

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 760**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.01.2012 PCT/US2012/020863**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2012 WO12097021**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2012 E 12733916 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 2663189**

54 Título: **Combinación de bortezomib con afuresertib y uso de la misma en el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

11.01.2011 US 201161431508 P

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

15.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KUMAR, RAKESH

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 689 760 T3

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

DESCRIPCIÓN

Combinación de bortezomib con afuresertib y uso de la misma en el tratamiento de cáncer

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva combinación que comprende un compuesto inhibidor del proteasoma: bortezomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de Akt: N-((1S)-2-amino-1-((3-fluorofenil)metil)etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y agentes antineoplásicos adicionales opcionales; composiciones farmacéuticas que comprenden el mismo; y combinaciones, o kit de combinaciones que comprende los mismos, para uso en el tratamiento de cáncer.

10 Antecedentes de la invención

En general, el cáncer resulta de la desregulación de los procesos normales que controlan la división celular, diferenciación y muerte celular apoptótica. La apoptosis (muerte celular programada) desempeña una función esencial en el desarrollo embrionario y en la patogénesis de diversas enfermedades, tales como las enfermedades neuronales degenerativas, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Una de las rutas estudiadas más comúnmente, que implica la regulación de la apoptosis por quinasa, es la señalización celular desde los receptores del factor de crecimiento en la superficie de la célula hasta el núcleo (Crews and Erikson, Cell, 74: 215-17, 1993).

15 La apoptosis (muerte celular programada) desempeña funciones esenciales en el desarrollo embrionario y en la patogénesis de diversas enfermedades, tales como enfermedades neuronales degenerativas, enfermedades cardiovasculares y cáncer. El trabajo reciente ha llevado a la identificación de diversos productos génicos pro y antiapoptóticos que están implicados en la regulación o ejecución de la muerte celular programada. La expresión de genes antiapoptóticos, tales como Bcl2 o Bcl-x_L, inhibe la muerte celular apoptótica inducida por diversos estímulos. Por otro lado, la expresión de genes proapoptóticos, tales como Bax o Bad, conduce a muerte celular programada (Adams et al., Science, 281: 1322-1326 (1998)). La ejecución de la muerte celular programada está mediada por proteinasas relacionadas con caspasa-1, que incluyen caspasa-3, caspasa-7, caspasa-8 y caspasa-9, etc. (Thornberry et al., Science, 281: 1312-1316 (1998)).

20 La ruta de fosfatidilinositol 3'-OH quinasa (PI3K)/Akt/PKB parece importante para regular la supervivencia celular/muerte celular (Kulik et al. Mol.Cell.Biol. 17:1595-1606 (1997); Franke et al. Cell, 88:435-437 (1997); Kauffmann-Zeh et al. Nature 385:544-548 (1997) Hemmings Science, 275:628-630 (1997); Dudek et al., Science, 275:661-665 (1997)). Los factores de supervivencia, tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento nervioso (NGF) y el factor 1 de crecimiento tipo insulina (IGF-I), promueven la supervivencia celular en diversas condiciones al inducir la actividad del PI3K (Kulik et al. 1997, Hemmings 1997). La PI3K activada conduce a la producción de fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PtdIns (3,4,5)-P3), que a su vez se une a y promueve la activación de la serina/treonina quinasa Akt, que contiene un dominio de homología pleckstrin (PH) (Franke et al Cell, 81:727-736 (1995); Hemmings Science, 277:534 (1997); Downward, Curr. Opin. Cell Biol. 10:262-267 (1998), Alessi et al., EMBO J. 15: 6541-6551 (1996)). Los inhibidores específicos de PI3K o mutantes de Akt/PKB dominantes negativos anulan las actividades promotoras de supervivencia de estos factores de crecimiento o citoquinas. Se ha divulgado previamente que los inhibidores de PI3K (LY294002 o wortmanina) bloquean la activación de Akt/PKB por las quinasa corriente arriba. Adicionalmente, la introducción de mutantes PI3K o Akt/PKB constitutivamente activos promueve la supervivencia celular bajo condiciones en las que las células normalmente experimentan muerte celular apoptótica (Kulik et al. 1997, Dudek et al. 1997).

45 El análisis de los niveles de Akt en tumores humanos mostró que la Akt2 se sobreexpresa en un número significativo de cánceres de ovario (J. Q. Cheung et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:9267-9271(1992)) y cánceres de páncreas (J. Q. Cheung et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93:3636-3641 (1996)). De forma similar, se descubrió que la Akt3 estaba sobreexpresada en estirpes celulares de cáncer de mama y próstata (Nakatani et al. J. Biol. Chem. 274:21528-21532 (1999)). Se demostró que Akt-2 estaba sobreexpresada en 12% de los carcinomas de ovario y que la amplificación de Akt fue especialmente frecuente en el 50% de los tumores indiferenciados, lo que sugiere que la Akt también puede estar asociada con la agresividad tumoral (Bellacosa, et al., Int. J. Cancer, 64, pp. 280-285, 1995). Se ha informado de la actividad de Akt1 quinasa en cánceres de mama, ovario y próstata (Sun et al. Am. J. Pathol. 159: 431-7 (2001)). Por ejemplo, el documento WO2008/094321 divulga un método para tratar el cáncer al administrar una combinación de un agente antineoplásico con un inhibidor de Akt como Triciribina, fosfato de Triciribina o API-2.

55 El supresor tumoral PTEN, una proteína y fosfatasa lipídica que elimina específicamente el 3' fosfato de PtdIns (3,4,5)-P3, es un regulador negativo de la ruta PI3K/Akt (Li et al. Science 275:1943-1947 (1997), Stambolic et al. Cell 95:29-39 (1998), Sun et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96:6199-6204 (1999)). Las mutaciones en la línea germinal de PTEN son responsables de los síndromes de cáncer humano tales como la enfermedad de Cowden (Liaw et al.,

Nature Genetics 16: 64-67 (1997)). Se elimina PTEN en un gran porcentaje de tumores humanos y las estirpes celulares tumorales sin PTEN funcional muestran niveles elevados de Akt activado (Li et al. supra, Gulberg et al. Cancer Research 57:3660-3663 (1997), Risinger et al. Cancer Research 57:4736-4738 (1997)).

5 Estas observaciones demuestran que la ruta PI3K/Akt desempeña funciones importantes para regular la supervivencia celular o la apoptosis en tumorigénesis y/o cáncer.

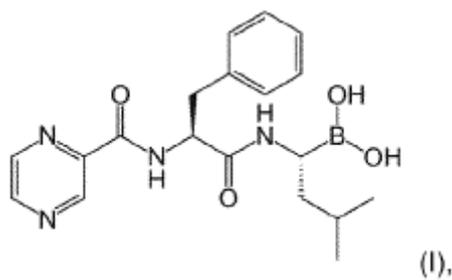
Los inhibidores de proteasomas son fármacos que bloquean la acción de proteasomas, complejos celulares que descomponen proteínas, como la proteína p53. Diversos inhibidores del proteasoma se comercializan o se están estudiando en el tratamiento del cáncer.

10 Sería útil proporcionar una nueva terapia que proporcione un tratamiento más efectivo y/o mejorado de un individuo que padece los efectos del cáncer.

Resumen de la invención

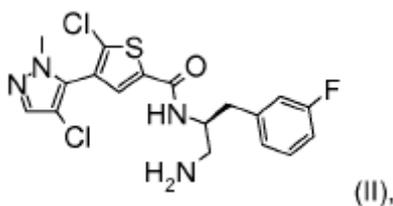
La invención proporciona una combinación que comprende:

(i) un compuesto de Estructura (I):



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(ii) un compuesto de Estructura (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 La invención también proporciona un kit de combinación que comprende la combinación anterior junto con un portador o portadores farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona una combinación o un kit de combinación para uso en el tratamiento de cáncer.

25 Una realización de esta invención proporciona una combinación o kit de combinación para uso en tratar cáncer en un humano en necesidad del mismo que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de bortezomib, y N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

en la que la combinación se administra dentro de un periodo específico, y

en la que la combinación se administra para una duración de tiempo.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la combinación de bortezomib y el Compuesto C en Estirpes Celulares de Mieloma Múltiple.

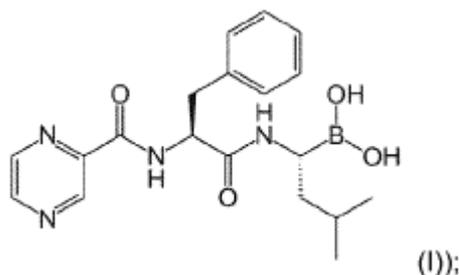
La Figura 2 muestra la combinación de bortezomib y el Compuesto C en xenoinjerto de células de mieloma múltiple NCI-H929.

La Figura 3 muestra la combinación de bortezomib y el compuesto C en xenoinjerto de células de mieloma múltiple RPMI-8226.

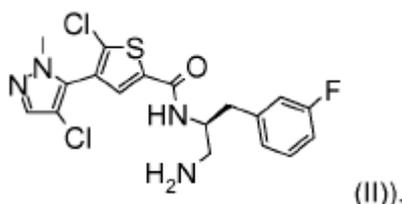
5 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a combinaciones que exhiben actividad antiproliferativa. La presente invención proporciona una combinación o un kit de combinación para uso en un tratamiento de cáncer mediante la coadministración de un compuesto inhibidor del proteasoma, adecuadamente bortezomib (Velcade®), (en adelante Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10 cuyo compuesto se representa por la Estructura I:



15 y N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato, del mismo, (en adelante Compuesto B o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato, del mismo, cuyo compuesto se representa por la Estructura II:



El Compuesto A se vende comercialmente para el tratamiento de cáncer. El Compuesto A se conoce por el nombre genérico bortezomib y el nombre comercial Velcade®.

20 El Compuesto B se divulga y reivindica junto con sales farmacéuticamente aceptables del mismo, ya que es útil como inhibidor de la actividad de AKT, particularmente en el tratamiento del cáncer, en la Solicitud Internacional PCT/US2008/053269, que tiene una fecha de presentación internacional del 7 de febrero de 2008; Número de publicación internacional WO 2008/098104 y una fecha de publicación internacional del 14 de agosto de 2008, el Compuesto B es el compuesto del ejemplo 96. El Compuesto B se puede preparar como se describe en la Solicitud Internacional No. PCT/US2008/053269.

25 Adecuadamente, el Compuesto B está en la forma de una sal de clorhidrato. La forma de sal se puede preparar por un experto en la técnica a partir de la descripción en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos: US 2010/0197754 A1, presentada el 28 de enero de 2010, que tiene fecha de publicación del 5 de agosto de 2010.

Como se utiliza en este documento el término "Compuesto C" significa clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida.

30 La administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de las combinaciones de la invención es ventajosa sobre los compuestos del componente individual en el que las combinaciones proporcionan una o más de las siguientes propiedades mejoradas en comparación con la administración individual de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto del componente: i) un efecto anticancerígeno mayor que el agente individual más activo, ii) actividad anticancerígena sinérgica o altamente sinérgica, iii) un protocolo de dosificación que proporciona actividad anticancerígena mejorada con perfil de efectos secundarios reducido, iv) una reducción en

35

el perfil de efectos tóxicos, v) un aumento en la ventana terapéutica, o vi) un aumento en la biodisponibilidad de uno o ambos compuestos componentes.

5 Los compuestos descritos en este documento pueden contener uno o más átomos quirales, o de otra forma pueden ser capaces de existir como dos enantiómeros. De acuerdo con lo anterior, los compuestos de esta invención incluyen mezclas de enantiómeros así como también enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente enriquecidas. También, se entiende que todos los tautómeros y mezclas de tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos inhibidores del proteasoma, adecuadamente el Compuesto A, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y el Compuesto B, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y agentes antineoplásicos adicionales opcionales.

10 Los compuestos descritos en este documento pueden formar un solvato que se entiende que es un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (Compuesto A o una sal del mismo y/o Compuesto B o una sal del mismo y agentes antineoplásicos adicionales opcionales) y un solvente. Dichos solventes para el propósito de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos de solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, etanol y ácido acético. Adecuadamente, el solvente utilizado es un solvente farmacéuticamente aceptable. Adecuadamente, el solvente utilizado es agua.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados en este documento son preparados fácilmente por aquellos expertos en la técnica.

20 También, se divulga en este documento un método para tratar cáncer utilizando una combinación de la invención en la que el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o el Compuesto B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o agentes antineoplásicos adicionales opcionales se administran como profármacos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la divulgación se prepararon fácilmente por aquellos expertos en la técnica.

Cuando se hace referencia a un protocolo de dosificación, el término "día", "por día" y similares, se refiere a un tiempo dentro de un día calendario que comienza a la medianoche y termina a la medianoche siguiente.

25 Por el término "tratar" y derivados de los mismos como se utiliza en el presente documento, se entiende una terapia terapéutica. En referencia a una afección particular, tratar significa: (1) mejorar o prevenir la condición de una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce o es responsable de la afección o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) para aliviar uno o más de los síntomas, efectos o efectos secundarios asociados con la afección o tratamiento de la misma, o (4) para retrasar la progresión de la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección. La terapia profiláctica también se contempla de ese modo. El experto en la técnica apreciará que la "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 una afección o manifestación biológica de la misma, o para retrasar la aparición de dicha afección o manifestación biológica de la misma. La terapia profiláctica es apropiada, por ejemplo, cuando un sujeto se considera en alto riesgo de desarrollar cáncer, tal como cuando un sujeto tiene un fuerte historial familiar de cáncer o cuando un sujeto ha estado expuesto a un carcinógeno.

40 Como se utiliza en el presente documento, el término "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico o combinación que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o clínico. Adicionalmente, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, resulta en un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal.

45 Por el término "combinación" y derivados del mismo, a menos que se defina otra cosa, se entiende ya sea, administración simultánea o cualquier forma de administración secuencial separada de una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y agentes antineoplásicos adicionales opcionales. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en una proximidad de tiempo cercano el uno al otro. Adicionalmente, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto se puede administrar por vía tópica y el otro compuesto se puede administrar por vía oral. Adecuadamente, ambos compuestos se administran por vía oral. Adecuadamente el Compuesto A se administra por vía intravenosa y el Compuesto B se administra por vía oral.

55 Por el término "kit de combinación" como se utiliza en este documento se entiende la composición O composiciones farmacéuticas que se utilizan para administrar el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y agentes antineoplásicos adicionales

opcionales, de acuerdo con la invención. Cuando dos 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 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 farmacéuticamente aceptable del mismo, y agentes antineoplásicos adicionales opcionales, 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 farmacéuticamente aceptable del mismo, en composiciones farmacéuticas separadas en un único empaque o en composiciones farmacéuticas separadas en empaques separados.

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

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

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

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

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

El Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que los componentes se proporcionan en una forma que es adecuada para administración secuencial, separada y/o simultánea.

En una realización el kit de combinación comprende:

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

un segundo recipiente que comprende el Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un recipiente que contiene dicho primer y segundo recipientes.

El "kit de combinación" también se puede proporcionar por instrucción, tal como dosificación e instrucciones de administración. Dicha dosificación e instrucciones de administración pueden ser del tipo que se proporciona a un médico, por ejemplo, mediante una etiqueta de producto de fármaco, o pueden ser del tipo que proporciona un médico, tales como instrucciones a un paciente.

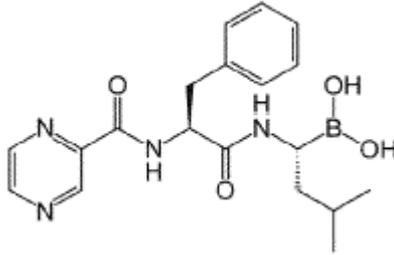
Como se utiliza en este documento el término "Compuesto A²" significa ---Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, adecuadamente Compuesto A---.

Como se utiliza en este documento el término "Compuesto B²" significa ---Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo---.

Por el término "compuesto inhibidor de proteasoma", "inhibidores de proteosoma" y sus derivados, como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina de otra manera, se entiende la clase de compuestos que bloquean la acción de proteosomas, complejos celulares que descomponen proteínas, como la proteína p53. Diversos inhibidores del proteasoma se comercializan o se están estudiando en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de inhibidores del proteasoma incluyen:

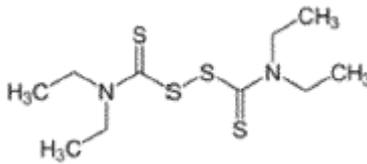
1. Bortezomib (Velcade®), que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Adams J, Kauffman M (2004), Cancer Invest 22 (2): 304-11.

El Bortezomib tiene la siguiente estructura y nombre químico.



Ácido [(1R)-3-metil-1-((2S)-3-fenil-2-[(pirazin-2-ilcarbonil)amino]propanoil)amino]butil]borónico

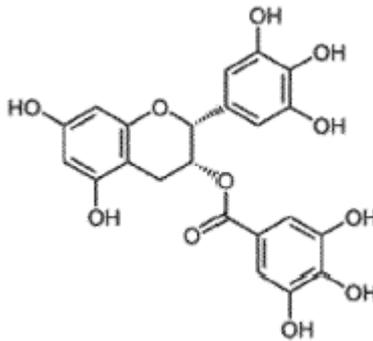
2. Disulfiram, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Bouma et al. (1998). J. Antimicrob. Chemother. 42(6): 817-20. El Disulfiram tiene la siguiente estructura y nombre químico.



5

1,1',11''-[disulfanedilbis(carbonotioilnitrido)]tetraetano

3. Galato de epigalocatequina (EGCG), que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Williamson et al., (December 2006), The Journal of Allergy and Clinical Immunology 118(6): 1369-74. El galato de epigalocatequina tiene la siguiente estructura y nombre químico.

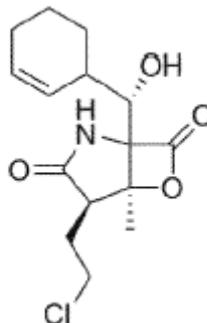


10

[(2R,3R)-5,7-dihidroxi-2-(3,4,5-trihidroxifenil)croman-3-il]3,4,5-trihidroxibenzoato

4. Salinosporamida A, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Feling et at., (2003), Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 42(3): 355-7.

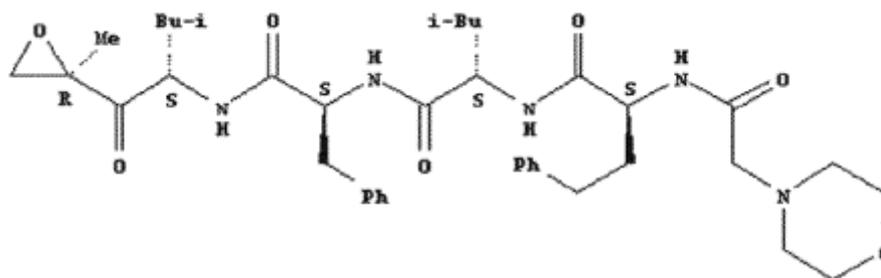
La salinosporamida A tiene la siguiente estructura y nombre químico.



15

(4R,5S)-4-(2-cloroetil)-1-((1S)-ciclohex-2-enil(hidroxi)metil)-5-metil-6-oxa-2-azabiciclo3.2.0heptano-3,7-diona

5. Carfilzomib, que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Kuhn DJ, et al, Blood, 2007, 110:3281-3290. El Carfilzomib tiene la siguiente estructura y nombre químico.



5 (aS)-a-[(4-morfolinilacetil)amino]benzenebutanoil-L-leucil-N-[(1S)-3-metil-1-[(2R)-2-metiloxiranil]carbonil]bitul]-L-Fenilalaninamida

Por el término "agentes antineoplásicos adicionales" y derivados de los mismos, como se utiliza en este documento, a menos que se defina otra cosa, se entiende compuestos adicionales conocidos para tratar el cáncer o para ser útiles cuando se administran con un compuesto o compuestos que son conocidos para tratar cáncer. Adecuadamente, los agentes antineoplásicos adicionales para uso en este documento incluyen: gemcitabina, carboplatino, cisplatino, citarabina, talidomida, Revlimid® (lenalidomida), decitabina, melfalan (Alkeran), ciclofosfamida (Cutoxan), vincristina (Oncovin), doxorubicina (Adriamicina), doxorubicina liposómica (Doxil), prednisona, dexametasona (Decadrón) y eltrombopag (Promacta®). Adecuadamente, el agente antineoplásico adicional es un agente útil en el tratamiento de mieloma múltiple.

Por el término "periodo específico", como se utiliza en este documento se entiende el intervalo de tiempo entre la administración de uno del Compuesto A² y el Compuesto B² y el otro del Compuesto A² y el Compuesto B². A menos que se defina otra cosa, el periodo específico puede incluir la administración simultánea. Cuando ambos compuestos de la invención se administran una vez al día, el periodo específico se refiere al tiempo de la administración del Compuesto A² y el Compuesto B² durante un único día. Cuando uno o ambos compuestos de la invención se administran más de una vez al día, el periodo específico se calcula con base en la primera administración de cada compuesto en un día específico. Todas las administraciones de un compuesto de la invención que son posteriores al primero durante un día específico no se consideran cuando se calcula el periodo específico.

Adecuadamente, si los compuestos se administran dentro de un "periodo específico" y no se administran simultáneamente, ambos se administran dentro de aproximadamente 24 horas uno del otro - en este caso, el periodo específico será de aproximadamente 24 horas; adecuadamente ambos se administrarán dentro de aproximadamente 12 horas uno del otro - en este caso, el periodo específico será de aproximadamente 12 horas; adecuadamente ambos se administrarán dentro de aproximadamente 11 horas uno del otro - en este caso, el periodo específico será de aproximadamente 11 horas; adecuadamente ambos se administrarán dentro de aproximadamente 10 horas uno del otro - en este caso, el periodo específico será de aproximadamente 10 horas; adecuadamente ambos se administrarán dentro de aproximadamente 9 horas uno del otro - en este caso, el periodo específico será de aproximadamente 9 horas; adecuadamente ambos se administrarán dentro de aproximadamente 8 horas uno del otro - en este caso, el periodo específico será de aproximadamente 8 horas; adecuadamente ambos se administrarán dentro de aproximadamente 7 horas uno del otro - en este caso, el periodo específico será de aproximadamente 7 horas; adecuadamente ambos se administrarán dentro de aproximadamente 6 horas uno del otro - en este caso, el periodo específico será de aproximadamente 6 horas; adecuadamente ambos se administrarán dentro de aproximadamente 5 horas uno del otro - en este caso, el periodo específico será de aproximadamente 5 horas; adecuadamente ambos se administrarán dentro de aproximadamente 4 horas uno del otro - en este caso, el periodo específico será de aproximadamente 4 horas; adecuadamente ambos se administrarán dentro de aproximadamente 3 horas uno del otro - en este caso, el periodo específico será de aproximadamente 3 horas; adecuadamente se administrarán dentro de aproximadamente 2 horas uno del otro - en este caso, el periodo específico será de aproximadamente 2 horas; adecuadamente ambos se administrarán dentro de aproximadamente 1 hora uno del otro - en este caso, el periodo específico será de aproximadamente 1 hora. Como se utiliza en este documento, la administración del Compuesto A² y el Compuesto B² en menos de aproximadamente 45 minutos separados se considera administración simultánea.

Adecuadamente, cuando la combinación de la invención se administra durante un "periodo específico", los compuestos se coadministrarán para una "duración de tiempo".

Por el término "duración de tiempo" y derivados del mismo, como se utiliza en este documento se entiende que ambos compuestos de la combinación de la invención se administran dentro de un "periodo específico" durante un

número indicado de días consecutivos, opcionalmente seguido por un número de días consecutivos en el que solo se administra uno de los compuestos del componente. A menos que se defina otra cosa, la "duración de tiempo" y en todos los protocolos de dosificación descritos en este documento, no tienen que comenzar con el inicio del tratamiento y terminar con el final del tratamiento, solo 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 uno de los compuestos del componente se administra, o el protocolo de dosificación indicado, ocurre en algún momento durante el curso de tratamiento.

Con respecto a administración del "periodo específico":

Adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 1 día - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 1 día; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 2 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 2 días; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 3 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 3 días; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 5 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 5 días; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 7 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 7 días; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 14 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 14 días; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 30 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 30 días. Cuando, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administran dentro de un periodo específico por más de 30 días, el tratamiento se considera tratamiento crónico y continuará hasta que un evento alterado, tal como una reevaluación en el estado de cáncer o un cambio en la condición del paciente, garantice una modificación al protocolo.

Adicionalmente con respecto a la administración de "periodo específico":

Adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 1 día, seguido por la administración del Compuesto A² solo durante por lo menos 1 día - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 2 días; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 1 día, seguido por administración del Compuesto A² solo durante por lo menos 2 días - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 3 días; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 1 día, seguido por administración del Compuesto A² solo durante por lo menos 3 días - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 4 días; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 1 día, seguido por administración del Compuesto A² solo durante por lo menos 4 días - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 5 días; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 1 día, seguido por administración del Compuesto A² solo durante por lo menos 5 días - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 6 días; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 1 día, seguido por administración del Compuesto A² solo durante por lo menos 6 días - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 7 días; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 1 día, seguido por administración del Compuesto A² solo durante por lo menos 7 días - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 8 días; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 2 días consecutivos, seguido por administración del Compuesto A² solo durante por lo menos 1 día - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 3 días; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 2 días consecutivos, seguido por administración del Compuesto A² solo durante por lo menos 2 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 4 días; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 2 días consecutivos, seguido por administración del Compuesto A² solo durante por lo menos 3 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 5 días; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 2 días consecutivos, seguido por administración del Compuesto A² solo durante por lo menos 4 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 6 días; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 2 días consecutivos, seguido por administración del Compuesto A² solo durante por lo menos 5 días consecutivos - en este caso, la duración de tiempo será por lo menos 7 días; adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante por lo menos 2 días consecutivos, seguido por administración del Compuesto A² solo durante por

administración del Compuesto A² solo desde 1 hasta 4 días consecutivos. Adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante 5 días consecutivos, seguido por administración del Compuesto A² solo durante 2 días consecutivos. Adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante 2 días consecutivos, seguido por administración del Compuesto A² solo durante desde 3 hasta 7 días consecutivos. Adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico desde 1 hasta 3 días durante un periodo de 7 días, y durante los otros días del periodo de siete días se administrará solo el Compuesto A². Adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante 2 días durante un periodo de 7 días, y durante los otros días del periodo de siete días se administrará solo el Compuesto B². Adecuadamente, durante el curso de tratamiento, ambos compuestos se administrarán dentro de un periodo específico durante 1 día durante un periodo de 7 días, y durante los otros días del periodo de siete días se administrará solo el Compuesto B².

Adicionalmente con respecto a la administración de "periodo específico" - cuando el Compuesto A² y el Compuesto B² se administran durante un periodo específico, los agentes antineoplásicos adicionales opcionales se pueden administrar en cualquier momento durante el curso de tratamiento o durante la duración de tiempo como se indica en este documento.

Adecuadamente, si los compuestos no se administran durante un "periodo específico", ellos se administran secuencialmente. Por el término "administración secuencial", y derivados del mismo, como se utiliza en este documento se entiende que uno del Compuesto A² y el Compuesto B² se administra durante uno o más días consecutivos y el otro del Compuesto A² y el Compuesto B² se administra posteriormente durante uno o más días consecutivos. También, se contempla en este documento un descanso de fármaco utilizado entre la administración secuencial de uno del Compuesto A² y el Compuesto B² y el otro del Compuesto A² y el Compuesto B². Como se utiliza en este documento, un descanso de fármaco es un periodo de días después de la administración secuencial de uno del Compuesto A² y el Compuesto B² y antes de la administración del otro del Compuesto A² y el Compuesto B² en el que ni se administra el Compuesto A² ni el Compuesto B². Adecuadamente el descanso de fármaco será un periodo de días seleccionados de: 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 administración secuencial:

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

Adecuadamente, el Compuesto B² se administrará primero en la secuencia, seguido por un descanso de medicamentos opcional, seguido por administración del Compuesto A². Adecuadamente, el Compuesto B² se administra desde 1 hasta 21 días consecutivos, seguido por un descanso de medicamentos opcional, seguido por administración del Compuesto A² desde 1 hasta 21 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto B² se administra durante desde 3 hasta 21 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco desde 1 hasta 14 días, seguido por administración del 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 de fármaco desde 3 hasta 14 días, seguido por administración del Compuesto A² durante desde 3 hasta 21 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto B² se administra durante 21 días consecutivos, seguido por un descanso de medicamentos opcional, seguido por administración del Compuesto A² durante 14 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto B² se administra durante 14 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco desde 1 hasta 14 días, seguido por administración del Compuesto A² durante 14 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto B² se administra durante 7 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco desde 3 hasta 10 días, seguido por administración del Compuesto A² durante 7 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto B² se administra durante 3 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco desde 3 hasta 14 días, seguido por administración del Compuesto A² durante 7 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto B² se administra durante 3 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco desde 3 hasta 10 días, seguido por administración del Compuesto A² durante 3 días consecutivos.

Adecuadamente, el Compuesto A² se administrará primero en la secuencia, seguido por un descanso de medicamentos opcional, seguido por administración del Compuesto B². Adecuadamente, el Compuesto A² se administra desde 1 hasta 21 días consecutivos, seguido por un descanso de medicamentos opcional, seguido por administración del Compuesto B² desde 1 hasta 21 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto A² se administra durante desde 3 hasta 21 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco desde 1 hasta 14 días, seguido por administración del Compuesto B² durante desde 3 hasta 21 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto A² se administra durante desde 3 hasta 14 días, seguido por administración del Compuesto B² durante desde 3 hasta 21 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto A² se administra durante 21 días consecutivos, seguido por un descanso de medicamentos opcional, seguido por administración del Compuesto B² durante 14 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto A² se administra durante 14 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco desde 1 hasta 14 días, seguido por administración del Compuesto B² durante 14 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto A² se administra durante 7 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco desde 3 hasta 10 días, seguido por administración del Compuesto B² durante 7 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto A² se administra durante 3 hasta 14 días, seguido por administración del Compuesto B² durante 7 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto A² se administra durante 3 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco desde 3 hasta 14 días, seguido por administración del Compuesto B² durante 7 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto A² se administra durante 3 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco desde 3 hasta 10 días, seguido por administración del Compuesto B² durante 3 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto A² se administra durante 7 días consecutivos, seguido por administración del Compuesto B² durante 1 día. Adecuadamente, el Compuesto A² se administra durante 6 días consecutivos, seguido por administración del Compuesto B² durante 1 día. Adecuadamente, el Compuesto B² se administra durante 1 día, seguido por administración del Compuesto A² durante 7 días consecutivos. Adecuadamente, el Compuesto B² se administra durante 1 día, seguido por administración del Compuesto A² durante 6 días consecutivos.

Adicionalmente con respecto a "administración secuencial" - cuando el Compuesto A² y el Compuesto B² se administran secuencialmente, los agentes antineoplásicos adicionales opcionales se pueden administrar en cualquier momento durante el curso de tratamiento.

Se entiende que una administración de "periodo específico" y una administración "secuencial" se pueden seguir por dosificación repetida o se puede seguir por un protocolo de dosificación alterno, y un descanso de fármaco puede preceder la dosificación repetida o el protocolo de dosificación alterno.

Adecuadamente, la cantidad de Compuesto A² administrado como parte de la combinación de acuerdo con la presente invención será una cantidad efectiva, no tóxica administrada desde 1 hasta 4 veces al día. Adecuadamente, la cantidad seleccionada del Compuesto A² se administra dos veces al día. Adecuadamente, la cantidad seleccionada del Compuesto A² se administra una vez al día. Adecuadamente, la cantidad seleccionada del Compuesto A² se administra una vez una semana por vía intravenosa. Adecuadamente, la cantidad seleccionada del Compuesto A² se administra dos veces a la semana por vía intravenosa. Adecuadamente, el Compuesto A² es Velcade® y se administra por vía intravenosa una vez o dos veces a la semana. Adecuadamente, el Compuesto A² es Velcade® y se administra por vía intravenosa una vez o dos veces a la semana en una cantidad seleccionada de 0.5 a 1.3 mg/m². Adecuadamente, el Compuesto A² es Velcade® y se administra por vía intravenosa una vez o dos veces a la semana en una cantidad de 1 mg/m². Adecuadamente, el Compuesto A² es Velcade® y se administra por vía intravenosa una vez o dos veces a la semana en una cantidad de 1.3 mg/m². Adecuadamente, el Compuesto A² es Velcade® y se administra por vía intravenosa una vez o dos veces a la semana en una cantidad de 0.6 mg/m². Adecuadamente, el Compuesto A² es Velcade® y se administra por vía intravenosa una vez o dos veces a la semana en una cantidad de 0.7 mg/m². Adecuadamente, el Compuesto A² es Velcade® y se administra por vía intravenosa una vez o dos veces a la semana en una cantidad de 0.8 mg/m². Adecuadamente, el Compuesto A² es Velcade® y se administra por vía intravenosa una vez o dos veces a la semana en una cantidad de 0.9 mg/m².

Adecuadamente, la cantidad de Compuesto B² administrado como parte de la combinación de acuerdo con la presente invención será una cantidad seleccionada desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 500 mg; adecuadamente, la cantidad será seleccionada desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 400 mg; adecuadamente, la cantidad será seleccionada desde aproximadamente 30 mg hasta a aproximadamente 375 mg; adecuadamente, la cantidad será seleccionada desde aproximadamente 35 mg hasta a aproximadamente 350 mg; adecuadamente, la cantidad será seleccionada desde aproximadamente 40 mg hasta a aproximadamente 300 mg; adecuadamente, la cantidad será seleccionada desde aproximadamente 45 mg hasta a aproximadamente 275 mg; adecuadamente, la cantidad será seleccionada desde aproximadamente 50 mg hasta a aproximadamente 250 mg; adecuadamente, la cantidad será seleccionada desde aproximadamente 55 mg hasta a aproximadamente 225 mg; adecuadamente, la cantidad será seleccionada desde aproximadamente 60 mg hasta a aproximadamente 200 mg; adecuadamente, la cantidad será seleccionada desde aproximadamente 65 mg hasta a aproximadamente 175 mg; adecuadamente, la cantidad será seleccionada desde aproximadamente 70 mg hasta a aproximadamente 150 mg; adecuadamente, la cantidad será seleccionada desde aproximadamente 50 mg hasta a aproximadamente 300 mg; adecuadamente, la cantidad será seleccionada desde aproximadamente 75 mg hasta a aproximadamente 150 mg; adecuadamente, la cantidad será desde aproximadamente 100 mg. De acuerdo con lo anterior, la cantidad de Compuesto B² administrado como parte de la combinación de acuerdo con la presente invención será una cantidad

seleccionada desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 500 mg. Por ejemplo, la cantidad de Compuesto B² administrado como parte de la combinación de acuerdo con la presente invención puede ser 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg o 500 mg. Adecuadamente, la cantidad seleccionada del Compuesto B² se administra dos veces al día. Adecuadamente, la cantidad seleccionada del Compuesto B² se administra una vez al día.

Como se utiliza en este documento, todas las cantidades especificadas para el Compuesto A² y el Compuesto B² se indican como la cantidad administrada de compuesto libre o sin sal por dosis.

El método de la presente divulgación también se puede emplear con otros métodos terapéuticos para tratamiento de cáncer.

Aunque es posible que, para uso en terapia, las cantidades terapéuticamente efectivas de las combinaciones de la presente invención se puedan administrar como el químico crudo, es preferible presentar las combinaciones como una composición o composiciones farmacéuticas. De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas, que incluyen el Compuesto A² y/o Compuesto B², y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Las combinaciones de la presente invención son como se describió anteriormente. Los vehículos deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, capaz de formulación farmacéutica y no perjudiciales para el receptor de la misma. De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar el Compuesto A² y/o el Compuesto B² con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Como se indicó anteriormente, dichos elementos de la combinación farmacéutica utilizada pueden presentarse en composiciones farmacéuticas separadas o formularse juntos en una formulación farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Como se sabe por los expertos en la técnica, la cantidad de ingrediente activo por dosis dependerá de la afección que se va a tratar, la ruta de administración y la edad, peso y estado del paciente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, o una fracción apropiada de las mismas, de un ingrediente activo. Adicionalmente, dichas formulaciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

El Compuesto A² y el Compuesto B² se pueden administrar mediante cualquier ruta apropiada. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Se apreciará que la ruta preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del receptor de la combinación y el cáncer que se va a tratar. También se apreciará que cada uno de los agentes administrados se puede administrar por la misma ruta o por rutas diferentes y que el Compuesto A² y el Compuesto B² se pueden combinar juntos en una composición/formulación farmacéutica. Adecuadamente, el Compuesto A² y el Compuesto B² se administran en composiciones farmacéuticas separadas.

Los compuestos en las combinaciones de la presente invención o las combinaciones de la presente invención se incorporan en formas de dosificación convenientes tales como cápsulas, comprimidos o preparaciones inyectables. Se emplean vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos. Los vehículos sólidos incluyen, almidón, lactosa, dihidrato de sulfato de calcio, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los vehículos líquidos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, solución salina y agua. De forma similar, el vehículo puede incluir un material de liberación prolongada, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera. La cantidad de vehículo sólido varía ampliamente, pero, de forma adecuada, puede ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Cuando se utiliza un vehículo líquido, la preparación será 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 de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan al triturar el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de forma similar, tal como un hidrato de carbono comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. El agente aromatizante, conservante, dispersante y colorante también puede estar presente.

Se debe entender que, además de los ingredientes mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Como se indica, las cantidades terapéuticamente efectivas de las combinaciones de la invención (Compuesto A², bortezomib, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con el Compuesto B², N-((1S)-2-amino-1-[(3)-fluorofenil]metil)etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administran a un humano. Normalmente, la cantidad terapéuticamente efectiva de los agentes administrados de la presente invención dependerá de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del sujeto, la condición precisa que requiere tratamiento, la gravedad de la afección, la naturaleza de la formulación y la ruta de administración. En última instancia, la cantidad terapéuticamente efectiva quedará a discreción del médico tratante.

Las combinaciones de la invención se prueban con respecto a la eficacia, propiedades ventajosas y sinérgicas en general de acuerdo con procedimientos conocidos. Por ejemplo:

Método:

Se implantan ratones SCID hembra por vía subcutánea con 1×10^6 células de NCI-H929 o pequeños fragmentos tumorales que surgen de células RPMI-8226 (ambas mieloma múltiple humano). Cuando el volumen tumoral alcanza 200-300 mm³, los ratones se aleatorizan en bloques a diferentes grupos de tratamiento (n=8 ratones/grupo). Los ratones reciben inhibidor de AKT, el Compuesto B (en este ensayo, el Compuesto B, se utiliza en forma de sal de clorhidrato), a 30 o 100 mg/kg, una vez al día (SID) para la duración del estudio o 30 mg/kg, dos veces al día (BID) para la duración del estudio en 20% de PEG-400, 1% de DMSO en agua por sonda oral. El Compuesto A² se administra a 0.5 o 1.0 mg/kg, por vía intraperitoneal de dos veces/semana para la duración del estudio, solo o en combinación con el Compuesto B. También se pueden agregar agentes antineoplásicos adicionales opcionales. Los ratones se pesan y los tumores se miden con pinzas dos veces por semana. Los volúmenes tumorales se calculan utilizando la fórmula: volumen de tumor = (Longitud x Ancho²)/2. El porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral se calcula cada día de medición del tumor utilizando la fórmula: $100 \times [1 - (\text{crecimiento promedio de los tumores tratados con compuesto} / \text{crecimiento promedio de los tumores de control tratados con vehículo})]$. Los datos se grafican como la media \pm sem para el volumen del tumor para cada grupo y se reporta en las Figuras 1 a 3 a continuación.

En general, las combinaciones de la presente invención se prueban con respecto a su eficacia, propiedades ventajosas y sinérgicas de acuerdo con procedimientos conocidos tales como los descritos a continuación.

De manera adecuada, las combinaciones de la invención se prueban con respecto a su eficacia, propiedades ventajosas y sinérgicas en general de acuerdo con los siguientes ensayos de proliferación celular de combinación. Las células se colocan en placas de 96 o 384 pozos a 500-5000 células/pozo en medios de cultivo apropiados para cada tipo celular, complementado con 10% de SFB y 1% de penicilina/estreptomina, y se incuban durante la noche a 37°C, 5% de CO₂. Las células se tratan en forma de cuadrícula con dilución del Compuesto A² (8 diluciones, que incluyen ningún compuesto, de diluciones 3 veces comenzando desde 0.1-30 μ M dependiendo de la combinación) de izquierda a derecha en una placa de 96 pozos y también se trata con el Compuesto B² (8 diluciones, que incluyen ningún compuesto, de diluciones 3 veces comenzando desde 1-30 μ M dependiendo de la combinación) de arriba a abajo en una placa de 96 pozos e incubadas como antes por 72 horas adicionales. También se pueden agregar agentes antineoplásicos adicionales opcionales. En algunos casos, los compuestos se agregan de manera escalonada y el tiempo de incubación puede extenderse hasta 7 días. El crecimiento celular se mide utilizando el reactivo CellTiter-Glo® de acuerdo con el protocolo del fabricante y las señales se leen en un lector PerkinElmer EnVision™ configurado para el modo de luminiscencia con una lectura de 0.5 segundos. Los datos se analizan como se describe a continuación.

Los resultados se expresan como un porcentaje de control (células no tratadas) y la disminución de la señal para cada agente individual a diversas concentraciones se compara con el tratamiento de combinación a las respectivas concentraciones de agente único. Alternativamente, los resultados se expresan como un porcentaje del valor t=0 y se grafican contra la concentración del compuesto. El valor 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 utilizando un ajuste de curvatura de 4 o 6 parámetros de la viabilidad celular frente a la concentración utilizando el plug-in XLfit IDBS para software Microsoft Excel y determinando la concentración requerida para 50% de inhibición del crecimiento celular (gIC₅₀). La corrección de fondo se realiza mediante sustracción de los valores de los pozos que no contienen células. Para cada combinación de fármacos se calcula un Índice de Combinación (CI), El sobreexceso del más alto agente individual (EOHSA) y sobreexceso sobre dicha Bliss (EOBliss) de acuerdo con métodos conocidos como los descritos en Chou and Talalay (1984) *Advances in Enzyme Regulation*, 22, 37 a 55; and Berenbaum, MC (1981) *Adv. Cancer Research*, 35, 269-335.

Debido a que las combinaciones de la presente invención son activas en los ensayos anteriores, exhiben utilidad terapéutica ventajosa en el tratamiento del cáncer.

Adecuadamente, la presente invención se refiere a una combinación o kit de combinación, que comprende el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B, o una sal farmacéuticamente

del mismo, para uso en el tratamiento o reducir la severidad de un cáncer seleccionado de: cerebro (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, Rbdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, de ovario, pancreático, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso, tiroides, leucemia de células T linfoblástica, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofilica crónica, leucemia de células T linfoblástica aguda, plasmacitoma, leucemia de células grandes inmunoblástica, leucemia de células del manto, leucemia megacarioblástica de mieloma múltiple, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkins, linfoma de no Hodgkins, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer utotelial, cáncer de pulmón, cáncer de vulva, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de glándula salival, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor del estroma gastrointestinal) y cáncer testicular.

15 Adecuadamente, la presente invención se refiere a una combinación o kit de combinación, que comprende el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o reducción de la severidad de un cáncer seleccionado de: cerebro (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, de ovario, pancreático, próstata, sarcoma y tiroides.

Adecuadamente, la presente invención se refiere a combinación o kit de combinación, que comprende el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o reducción de la severidad de un cáncer seleccionado de ovario, mama, pancreático y próstata.

25 Adecuadamente, la presente invención se refiere a combinación o kit de combinación, que comprende el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o reducción de la severidad de mieloma múltiple.

30 Esta invención proporciona una combinación que comprende un compuesto inhibidor del proteasoma A, bortezomib, y N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato, del mismo, y agentes antineoplásicos adicionales opcionales.

Esta invención también proporciona una combinación que comprende bortezomib, y N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato, del mismo.

35 Esta invención también proporciona una combinación que comprende bortezomib, y N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato, del mismo, para uso en tratar cáncer.

40 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de bortezomib, y N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato, del mismo.

Esta invención también proporciona un kit de combinación que comprende un compuesto inhibidor del proteasoma A, bortezomib, y N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable, adecuadamente la sal de clorhidrato, del mismo, y agentes antineoplásicos adicionales opcionales.

45 Los siguientes ejemplos están destinados solo para ilustración y no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Detalles experimentales

Ejemplo 1 - Composición de cápsula

50 Una forma de dosificación oral para administrar una combinación de la presente invención se produce al llenar una cápsula de gelatina dura estándar de dos piezas con los ingredientes en la proporción mostrada en la Tabla I, adelante.

Tabla I

INGREDIENTES	CANTIDADES
(Compuesto A ²)	3.5 mg
Clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (la sal de clorhidrato del Compuesto B)	72 mg
Manitol	250 mg
Talco	125 mg
Estearato de magnesio	8 mg

Ejemplo 2 - Composición de cápsula

- 5 Una forma de dosificación oral para administrar uno de los compuestos de la presente invención se produce al llenar una cápsula de gelatina dura estándar de dos piezas con los ingredientes en la proporción mostrada en la Tabla II, adelante.

Tabla II

INGREDIENTES	CANTIDADES
(Compuesto A ²)	4 mg
Manitol	150 mg
Talco	16 mg
Estearato de magnesio	4 mg

Ejemplo 3 - Composición de cápsula

- 10 Una forma de dosificación oral para administrar uno de los compuestos de la presente invención se produce al llenar una cápsula de gelatina dura estándar de dos piezas con los ingredientes en la proporción mostrada en la Tabla III, adelante.

Tabla III

INGREDIENTES	CANTIDADES
Clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (la sal de clorhidrato del Compuesto B)	72 mg
Manitol	150 mg
Talco	12 mg
Estearato de magnesio	8 mg

- 15 **Ejemplo 4 - Composición de comprimido**

La sacarosa, celulosa microcristalina y los compuestos de la combinación de la invención, como se muestra en la Tabla IV adelante, se mezclan y granulan en la proporción mostrada con una solución con gelatina al 10%. Los gránulos húmedos se tamizaron, secaron, mezclaron con el almidón, talco y ácido esteárico, luego se tamizaron y comprimieron en un comprimido.

5

Tabla IV

INGREDIENTES	CANTIDADES
(Compuesto A ²)	3 mg
Clorhidrato de N-{{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2- tioenocarboxamida (la sal de clorhidrato del Compuesto B)	72 mg
Celulosa microcristalina	300 mg
Sacarosa	10 mg
Almidón	40 mg
Talco	20 mg
ácido esteárico	5 mg

Ejemplo 5 - Composición de comprimido

La sacarosa, celulosa microcristalina y uno de los compuestos de la combinación de la invención, como se muestra en la Tabla V adelante, se mezclan y granulan en la proporción mostrada con una solución con gelatina al 10%. Los gránulos húmedos se tamizaron, secaron, mezclaron con el almidón, talco y ácido esteárico, luego se tamizaron y comprimieron en un comprimido.

10

Tabla V

INGREDIENTES	CANTIDADES
(Compuesto A ²)	4 mg
Celulosa microcristalina	200 mg
Sacarosa	4 mg
Almidón	2 mg
Talco	1 mg
ácido esteárico	0.5 mg

Ejemplo 6 - Composición de comprimido

La sacarosa, celulosa microcristalina y uno de los compuestos de la combinación de la invención, como se muestra en la Tabla VI adelante, se mezclan y granulan en la proporción mostrada con una solución con gelatina al 10%. Los gránulos húmedos se tamizaron, secaron, mezclaron con el almidón, talco y ácido esteárico, luego se tamizaron y comprimieron en un comprimido.

15

Tabla VI

INGREDIENTES	CANTIDADES
Clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (la sal de clorhidrato del Compuesto B)	72 mg
Celulosa microcristalina	300 mg
Sacarosa	40 mg
Almidón	20 mg
Talco	10 mg
ácido esteárico	5 mg

Ejemplo 7 - Composición parenteral inyectable

5 Una forma inyectable para administrar unas combinaciones actualmente inventadas se produce al agitar 1.5% en peso de (Compuesto A²) y clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (la sal de clorhidrato del Compuesto B) en 10% en volumen de propilenglicol en agua.

Ejemplo 8 - Composición parenteral inyectable

Una forma inyectable para administrar un compuesto de las combinaciones actualmente inventadas se produce al agitar 1.5% en peso de (Compuesto A²) en 10% en volumen de propilenglicol en agua.

10 **Ejemplo 9 - Composición parenteral inyectable**

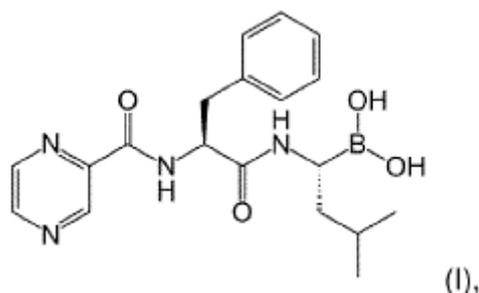
Una forma inyectable para administrar un compuesto de las combinaciones actualmente inventadas se produce al agitar 1.5% en peso de clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (la sal de clorhidrato del Compuesto B) en 10% en volumen de propilenglicol en agua.

15

REIVINDICACIONES

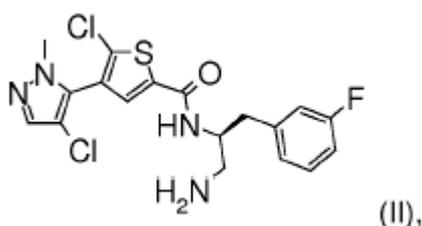
1. Una combinación que comprende:

(i) un compuesto de Estructura (I):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(ii) un compuesto de Estructura (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de la estructura (II) está en la forma de una sal de monoclorhidrato.

3. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende adicionalmente un agente antineoplásico opcional, en la que el agente antineoplásico opcional es dexametasona.

4. Un kit de combinación que comprende la combinación de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, junto con un portador o portadores farmacéuticamente aceptables.

15 5. Una combinación o kit de combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento de cáncer.

6. La combinación o kit de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la cantidad del compuesto de Estructura (II) es una cantidad seleccionada de 5 mg a 500 mg, y esa cantidad se administra una vez por día.

20 7. Una combinación o kit de combinación para uso en tratar cáncer en un humano en necesidad del mismo que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de bortezomib, y N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

en la que la combinación se administra dentro de un periodo específico, y

25 en la que la combinación se administra para una duración de tiempo.

8. La combinación o kit de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 7 en la que la cantidad de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se selecciona de 60 mg a 300 mg, y esa cantidad se administra una vez

por día, y el bortezomib se administra por vía intravenosa una vez o dos veces a la semana en una cantidad seleccionada de 0.5 a 1.3 mg/m².

- 5 9. La combinación o kit de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 8 en la que el bortezomib y clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida se administran dentro de 12 horas una de la otra durante 1 o 2 días durante un periodo de siete días y clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida se administra sola durante los restantes días del periodo de siete días, opcionalmente seguido por uno o más ciclos de dosificación repetida.
- 10 10. La combinación o kit de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 9 en la que el bortezomib y clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida se administran dentro de 12 horas una de la otra durante 2 días durante un periodo de 7 días, y durante los otros días del periodo de siete días clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida se administra sola, opcionalmente seguida por uno o más ciclos de dosificación repetida.
- 15 11. La combinación o kit de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 9 en la que el bortezomib y clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida se administran dentro de 12 horas una de la otra durante 1 día durante un periodo de 7 días seguido por administración de clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida solo durante los otros días del periodo de siete días, opcionalmente seguido por uno o más ciclos de dosificación repetida.
- 20 12. La combinación o kit de combinación para uso de acuerdo con reivindicaciones 7 a 11, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de bortezomib, y N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que los compuestos de la combinación se administran secuencialmente.
- 25 13. La combinación o kit de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la que el bortezomib se administra durante desde 1 hasta 30 días consecutivos, seguido por un descanso de medicamentos opcional, seguido por administración de clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida desde 1 hasta 30 días.
- 30 14. La combinación o kit de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 12 en la que el bortezomib se administra desde 1 hasta 21 días consecutivos, seguido por un descanso de fármaco, seguido por administración de clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, desde 1 hasta 21 días.
- 35 15. La combinación o kit de combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14, en la que el cáncer se selecciona de: cerebro (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, Rabdiosarcoma, endimoma, meduloblastoma, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, de ovario, pancreático, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso, tiroides, leucemia de células T linfoblástica, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, 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, leucemia megacarioblástica de mieloma múltiple, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkins, linfoma de no Hodgkins, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer uterino, cáncer de pulmón, cáncer de vulva, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de glándula salival, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor del estroma gastrointestinal) y cáncer testicular.
- 45

Combinación de Bortezomib y Compuesto C en Estirpes Celulares de Melanoma Múltiple

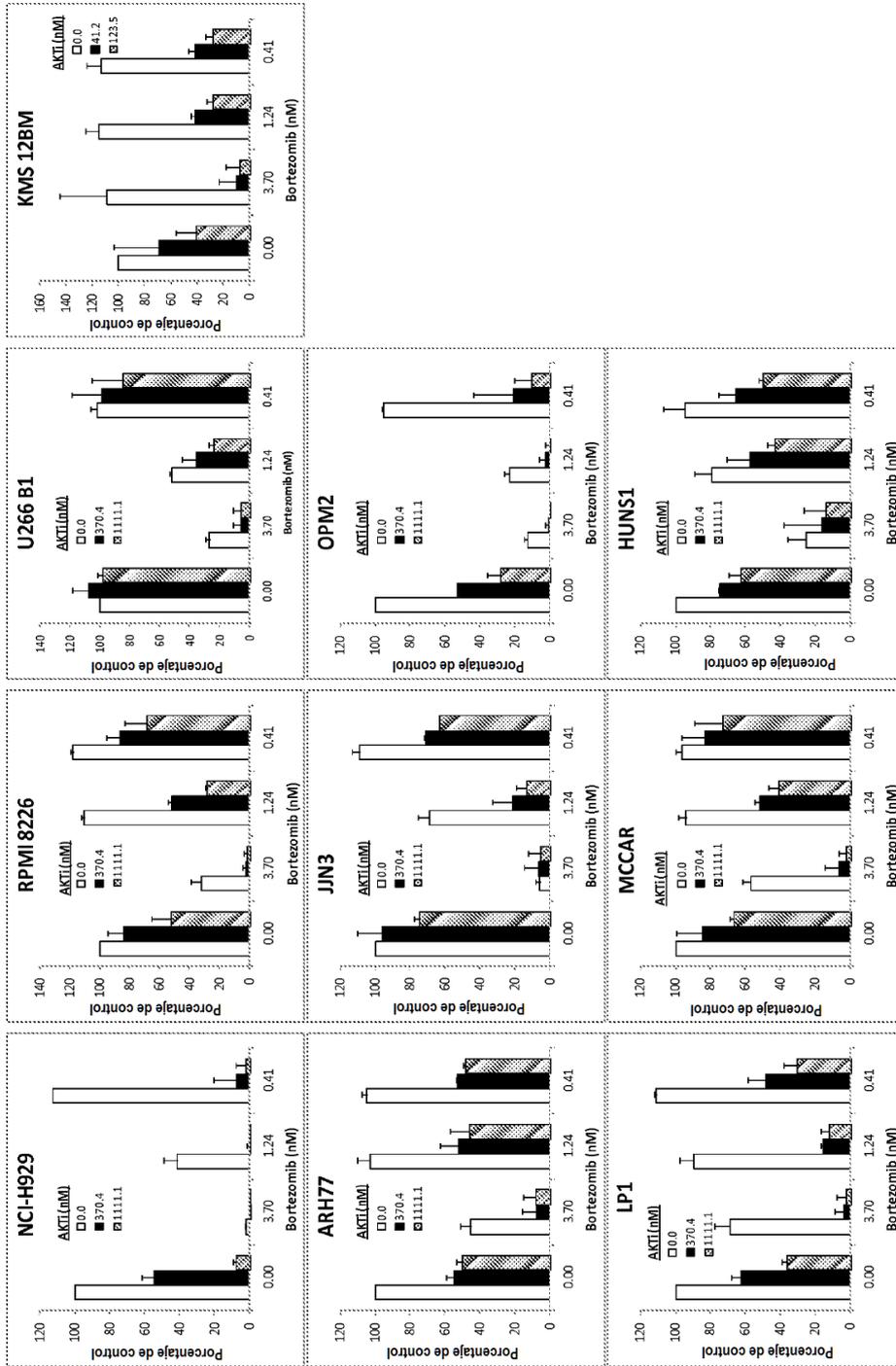


Figura 1

Combinación de Bortezomib y el Compuesto C en xenoinjertos de células de MM NCI-H929

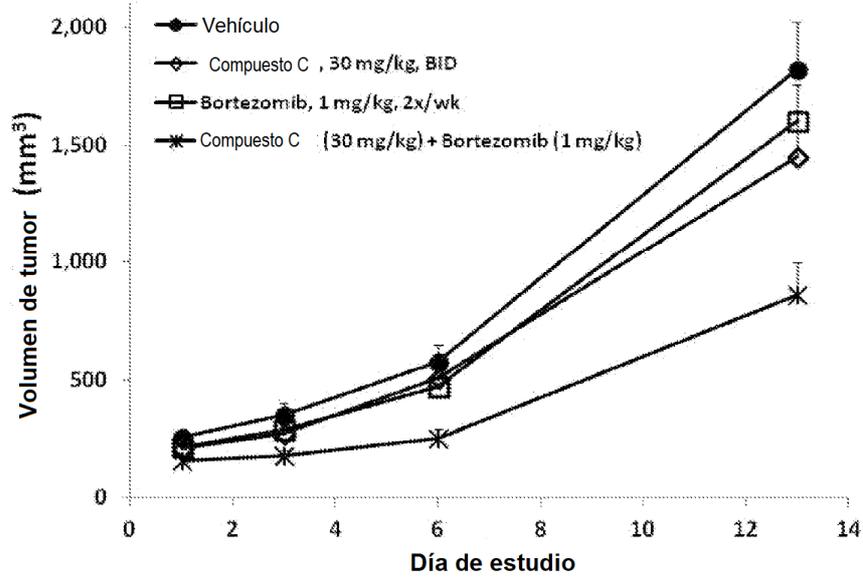


Figura 2

Combinación de Bortezomib y el Compuesto C en xenoinjertos de células de MM RPMI-8226

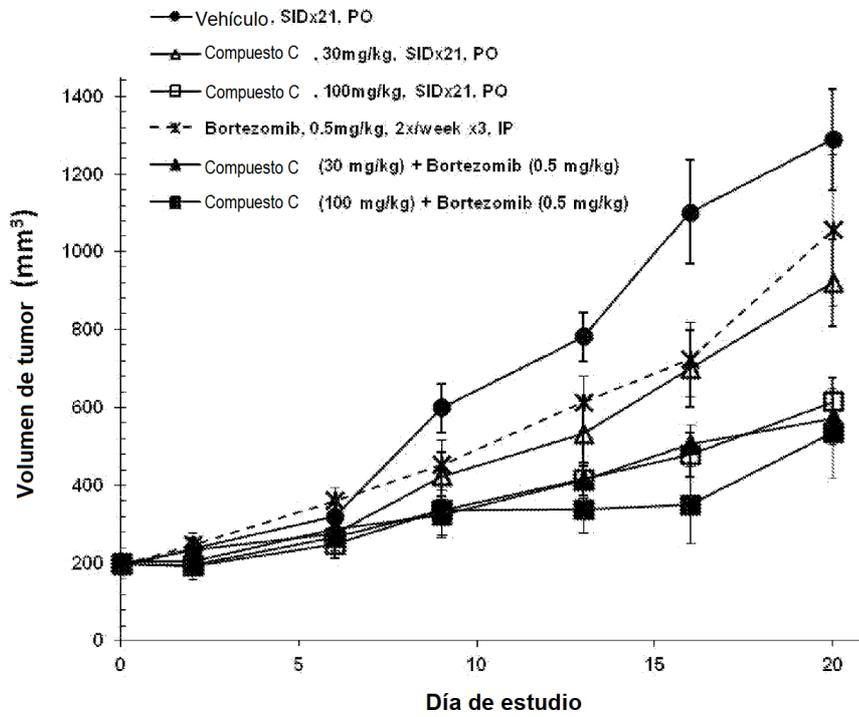


Figura 3