Deseablemente, la combinación del compuesto de HKI-272 y compuesto de vinorelbina puede combinarse además con agentes alquilantes antineoplásicos, por ejemplo los descritos en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. número 2002-0198137. Los agentes alquilantes antineoplásicos se clasifican en líneas generales, según su estructura o resto reactivo, en varias categorías que incluyen mostazas nitrogenadas, tales como el nombre de marca MUSTARGEN® (mecloretamina), ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán y clorambucilo; azidinas y epóxidos, tales como tiotepa, mitomicina C, dianhidrogalactitol y dibromodulcitol; sulfinatos de alquilo, tales como busulfán; nitrosoureas, tales como biscloroetilnitrosourea (BCNU), ciclohexil-cloroetilnitrosourea (CCNU) y metilciclohexilcloroetilnitrosourea (MeCCNU); derivados de hidrazina y de triazina, tales como procarbazina, dacarbazina y temozolomida; estreptozocina, melfalán, clorambucilo, carmustina, mecloretamina, lomustina) y compuestos de platino. Los compuestos de platino son agentes que contienen platino que reaccionan preferentemente en la posición N7 de restos de guanina y de adenina para formar una diversidad de aductos monofuncionales y bifuncionales (Johnson S.W., Stevenson J.P., O'Dwyer P.J., Cisplatin and Its Analogues, en Cancer Principles & Practice of Oncology, 6ª edición, compilada por DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001, página 378). Estos compuestos incluyen cisplatino, carboplatino, compuestos de platino IV y complejos de platino multinucleares. Los ejemplos representativos de agentes alquilantes incluyen mecloretamina (inyectable; nombre de marca MUSTARGEN®), ciclofosfamida (inyectable; ciclofosfamida, nombre de marca CYTOXAN® liofilizado o nombre de marca NEOSAR®; comprimidos orales de ciclofosfamida o nombre de marca CYTOXAN®), ifosfamida (inyectable; IFEX), melfalán (inyectable, nombre de marca ALKERAN®, y comprimidos orales, nombre de marca ALKERAN®), clorambucilo (comprimidos orales, nombre de marca LEUKERAN®), tiotepa (inyectable, tiotepa o nombre de marca THIOPLEX®), mitomicina (inyectable, mitomicina o nombre de marca MUTAMYCIN®), busulfán (inyectable, nombre de marca BUSULFEX®, comprimidos orales, nombre de marca MYLERAN®), lomustina (cápsulas orales; CEENU), carmustina (implante intracraneal, GLIADEL), inyectable (BICNU), procarbazina (cápsulas orales, nombre de marca MATULANE®), temozolomida (cápsulas orales, nombre de marca TEMODAR®), cisplatino (inyectable, cisplatino, nombre de marca PLATINOL® o PLATINOL®-AQ), carboplatino (inyectable, nombre de marca PARAPLATIN®) y oxaliplatino (nombre de marca ELOXATIN®).

Una combinación descrita en la presente memoria puede incluir además un antimetabolito antineoplásico, tal como se describe en las publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. números 2005/0187184 ó 2002/0183239. Tal como se emplea en la presente memoria, el término "antimetabolito" significa una sustancia que es estructuralmente similar a un intermedio natural crítico (metabolito) en una ruta bioquímica que conduce a la síntesis de ADN o ARN que es utilizado por el anfitrión en esa ruta, pero actúa inhibiendo la terminación de esa ruta (es decir, la síntesis de ADN o de ARN). Más específicamente, los antimetabolitos funcionan típicamente (1) compitiendo con metabolitos por el sitio catalítico o regulador de una enzima clave en la síntesis de ADN o de ARN, o bien (2) sustituyendo a un metabolito que normalmente se incorpora en el ADN o el ARN, y produciendo de ese modo un ADN o ARN que no puede servir de soporte a la replicación. Las principales categorías de antimetabolitos incluyen (1) análogos del ácido fólico, que son inhibidores de la dihidrofolato-reductasa (DHFR); (2) análogos de purina, que imitan a las purinas naturales (adenina o guanina) pero son estructuralmente diferentes, por lo que inhiben competitivamente o irreversiblemente la elaboración nuclear del ADN o el ARN; y (3) análogos de pirimidina, que imitan a las pirimidinas naturales (citosina, timidina y uracilo) pero son estructuralmente diferentes, por lo que inhiben competitivamente o irreversiblemente la elaboración nuclear del ADN o el ARN. Los ejemplos representativos de antimetabolitos incluyen, sin limitación, 5-fluorouracilo (5-FU; 5-fluoro-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona; crema tópica, nombres de marca FLUOROPLEX® o EFUDEX®; solución tópica. nombres de marca FLUOROPLEX® o EFUDEX®; inyectable, nombre de marca ADRUCIL® o fluorouracilo); floxuridina (2'-desoxi-5-fluorouridina; inyectable, FUDR o floxuridina), tioguanina (2-amino-1,7-dihidro-6-H-purina-6-tiona (comprimidos orales, tioguanina), citarabina (4-amino-1-(β)-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona; inyectable liposomal, reactivo DEPOCYT®; inyectable líquido, citarabina o nombre de marca CYTOSAR-U®), fludarabina (2-fluoro-9-(5-O-fosfono-(β)-D-arabinofuranosil-9H-purin-6-amina; inyectable líquido, FLUDARA), 6-mercaptopurina (1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona; comprimidos orales, PURINETHOL), metotrexato (MTX, ácido N-[4-[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]-metilamino]benzoil]-L-glutámico; inyectable líquido, metotrexato de sodio o FOLEX; comprimidos orales, metotrexato de sodio), gemcitabina (monohidrocloruro de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero (β)); inyectable líquido, GEMZAR), capecitabina (5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)carbonil]-citidina; comprimido oral, XELODA), pentostatina ((R)-3-(2-desoxi-(beta)-D-eritro-pentofuranosil)-3,6,7,8-tetrahidroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol; inyectable líquido, NIPENT), trimetrexato (mono-D-glucuronato de 2,4-diamino-5-metil-6-[(3,4,5-trimetoxianilino)metil]quinazolina; inyectable líquido, NEUTREXIN), cladribina (2-cloro-6-amino-9-(2-desoxi-(β)-D-eritropento-furanosil)purina; inyectable líquido, LEUSTATIN).

La expresión "agente modulador bioquímico" es bien conocida y comprendida por los expertos en la materia como un agente administrado como adyuvante para la terapia anticancerosa, que sirve para potenciar su actividad antineoplásica, así como para contrarrestar los efectos secundarios del agente activo, por ejemplo un antimetabolito. La leucovorina y el levofolinato se emplean típicamente como agentes moduladores bioquímicos para la terapia con

metotrexato y 5-FU. La leucovorina (ácido 5-formil-5,6,7,8-tetrahidrofólico) está disponible comercialmente como un líquido inyectable (leucovorina cálcica o WELLCOVORIN) y en forma de comprimidos orales (leucovorina cálcica). El levofolinato (isómero farmacológicamente activo del ácido 5-formiltetrahidrofólico) está disponible comercialmente como un inyectable que lo contiene (ISOVORIN) o en forma de comprimidos orales (ISOVORIN).

En otro aspecto más, la combinación incluye además un inhibidor de cinasa. Los inhibidores de cinasa particularmente deseables incluyen los inhibidores multi-cinasa dirigidos a serina/treonina-cinasas y tirosina-cinasas de receptor tanto en la célula tumoral como en la vasculatura del tumor. Los ejemplos de inhibidores de cinasa adecuados incluyen, sin limitación, sorafenib (BAY 43-9006, disponible comercialmente como NEXAVAR), al que se le ha concedido el estado de "Fast Track" (evaluación rápida) por la FDA para el cáncer de células renales metastásico, zamestra (R115777, tipifamib), suntinib (SUTENT), y otros compuestos que se dirigen a cinasas de Ras/Raf/MEK y/o de MAP que incluyen, por ejemplo avastina, ISIS 5132 e inhibidores de MEK tales como CI-1040 o PD 0325901. Como alternativa, se puede administrar el inhibidor de cinasa al paciente antes o después del tratamiento con el compuesto de vinorelbina y/o el compuesto de HKI-272.

La combinación puede incluir un antidiarreico. Un experto en la materia podrá seleccionar fácilmente un antidiarreico adecuado para su uso en la presente invención, entre ellos, sin limitación, loperamida o hidrocloruro de difenoxilato y sulfato de atropina. Como alternativa, se puede administrar el antidiarreico al paciente antes o después del tratamiento con el compuesto de vinorelbina y/o el compuesto de HKI-272.

En un aspecto adicional, la combinación contiene además un agente antiemético. Los ejemplos de agentes antieméticos incluyen, sin limitación, metoclopramida, dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, tropisetrón y palonosetrón, entre otros. Como alternativa, se puede administrar el antiemético al paciente antes o después del tratamiento con el compuesto de vinorelbina y/o el compuesto de HKI-272.

En un aspecto adicional más, la combinación contiene también un antihistamínico. Los ejemplos de antihistamínicos incluyen, sin limitación, ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato (Gravol), meclizina, prometazina (Pentazine, Phenergan, Promacol) o hidroxizina, entre otros. Como alternativa, se puede administrar el antihistamínico al paciente antes o después del tratamiento con el compuesto de vinorelbina y/o el compuesto de HKI-272.

La combinación puede incluir un factor de crecimiento para prevenir y/o tratar la neutropenia. Tales factores de crecimiento pueden ser fácilmente seleccionados por los expertos en la materia de acuerdo con las directrices prácticas de la American Society of Clinical Oncology (ASCO; 2006). Como alternativa, se puede administrar el factor de crecimiento al paciente antes o después del tratamiento con el compuesto de vinorelbina y/o el compuesto de HKI-272.

Administración de las composiciones/combinaciones

Tal como se emplean en la presente memoria, las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refieren a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, licenciado en medicina u otro médico, que incluye uno o más de los siguientes: (1) prevenir la enfermedad, por ejemplo prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que pueda estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que todavía no ha experimentado o presentado la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad, por ejemplo inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que esté experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener o ralentizar el desarrollo ulterior de la patología y/o sintomatología); y (3) aliviar la enfermedad, por ejemplo aliviar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que esté experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología). Por ejemplo, una "cantidad eficaz", cuando es administrada a un sujeto para tratar el cáncer, es suficiente para inhibir, retardar, reducir o eliminar crecimiento tumoral en un sujeto que padece cáncer.

El uso de una combinación del compuesto de HKI-272 y compuesto de vinorelbina también prevé el uso de combinaciones de cada uno de los agentes en donde uno o ambos agentes son utilizados en dosis subterapéuticamente eficaces. Un experto en la materia puede determinar fácilmente dosis subterapéuticamente eficaces a la vista de las enseñanzas de la presente memoria. En una realización, la dosis subterapéuticamente eficaz es una dosis que es eficaz a una dosis más baja cuando se utiliza en el régimen de combinación descrita en la presente memoria, comparada con la dosis que es eficaz cuando se utiliza en solitario. También se proporcionan uno o más de los agentes activos en las combinaciones de la presente invención para ser utilizados en una cantidad supraterapéutica, es decir, a una dosis más alta en la combinación que cuando se utilizan en solitario. En esta realización, el otro u otros agentes activos se pueden emplear en una cantidad terapéutica o subterapéutica.

Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a cualquier indicio de éxito en el alivio de una lesión, patología o afección, entre ellos cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como moderación; remisión; disminución de los síntomas o hacer a la lesión, patología, o afección más tolerable para el paciente; disminuir la velocidad de degeneración o deterioro; hacer que el punto final de la degeneración sea menos debilitante; o mejorar el bienestar

físico o mental del sujeto. El tratamiento o alivio de los síntomas pueden estar basados en parámetros objetivos o subjetivos; entre ellos los resultados de un examen físico, examen neurológico y/o evaluación psiquiátrica. Por consiguiente, el término "tratar" incluye la administración de los compuestos de HKI-272 y de vinorelbina a un sujeto para prevenir o retrasar, para aliviar, o para detener o inhibir el desarrollo de los síntomas o afecciones asociados con cánceres, entre ellos el crecimiento tumoral asociado con cáncer. Un médico experto sabrá cómo usar los procedimientos convencionales para determinar si un paciente está padeciendo una enfermedad asociada con cáncer mediante el examen del paciente y determinando si el paciente está padeciendo cáncer.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "proporcionar" en relación con proporcionar un compuesto de HKI-272 y un compuesto de vinorelbina, significa o bien administrar directamente el compuesto de HKI-272 y el compuesto de vinorelbina, o bien administrar un profármaco, derivado o análogo que formará una cantidad eficaz del compuesto de HKI-272 y/o del compuesto vinorelbina dentro del cuerpo.

Por consiguiente, la invención incluye la administración de un compuesto de HKI-272 y compuesto de vinorelbina a un paciente para tratar una neoplasia en un paciente. En una realización, se administra el compuesto de HKI-272 por separado del compuesto de vinorelbina. En una realización adicional, se administra el compuesto de HKI-272 antes que el compuesto vinorelbina. En otra realización, se administra el compuesto de HKI-272 después del compuesto de vinorelbina. En otra realización más, se administran el compuesto de HKI-272 y el compuesto de vinorelbina simultáneamente, pero por separado. En una realización, se administran el compuesto de HKI-272 y el compuesto de vinorelbina juntos como una preparación combinada.

En una realización, un producto contiene un compuesto de HKI-272 y un compuesto de vinorelbina como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una neoplasia en un mamífero que lo necesite. En una realización, se formula el compuesto de HKI-272 por separado del compuesto de vinorelbina. En otra realización, un producto contiene el compuesto de HKI-272 y el compuesto de vinorelbina como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en una neoplasia en un mamífero que lo necesite.

En una realización, un paquete farmacéutico contiene una tanda de tratamiento de una neoplasia para un mamífero individual, en donde el paquete contiene unidades de un compuesto de HKI-272 en forma farmacéutica unitaria y unidades de un compuesto de vinorelbina en forma farmacéutica unitaria. En otra realización, un paquete farmacéutico contiene una tanda de tratamiento de una neoplasia para un mamífero individual, en donde el paquete contiene unidades de un compuesto de HKI-272 en forma farmacéutica unitaria y unidades de un compuesto de vinorelbina en forma farmacéutica unitaria. En otra realización más, un paquete farmacéutico tal como se describe en la presente memoria contiene una tanda de tratamiento de cáncer de mama metastásico para un mamífero individual.

La administración de los componentes individuales o de una composición que contiene dos o más de los componentes individuales puede emplear cualquier vía adecuada. Estas vías pueden seleccionarse de, por ejemplo, la vía oral, vía intravenosa (i.v.), vía respiratoria (por ejemplo, nasal o intrabronquial), por infusión, vía parenteral (distinta de la i.v., tal como inyecciones intralesionales, intraperitoneales y subcutáneas), vía intraperitoneal, vía transdérmica (que incluye todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y de los revestimientos internos de conductos corporales, incluidos los tejidos epiteliales y mucosos) y vía vaginal (que incluye la administración intrauterina). También son factibles otras vías de administración, e incluyen, sin limitación, la administración mediada por liposomas, la administración tópica, nasal, sublingual, uretral, intratecal, ocular u ótica, mediante implante, rectal, o intranasal.

Aunque los componentes pueden ser administrados por la misma vía, un producto o paquete descritos en la presente memoria pueden contener un compuesto de vinorelbina para su administración por una vía diferente a la de un compuesto de HKI-272, por ejemplo se pueden administrar por vía oral uno o más de los componentes, mientras que se administran por vía intravenosa uno o más de los restantes componentes. En una realización, el compuesto de HKI-272 se prepara para la administración por vía oral y el compuesto de vinorelbina se prepara para la administración por vía intravenosa. En otra realización, se preparan tanto el compuesto de HKI-272 como el compuesto de vinorelbina para administración por vía intravenosa. En otra realización más, se preparan tanto el compuesto de HKI-272 como el compuesto de vinorelbina para la administración por vía oral. Opcionalmente, se pueden administrar otros componentes activos por las mismas o diferentes vías que los compuestos de HKI-272 y/o de vinorelbina. Para un experto en la materia serán evidentes otras variaciones.

En otra realización más, los compuestos o componentes del régimen terapéutico son administrados una vez a la semana. En ciertas situaciones, la administración del compuesto de HKI-272 puede ser retrasada o interrumpida durante un breve período (por ejemplo una, dos o tres semanas) durante la tanda de tratamiento. Dicho retraso o suspensión pueden suceder una vez o más durante el curso del tratamiento. Un experto en la materia sabe la cantidad eficaz, pero también dependerá de la forma del compuesto de HKI-272. Un experto en la materia podría realizar rutinariamente ensayos empíricos de actividad para determinar la bioactividad del compuesto de HKI-272 en bioensayos y determinar así una dosis adecuada a administrar.

Los compuestos de HKI-272 y de vinorelbina u otros compuestos opcionales empleados en la combinación y

productos descritos en la presente memoria pueden ser formulados de cualquier manera adecuada. Sin embargo, las cantidades de cada compuesto en la dosis unitaria pueden variar ampliamente dependiendo del tipo de composición, régimen, tamaño de una dosis unitaria, tipo de excipientes y otros factores bien conocidos por los expertos ordinarios en la materia. En una realización, la dosis unitaria puede contener, por ejemplo, de 0,000001 por ciento en peso (% en peso) a 10% en peso de cualquiera de los compuestos. En otra realización, la dosis unitaria puede contener de aproximadamente 0,00001% en peso a 1% en peso, siendo el resto el excipiente o excipientes.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden estar en una forma adecuada para la administración por vía oral, por ejemplo comprimido, comprimido oblongo, cápsula, formas bucales, trociscos, pastillas y líquidos, suspensiones o soluciones orales; inyección parenteral (que incluye la intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión), por ejemplo en forma de una solución, suspensión o emulsión estériles; la administración tópica, por ejemplo una pomada o crema; la administración por vía rectal, por ejemplo un supositorio, o bien la vía de administración puede ser por inyección directa en el tumor o por administración regional o local. En otras realizaciones, se pueden administrar uno o ambos componentes del tratamiento de combinación por vía endoscópica, intratraqueal, intralesional, percutánea, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intratumoral. En general, las composiciones descritas en la presente memoria se pueden preparar de una manera convencional utilizando excipientes o vehículos convencionales que son bien conocidos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas para uso oral también pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo está mezclado con un excipiente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo está mezclado con agua o un aceite, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. En una realización, se suministran por vía oral a dicho sujeto uno o ambos de dicho compuesto de vinorelbina y dicho compuesto de HKI-272.

Las cápsulas pueden contener mezclas del compuesto o compuestos activos con cargas y/o diluyentes inertes tales como los almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo almidón de maíz, de patata o de tapioca), azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosas en polvo, tales como celulosas cristalinas y microcristalinas, harinas, gelatinas, gomas, etc.

Las formulaciones de comprimido o comprimido oblongo útiles se pueden preparar por procedimientos de compresión, granulación en húmedo o granulación en seco convencionales, y utilizan diluyentes, agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes, agentes modificadores de superficie (entre ellos tensioactivos), agentes suspensionantes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, laurilsulfato de sodio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido algínico, goma arábiga, goma xantana, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, dextrina, sacarosa, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, talco, almidones secos y azúcar en polvo. Los agentes modificadores de superficie preferidos incluyen agentes modificadores de superficie no iónicos y aniónicos. Los ejemplos representativos de agentes modificadores de superficie incluyen, pero sin limitación, poloxámero 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetoestearílico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de magnesio y aluminio, y trietanolamina.

Las formulaciones orales de la presente invención, por ejemplo comprimidos, comprimidos oblongos o cápsulas descritas en lo que antecede, pueden utilizar formulaciones de liberación retardada o temporalizada convencionales para modificar la absorción del compuesto o compuestos activos. La formulación oral también puede consistir en la administración del principio activo en agua o en zumo de frutas, que contengan solubilizantes o emulsionantes apropiados según sea necesario.

En algunos casos, puede ser deseable administrar los compuestos directamente a las vías respiratorias en forma de un aerosol.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que pueda pasar fácilmente por una jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. Están descritas en la técnica formulaciones inyectables preferidas que contienen vinorelbina. En una realización, se pueden administrar los compuestos por vía parenteral o por vía intraperitoneal. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos como base libre o sal farmacológicamente aceptable pueden prepararse en agua convenientemente mezclada con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. En una realización, uno o ambos de los compuestos de vinorelbina y de HKI-272 se administran por vía intravenosa.

Para su uso en la presente invención, las administraciones transdérmicas incluyen todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y los revestimientos internos de conductos corporales, incluidos tejidos epiteliales y

mucosos. Dichas administraciones se pueden llevar a cabo utilizando los presentes compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectales y vaginales). La administración transdérmica puede lograrse mediante el uso de un parche transdérmico que contenga el compuesto activo y un vehículo que sea inerte para el compuesto activo, no sea tóxico para la piel, y permita la administración del agente para su absorción sistémica en el torrente sanguíneo a través de la piel. El vehículo puede adoptar cualquier número de formas tales como cremas y pomadas, pastas, geles y dispositivos oclusivos. Las cremas y pomadas pueden ser emulsiones líquidas o semisólidas viscosas del tipo de aceite en agua o del tipo de agua en aceite. También pueden ser adecuadas pastas que comprenden polvos absorbentes dispersados en vaselina o vaselina hidrófila, que contengan el ingrediente activo. Se pueden usar una variedad de dispositivos oclusivos para liberar el principio activo en el torrente sanguíneo, tales como una membrana semipermeable que cubra un depósito que contiene el ingrediente activo con o sin un vehículo, o bien una matriz que contenga el ingrediente activo. Otros dispositivos oclusivos son conocidos en la bibliografía.

Se pueden preparar formulaciones en supositorio a partir de materiales tradicionales, entre ellos manteca de cacao, con o sin la adición de ceras para modificar el punto de fusión del supositorio, y glicerina. También se pueden utilizar bases de supositorio hidrosolubles, tales como polietilenglicoles de diversos pesos moleculares.

En otra realización, uno o ambos de los compuestos de HKI-272 y de vinorelbina pueden ser administrados mediante el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o se endocitan, es decir, mediante el empleo de ligandos unidos al liposoma, o unidos directamente al oligonucleótido, que se unen a receptores de proteína de la membrana superficial de la célula dando como resultado la endocitosis. Mediante el uso de liposomas, en particular cuando la superficie del liposoma lleva ligandos específicos para células diana, o dirigidos preferentemente de otro modo a un órgano específico, se puede enfocar la entrega de uno o más compuestos a las células diana *in vivo* (véase, por ejemplo, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989). En otros casos, la preparación preferida de uno o más de los componentes puede ser un polvo liofilizado.

También se pueden emplear materiales encapsulantes con uno o más de los compuestos, y el término "composición" puede incluir el ingrediente activo en combinación con un material encapsulante como formulación, con o sin otros vehículos. Por ejemplo, los compuestos también pueden ser administrados como microesferas para su liberación lenta en el cuerpo. En una realización, se pueden administrar las microesferas mediante inyección intradérmica de microesferas que contengan fármaco, que lo liberan lentamente por vía subcutánea (véase Rao, J. Biomater. Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995); como formulaciones en gel biodegradables e inyectables (véase, por ejemplo, Gao, Pharm. Res. 12:857-863, 1995); o bien como microesferas para administración oral (véase, por ejemplo, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). Tanto la vía transdérmica como la vía intradérmica permiten un suministro constante durante semanas o meses. También se pueden emplear sellos en la administración de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, medicamentos anti-ateroscleróticos.

Dosis del compuesto de HKI-272 y del compuesto de vinorelbina

Como es típico en los tratamientos oncológicos, las pautas posológicas son controladas estrechamente por el médico que realiza el tratamiento, basándose en numerosos factores, entre ellos la gravedad de la enfermedad, la respuesta a la enfermedad, cualquier toxicidad relacionada con el tratamiento, la edad y la salud del paciente. Se espera que las pautas posológicas varíen dependiendo de la vía de administración.

Las dosis y pautas descritas más arriba pueden ser modificadas según la patología particular y el estado general del paciente. Por ejemplo, puede ser necesario o deseable reducir las dosis mencionadas más arriba de los componentes del tratamiento de combinación para reducir la toxicidad. Las dosis y pautas también pueden variar si, además de una combinación de un compuesto de HKI-272 y un compuesto de vinorelbina, se utilizan uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales. El médico que está tratando a cualquier paciente particular puede determinar la pauta posológica particular empleando su experiencia y conocimientos profesionales.

En lo que se refiere al compuesto de HKI-272 y/o el compuesto de vinorelbina, se desea que cada compuesto de la combinación de compuestos esté en forma de una dosis unitaria. La expresión "dosis unitaria" o "forma de dosis unitaria", tal como se usa en la presente memoria, describe una forma de monodosis que incluye, sin limitación, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas, polvos en sobres o viales, bolsas para infusión de solución salina, tales como se han descrito más arriba.

Las formas de dosis unitaria contienen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg de un compuesto de HKI-272. En otra realización, la forma de dosis unitaria contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg del compuesto de HKI-272. En otra realización, la forma de dosis unitaria contiene de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg del compuesto del HKI-272. En una realización adicional, la forma de dosis unitaria contiene de aproximadamente 75 a aproximadamente 300 mg del compuesto de HKI-272. En otra realización más, la forma de dosis unitaria contiene de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg del compuesto de HKI-272. En otra realización más, la forma de dosis unitaria contiene de aproximadamente 120 a aproximadamente 300 mg del compuesto de HKI-272. En una realización adicional más, la forma de dosis unitaria contiene de aproximadamente 160 a aproximadamente 300 mg del compuesto de HKI-272. En otra realización, la forma de dosis

unitaria contiene de aproximadamente 200 a aproximadamente 300 mg del compuesto de HKI-272. En otra realización más, la forma de dosis unitaria contiene de aproximadamente 240 a aproximadamente 300 mg del compuesto de HKI-272. En una realización adicional, la forma de dosis unitaria contiene al menos aproximadamente 120 mg. En una realización adicional más, la forma de dosis unitaria contiene al menos aproximadamente 160 mg. En otra realización, la forma de dosis unitaria contiene al menos aproximadamente 240 mg.

El compuesto de HKI-272 puede ser administrado, por ejemplo, por vía oral, en un intervalo de dosis de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg. En una realización, se administra el compuesto de HKI-272 en un intervalo de dosis de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 90 mg/kg. En otra realización, se administra el compuesto de HKI-272 en un intervalo de dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 mg/kg. En una realización adicional, se administra el compuesto de HKI-272 en un intervalo de dosis de aproximadamente 10 a aproximadamente 70 mg/kg. En otra realización más, se administra el compuesto de HKI-272 en un intervalo de dosis de aproximadamente 15 a aproximadamente 60 mg/kg. En una realización adicional más, se administra el compuesto de HKI-272 en un intervalo de dosis de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg/kg. En otra realización, se administra el compuesto de HKI-272 en un intervalo de dosis de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 mg/kg. Un experto en la materia podría realizar de forma rutinaria ensayos de actividad empíricos para determinar la bioactividad del compuesto en bioensayos y determinar así cuál es la dosis a administrar.

En una realización, la dosis oral del compuesto de HKI-272 es al menos aproximadamente 700 mg/semana. En otra realización, la dosis oral del compuesto de HKI-272 es aproximadamente 800 mg/semana a al menos aproximadamente 1.700 mg/semana. En otra realización, la dosis oral del compuesto de HKI-272 es aproximadamente 840 mg/semana a aproximadamente 1.680 mg/semana. En otra realización, la dosis oral del compuesto de HKI-272 es aproximadamente 900 mg/semana a aproximadamente 1.600 mg/semana. En una realización adicional, la dosis oral del compuesto de HKI-272 es aproximadamente 1.000 mg/semana a aproximadamente 1.500 mg/semana. En otra realización más, la dosis oral del compuesto de HKI-272 es aproximadamente 1.100 mg/semana a aproximadamente 1.400 mg/semana. En una realización adicional más, la dosis oral del compuesto de HKI-272 es aproximadamente 1.200 mg/semana a aproximadamente 1.300 mg/semana. Las dosis exactas son determinadas por el médico que las administra, basándose en la experiencia con el sujeto individual que ha de tratarse. Se pueden prever otras pautas posológicas y variaciones, que se determinan por consejo médico.

Deseablemente, al paciente se le administran de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg del compuesto de vinorelbina. En una realización, al paciente se le administran de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mg/kg del compuesto de vinorelbina. En otra realización, al paciente se le administran de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mg/kg del compuesto de vinorelbina. En una realización adicional, al paciente se le se administran de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 mg/kg del compuesto de vinorelbina. En una realización adicional más, al paciente se le administran aproximadamente 20 mg/kg del compuesto de vinorelbina.

Las formas de dosis unitarias contienen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg de un compuesto de vinorelbina. En otra realización, la forma de dosis unitaria contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 70 mg del compuesto de vinorelbina. En otra realización, la forma de dosis unitaria contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg del compuesto de vinorelbina. En una realización adicional, la forma de dosis unitaria contiene de aproximadamente 10 a aproximadamente 250 mg del compuesto de vinorelbina. En una realización adicional más, la forma de dosis unitaria contiene de aproximadamente 15 a aproximadamente 100 mg del compuesto de vinorelbina. En otra realización más, la forma de dosis unitaria contiene de aproximadamente 20 a aproximadamente 75 mg del compuesto de vinorelbina. En una realización adicional más, la forma de dosis unitaria contiene de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg del compuesto de vinorelbina. En otra realización, la forma de dosis unitaria contiene de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 mg del compuesto de vinorelbina. En otra realización más, la forma de dosis unitaria contiene de aproximadamente 240 a de aproximadamente 300 mg del compuesto de vinorelbina. En una realización adicional, la forma de dosis unitaria contiene aproximadamente al menos aproximadamente 120 mg. En una realización adicional más, la forma de dosis unitaria contiene al menos aproximadamente 160 mg. En otra realización, la forma de dosis unitaria contiene al menos aproximadamente 240 mg.

En una realización, las dosis para infusión i.v. del compuesto de vinorelbina son de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mg/L. La dosis para infusión inicial del compuesto de vinorelbina puede ser mayor o menor, según determine el médico que realice el tratamiento. En una realización, la dosis para infusión i.v. del compuesto de vinorelbina es de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 mg/L. En una realización adicional, la dosis para infusión i.v. del compuesto de vinorelbina es aproximadamente 20 a aproximadamente 25 mg/L. En otra realización más, la dosis para infusión i.v. del compuesto de vinorelbina es al menos aproximadamente 10 mg/L. En otra realización, la dosis para infusión i.v. del compuesto de vinorelbina es al menos aproximadamente 15 mg/L. En otra realización más, la dosis para infusión i.v. del compuesto de vinorelbina es al menos aproximadamente 20 mg/L. En otra realización más, la dosis para infusión i.v. del compuesto de vinorelbina es al menos aproximadamente 25 mg/L. Las dosis exactas son determinadas por el médico que las administra, basándose en la experiencia con el sujeto individual que ha de tratarse. Se pueden prever otras pautas posológicas y variaciones, que se determinan por consejo médico. En una realización, se administra el compuesto de vinorelbina por infusión i.v. o por vía oral, preferiblemente en forma de comprimidos o cápsulas.

Tal como se describe en la presente memoria, se pueden utilizar cantidades subterapéuticamente eficaces del compuesto de HKI-272 y del compuesto de vinorelbina para conseguir un efecto terapéutico cuando se administran en combinación. En una realización, el compuesto de HKI-272 se proporciona en dosis de 5 a 50% inferiores cuando se proporciona junto con el compuesto de vinorelbina. En otra realización, el compuesto de HKI-272 se proporciona en dosis de 10 a 25% inferiores cuando se proporciona junto con el compuesto de vinorelbina. En una realización adicional, el compuesto de HKI-272 se proporciona en dosis de 15 a 20% inferiores cuando se proporciona junto con el compuesto de vinorelbina. En una realización, una dosis resultante de compuesto de HKI-272 es aproximadamente 8 a 40 mg. En otra realización, una dosis resultante de compuesto de HKI-272 es aproximadamente 8 a 30 mg. En una realización adicional, una dosis resultante de compuesto de HKI-272 es aproximadamente 8 a 25 mg. Se espera que cantidades subterapéuticamente eficaces del compuesto de HKI-272 y del compuesto de vinorelbina reduzcan los efectos secundarios del tratamiento.

Como alternativa, uno o más de los agentes activos en la combinación descrita en la presente memoria se usarán en una cantidad supraterapéutica, es decir, en una dosis en la combinación superior a cuando se usan en solitario. En esta realización, el otro u otros agentes activos se usan en una cantidad terapéutica o subterapéutica.

Régimen que usa el compuesto de HKI-272 y compuesto de vinorelbina

Los componentes del régimen terapéutico "combinado", tal como se emplea el término en la presente memoria, es decir, el compuesto de HKI-272 y el compuesto de vinorelbina, pueden ser administrados simultáneamente. Como alternativa, los dos componentes pueden ser administrados en un régimen escalonado, es decir, en el cual se administra el compuesto de HKI-272 en un momento diferente durante la tanda de quimioterapia que el compuesto de vinorelbina. Esta diferencia en el tiempo puede abarcar desde varios minutos a horas, días, semanas o más tiempo entre la administración de los al menos dos agentes. Por lo tanto, el término "combinación" (o "combinado") no significa necesariamente que se administren al mismo tiempo o como una dosis unitaria o composición única, sino que cada uno de los componentes es administrado durante un período de tratamiento deseado. Los agentes también pueden ser administrados por vías diferentes. Tal como se usa el término en la presente memoria, en una realización un "ciclo" incluye tres semanas.

Estos regímenes o ciclos pueden repetirse o alternarse, según se desee. Se pueden prever otras pautas posológicas y variaciones, que se determinan por consejo médico. El régimen puede incluir etapas o visitas "sin tratamiento", que incluyen períodos de exploración y períodos postratamiento. En una realización, el régimen continúa durante al menos aproximadamente 2 semanas, al menos aproximadamente 6 semanas, al menos aproximadamente 12 semanas, al menos aproximadamente 24 semanas, al menos aproximadamente 33 semanas, al menos aproximadamente 40 semanas y al menos aproximadamente 46 semanas. También pueden incluirse semanas de exploración adicionales y semanas de control final. Por ejemplo, el régimen puede incluir 4 semanas de exploración y 6 semanas para la visita final.

Se contemplan dosis únicas y dosis múltiples. En una realización, el compuesto de vinorelbina y/o el compuesto de HKI-272 son administrados sólo una vez en el tratamiento. En otra realización, el compuesto de vinorelbina y/o el compuesto de HKI-272 son administrados al menos una vez durante un período de 21 días. En una realización adicional, el compuesto de vinorelbina y/o el compuesto de HKI-272 son administrados al menos dos veces durante un período de 21 días. En otra realización más, el compuesto de vinorelbina y/o el compuesto de HKI-272 son administrados en los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 y/o 21 del ciclo. En una realización adicional, el compuesto de vinorelbina y/o el compuesto de HKI-272 son administrados en los días 1 y 8 del ciclo. En una realización adicional más, el compuesto de vinorelbina y/o el compuesto de HKI-272 son administrados al menos una vez al día. En otra realización más, el compuesto de vinorelbina y/o el compuesto de HKI-272 son administrados en el día 1. Deseablemente, se administra el compuesto de HKI-272 en el día 1 si la neoplasia es no metastásica. En una realización adicional, se administran el compuesto de vinorelbina y/o el compuesto de HKI-272 en el día 2 de dicho régimen. Deseablemente, se administra el compuesto de HKI-272 en el día 2 si la neoplasia es metastásica. En una realización adicional más, se administra el compuesto de HKI-272 por vía oral, al menos una vez al día. En otra realización, se administra el compuesto de HKI-272 al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día. En una realización adicional se administra el compuesto de HKI-272 de 1 a 4 veces al día.

En una realización, se administra una sola dosis de carga del compuesto de vinorelbina y/o el compuesto de HKI-272. La dosis de carga única del compuesto de vinorelbina y/o el compuesto de HKI-272 puede ser la misma dosis que las dosis posteriores, o bien la dosis de carga única puede ser superior a la dosis administrada al paciente durante todo el resto del tratamiento. En una realización adicional, se pueden administrar el compuesto de vinorelbina y/o el compuesto de HKI-272 a una dosis mayor sólo una vez por ciclo, es decir, un día por ciclo.

Si ciertos sujetos no toleran uno o más de los componentes de la composición, es decir, el compuesto de HKI-272 o el compuesto de vinorelbina, o si el sujeto no se recupera de la toxicidad relacionada con el tratamiento después de más de 3 semanas consecutivas, o si produce cualquier toxicidad no hematológica de grado 4 que esté relacionada con el tratamiento, se puede disminuir la dosis. En una realización, se interrumpe la administración de uno o de ambos del compuesto de HKI-272 y el compuesto de vinorelbina si el paciente presenta uno o más de los síntomas que incluyen, sin limitación, los seleccionados del grupo consistente en neuropatía, neutropenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos, recuento de plaquetas disminuido y recuento de bilirrubina aumentado. En otra realización, se

suspende o se interrumpe la administración de uno o de ambos del compuesto de HKI-272 y el compuesto de vinorelbina si el recuento de neutrófilos del paciente es inferior a aproximadamente 1.000/L. En una realización adicional, se suspende o se interrumpe la administración de uno o ambos del compuesto de HKI-272 y el compuesto de vinorelbina si el recuento de plaquetas del paciente es inferior a 75.000/L.

Como alternativa, para aquellos sujetos que no toleren uno o más de los componentes de la composición, es decir, el compuesto de HKI-272 o el compuesto de vinorelbina, se pueden realizar disminuciones de la dosis. En una realización, se realizan una o dos disminuciones de dosis. Más deseablemente, se lleva a cabo tan sólo una disminución de la dosis.

Para sujetos que no se recuperen de la toxicidad relacionada con la vinorelbina o el HKI-272 al cabo de más de 3 semanas consecutivas se puede suspender el tratamiento con vinorelbina o HKI-272, respectivamente. Sin embargo, se puede continuar la administración del otro agente, es decir, HKI-272 o vinorelbina, respectivamente.

El régimen se continua típicamente durante al menos aproximadamente 2 semanas. En una realización, el régimen se continúa durante no más de 46 semanas. En otra realización, el regimiento se continúa durante aproximadamente 6 semanas. La duración de la participación depende de la tolerancia del sujeto al tratamiento y del estado de su enfermedad. Sin embargo, el médico que realiza el tratamiento puede determinar que se pueda aplicar un tratamiento más corto o más largo. Por ejemplo, los sujetos pueden recibir más de 12 ciclos de tratamiento si el tratamiento es bien tolerado, si la neoplasia no ha progresado, si el sujeto está clínicamente estable y si el sujeto ha recibido un beneficio global.

Además, también se pueden administrar el compuesto de vinorelbina y/o el compuesto de HKI-272 después de finalizada la quimioterapia como terapia de mantenimiento.

Paquetes y kits farmacéuticos

También se incluye un producto o paquete farmacéutico que contiene una tanda de un tratamiento antineoplásico para un mamífero individual que comprende uno o más recipientes que tienen una, de una a cuatro, o más, unidades del compuesto de HKI-272 en forma de dosis unitaria y, opcionalmente, una, de una a cuatro, o más, unidades de los compuestos de HKI-272 y de vinorelbina y, opcionalmente, otro agente activo. Las combinaciones pueden estar en forma de un kit de partes.

En una realización, un kit incluye un primer recipiente con una composición adecuada que contiene un compuesto de HKI-272 y un segundo recipiente con una composición adecuada que contiene un compuesto de vinorelbina. Por consiguiente, se proporciona un kit para uso en el tratamiento de cáncer. Este kit incluye comprender: a) un compuesto de HKI-272 junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma farmacéutica unitaria; b) un compuesto de vinorelbina junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma farmacéutica unitaria; y c) un recipiente para contener dichas primera y segunda formas farmacéuticas.

En otra realización, los paquetes farmacéuticos contienen una tanda de tratamiento antineoplásico para un mamífero individual que comprende un recipiente que tiene una unidad de un compuesto de HKI-272 en forma farmacéutica unitaria, un recipiente que contiene una unidad de un compuesto de vinorelbina y, opcionalmente, un recipiente con otro agente activo.

En algunas realizaciones, las composiciones están en paquetes en una forma lista para su administración. En otras realizaciones, las composiciones están en forma concentrada en paquetes, opcionalmente con el diluyente necesario para preparar una solución final para su administración. En otras realizaciones más, el producto contiene un compuesto descrito en la presente memoria en forma sólida y, opcionalmente, un recipiente separado con un disolvente o vehículo adecuado.

En otras realizaciones, los paquetes/kits precedentes incluyen otros componentes, por ejemplo instrucciones para la dilución, mezcla y/o administración del producto, otros recipientes, jeringas, agujas, etc. Otros componentes semejantes del paquete/kit serán fácilmente evidentes para un experto en la materia.

Tratamientos concurrentes

Además de los agentes quimioterápicos opcionales y compuestos opcionales indicados más arriba, los regímenes y métodos descritos en la presente memoria se pueden realizar antes de, concurrentemente con, o después de otros procedimientos no farmacológicos. En una realización, se puede efectuar irradiación antes de, concurrentemente con, o después del tratamiento con los compuestos de HKI-272 y de vinorelbina.

Realizaciones preferidas

En una realización, se proporciona un régimen para tratar un tumor sólido asociado con sobreexpresión o amplificación de HER-2 en un sujeto. Un ciclo del régimen incluye 21 días y el régimen incluye administrar por vía oral al menos una dosis unitaria de HKI-272 comenzando en el día 1 del ciclo y administrar por vía intravenosa al

menos una dosis unitaria de vinorelbina en los días 1 y 8 del ciclo.

En otra realización, se proporciona un régimen para tratar un cáncer metastásico asociado con sobreexpresión o amplificación de HER-2 en un sujeto. Un ciclo del régimen incluye 21 días y el régimen incluye administrar por vía oral al menos una dosis unitaria de HKI-272 comenzando en el día 2 del ciclo y administrar por vía intravenosa al menos una dosis unitaria de vinorelbina en los días 1 y 8 del ciclo.

En una realización adicional, se proporciona un producto que contiene vinorelbina y HKI-272. El producto es útil como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una neoplasia en un mamífero.

En una realización adicional más, se proporciona un paquete farmacéutico para tratar una neoplasia en un mamífero individual. El paquete farmacéutico contiene al menos una unidad de vinorelbina y al menos una unidad de HKI-272.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica y contiene vinorelbina, HKI-272 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Deseablemente, la composición farmacéutica es útil para tratar una neoplasia en un mamífero.

En otra realización más, se proporciona un método para tratar una neoplasia asociada con sobreexpresión o amplificación de HER-2 en un mamífero que lo necesite. El método incluye administrar una dosis unitaria de un compuesto de vinorelbina y administrar una dosis unitaria de un compuesto de HKI-272.

Los siguientes ejemplos ilustran los usos de las combinaciones descritas en la presente memoria. Se entenderá fácilmente que se pueden realizar alteraciones o modificaciones, por ejemplo, en la formulación de los componentes, las vías de administración y la dosificación, por razones conocidas para los expertos en la materia.

Ejemplo 1: Régimen de combinación de HKI-272 y vinorelbina en ensayos de proliferación de células de cáncer de pulmón

Se utilizó un ensayo de proliferación celular convencional para analizar de forma independiente la respuesta de las líneas celulares de pulmón NCI-H1666, NCI-H1650 y NCI-H1975 a diversas diluciones de HKI-272 y vinorelbina en combinación. En resumen, se añadió RPM1-1640 (medio) con suero bovino fetal (FBS) a cada uno de los pocillos de placas de 96 pocillos que contenían una de las líneas celulares. Cada columna de pocillos contenía una dilución diferente de HKI-272 y se añadieron a cada pocillo soluciones de vinorelbina con una diversidad de diluciones con respecto a las diluciones de HKI-272 (la concentración final máxima de HKI-272 fue 1 μM para las líneas celulares H1650 y H1666; la concentración final máxima de HKI-272 fue 9 μM para la línea celular H1975; y la concentración final máxima de vinorelbina fue 0,1 μM para todas las líneas celulares). Después de incubar las placas con células a 37°C y CO_2 al 5% durante 72 horas, se evaluó la proliferación celular.

La proliferación celular se había reducido tras la incubación con HKI-272 y vinorelbina.

Ejemplo 2: Régimen de combinación de HKI-272 y vinorelbina en el tratamiento de cánceres de mama no metastásicos

Se trataron mediante un régimen de HKI-272 y vinorelbina pacientes que habían sido diagnosticados de cánceres de mama no metastásicos. Se administró a los pacientes HKI-272 a cualquiera de los niveles de dosis 1 o 2. La administración de HKI-272 comienza en el ciclo 1, día 1, con la administración oral diaria de HKI-272 a las dosis de la Tabla 3. Se toma HKI-272 por vía oral en los días restantes de cada ciclo. En los días en que se administran en el mismo día HKI-272 y vinorelbina, es decir, los días 1 y 8 del ciclo, se administra el HKI-272 antes de la infusión de vinorelbina.

Tabla 3

Nivel de dosis	Dosis de HKI-272 (mg)	Dosis de vinorelbina (mg/m^2)
1	160	25
2	240	

La vinorelbina se administra en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días, a condición de que la combinación de HKI-272 y vinorelbina sea bien tolerada y no existan pruebas de progresión de la enfermedad. La vinorelbina se administra por vía intravenosa utilizando preferentemente una vía venosa central, a través de una vía i.v. de flujo libre durante aproximadamente 10 minutos, seguida de 125 ml de solución salina infundida durante aproximadamente 30 minutos.

Si el paciente presenta cualquier efecto secundario grave durante el tratamiento, se permiten ajustes de las dosis de HKI-272 y/o de vinorelbina. Véanse las Tablas 4 y 5.

Tabla 4

Ajuste de dosis	HKI-272 (mg)
-1[a]	120
1[b]	160
2	240

a. El nivel de dosis -1 se usa solamente si se requiere disminución de la dosis

b. El nivel de dosis 1 se usará como primer nivel de disminución de la dosis en caso de que la dosis máxima tolerada definida sea 240 mg

Tabla 5

Ajuste de dosis	Vinorelbina (mg/m^2)
-1[a]	20
1	25

a. El nivel de dosis -1 se usará solamente si se requiere disminución de la dosis

Se pronostica que se observará una disminución en el crecimiento tumoral.

Ejemplo 3: Régimen de combinación de HKI-272 y vinorelbina en el tratamiento de cánceres de mama metastásicos

Se trataron con un régimen de HKI-272 y vinorelbina pacientes a los cuales se habían diagnosticado cánceres de mama metastásicos.

Se administra vinorelbina en el día 1 y el día 8 del ciclo usando las dosis descritas en el Ejemplo 2, Tabla 3 ó 5. Se administra la vinorelbina a lo largo de un período de 30 minutos utilizando un filtro en línea y una bomba de dispensación automática. Opcionalmente, se administra antihistamínico (difenhidramina, de 25 a 50 mg i.v. o el equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de la infusión de vinorelbina.

La administración dosificada de HKI-272 comienza en el ciclo 1, día 2, con la administración oral diaria de HKI-272 en las dosis proporcionadas en el Ejemplo 2, Tabla 3 ó 4. Se toma HKI-272 por vía oral en los días restantes de cada ciclo. En los días en que se administran en el mismo día HKI-272 y vinorelbina, es decir, el día 8 del ciclo, se administra HKI-272 antes de la infusión de vinorelbina. Si el paciente presenta cualquier efecto secundario grave durante el tratamiento, se permiten ajustes de la dosis de HKI-272 y/o vinorelbina.

Se pronostica que se observará una disminución en el crecimiento tumoral.

Ciertos ítems:

1. Un régimen para tratar una neoplasia en un sujeto, comprendiendo dicho régimen:
administrar un compuesto de vinorelbina; y
administrar un compuesto de HKI-272.

2. El régimen según el ítem 1, en donde los pasos de administración suceden concurrentemente, secuencialmente, simultáneamente, en un orden especificado. o según una relación temporal específica.

3. El régimen según el ítem 1, en donde dicho compuesto de vinorelbina es administrado en una dosis unitaria.

4. El régimen según el ítem 1, en donde dicho compuesto de HKI-272 es administrado en una dosis unitaria.

5. El régimen según el ítem 1, en donde dicho compuesto de vinorelbina es vinorelbina.

6. El régimen según el ítem 1, en donde dicho compuesto de HKI-272 es HKI-272.

7. El régimen según el ítem 1, en donde uno o ambos de dicho compuesto de vinorelbina y dicho compuesto de HKI-272 son administrados por vía intravenosa a dicho sujeto.

8. El régimen según el ítem 1, en donde uno o ambos de dicho compuesto de vinorelbina y dicho compuesto de HKI-272 son administrados por vía oral a dicho sujeto.

9. El régimen según el ítem 1, en donde dicha neoplasia está asociada con sobreexpresión o amplificación de HER-2.

10. El régimen según el ítem 1, en donde dicha neoplasia es metastásica.

11. El régimen según el ítem 1, en donde dicha neoplasia está seleccionada del grupo consistente en un cáncer de pulmón, cáncer de mama, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células transicionales, carcinoma neuroendocrino microcítico del cuello uterino y carcinoma neuroendocrino macrocítico del cuello uterino.

12. El régimen según el ítem 11, en donde dicha neoplasia es un cáncer de mama.

13. El régimen según el ítem 12, en donde dicho cáncer de mama es un cáncer de mama metastásico HER-2-positivo.

14. El régimen según el ítem 1, en donde dicha neoplasia es un tumor sólido avanzado.

15. El régimen según el ítem 1, en donde dicho compuesto de vinorelbina es administrado en una cantidad de al menos aproximadamente 20 mg/L.

16. El régimen según el ítem 15, en donde dicho compuesto de vinorelbina es administrado en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 mg/L.

17. El régimen según el ítem 16, en donde dicho compuesto de vinorelbina es administrado en una cantidad de aproximadamente 25 mg/L.

18. El régimen según el ítem 1, en donde dicho compuesto de HKI-272 es administrado en una cantidad de al menos aproximadamente 120 mg.

19. El régimen según el ítem 18, en donde dicho compuesto de HKI-272 es administrado en una cantidad de al menos aproximadamente 160 mg.

20. El régimen según el ítem 19, en donde dicho compuesto de HKI-272 es administrado en una cantidad de al menos aproximadamente 240 mg.

21. El régimen según el ítem 4, en donde dicha dosis unitaria es un comprimido.

22. El régimen según el ítem 1, en donde dicho compuesto de HKI-272 es administrado diariamente.

23. El régimen según el ítem 1, en donde dicho compuesto de HKI-272 es administrado al menos una vez al día.

24. El régimen según el ítem 1, en donde dicho compuesto de HKI-272 es administrado en el día 1 de dicho régimen.

25. El régimen según el ítem 10, en donde dicho compuesto de HKI-272 es administrado en el día 2 de dicho régimen.

26. El régimen según el ítem 1, en donde dicho compuesto de HKI-272 es administrado durante al menos 2 semanas continuas.

27. Una composición farmacéutica según el ítem 1, que comprende además al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

28. El régimen según el ítem 1, que comprende además radiación.

REIVINDICACIONES

1. Un paquete farmacéutico para uso en un método para tratar una neoplasia en un sujeto, comprendiendo dicho paquete farmacéutico un primer compuesto seleccionado de (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinilmetoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida, un éster, éter, carbamato o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un segundo compuesto seleccionado de vinorelbina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde dicho primer compuesto está en una dosis unitaria y en donde la dosis unitaria contiene de 50 a 300 mg de dicho primer compuesto.

2. El paquete farmacéutico para uso según la reivindicación 1, en donde la dosis unitaria contiene de 200 a 300 mg, de 240 a 300 mg o bien al menos 240 mg del primer compuesto.

3. El paquete farmacéutico para uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde la dosis unitaria es un comprimido.

4. El paquete farmacéutico para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el segundo compuesto está en una dosis unitaria y la dosis unitaria contiene de 5 a 500 mg, de 10 a 250 mg o bien al menos 240 mg del segundo compuesto.

5. El paquete farmacéutico para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el primer compuesto y el segundo compuesto pueden ser administrados concurrentemente, secuencialmente, simultáneamente, en un orden especificado. o según una relación temporal específica

6. El paquete farmacéutico para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho primer compuesto es (E)-N-{4-[3-cloro-4-(2-piridinil-metoxi)anilino]-3-ciano-7-etoxi-6-quinolinil}-4-(dimetilamino)-2-butenamida y/o en donde dicho segundo compuesto es vinorelbina.

7. El paquete farmacéutico para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha neoplasia está seleccionada del grupo consistente en un cáncer de pulmón, cáncer de mama, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células transicionales, carcinoma neuroendocrino microcítico del cuello uterino y carcinoma neuroendocrino macrocítico del cuello uterino.

8. El paquete farmacéutico para uso según la reivindicación 7, en donde dicha neoplasia es un cáncer de mama.

9. El paquete farmacéutico para uso según la reivindicación 7 u 8, en donde dicha neoplasia es un tumor sólido avanzado.

10. El paquete farmacéutico para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde dicha neoplasia es metastásica.

11. El paquete farmacéutico para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde dicha neoplasia está asociada con sobreexpresión o amplificación de HER-2.

12. El paquete farmacéutico para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicho primer compuesto es administrado diariamente o al menos una vez al día.

13. El paquete farmacéutico para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicho primer compuesto es administrado en el día 1 o 2 de un régimen.

14. El paquete farmacéutico para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde
(a) dicho primer compuesto es administrado durante al menos 2 semanas continuas;
(b) la neoplasia o tumor es un tumor sólido asociado con sobreexpresión o amplificación de HER-2 en un sujeto, en donde el método comprende un régimen y en donde un ciclo del régimen incluye 21 días y el régimen incluye administración por vía oral de al menos una dosis unitaria del primer compuesto comenzando en el día 1 del ciclo, y administración por vía intravenosa de al menos una dosis unitaria del segundo compuesto en los días 1 y 8 del ciclo; o bien
(c) en donde la neoplasia o tumor es un cáncer metastásico asociado con sobreexpresión o amplificación de HER-2 en un sujeto, en donde el método comprende un régimen y en donde un ciclo del régimen incluye 21 días y el régimen incluye administración por vía oral de al menos una dosis unitaria del primer compuesto comenzando en el día 2 del ciclo, y administración por vía intravenosa de al menos una dosis unitaria del segundo compuesto en los días 1 y 8 del ciclo.

15. El paquete farmacéutico para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde a dicho sujeto se le ha administrado con anterioridad lapatinib.