

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 479**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2011 PCT/US2011/066017**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12088030**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2011 E 11851046 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2654755**

54 Título: **Terapia de combinación que comprende gemcitabina para el tratamiento de cáncer pancreático**

30 Prioridad:

20.12.2010 US 201061424961 P

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

27.02.2017

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**DEMARINI, DOUGLAS, J. y
LE, NGODIEP, T.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 603 479 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

Terapia de combinación que comprende gemcitabina para el tratamiento de cáncer pancreático

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a combinaciones para su uso en un método de tratamiento de cáncer en un mamífero. En particular, la invención se refiere a una combinación novedosa que comprende el nucleósido antimetabolito: 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritro-pentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un inhibidor de MEK: N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, a composiciones farmacéuticas que las comprenden para su uso en métodos de tratamiento de cáncer pancreático.

Antecedentes de la invención

15 Generalmente, el cáncer resulta de la desregulación de los procesos normales que controlan la división celular, la diferenciación y la muerte de células apoptóticas. La apoptosis (muerte celular programada) desempeña papeles esenciales en el desarrollo embrionario y la patogénesis de diversas enfermedades, tales como enfermedades neuronales degenerativas, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Una de las rutas más comúnmente estudiadas, que implica la regulación por cinasas de la apoptosis, es la señalización celular desde receptores de factores de crecimiento en la superficie celular hasta el núcleo (Crews y Erikson, Cell, 74:215-17, 1993).

20 Los nucleósidos son glicosilaminas que consisten en una nucleobase (a menudo denominada simplemente base) unida a un azúcar de ribosa o desoxirribosa por medio de un enlace beta-glicosídico. Los ejemplos de nucleósidos incluyen citidina, uridina, adenosina, guanosina, timidina e inosina.

Los nucleósidos pueden fosforilarse mediante cinasas específicas en la célula en el grupo alcohol primario del azúcar (-CH₂-OH), produciendo nucleótidos, que son los elementos de construcción moleculares del ADN y ARN.

25 Los nucleósidos pueden producirse mediante rutas de síntesis *de novo*, en particular en el hígado, pero se suministran más abundantemente por medio de ingestión y digestión de ácidos nucleicos en la dieta, mediante lo cual nucleotidasas descomponen los nucleótidos (tales como el nucleótido timina) para dar nucleósidos (tales como timidina) y fosfato. Los nucleósidos, a su vez, se descomponen posteriormente en la luz del sistema digestivo mediante nucleosidasas para dar nucleobases y ribosa o desoxirribosa.

Además, los nucleótidos pueden descomponerse dentro de la célula para dar bases nitrogenadas, y ribosa-1-fosfato o desoxirribosa-1-fosfato.

30 En medicina se usan varios análogos de nucleósido como agentes antivirales o anticancerígenos. La polimerasa viral incorpora estos compuestos con bases no canónicas. Estos compuestos se activan en las células convirtiéndose en nucleótidos, se administran como nucleósidos puesto que los nucleótidos cargados no pueden atravesar fácilmente las membranas celulares.

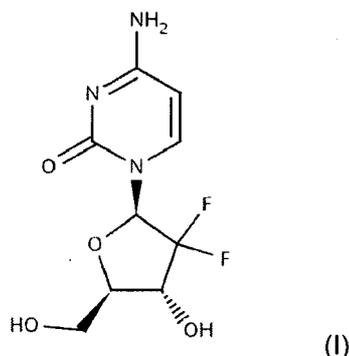
35 Se sabe que la proteína cinasa activada por mitógenos (MAP)/cinasa regulada por señal extracelular (ERK) cinasa (a continuación en el presente documento denominada MEK) está implicada en la regulación de numerosos procesos celulares. La familia Raf (B-Raf, C-Raf, etc.) activa a la familia MEK (MEK-1, MEK-2, etc.) y la familia MEK activa a la familia ERK (ERK-1 y ERK-2). En líneas generales, la actividad de señalización de la ruta de RAF/MEK/ERK controla la traducción del ARNm. Esto incluye genes relacionados con el ciclo celular. Por tanto, la hiperactivación de esta ruta puede conducir a proliferación celular no controlada. Se observa desregulación de la ruta de RAF/MEK/ERK por hiperactivación de ERK en aproximadamente el 30% de todos los tumores malignos humanos (Allen, LF, *et al.* Semin. Oncol. 2003. 30(5 Supl. 16):105-16). RAS, que puede señalar a través de tanto PI3K/AKT como RAF/MEK/ERK, tiene una proteína oncogénica mutada en el 15% de todos los cánceres (Davies, H. *et al.* Nature. 2002. 417:949-54). Además, se han identificado mutaciones de BRAF activantes a una alta frecuencia en tipos de tumores específicos (por ejemplo, melanomas) (Davies, H. *et al.* Nature. 2002. 417:949-54). Aunque las mutaciones activantes en MEK por sí mismas no parecen producirse frecuentemente en cánceres humanos, se cree que MEK es una diana farmacológica importante para tratar cáncer humano debido a su papel central en la ruta de ERK. Además, la actividad inhibitoria de MEK induce eficazmente la inhibición de la actividad de ERK1/2 y la supresión de la proliferación celular (The Journal of Biological Chemistry, vol. 276, n.º 4, págs. 2686-2692, 2001), y se espera que el compuesto muestre efectos sobre enfermedades provocadas por proliferación celular no deseada, tal como génesis tumoral y/o cáncer.

Sería útil proporcionar una terapia mejorada que proporcione un tratamiento más eficaz y/o potenciado de un individuo que padece los efectos del cáncer.

Sumario de la invención

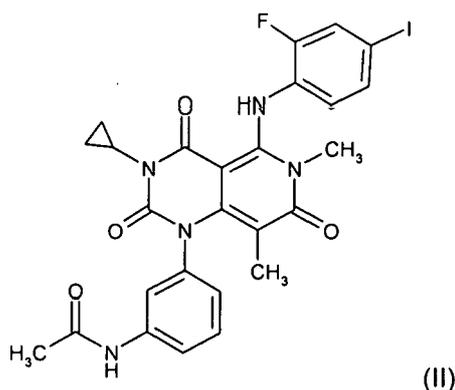
Una realización de esta invención proporciona una combinación que comprende:

(i) un compuesto de estructura (I):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(ii) un compuesto de estructura (II):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer pancreático, en el que el cáncer es KRAS o bien de tipo natural o bien mutante.

10 Una realización de esta invención proporciona una combinación para su uso en un método de tratamiento de cáncer pancreático, en el que el cáncer es KRAS o bien de tipo natural o bien mutante, en un ser humano que lo necesita en el que una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritropentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato de la misma, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente
15 aceptable, adecuadamente el solvato de dimetilsulfóxido de la misma, va a administrarse *in vivo* a tal ser humano.

Una realización de esta invención proporciona una combinación para su uso en un método de tratamiento de cáncer pancreático, en el que el cáncer es KRAS o bien de tipo natural o bien mutante, en un ser humano que lo necesita en el que una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritropentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato de la misma, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente
20 aceptable, adecuadamente el solvato de dimetilsulfóxido de la misma, va a administrarse *in vivo* a tal ser humano, en el que la combinación se administra en el plazo de un periodo especificado, y en el que la combinación se
25 administra durante una duración de tiempo.

Una realización de esta invención proporciona una combinación para su uso en un método de tratamiento de cáncer pancreático, en el que el cáncer es KRAS o bien de tipo natural o bien mutante, en un ser humano que lo necesita en el que una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritropentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina, o una sal farmacéuticamente aceptable,

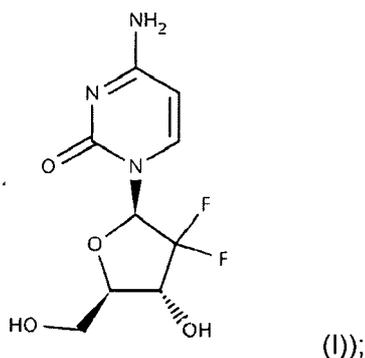
adecuadamente la sal de clorhidrato de la misma, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, adecuadamente el solvato de dimetilsulfóxido de la misma, va a administrarse *in vivo* a tal ser humano, en el que los compuestos de la combinación se administran secuencialmente. La invención se define además mediante las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

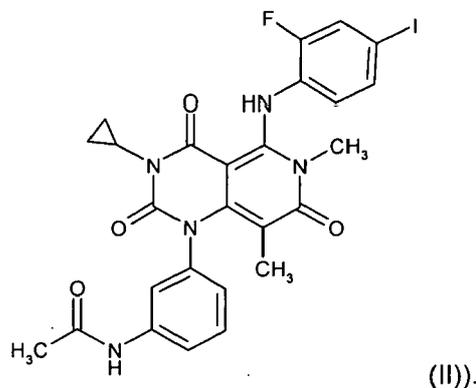
Figura - 1. La figura 1 representa la inhibición del crecimiento celular por N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida y gemcitabina, solas y en combinación, para células de cáncer pancreático humano BxPC3-3, Panc-02-03, Mia-PaCa y Capan-1.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a combinaciones que presentan actividad antiproliferativa. Adecuadamente, el método se refiere a métodos de tratamiento de cáncer pancreático, en el que el cáncer es KRAS o bien de tipo natural o bien mutante, mediante la coadministración de 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritropentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato de la misma, (a continuación en el presente documento compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato de la misma, compuesto que se representa mediante la estructura I:



y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, adecuadamente el solvato de dimetilsulfóxido de la misma, (a continuación en el presente documento compuesto B o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, adecuadamente el solvato de dimetilsulfóxido del mismo, compuesto que se representa mediante la estructura II:



El compuesto A es un compuesto antineoplásico conocido comercializado con el nombre genérico gemcitabina. La gemcitabina puede prepararse tal como se describe en la patente estadounidense n.º 6.001.994, que se expidió el 14 de diciembre de 1999.

Adecuadamente, el compuesto A está en forma de una sal de clorhidrato. El clorhidrato de Gemcitabina se comercializa con el nombre comercial Gemzar® y puede prepararlo un experto en la técnica a partir de la descripción en la patente estadounidense n.º 6.001.994, que se presentó el 14 de diciembre de 1999.

El uso del compuesto A en el tratamiento de cáncer pancreático se da a conocer en Infante *et al.*, Journal of Clinical Oncology 2010, vol. 28 (15), resumen 2503 (ASCO Meeting Abstracts) y en Gordon *et al.*, European Journal of Cancer 2010, vol. 8 (7), 118. El documento US 7 378 423 B2 da a conocer el uso de este compuesto para tratar cáncer solo o con otros compuestos antitumorales.

5 Se da a conocer y se reivindica que el compuesto B, junto con sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, es útil como inhibidor de la actividad de MEK, particularmente en tratamiento de cáncer, en la solicitud internacional n.º PCT/JP2005/011082, que tiene una fecha de presentación internacional de 10 de junio de 2005; publicación internacional número WO 2005/121142 y una fecha de publicación internacional de 22 de diciembre de 2005. El compuesto B es el compuesto del ejemplo 4-1. El compuesto B puede prepararse tal como se describe en la
10 solicitud internacional n.º PCT/JP2005/011082. El compuesto B puede prepararse tal como se describe en la publicación de patente estadounidense n.º US 2006/0014768, publicada el 19 de enero de 2006.

Adecuadamente, el compuesto B está en forma de un solvato de dimetilsulfóxido. Adecuadamente, el compuesto B está en forma de una sal de sodio. Adecuadamente, el compuesto B está en forma de un solvato seleccionado de:
15 hidrato, ácido acético, etanol, nitrometano, clorobenceno, 1-pentanci, alcohol isopropílico, etilenglicol y 3-metil-1-butanol. Estos solvatos y formas de sal puede prepararlos un experto en la técnica a partir de la descripción en la solicitud internacional n.º PCT/JP2005/011082 o la publicación de patente estadounidense n.º US 2006/0014768. El uso del compuesto B en el tratamiento de cáncer pancreático se da a conocer en Stathopoulos *et al.*, Anticancer Research 2008, vol. 28 (2B), 1303-1308 y en el documento US 2009/004200 A1.

La administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de las combinaciones de la invención son ventajosas con respecto a los compuestos componentes individuales porque las combinaciones proporcionan una o más de las siguientes propiedades mejoradas en comparación con la administración individual de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto componente: i) un mayor efecto anticancerígeno que el agente individual más activo, ii) actividad anticancerígena sinérgica o altamente sinérgica, iii) un protocolo de dosificación que proporciona actividad anticancerígena potenciada con perfil de efectos secundarios reducido, iv) una reducción en el
20 perfil de efectos tóxicos, v) un aumento en la ventana terapéutica, o vi) un aumento en la biodisponibilidad de uno o ambos de los compuestos componentes.

Los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden contener uno o más átomos quirales, o por lo demás pueden existir como dos enantiómeros. Por consiguiente, los compuestos de esta invención incluyen mezclas de enantiómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantiómicamente. Además, se
30 entiende que todos los tautómeros y mezclas de tautómeros se incluyen dentro del alcance del compuesto A, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y el compuesto B, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden formar un solvato que se entiende que es un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en este caso, compuesto A o una sal del mismo y/o
35 compuesto B o una sal del mismo) y un disolvente. Tales disolventes no interfieren con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, dimetilsulfóxido, etanol y ácido acético. Adecuadamente el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Adecuadamente el disolvente usado es agua o dimetilsulfóxido.

Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto dado a conocer en el presente documento las preparan fácilmente los expertos en la técnica.

También se da a conocer en el presente documento una combinación para su uso en un método de tratamiento de cáncer en el que el compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o el compuesto B o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se administran como profármacos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos los preparan fácilmente los expertos en la técnica.

45 Cuando se hace referencia a un protocolo de dosificación, el término “día”, “al día” y similares, hacen referencia a un momento dentro de un día del calendario que comienza en la media noche y termina en la siguiente media noche.

Mediante el término “tratamiento” y derivados del mismo tal como se usa en el presente documento, quiere decirse terapia terapéutica. En referencia a un estado particular, tratamiento significa: (1) mejorar o prevenir el estado de una o más de las manifestaciones biológicas del estado, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce a o es responsable del estado o (b) una o más de las manifestaciones biológicas del estado,
50 (3) aliviar uno o más de los síntomas, efectos o efectos secundarios asociados con el estado o el tratamiento del mismo, o (4) ralentizar la progresión del estado o una o más de las manifestaciones biológicas del estado. También se contempla la terapia profiláctica de ese modo. El experto en la técnica apreciará que “prevención” no es un término absoluto. En medicina, se entiende que “prevención” se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o gravedad de un estado o manifestación biológica del mismo, o para
55

retrasar la aparición de tal estado o manifestación biológica del mismo. La terapia profiláctica es apropiada, por ejemplo, cuando se considera que un sujeto está en riesgo de desarrollar cáncer, tal como cuando un sujeto tiene una historia familiar sólida de cáncer o cuando un sujeto se ha expuesto a un carcinógeno.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscándose, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o un trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

15 Mediante el término "combinación" y derivados del mismo, a menos que se defina otra cosa, tal como se usa en el presente documento quiere decirse o bien la administración simultánea o bien cualquier manera de administración secuencial separada de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y compuesto B o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en una proximidad temporal estrecha entre sí. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo un compuesto puede administrarse por vía tópica y el otro compuesto puede administrarse por vía oral. Adecuadamente, el compuesto A se administra por vía i.v. y el compuesto B se administra por vía oral.

20 Mediante el término "kit de combinación" tal como se usa en el presente documento quiere decirse la composición o composiciones farmacéuticas que se usan para administrar el compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto B, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según la invención. Cuando ambos compuestos se administran simultáneamente, el kit de combinación puede contener el compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto B, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una única composición farmacéutica, tal como un comprimido, o en composiciones farmacéuticas separadas. Cuando los compuestos no se administran simultáneamente, el kit de combinación contendrá el compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto B, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en composiciones farmacéuticas separadas. El kit de combinación puede comprender el compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto B, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en composiciones farmacéuticas separadas en un único envase o en composiciones farmacéuticas separadas en envases separados.

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

compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable; y

35 compuesto B, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización el kit de combinación para su uso según la invención comprende los siguientes componentes:

compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable; y

40 compuesto B, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable,

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

En una realización el kit de combinación comprende:

45 un primer recipiente que comprende compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable; y

un segundo recipiente que comprende compuesto B, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable, y un medio de recipiente para contener dichos recipientes primero y segundo.

50 El "kit de combinación" también puede estar dotado de instrucciones, tales como instrucciones de dosificación y administración. Tales instrucciones de dosificación y administración pueden ser del tipo que se proporciona a un

doctor, por ejemplo mediante una etiqueta de producto farmacológico, o pueden ser del tipo que proporciona un doctor, tal como instrucciones a un paciente.

Tal como se usa en el presente documento el término "compuesto A²" significa ---compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo---

- 5 Tal como se usa en el presente documento el término "compuesto B²" significa ---compuesto B, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo---

Adecuadamente las combinaciones para su uso según esta invención se administran dentro de un "periodo especificado".

- 10 Mediante el término "periodo especificado" y derivados del mismo, tal como se usa en el presente documento quiere decirse el intervalo de tiempo entre la administración de uno de compuesto A² y compuesto B² y el otro de compuesto A² y compuesto B². A menos que se defina otra cosa, el periodo especificado puede incluir administración simultánea. Cuando ambos compuestos se administran una vez al día el periodo especificado se refiere al momento de la administración del compuesto A² y el compuesto B² durante un único día. Cuando uno o
15 ambos compuestos se administran más de una vez al día, el periodo especificado se calcula basándose en la primera administración de cada compuesto en un día específico. Todas las administraciones de un compuesto de la invención que son posteriores a la primera durante un día específico no se consideran cuando se calcula el periodo específico.

- Adecuadamente, si los compuestos se administran dentro de un "periodo especificado" y no se administran simultáneamente, se administran ambos en el plazo de aproximadamente 24 horas entre sí, en este caso, el periodo especificado será de aproximadamente 24 horas; adecuadamente se administrarán ambos en el plazo de aproximadamente 12 horas entre sí, en este caso, el periodo especificado será de aproximadamente 12 horas; adecuadamente se administrarán ambos en el plazo de aproximadamente 11 horas entre sí, en este caso, el periodo especificado será de aproximadamente 11 horas; adecuadamente se administrarán ambos en el plazo de aproximadamente 10 horas entre sí, en este caso, el periodo especificado será de aproximadamente 10 horas; adecuadamente se administrarán ambos en el plazo de aproximadamente 9 horas entre sí, en este caso, el periodo especificado será de aproximadamente 9 horas; adecuadamente se administrarán ambos en el plazo de aproximadamente 8 horas entre sí, en este caso, el periodo especificado será de aproximadamente 8 horas; adecuadamente se administrarán ambos en el plazo de aproximadamente 7 horas entre sí, en este caso, el periodo especificado será de aproximadamente 7 horas; adecuadamente se administrarán ambos en el plazo de aproximadamente 6 horas entre sí, en este caso, el periodo especificado será de aproximadamente 6 horas; adecuadamente se administrarán ambos en el plazo de aproximadamente 5 horas entre sí, en este caso, el periodo especificado será de aproximadamente 5 horas; adecuadamente se administrarán ambos en el plazo de aproximadamente 4 horas entre sí, en este caso, el periodo especificado será de aproximadamente 4 horas; adecuadamente se administrarán ambos en el plazo de aproximadamente 3 horas entre sí, en este caso, el periodo especificado será de aproximadamente 3 horas; adecuadamente se administrarán en el plazo de aproximadamente 2 horas entre sí, en este caso, el periodo especificado será de aproximadamente 2 horas; adecuadamente se administrarán ambos en el plazo de aproximadamente 1 hora entre sí, en este caso, el periodo especificado será de aproximadamente 1 hora. Tal como se usa en el presente documento, la administración de compuesto A² y compuesto B² con una separación de menos de aproximadamente 45 minutos se considera administración simultánea.
40

Adecuadamente, cuando la combinación para su uso según la invención se administra durante un "periodo especificado", los compuestos se administrarán conjuntamente durante una "duración de tiempo".

- 45 Mediante el término "duración de tiempo" y derivados del mismo, tal como se usa en el presente documento quiere decirse que ambos compuestos se administran dentro de un "periodo especificado" durante un número indicado de días consecutivos, opcionalmente seguido por un número de días consecutivos en los que sólo se administra uno de los compuestos componentes. A menos que se defina otra cosa, la "duración de tiempo" y en todos los protocolos de dosificación descritos en el presente documento, no tiene que comenzar con el inicio del tratamiento y terminar con el final del tratamiento, sólo se requiere que el número de días consecutivos en los que ambos compuestos se administran y el número opcional de días consecutivos en los que sólo se administra uno de los compuestos componentes, o el protocolo de dosificación indicado, se produzcan en el mismo punto durante el transcurso del tratamiento. Con respecto a la administración de "periodo especificado":
50

- Adecuadamente, durante el transcurso del tratamiento, ambos compuestos se administrarán en el plazo de un periodo especificado durante al menos 1 día, en este caso, la duración de tiempo será de al menos 1 día; adecuadamente, durante el transcurso del tratamiento, ambos compuestos se administrarán en el plazo de un periodo especificado durante al menos 2 días consecutivos, en este caso, la duración de tiempo será de al menos 2 días; adecuadamente, durante el transcurso del tratamiento, ambos compuestos se administrarán en el plazo de un periodo especificado durante al menos 3 días consecutivos, en este caso, la duración de tiempo será de al menos 3
55

consecutivos. A menos que se defina otra cosa, la “administración secuencial” y en todos los protocolos de dosificación descritos en el presente documento, no tiene que comenzar con el inicio del tratamiento y terminar con el final del tratamiento, sólo se requiere que la administración de uno de compuesto A² y compuesto B² seguido por la administración del otro de compuesto A² y compuesto B², o el protocolo de dosificación indicado, se produzcan en el mismo punto durante el transcurso del tratamiento. Además, se contempla en el presente documento un descanso farmacológico utilizado entre la administración secuencial de uno de compuesto A² y compuesto B² y el otro de compuesto A² y compuesto B². Tal como se usa en el presente documento, un descanso farmacológico es un periodo de días tras la administración secuencial de uno de compuesto A² y compuesto B² y antes de la administración del otro de compuesto A² y compuesto B² en donde no se administran ni el compuesto A² ni el compuesto B². Adecuadamente el descanso farmacológico será un periodo de días seleccionado de desde: 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días y 14 días. Con respecto a la administración secuencial:

Adecuadamente, uno de compuesto A² y compuesto B² se administra durante desde 1 hasta 30 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico opcional, seguido por la administración del otro de compuesto A² y compuesto B² durante desde 1 hasta 30 días consecutivos. Adecuadamente, uno de compuesto A² y compuesto B² se administra durante desde 1 hasta 21 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico opcional, seguido por la administración del otro de compuesto A² y compuesto B² durante desde 1 hasta 21 días consecutivos. Adecuadamente, uno de compuesto A² y compuesto B² se administra durante desde 1 hasta 14 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico de desde 1 hasta 14 días, seguido por la administración del otro de compuesto A² y compuesto B² durante desde 1 hasta 14 días consecutivos. Adecuadamente, uno de compuesto A² y compuesto B² se administra durante desde 2 hasta 7 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico de desde 2 hasta 10 días, seguido por la administración del otro de compuesto A² y compuesto B² durante desde 2 hasta 7 días consecutivos.

Adecuadamente, el compuesto B se administrará en primer lugar en la secuencia, seguido por un descanso farmacológico opcional, seguido por la administración de compuesto A². Adecuadamente, el compuesto B² se administra durante desde 1 hasta 21 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico opcional, seguido por la administración de compuesto A² durante desde 1 hasta 21 días consecutivos. Adecuadamente, el compuesto B² se administra durante desde 3 hasta 21 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico de desde 1 hasta 14 días, seguido por la administración de compuesto A² durante desde 3 hasta 21 días consecutivos. Adecuadamente, el compuesto B² se administra durante desde 3 hasta 21 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico de desde 3 hasta 14 días, seguido por la administración de compuesto A² durante desde 3 hasta 21 días consecutivos. Adecuadamente, el compuesto B² se administra durante 21 días consecutivos, seguido por descanso farmacológico opcional, seguido por la administración de compuesto A² durante 14 días consecutivos. Adecuadamente, el compuesto B² se administra durante 14 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico de desde 1 hasta 14 días, seguido por la administración de compuesto A² durante 14 días consecutivos. Adecuadamente, el compuesto B² se administra durante 7 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico de desde 3 hasta 10 días, seguido por la administración de compuesto A² durante 7 días consecutivos. Adecuadamente, el compuesto B² se administra durante 3 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico de desde 3 hasta 14 días, seguido por la administración de compuesto A² durante 7 días consecutivos. Adecuadamente, el compuesto B² se administra durante 3 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico de desde 3 hasta 10 días, seguido por la administración de compuesto A² durante 3 días consecutivos.

Adecuadamente, el compuesto A² se administrará en primer lugar en la secuencia, seguido por un descanso farmacológico opcional, seguido por la administración de compuesto B². Adecuadamente, el compuesto A² se administra durante desde 1 hasta 21 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico opcional, seguido por la administración de compuesto B² durante desde 1 hasta 21 días consecutivos. Adecuadamente, el compuesto A² se administra durante desde 3 hasta 21 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico de desde 1 hasta 14 días, seguido por la administración de compuesto B² durante desde 3 hasta 21 días consecutivos. Adecuadamente, el compuesto A² se administra durante desde 3 hasta 21 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico de desde 3 hasta 14 días, seguido por la administración de compuesto B² durante desde 3 hasta 21 días consecutivos. Adecuadamente, el compuesto A² se administra durante 21 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico opcional, seguido por la administración de compuesto B² durante 14 días consecutivos. Adecuadamente, el compuesto A² se administra durante 14 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico de desde 1 hasta 14 días, seguido por la administración de compuesto B² durante 14 días consecutivos. Adecuadamente, el compuesto A² se administra durante 7 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico de desde 3 hasta 10 días, seguido por la administración de compuesto B² durante 7 días consecutivos. Adecuadamente, el compuesto A² se administra durante 3 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico de desde 3 hasta 14 días, seguido por la administración de compuesto B² durante 7 días consecutivos. Adecuadamente, el compuesto A² se administra durante 3 días consecutivos, seguido por un descanso farmacológico de desde 3 hasta 10 días, seguido por la administración de compuesto B² durante 3 días consecutivos. Adecuadamente, el compuesto A² se administra durante 7 días consecutivos, seguido por la administración de compuesto B² durante 1 día. Adecuadamente, el compuesto A² se administra durante 6 días

consecutivos, seguido por la administración de compuesto B² durante 1 día. Adecuadamente, el compuesto B² se administra durante 1 día, seguido por la administración de compuesto A² durante 7 días consecutivos. Adecuadamente, el compuesto B² se administra durante 1 día, seguido por la administración de compuesto A² durante 6 días consecutivos.

- 5 Se entiende que una administración de “periodo especificado” y una administración “secuencial” pueden ir seguidas por una dosificación de repetición o pueden ir seguidas por un protocolo de dosificación alterno, y un descanso farmacológico puede preceder a la dosificación de repetición o protocolo de dosificación alterno.

Adecuadamente, el protocolo de dosificación será:

compuesto A administrado en:

- 10 un primer ciclo que consiste en infusión intravenosa de 1000 mg/m² a lo largo de 30 minutos semanalmente durante 7 semanas seguido por una semana sin tratamiento con compuesto A, con ciclos posteriores que consisten en infusión intravenosa de 1000 mg/m² a lo largo de 30 minutos en los días 1, 8 y 15 seguido por 1 semana sin tratamiento con compuesto A durante cada periodo de tratamiento de 28 días; y

compuesto B administrado en:

- 15 una dosis diaria seleccionada: aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2 mg, de manera adecuada aproximadamente 2 mg, en peso del compuesto libre o sin sal y no solvatado.

- Adecuadamente, la cantidad de compuesto B² administrado como parte de la combinación según la presente invención será una cantidad seleccionada de desde aproximadamente 0,125 mg hasta aproximadamente 10 mg; adecuadamente, la cantidad se seleccionará de desde aproximadamente 0,25 mg hasta aproximadamente 9 mg; 20 adecuadamente, la cantidad se seleccionará de desde aproximadamente 0,25 mg hasta aproximadamente 8 mg; adecuadamente, la cantidad se seleccionará de desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 8 mg; adecuadamente, la cantidad se seleccionará de desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 7 mg; adecuadamente, la cantidad se seleccionará de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 7 mg; adecuadamente, la cantidad será de aproximadamente 5 mg. Por consiguiente, la cantidad de compuesto B² 25 administrada como parte de la combinación según la presente invención será una cantidad seleccionada de desde aproximadamente 0,125 mg hasta aproximadamente 10 mg. Por ejemplo, la cantidad de compuesto B² administrada como parte de la combinación según la presente invención puede ser de 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 3,5 mg, 4 mg, 4,5 mg, 5 mg, 5,5 mg, 6 mg, 6,5 mg, 7 mg, 7,5 mg, 8 mg, 8,5 mg, 9 mg, 9,5 mg, 10 mg.

- 30 Tal como se usa en el presente documento, todas las cantidades especificadas para el compuesto A² y compuesto B² se indican como la cantidad administrada de compuesto libre o sin sal por dosis.

Las combinaciones para su uso en los métodos dados a conocer en el presente documento también pueden emplearse con otros métodos terapéuticos de tratamiento del cáncer.

- Aunque es posible que, para su uso en terapia, puedan administrarse cantidades terapéuticamente eficaces de las 35 combinaciones de la presente invención como productos químicos sin procesar, es preferible presentar las combinaciones como una composición o composiciones farmacéuticas. Por consiguiente, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas, que incluyen compuesto A² y/o compuesto B², y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Las combinaciones de la presente invención son tal como se describió anteriormente. El/los portador(es) deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros componentes 40 de la formulación, capaces de producir una formulación farmacéutica y no ser perjudiciales para el receptor de la misma. Según otro aspecto de la invención se proporciona también un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar compuesto A² y/o compuesto B² con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Tal como se indicó anteriormente, tales elementos de la combinación farmacéutica utilizada pueden presentarse en composiciones farmacéuticas separadas o formularse juntos en una formulación 45 farmacéutica.

- Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Tal como conocen los expertos en la técnica, la cantidad de principio activo por dosis dependerá del estado que esté tratándose, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente. Formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis 50 diaria, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

El compuesto A² y compuesto B² pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada. Las vías adecuadas

incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, el estado del receptor de la combinación y el cáncer que va a tratarse. Se apreciará también que cada uno de los agentes administrados puede administrarse mediante la misma vía o vías diferentes y que el compuesto A² y compuesto B² pueden combinarse entre sí en una composición/formulación farmacéutica. Adecuadamente, el compuesto A² y compuesto B² se administran en composiciones farmacéuticas separadas.

Los compuestos o las combinaciones se incorporan en formas de dosificación convenientes tales como cápsulas, comprimidos o preparaciones inyectables. Se emplean portadores farmacéuticos sólidos o líquidos. Los portadores sólidos incluyen, almidón, lactosa, sulfato de calcio dihidratado, alabastro, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los portadores líquidos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, solución salina y agua. De manera similar, el portador puede incluir un material de liberación prolongada, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera. La cantidad de portador sólido varía ampliamente pero, adecuadamente, puede ser de desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Cuando se usa un portador líquido, la preparación estará adecuadamente en forma de un jarabe, elixir, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla, o una suspensión líquida acuosa o no acuosa.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un portador inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico tal como etanol, glicerol, agua y similares. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un portador farmacéutico triturado de manera similar tal como un hidrato de carbono comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, de dispersión y colorantes.

Debe entenderse que además de los componentes mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en consideración el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo las adecuadas para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Tal como se indica, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de las combinaciones para su uso según la invención (compuesto A² en combinación con compuesto B²) a un ser humano. Normalmente, la cantidad terapéuticamente eficaz de los agentes administrados dependerá de varios factores incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del sujeto, el estado preciso que requiere tratamiento, la gravedad del estado, la naturaleza de la formulación y la vía de administración. En última instancia, la cantidad terapéuticamente eficaz estará al criterio del médico encargado.

Las combinaciones para su uso según la invención se someten a prueba para determinar su eficacia, propiedades ventajosas y sinérgicas generalmente según procedimientos conocidos. Adecuadamente, las combinaciones se someten a prueba para determinar su eficacia y propiedades ventajosas y sinérgicas generalmente según los siguientes ensayos de retraso del crecimiento de xenoinjertos tumorales. Se implantan células tumorales por vía subcutánea o por vía ortotópica en ratones. Cuando el volumen tumoral alcanza 100-400 mm³, se aleatorizan los ratones a diferentes grupos de tratamiento. Se tratan los ratones con diversas dosis de compuesto A solo o en combinación con diversas dosis de compuesto B, administradas una vez o dos veces al día. Se pesan los ratones y se miden los tumores mediante calibres dos veces a la semana. Se calculan los volúmenes tumorales usando la fórmula: volumen tumoral = (Longitud x Anchura²)/2. Se calculó el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral en cada día de medición tumoral usando la fórmula: 100x[1-(crecimiento promedio de los tumores tratados con compuesto / crecimiento promedio de tumores tratados con vehículo)].

Alternativamente, las combinaciones se someten a prueba para determinar su eficacia, propiedades ventajosas y sinérgicas generalmente según los siguientes ensayos de proliferación celular de combinación. Se siembran en placa células en placas de 384 pocillos a 500 células/pocillo en medios de cultivo apropiados para cada tipo de célula, complementados con FBS al 10% y penicilina/estreptomicina al 1%, y se incubaron durante la noche a 37°C, el 5% de CO₂. Se tratan las células en cuadrícula con dilución de compuesto A² (20 diluciones, incluyendo sin compuesto, diluciones de 2 veces partiendo de 1-20 µM dependiendo de la combinación) de izquierda a derecha en una placa de 384 pocillos y también se trataron con compuesto B² (20 diluciones, incluyendo sin compuesto, diluciones de 2 veces partiendo de 1-20 µM dependiendo de la combinación) desde la parte superior hasta la parte inferior en la placa de 384 pocillos y se incubaron como anteriormente durante 72 horas adicionales. En algunos casos se añaden compuestos de una manera escalonada y el tiempo de incubación puede extenderse hasta 7 días. El crecimiento celular se mide usando reactivo CellTiter-Glo® según el protocolo del fabricante y se leen las señales en un lector EnVision™ de PerkinElmer ajustado para el modo de luminiscencia con una lectura de 0,5 segundos. Se analizan los datos tal como se describió anteriormente.

Los resultados se expresan como un porcentaje del valor de t=0 y se representan gráficamente frente a la concentración de compuesto(s). El valor de t=0 se normaliza al 100% y representa el número de células presentes en el momento de la adición del compuesto. La respuesta celular se determina para cada compuesto y/o combinación de compuestos usando un ajuste de curva de 4 ó 6 parámetros de viabilidad celular frente a

concentración usando el accesorio IDBS XLfit para el software Microsoft Excel y determinando la concentración requerida para lograr un 50% de inhibición del crecimiento celular (IC_{50}). Se realiza la corrección del fondo mediante resta de valores de pocillos que no contienen células. Para cada combinación de fármacos, se calculan un índice de combinación (IC), exceso con respecto al agente individual más alto (*Excess Over Highest Single Agent*, EOHS) y exceso con respecto a Bliss (*Excess Over Bliss*, EOBliss) según métodos conocidos tal como se describen en Chou y Talalay (1984) *Advances in Enzyme Regulation*, 22, 37 a 55; y Berenbaum, MC (1981) *Adv. Cancer Research*, 35, 269-335.

[Nota: tal como se usa en el presente documento, cuando se hace referencia al ejemplo de funcionamiento a continuación y en la figura 1 y sólo cuando se hace referencia al ejemplo de trabajo a continuación y en la figura 1, el compuesto A es N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, adecuadamente el solvato de dimetilsulfóxido y el compuesto B es gemcitabina].

Inhibición del crecimiento celular *in vitro* mediante el compuesto A, compuesto B (gemcitabina) y su combinación en líneas celulares de tumor pancreático

Métodos:

Líneas celulares y condiciones de crecimiento

Se usaron las líneas BxPC-3, HuP-T4, PL45, Panc-02-03, Mia-PaCa, HPAF-II, SW1990, Panc-08-13, Capan-1, AsPC-1, Capan-2, HPAC, YAPC y Panc-1 en el estudio. Se cultivaron BxPC-3, Mia-PaCa, HPAF-II, SW1990, AsPC-1, Capan-2 y YAPC en medio RPMI 1640 (n.º de cat. 72400 047, Invitrogen) que contenía suero bovino fetal al 10% (FBS) (n.º de cat. SH30071.03, Hyclone). Se cultivaron Capan-1 y HuP-T4 en medio RPMI 1640 que contenía FBS al 20%. Se cultivaron las líneas PL45 y PANC-1 en DMEM (ATCC 30-2002) que contenía FBS al 10%. Se cultivaron Panc-02-03 y Panc-08-13 en medio RPMI 1640 que contenía suero bovino fetal al 15% e ITSX (51500-056, Gibco). Se cultivó HPAC en medio RPMI 1640 que contenía FBS al 5%, ITSX, hidrocortisona 40 ng/ml y EGF 10 ng/ml (85570C-1 MG, SAFC Biosciences).

Ensayo de inhibición del crecimiento celular y análisis de datos de combinación.

Se cultivaron todas las células durante un mínimo de 72 horas antes de la siembra en placa de células. Se sometieron a ensayo las células en una placa de cultivo tisular de 96 pocillos (NUNC 136102) de medio RPMI que contenía FBS al 10% para todas las células a 1.000 células por pocillo. Aproximadamente 24 horas tras la siembra en placa, se expusieron las células a diez diluciones en serie de tres veces de compuesto o la combinación de los dos agentes a una razón molar con respecto a molar constante de compuesto A con respecto a compuesto B 1:1 en medios RPMI que contenían FBS al 10%. Se incubaron las células en presencia de compuestos durante 3 días. Se determinaron los niveles de ATP añadiendo Cell Titer Glo® (Promega) según el protocolo del fabricante. En resumen, se añadió Cell Titer Glo® a cada placa, se incubó durante 30 minutos y entonces se leyó la señal luminiscente en el lector de placas SpectraMax L con un tiempo de integración de 0,5 s.

Se estimó la inhibición del crecimiento celular tras el tratamiento con compuesto o combinación de compuestos durante tres días y se comparó la señal con células tratadas con vehículo (DMSO). Se calculó el crecimiento celular en relación con pocillos de control tratados con vehículo (DMSO). Se interpoló la concentración de compuesto que inhibe el 50% del crecimiento celular control (CI_{50}) cuando $y=50\%$ del control de vehículo usando regresión no lineal con la ecuación $y=(A+(B-A)/(1+(C/x)^D))$, en donde A es la respuesta mínima (y_{min}), B es la respuesta máxima (y_{max}), C es el punto de inflexión de la curva (CE_{50}) y D es el coeficiente de Hill.

Se evaluaron los efectos de la combinación sobre la potencia usando el índice de combinación (IC) que se calculó con los valores de CI_{50} interpolados de nuevo y la ecuación mutuamente no excluyente derivada por Chou y Talalay:

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

en donde $CI_{50}(a)$ es la CI_{50} del compuesto A; $CI_{50}(b)$ es la CI_{50} para el compuesto B; Da es la concentración de compuesto A en combinación con compuesto B que inhibía el 50% del crecimiento celular; y Db es la concentración de compuesto B en combinación con compuesto A que inhibía el 50% del crecimiento celular. En general, un valor de IC <0,9, entre 0,9 y 1,1, o >1,1 indica sinergia, aditividad y antagonismo, respectivamente. En general, cuando mayor es el número de IC, mayor es la fuerza de la sinergia.

Se cuantificaron los efectos de la combinación sobre la escala de respuesta mediante el exceso con respecto al agente individual más alto (EOHSA) basándose en el concepto de combinación armonización no lineal tal como se describe en detalle por Liu *et al*, 2011. Los valores de EOHSA se definen como incrementos en la mejora (en este caso, en diferencia de "puntos de porcentaje" (ppts)) producida por la combinación con respecto al mejor agente

individual a su nivel de dosis de componentes durante la combinación. Durante los tratamientos de combinación y con agente individual, se expusieron las células a compuestos a una razón de dosis fijada, y se ajustaron curvas de respuesta a la dosis a los datos experimentales y se analizaron usando modelos de regresión. A los niveles de dosis total especificados de CI_{50} a lo largo de la curva de respuesta a la dosis, se determinó la combinación de dosis (correspondiente a CI_{50}) para realizar las inferencias estadísticas de EOHSa. Más específicamente, para un experimento con fármacos de combinación que implica fármaco 1 a una dosis de d_1 y fármaco 2 a una dosis de d_2 , (es decir, la dosis total es igual a d_1+d_2) se dice que tiene un EOHSa positivo si la respuesta media en la combinación es mejor que la respuesta media al fármaco 1 a la dosis de d_1 o fármaco 2 a la dosis de d_2 .

Resultados:

Se determinó el efecto sobre el crecimiento celular mediante un compuesto A de inhibidor de MEK1/2, compuesto B de gemcitabina y la combinación de los dos compuestos en un panel de líneas celulares de tumor pancreático humano. En la tabla 1 se resumen las CI_{50} medias (de al menos dos experimentos independientes) y los efectos de combinación a las CI_{50} con el estado de mutación de KRAS. Células BxPC3 con KRAS de tipo natural eran altamente sensibles tanto al compuesto A ($CI_{50} = 0,014 \mu M$) como al compuesto B ($CI_{50} = 0,008 \mu M$) como un único agente. La combinación de compuesto A y compuesto B era ligeramente sinérgica tal como se demuestra por un valor de IC de 0,88 y una inhibición del crecimiento celular potenciada determinada mediante el análisis de EOHSa (15 ppt) en células BxPC3. Líneas tumorales mutantes para KRAS, HuP-T4, PL45, Panc-02-03 y Mia-PaCa eran sensibles tanto al compuesto A con CI_{50} que oscilaban entre 0,001 y 0,059 μM como al compuesto B con CI_{50} que oscilaban entre 0,007 y 0,088 μM como un único agente. La combinación de compuesto A y compuesto B mostró ser sinérgica con efectos casi aditivos con valores de IC de desde 0,55 hasta 0,93 en las cuatro líneas. Además, las líneas mutantes para KRAS HPAF-II, SW1990, Panc-08-13 y Capan-1, que eran moderadamente sensibles al compuesto A ($CI_{50} = 0,059-0,193 \mu M$), e insensibles al compuesto B ($CI_{50} > 1 \mu M$), eran más sensibles a la combinación de compuesto A y compuesto B ($CI_{50} = 0,003-0,012 \mu M$). Esta combinación también potenció la inhibición del crecimiento celular con EOHSa de desde 11 hasta 23 ppt. En cambio, las líneas mutantes para KRAS AsPC-1, Capan-2, HPAC y YPAC eran sensibles a o bien el compuesto A o bien el compuesto B solo, y mostraron actividad de combinación similar al agente individual más activo. Las células Panc-1 mutantes para KRAS eran resistentes tanto al compuesto A como al compuesto B, y mostraron sensibilidad moderada a la combinación de compuesto A y compuesto B.

En la figura 1 se muestran curvas de crecimiento celular representativas para células de cáncer pancreático humano BxPC-3, Panc-02-03, Mia-PaCa y Capan-1.

Tabla 1. Inhibición del crecimiento celular mediante compuesto A, compuesto B y su combinación en células de tumor pancreático humano.

Tabla 1

Células pancreáticas	Estado de KRAS	Compuesto A	Compuesto B	Razón de compuesto A:compuesto B = 1:1	Efectos de la combinación	
		(CI_{50} , μM)	(CI_{50} , μM)	Compuesto A (+compuesto B), (CI_{50} , μM)	CI	EOHSA (ppt)
BxPC-3	WT	0,014 ± 0,005	0,008 ± 0,001	0,004 ± 0,000	0,88 ± 0,27	15 ± 6
HuP-T4	G12V	0,001 ± 0,001	0,007 ± 0,005	0,001 ± 0,001	0,93 ± 0,16	5 ± 3
PL45	G12D	0,015 ± 0,004	0,013 ± 0,002	0,005 ± 0,001	0,80 ± 0,23	16 ± 8
Panc-02-03	G12D	0,032 ± 0,013	0,088 ± 0,017	0,011 ± 0,003	0,62 ± 0,39	13 ± 8
Mia-PaCa	G12C	0,059 ± 0,028	0,021 ± 0,001	0,007 ± 0,001	0,55 ± 0,13	20 ± 3
HPAF-II	G12D	0,059 ± 0,053	>1	0,012 ± 0,007	n/a	18 ± 3
SW1990	G12D	0,062 ± 0,043	>1	0,006 ± 0,003	n/a	23 ± 1
Panc-08-13	G12D	0,067 ± 0,014	>1	0,003 ± 0,001	n/a	11 ± 2
Capan-1	G12V	0,193 ± 0,078	>1	0,005 ± 0,001	n/a	20 ± 9
AsPC-1	G12D	0,005 ± 0,000	>1	0,005 ± 0,002	n/a	3 ± 9

Células pancreáticas	Estado de KRAS	Compuesto A	Compuesto B	Razón de compuesto A:compuesto B = 1:1	Efectos de la combinación	
		(CI ₅₀ , μM)	(CI ₅₀ , μM)	Compuesto A (+compuesto B), (CI ₅₀ , μM)	CI	EOHSA (ppt)
Capan-2	G12V	0,010 ± 0,001	>1	0,017 ± 0,001	n/a	-5 ± 0
HPAC	G12D	0,021 ± 0,006	>1	0,013 ± 0,005	n/a	4 ± 2
YAPC	G12V	>1	0,012 ± 0,008	0,009 ± 0,004	n/a	6 ± 9
Panc-1	G12D	>1	>1	0,108 ± 0,001	n/a	22 ± 0

Tabla 1, leyenda:
 CI₅₀: la concentración de compuesto como un único agente, o la concentración de compuesto A o B en combinación cuando la razón molar de compuesto A y compuesto B = 1:1 que reduce el crecimiento celular en un 50%;
 IC: índice de combinación; n/a = no aplicable
 EOHSA: Exceso con respecto al agente individual más alto, medido como un porcentaje.

Figura 1. Curvas de crecimiento celular representativas para células de cáncer pancreático humano BxPC-3, Panc-02-03, Mia-PaCa y Capan-1 human.

Lista de referencias

5 (1) Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Adv Enzyme Regul* 1984; 22:27-55.

(2) Liu L, Shi H, Liu Y, Anderson A, Peterson J, Greger J, Martin AM, Gilmer TM. Synergistic effects of foretinib with HER-targeted agents in MET and HER1- or HER2-coactivated tumor cells. *Mol Cancer Ther*. 2011; 10(3):518-30.

10 Debido a que las combinaciones dadas a conocer en el presente documento son activas en los ensayos anteriores, presentan una utilidad terapéutica ventajosa en el tratamiento de cáncer. Adecuadamente, la presente divulgación se refiere a un uso en un método para el tratamiento o la disminución de la gravedad de cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama inflamatorio, carcinoma ductal y carcinoma lobular.

Adecuadamente la presente divulgación se refiere a un uso en un método para el tratamiento o la disminución de la gravedad de cáncer de colon.

15 Adecuadamente la presente invención se refiere una combinación para su uso en un método para el tratamiento o la disminución de la gravedad de cáncer pancreático, incluyendo insulinomas, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares y glucagonoma.

Adecuadamente la presente divulgación se refiere a un uso en un método para el tratamiento o la disminución de la gravedad de cáncer de piel, incluyendo melanoma, incluyendo melanoma metastásico.

20 Adecuadamente la presente divulgación se refiere a un uso en un método para el tratamiento o la disminución de la gravedad de cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes.

25 Adecuadamente la presente divulgación se refiere a un uso en un método para el tratamiento o la disminución de la gravedad de cánceres seleccionados del grupo que consiste en cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, astrocitomas, glioblastoma multiforme, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de cabeza y cuello, de riñón, de hígado, melanoma, de ovarios, pancreático, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares, glucagonoma, insulinoma, cáncer de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes del hueso, cáncer de tiroides, leucemia de células T linfoblástica, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia de células T linfoblástica aguda, plasmacitoma, leucemia de células grandes inmunoblástica, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkins, leucemia de células T linfoblástica, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de la vulva, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de glándulas salivares, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal) y cáncer testicular.

Adecuadamente, la presente divulgación se refiere a un uso en un método de tratamiento de o disminución de la gravedad de un cáncer que es BRAF, KRAS, NRAS, HRAS, SOS1, NF1 de tipo natural o mutante, o con tirosina cinasas receptoras activadas (por ejemplo, EGFR, ErbB2, c-Kit, PDGFR, etc.). Esto incluye pacientes que son de tipo natural para cada uno de, mutantes para cada uno de, y combinaciones de mutante y de tipo natural de BRAF, KRAS, NRAS, HRAS, SOS1, NF1, y tirosina cinasas receptoras (por ejemplo, EGFR, ErbB2, c-Kit, PDGFR, etc.). La presente invención también se refiere a un método de tratamiento de o disminución de la gravedad de un cáncer que tiene BRAF, KRAS, NRAS, HRAS, SOS1, NF1 activados, o tirosina cinasas receptoras activadas (por ejemplo, EGFR, ErbB2, c-Kit, PDGFR, etc.), por ejemplo, mediante mutación o amplificación del gen o sobreexpresión de la proteína.

El término “de tipo natural” tal como se entiende en la técnica se refiere a un polipéptido o secuencia de polinucleótido que aparece en una población nativa sin modificación genética. Tal como se entiende también en la técnica, un “mutante” incluye un polipéptido o secuencia de polinucleótido que tiene al menos una modificación en un aminoácido o ácido nucleico en comparación con el correspondiente aminoácido o ácido nucleico encontrado en un polipéptido o polinucleótido de tipo natural, respectivamente. Se incluye en el término mutante el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en el que existe una distinción de un único par de bases en la secuencia de una hebra de ácido nucleico en comparación con la hebra de ácido nucleico encontrada lo más prevalentemente (de tipo natural).

Se identifican mediante métodos conocidos cánceres que son de tipo natural o mutantes para BRAF, KRAS, NRAS, HRAS, SOS1, NF1, EGFR, ErbB2, c-Kit o PDGFR, o tienen amplificación o sobreexpresión de BRAF, KRAS, NRAS, HRAS, NF1, EGFR, ErbB2, c-Kit o PDGFR.

Por ejemplo, pueden identificarse células tumorales con BRAF, KRAS, NRAS, HRAS, SOS1, NF1, EGFR, ErbB2, c-Kit o PDGFR de tipo natural o mutante, mediante técnicas de amplificación de ADN y secuenciación, técnicas de detección de ADN y ARN, incluyendo, pero sin limitarse a, transferencia de tipo Northern y Southern, respectivamente, y/o diversas tecnologías de biochip y alineamientos o hibridación *in situ*. Pueden detectarse polipéptidos de tipo natural y mutantes mediante una variedad de técnicas incluyendo, pero sin limitarse a técnicas de inmunodiagnóstico tales como ELISA, inmunotransferencia de tipo Western o inmunohistoquímica.

Esta invención proporciona el uso de una combinación que comprende 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritropentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato de la misma, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, adecuadamente el solvato de dimetilsulfóxido de la misma.

Esta invención también proporciona el uso de una combinación que comprende 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritropentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato de la misma, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, adecuadamente el solvato de dimetilsulfóxido de la misma, en terapia.

Esta invención también proporciona para el uso de una combinación que comprende 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritropentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato de la misma, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, adecuadamente el solvato de dimetilsulfóxido de la misma, en el tratamiento de cáncer.

Esta invención también proporciona el uso de una composición farmacéutica que comprende una combinación de 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritropentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato de la misma, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, adecuadamente el solvato de dimetilsulfóxido de la misma.

Esta invención también proporciona el uso de un kit de combinación que comprende 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritropentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato de la misma, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, adecuadamente el solvato de dimetilsulfóxido de la misma.

Esta invención también proporciona el uso de una combinación que comprende 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritropentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato de la misma, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente

aceptable, adecuadamente el solvato de dimetilsulfóxido de la misma, en la fabricación de un medicamento.

5 Esta invención también proporciona el uso de una combinación que comprende 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritro-pentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato de la misma, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, adecuadamente el solvato de dimetilsulfóxido de la misma, en la fabricación de un medicamento para tratar cáncer pancreático.

10 Esta invención también proporciona el uso de una combinación en un método de tratamiento de cáncer pancreático que comprende administrar una combinación de 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritro-pentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato de la misma, y N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, adecuadamente el solvato de dimetilsulfóxido de la misma, a un sujeto que lo necesita.

15 Los siguientes ejemplos están previsto sólo para ilustración y no pretenden limitar el alcance de la invención de ningún modo.

Detalles experimentales

Ejemplo 1 - Composición de cápsula

20 Se produce una forma de dosificación oral para administrar una combinación de la presente invención llenando una cápsula de gelatina dura de dos piezas convencional con los componentes en las proporciones mostradas en la tabla I, a continuación.

Tabla I

COMPONENTES	CANTIDADES
Clorhidrato de 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritro-pentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina (compuesto A)	1000 mg
Dimetilsulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida (el solvato de dimetilsulfóxido del compuesto B)	2 mg
Manitol	250 mg
Talco	125 mg
Estearato de magnesio	8 mg

Ejemplo 2 - Composición de cápsula

25 Se produce una forma de dosificación oral para administrar uno de los compuestos de la presente invención llenando una cápsula de gelatina dura de dos piezas convencional con los componentes en las proporciones mostradas en la tabla II, a continuación.

Tabla II

COMPONENTES	CANTIDADES
Clorhidrato de 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritro-pentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina (compuesto A)	1000 mg
Manitol	150 mg
Talco	16 mg
Estearato de magnesio	4 mg

Ejemplo 3 - Composición de cápsula

30 Se produce una forma de dosificación oral para administrar uno de los compuestos de la presente invención llenando una cápsula de gelatina dura de dos piezas convencional con los componentes en las proporciones mostradas en tabla III, a continuación.

Tabla III

COMPONENTES	CANTIDADES
Dimetilsulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida (el solvato de dimetilsulfóxido del compuesto B)	2 mg
Manitol	150 mg
Talco	12 mg
Estearato de magnesio	8 mg

Ejemplo 4 - Composición de comprimido

5 Se mezclan y se granulan la sacarosa, la celulosa microcristalina y los compuestos de la combinación inventada, tal como se muestra en la tabla IV a continuación, en las proporciones mostradas con una disolución de gelatina al 10%. Se tamizan los gránulos húmedos, se secan, se mezclan con el almidón, el talco y el ácido esteárico, entonces se tamizan y se comprimen para dar un comprimido.

Tabla IV

COMPONENTES	CANTIDADES
Clorhidrato de 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritro-pentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina (la sal de clorhidrato del compuesto A)	1000 mg
Dimetilsulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida (el solvato de dimetilsulfóxido del compuesto B)	5 mg
Celulosa microcristalina	300 mg
Sacarosa	10 mg
Almidón	40 mg
Talco	20 mg
Ácido esteárico	5 mg

Ejemplo 5 - Composición de comprimido

10 Se mezclan y se granulan la sacarosa, la celulosa microcristalina y uno de los compuestos de la combinación inventada, tal como se muestra en la tabla V a continuación, en las proporciones mostradas con una disolución de gelatina al 10%. Se tamizan los gránulos húmedos, se secan, se mezclan con el almidón, el talco y el ácido esteárico, entonces se tamizan y se comprimen para dar un comprimido.

Tabla V

COMPONENTES	CANTIDADES
Clorhidrato de 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritro-pentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina (la sal de clorhidrato del compuesto A)	1000 mg
Celulosa microcristalina	200 mg
Sacarosa	4 mg
Almidón	2 mg
Talco	1 mg
Ácido esteárico	0,5 mg

15 Se mezclan y se granulan la sacarosa, la celulosa microcristalina y uno de los compuestos de la combinación inventada, tal como se muestra en la tabla VI a continuación, en las proporciones mostradas con una disolución de gelatina al 10%. Se tamizan los gránulos húmedos, se secan, se mezclan con el almidón, el talco y el ácido esteárico, entonces se tamizan y se comprimen para dar un comprimido.

Tabla VI

COMPONENTES	CANTIDADES
Dimetilsulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida (el solvato de dimetilsulfóxido del compuesto B)	2 mg
Celulosa microcristalina	300 mg
Sacarosa	40 mg
Almidón	20 mg

COMPONENTES	CANTIDADES
Talco	10 mg
Ácido esteárico	5 mg

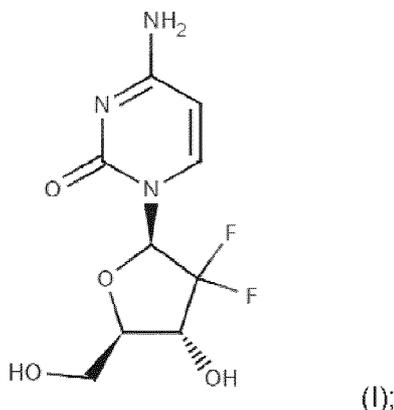
Ejemplo 7 - Composición parenteral inyectable

5 Se produce una forma inyectable para administrar un compuesto de la combinación inventada en el presente documento agitando el 1,5% en peso de clorhidrato de 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritropentofuranosil)pirimidin-2(1*H*)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina (la sal de clorhidrato del compuesto A) en propilenglicol al 10% en volumen en agua. Adecuadamente para administrar una dosis que proporciona 1000 mg/m² intravenosos de compuesto A.

REIVINDICACIONES

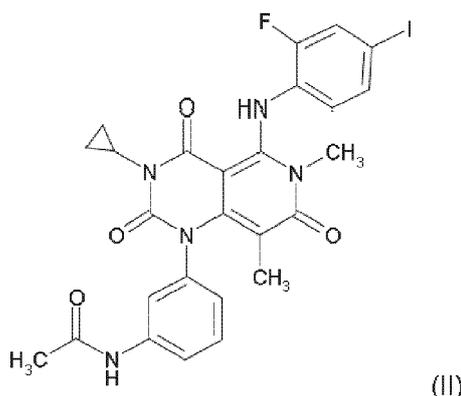
1. Combinación que comprende:

(i) un compuesto de estructura (I):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(ii) un compuesto de estructura (II):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer pancreático, en el que el cáncer es KRAS o bien de tipo natural o bien mutante.

10 2. Combinación para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de estructura (I) está en forma de una sal de clorhidrato y el compuesto de estructura (II) está en forma de un solvato de dimetilsulfóxido.

3. Kit que comprende una combinación para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, junto con un portador o portadores farmacéuticamente aceptables.

15 4. Combinación para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o kit de combinación para su uso según la reivindicación 3, en el que la cantidad del compuesto de estructura (I) es de 1000 mg/m² administrada a lo largo de un periodo de 30 minutos, y la cantidad del compuesto de estructura (II) es una cantidad seleccionada de: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg, y esa cantidad se administra una vez al día.

20 5. Combinación para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o kit de combinación para su uso según la reivindicación 3, en el que la combinación se administra en el plazo de un periodo especificado, y en el que la combinación se administra durante una duración de tiempo.

25 6. Combinación o kit de combinación para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad de cáncer pancreático KRAS de tipo natural o mutante, en el que la combinación o el kit de combinación comprende clorhidrato de 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritro-pentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina y dimetilsulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida; en el que el protocolo de administración es:

clorhidrato de 4-amino-1-(2-desoxi-2,2-difluoro-β-D-eritro-pentofuranosil)pirimidin-2(1H)-on-2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina (compuesto A) administrado en:

5 un primer ciclo que consiste en infusión intravenosa de 1000 mg/m² a lo largo de 30 minutos semanalmente durante 7 semanas seguido por una semana sin tratamiento con compuesto A, con ciclos posteriores que consisten en infusión intravenosa de 1000 mg/m² a lo largo de 30 minutos en los días 1, 8 y 15 seguido por 1 semana sin tratamiento con compuesto A durante cada periodo de tratamiento de 28 días; y dimetilsulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida administrado en: una dosis diaria seleccionada de: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg, adecuadamente 2 mg, en peso del compuesto no solvatado.

10

FIGURA 1

