

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 509**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4162 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2014** **PCT/US2014/050783**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2015** **WO15023703**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2014** **E 14835935 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018** **EP 3033079**

54 Título: **Procedimientos para el tratamiento de cáncer amplificado por HER2**

30 Prioridad:

12.08.2013 US 201361865059 P

21.03.2014 US 201461969003 P

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

16.04.2019

73 Titular/es:

PHARMACYCLICS LLC (100.0%)

995 East Arques Avenue

Sunnyvale, CA 94085, US

72 Inventor/es:

CHEN, JUN;

BUGGY, JOSEPH J. y

ELIAS, LAURENCE

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 709 509 T3

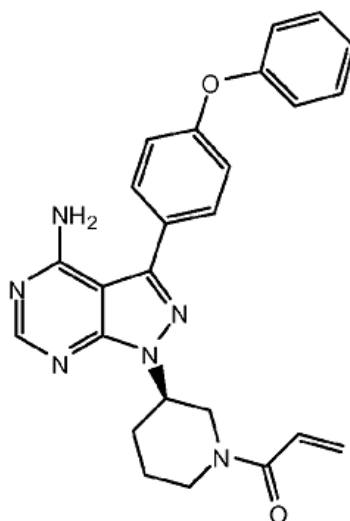
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimientos para el tratamiento de cáncer amplificado por HER2

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

Se dan a conocer en el presente documento, en ciertas realizaciones, composiciones farmacéuticas para usar en el tratamiento de cáncer de mama amplificado por HER2 en un paciente, donde la composición farmacéutica comprende (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

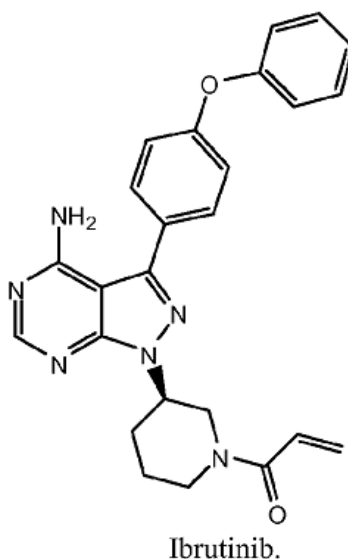


Ibrutinib.

En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 100 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 2000 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 140 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 420 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 140 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 280 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 420 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 560 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 700 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 980 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1120 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1260 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1400 mg/día. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además la coadministración de un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico anti-HER2. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 se selecciona del grupo que consiste en: trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib, y MM-111 (Merrimack Pharmaceuticals). En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es trastuzumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es trastuzumab emtansina. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es lapatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es pertuzumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es MM-111. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de pan-ErbB. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB se selecciona del grupo que consiste en: afatinib, neratinib y dacomitinib. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB es afatinib. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB es neratinib. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB es dacomitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico anti-VEGF. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF se selecciona del grupo que consiste en: bevacizumab, ranibizumab, lapatinib, sunitinib, sorafenib, axitinib, y pazopanib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es bevacizumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es ranibizumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es lapatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es sunitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es sorafenib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es axitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es pazopanib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en: temsirolimus, paclitaxel, ASLAN001 (también, ARRY-543, ASLAN Pharmaceuticals), vorinostat, doxorubicina, ciclofosfamida, cisplatino, docetaxel y dasatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es la doxorubicina. En algunas realizaciones, el agente terapéutico

adicional es docetaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es paclitaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es trastuzumab y docetaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es pertuzumab y docetaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es doxorubicina, ciclofosfamida y 5-FU. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 es metastásico. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 ha metastatizado al cerebro. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 es refractario al tratamiento. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 es refractario a un tratamiento seleccionado entre: trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib, o MM-111. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 es refractario a trastuzumab. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 es recurrente. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 tiene una relación HER2:CEP17 > 4,0. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 tiene una relación HER2:CEP17 de 2,2 a 4,0. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 se clasifica como 3+ usando IHC.

Se dan a conocer en el presente documento, en ciertas realizaciones, composiciones farmacéuticas para usar en el tratamiento de cáncer amplificado por HER2 en un paciente, donde la composición farmacéutica comprende (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de mama, colon, endometrio, cervical, urotelial, pulmón (incluyendo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), ovario, gástrico, unión gastroesofágica (UGE), cabeza y cuello, el tracto biliar, próstata y de páncreas. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de mama amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de colon amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer endometrial amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es el cáncer cervical amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer urotelial amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de pulmón amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón amplificado por HER2 es el cáncer de pulmón de células no pequeñas amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de ovario amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer gástrico amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de unión gastroesofágica (UGE) amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es de cabeza y cuello amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer del tracto biliar amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de próstata amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es el cáncer de páncreas amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es metastásico. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 ha metastatizado al cerebro. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 tiene una relación HER2:CEP17 > 4,0. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 tiene una relación HER2:CEP17 de 2,2 a 4,0. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 se clasifica como 3+ usando IHC. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es refractario al tratamiento. En algunas realizaciones, el tratamiento en que el cáncer amplificado por HER2 es refractario se selecciona de: trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib o MM-111. En algunas realizaciones, el tratamiento en que el cáncer amplificado por HER2 es refractario es trastuzumab. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es recurrente. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además la coadministración de un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico

adicional es un agente terapéutico anti-HER2. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 se selecciona del grupo que consiste en: trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib, y MM-111 (Merrimack Pharmaceuticals). En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es trastuzumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es trastuzumab emtansina. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es lapatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es pertuzumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es MM-111. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de pan-ErbB. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB se selecciona del grupo que consiste en: afatinib, neratinib y dacomitinib. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB es afatinib. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB es neratinib. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB es dacomitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico anti-VEGF. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF se selecciona del grupo que consiste en: bevacizumab, ranibizumab, lapatinib, sunitinib, sorafenib, axitinib, y pazopanib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es bevacizumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es ranibizumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es lapatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es sunitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es sorafenib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es axitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es pazopanib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en: temsirolimus, paclitaxel, ASLAN001 (también, ARRY-543, ASLAN Pharmaceuticals), vorinostat, doxorrubicina, ciclofosfamida, cisplatino, docetaxel y dasatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es la doxorrubicina. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es docetaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es paclitaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es trastuzumab y docetaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es pertuzumab y docetaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es doxorrubicina, ciclofosfamida y paclitaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es doxorrubicina, ciclofosfamida y 5-FU. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 100 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 2000 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 140 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 420 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 140 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 280 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 420 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 560 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 700 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 980 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1120 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1260 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1400 mg/día.

Se da a conocer en el presente documento, en ciertas realizaciones, un uso de (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ibrutinib) para el tratamiento de cáncer de amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de mama, colon, endometrio, cervical, urotelial, pulmón (incluyendo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), ovario, gástrico, unión gastroesofágica (UGE), cabeza y cuello, tracto biliar, próstata y páncreas. En algunas realizaciones, el uso de (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ibrutinib) para el tratamiento de cáncer amplificado por HER2 comprende además la coadministración de un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico anti-HER2, un inhibidor de pan-ErbB o un agente terapéutico anti-VEGF. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 se selecciona del grupo que consiste en: trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib y MM-111. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB se selecciona del grupo que consiste en: afatinib, neratinib y dacomitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF se selecciona del grupo que consiste en: bevacizumab, ranibizumab, lapatinib, sunitinib, sorafenib, axitinib, y pazopanib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en: temsirolimus; paclitaxel; ASLAN001 (también, ARRY-543); vorinostat; doxorrubicina; ciclofosfamida; cisplatino; docetaxel; dasatinib; trastuzumab y docetaxel; pertuzumab y docetaxel; doxorrubicina, ciclofosfamida y paclitaxel; y doxorrubicina, ciclofosfamida y 5-FU. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 100 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 2000 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 140 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 420 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 140 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 280 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 420 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 560 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 700 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 980 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1120 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1260 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1400 mg/día.

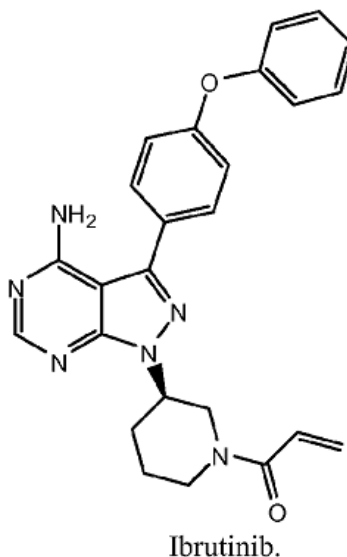
Se da a conocer en el presente documento, en ciertas realizaciones, un uso de (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ibrutinib) para el tratamiento de cáncer amplificado por HER2 que es refractario a un tratamiento de trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib, o MM-111. En algunas realizaciones, el uso de (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ibrutinib) para el tratamiento de cáncer amplificado por HER2 que es refractario a un tratamiento de trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib o MM-111 comprende además la coadministración de un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico anti-HER2, un inhibidor de pan-ErbB o un agente terapéutico anti-VEGF. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 se selecciona del grupo que consiste en: trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib y MM-111. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB se selecciona del grupo que consiste en: afatinib, neratinib y dacomitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF se selecciona del grupo que consiste en: bevacizumab, ranibizumab, lapatinib, sunitinib, sorafenib, axitinib y pazopanib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en: temsirolimus; paclitaxel; ASLAN001 (también, ARRY-543); vorinostat; doxorubicina; ciclofosfamida; cisplatino; docetaxel; dasatinib; trastuzumab y docetaxel; pertuzumab y docetaxel; doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel; y doxorubicina, ciclofosfamida y 5-FU. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 100 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 2000 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 140 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 420 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 140 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 280 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 420 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 560 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 700 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 980 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1120 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1260 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1400 mg/día.

Se da a conocer en el presente documento, en ciertas realizaciones, un uso de piperidin (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ibrutinib) para el tratamiento de cáncer amplificado por HER2 metastásico. En algunas realizaciones, el uso de (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ibrutinib) para el tratamiento de cáncer amplificado por HER2 metastásico comprende además la coadministración de un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico anti-HER2, un inhibidor de pan-ErbB, o un agente terapéutico anti-VEGF. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 se selecciona del grupo que consiste en: trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib y MM-111. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB se selecciona del grupo que consiste en: afatinib, neratinib, y dacomitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF se selecciona del grupo que consiste en: bevacizumab, ranibizumab, lapatinib, sunitinib, sorafenib, axitinib, y pazopanib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en: temsirolimus; paclitaxel; ASLAN001 (también, ARRY-543); vorinostat; doxorubicina; ciclofosfamida; cisplatino; docetaxel; dasatinib; trastuzumab y docetaxel; pertuzumab y docetaxel; doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel; y doxorubicina, ciclofosfamida y 5-FU. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 100 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 2000 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 140 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 420 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 140 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 280 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 420 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 560 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 700 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 980 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1120 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1260 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1400 mg/día.

Se da a conocer en el presente documento, en ciertas realizaciones, un uso de (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ibrutinib) para el tratamiento de cáncer de mama amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el uso de (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Ibrutinib) para el tratamiento de cáncer de mama amplificado por HER2 comprende además la coadministración de un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico anti-HER2, un inhibidor de pan-ErbB o un agente terapéutico anti-VEGF. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 se selecciona del grupo que consiste en: trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib y MM-111. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB se selecciona del grupo que consiste en: afatinib, neratinib, y dacomitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF se selecciona del grupo que consiste en: bevacizumab, ranibizumab, lapatinib, sunitinib, sorafenib, axitinib, y pazopanib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del

grupo que consiste en: temsirolimus; paclitaxel; ASLAN001 (también, ARRY-543); vorinostat; doxorubicina; ciclofosfamida; cisplatino; docetaxel; dasatinib; trastuzumab y docetaxel; pertuzumab y docetaxel; doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel; y doxorubicina, ciclofosfamida y 5-FU. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 100 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 2000 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 140 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 420 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 140 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 280 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 420 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 560 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 700 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 980 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1120 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1260 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1400 mg/día.

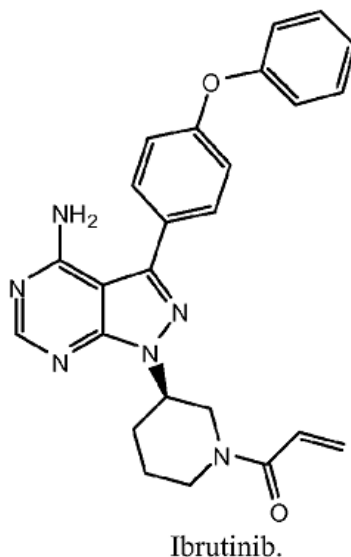
Se dan a conocer en el presente documento, en ciertas realizaciones, procedimientos para tratar el cáncer de mama amplificado por HER2 en un individuo en necesidad de los mismos que comprenden administrar a un individuo en necesidad de los mismos una composición que comprende (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 100 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 2000 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 140 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 420 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 140 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 280 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 420 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 560 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 700 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 980 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1120 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1260 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1400 mg/día. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 es metastásico. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 ha metastatizado al cerebro. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 es refractario al tratamiento. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 es refractario a un tratamiento seleccionado entre: trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib o MM-111. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 es refractario a trastuzumab. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 es recurrente. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 tiene una relación HER2:CEP17 > 4,0. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 tiene una relación HER2:CEP17 de 2,2 a 4,0. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 se clasifica como 3+ usando IHC. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden además la coadministración de un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un

agente terapéutico anti-HER2. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es un inhibidor de quinasa. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 se selecciona del grupo que consiste en: trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib, y MM-111 (Merrimack Pharmaceuticals). En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es trastuzumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es trastuzumab emtansina. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es lapatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es pertuzumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es MM-111. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de pan-ErbB. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB se selecciona del grupo que consiste en: afatinib, neratinib, y dacomitinib. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB es afatinib. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB es neratinib. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB es dacomitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico anti-VEGF. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF se selecciona del grupo que consiste en: bevacizumab, ranibizumab, lapatinib, sunitinib, sorafenib, axitinib, y pazopanib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es bevacizumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es ranibizumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es lapatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es sunitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es sorafenib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es axitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es pazopanib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en: temsirolimus, paclitaxel, ASLAN001 (también, ARRY-543, ASLAN Pharmaceuticals), vorinostat, doxorubicina, ciclofosfamida, cisplatino, docetaxel y dasatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es la doxorubicina. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es docetaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es paclitaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es trastuzumab y docetaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es pertuzumab y docetaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es doxorubicina, ciclofosfamida y 5-FU.

Se dan a conocer en el presente documento, en ciertas realizaciones, procedimientos para el tratamiento de cáncer amplificado por HER2 en un individuo en necesidad de los mismos que comprende administrar a un individuo en necesidad de los mismos una composición que comprende (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 100 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 2000 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 140 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 420 mg/día hasta, e incluyendo, aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 140 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 280 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 420 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 560 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 700 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 980 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1120 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1260 mg/día. En algunas realizaciones, una dosis de ibrutinib es de aproximadamente 1400 mg/día. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de mama, colon, endometrio, cervical,

urotelial, pulmón (incluyendo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), ovario, gástrico, unión gastroesofágica (UGE), cabeza y cuello, tracto biliar, próstata y páncreas. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de mama amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de colon amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer endometrial amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer cervical amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer urotelial amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de pulmón amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón amplificado por HER2 es cáncer de pulmón de células no pequeñas amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de ovario amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer gástrico amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 amplificado por HER2 es cáncer de unión gastroesofágica (UGE). En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es de cabeza y cuello amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer del tracto biliar amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de próstata amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de páncreas amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es metastásico. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 ha metastatizado al cerebro. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 tiene una relación HER2:CEP17 de $> 4,0$. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 tiene una relación HER2:CEP17 de 2,2-4,0. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 se clasifica como 3+ usando IHC. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es refractario al tratamiento. En algunas realizaciones, el tratamiento en que el cáncer amplificado por HER2 es refractario se selecciona de: trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib o MM-111. En algunas realizaciones, el tratamiento en que el cáncer amplificado por HER2 es refractario es trastuzumab. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es recurrente. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden además la coadministración de un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico anti-HER2. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es un inhibidor de quinasa. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 se selecciona del grupo que consiste en: trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib, y MM-111 (Merrimack Pharmaceuticals). En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es trastuzumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es trastuzumab emtansina. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es lapatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es pertuzumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 es MM-111. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de pan-ErbB. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB se selecciona del grupo que consiste en: afatinib, neratinib y dacomitinib. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB es afatinib. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB es neratinib. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB es dacomitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico anti-VEGF. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF se selecciona del grupo que consiste en: bevacizumab, ranibizumab, lapatinib, sunitinib, sorafenib, axitinib, y pazopanib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es bevacizumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es ranibizumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es lapatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es sunitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es sorafenib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es axitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF es pazopanib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en: temsirolimus, paclitaxel, ASLAN001 (también, ARRY-543, ASLAN Pharmaceuticals), vorinostat, doxorubicina, ciclofosfamida, cisplatino, docetaxel y dasatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es la doxorubicina. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es docetaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es paclitaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es trastuzumab y docetaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es pertuzumab y docetaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es doxorubicina, ciclofosfamida y 5-FU.

Otros objetos, características y ventajas de los procedimientos y composiciones descritos en este documento serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas, se ofrecen solamente a modo de ilustración. Los encabezados de sección usados en este documento son sólo para fines organizativos y no deben interpretarse como limitantes del objeto descrito.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Fig. 1: un ejemplo de la homología entre los miembros de la ErbB quinasa y familias de TEC quinastas y valores de IC50 para la inhibición de cada quinasa por ibrutinib.

Fig. 2A-Fig. 2D: ejemplifican los efectos de ibrutinib sobre el crecimiento celular relativo (A) células BT-474 - ibrutinib, AVL-292 y PCI-45468; (B) células SK-BR3 - ibrutinib, AVL-292 y PCI-4546; (C) células UACC-893 - ibrutinib; y (D) células MDA-MB-453 - ibrutinib, AVL-292 y PCI-4546.

Fig. 3A-Fig. 3B: ejemplifican los efectos de ibrutinib sobre el crecimiento celular relativo después de 1 hora de incubación con ibrutinib (Día 1) seguido de lavado y seis días de cultivo (día 6) (A) células BT-474 - ibrutinib (0,1 μM ,

0,25 μ M, 0,5 μ M); (B) células SK-BR3 - ibrutinib (0,1 μ M, 0,25 μ M, 0,5 μ M).

Fig. 4A-Fig. 4B: ejemplifican células con exposición de 1 h a Ibrutinib que presentaban detención de G1, tal como se mide a las 24 horas para (A) células BT-474 y (B) células SK-BR3.

Fig. 5A-Fig. 5C: ejemplifican los efectos de ibrutinib y PCI-24781 sobre la apoptosis de células BT-474. (A) Una hora de tratamiento con ibrutinib (Día 1) seguido por lavado y seis días de cultivo (día 6). La apoptosis se midió como porcentaje de células en sub G0. (B, C) tres días de incubación continua con ibrutinib y PCI-24781 con o sin el inhibidor de la caspasa Q-VD-OPH. La apoptosis se midió como el porcentaje de células (B) con positividad anexina-V o (C) en sub G0. * p <0,05; **: p <0,01.

Fig. 6A-Fig. 6C: Ejemplifican los efectos de ibrutinib en el crecimiento de esferas de tumores después de 1 hora de tratamiento con ibrutinib, seguido de lavado y siete días de cultivo. (A) Gráfica del tamaño de esferas de tumores para concentraciones crecientes de ibrutinib (0,1 μ M, 0,25 μ M, 0,5 μ M) *: p, 0,05; **: p <0,01. (B) Gráfica del tamaño de la esfera de tumor para cada concentración de ibrutinib probada. (C) Fotomicrografía de esferas de tumores seleccionadas para cada concentración de ibrutinib probada.

Fig. 7: un ejemplo de los efectos de ibrutinib en el volumen del tumor de un xenoinjerto de ratón MDA-MB-453.

Fig. 8: un ejemplo de los niveles de expresión de genes de diversos biomarcadores en múltiples líneas celulares de cáncer con (+) o sin (-) adición de 0,1 μ M de ibrutinib (1 hora de tratamiento).

Fig. 9: un ejemplo de los niveles de expresión de genes de diversos biomarcadores en múltiples líneas celulares de cáncer con (+) o sin (-) adición de 0,1 μ M ibrutinib (1 hora de tratamiento).

Fig. 10: un ejemplo de los niveles de expresión de genes de diversos biomarcadores en líneas celulares de cáncer de mama BT474 (panel izquierdo) y SKBR-3 (panel derecho) con (+) o sin (-) adición de 0,1 μ M o 0,5 μ M de ibrutinib, en 15, 30 o 2 horas de tratamiento, y con (+) o sin (-) lavado.

Fig. 11: un ejemplo de los efectos de ibrutinib sobre la expresión del marcador de células progenitoras aldehído deshidrogenasa (ALDH) mediante el ensayo de Aldefluor. Células de cáncer de mama BT-474 fueron tratadas con 0, 0,1 μ M, 0,25 μ M, 0,5 μ M de ibrutinib durante 1 h, seguido de lavado y tres días de cultivo continuado o 0,1 μ M de ibrutinib de forma continua durante tres días.

Fig. 12: es una comparación de respuesta de dosis a modo de ejemplo de los efectos de concentraciones crecientes de gefitinib (Iressa) y ibrutinib sobre las células MDA-MB-453.

Fig. 13A-Fig.13B: ejemplifican los efectos de respuesta a dosis de ibrutinib, dacomitinib, neratinib, PCI-45466, lapatinib, y gefitinib en el crecimiento celular relativo de (A) células SK-BR3 y (B) células MDA-MB-453.

Fig 14A-Fig. 14C: ejemplifican los efectos de respuesta a dosis de ibrutinib, lapatinib, neratinib, dacomitinib, afatinib, y gefitinib en el crecimiento relativo de células de (A) células BT-474, (B) células SK-BR3 y (C) células MDA-MB-453.

Fig. 15A-Fig.15C: ejemplifican los efectos de respuesta a dosis de ibrutinib, AVL-292 y PCI-45468 sobre el crecimiento celular relativo de (A) células SK-BR3, (B) MDA-MB-453 y (C) células BT- 474.

Fig. 16: ejemplifica los efectos de ibrutinib, AVL-292 y PCI-45468 en HER2 y la activación y las rutas aguas debajo de HER2 en las células BT-474.

Fig. 17: ejemplifica el efecto de ibrutinib sobre la apoptosis de células BT-474. Ibrutinib se incubó durante tres días de forma continua con o sin el inhibidor de la caspasa Q-VD-OPH.

Fig. 18A y Fig. 18B: ejemplifican los efectos de ibrutinib en la expresión del marcador de células progenitoras aldehído deshidrogenasa (ALDH) mediante el ensayo de Aldefluor (A) y ensayo de yoduro de propidio (PI) (B) *: p = 0,06.

Fig. 19A y Fig. 19B: Ejemplifican la comparación de inhibición de la ruta de señalización entre ibrutinib y afatinib (A) y los valores IC50 asociados (B).

Fig. 20: un ejemplo de la inhibición de la ruta de señalización de neratinib y dacomitinib. Dacomitinib es menos eficaz en la inhibición de las rutas de señalización.

Fig. 21: un ejemplo de ibrutinib como un inhibidor más potente de las rutas MEK y Akt que las rutas EGFR y HER2.

Fig. 22A-Fig. 22C: ejemplifican las concentraciones de ibrutinib para superar la resistencia inducida por heregulina en células BT-474 (A) y células MDA-MB-453 (B). C ilustra la inhibición de ibrutinib según la evaluación de la fosforilación de HER2 y dianas aguas abajo adicionales en presencia o ausencia de heregulina.

Fig. 23: un ejemplo de inhibición de ibrutinib en varias rutas de señalización en las células B. Ibrutinib inhibe selectivamente la ruta de señalización de Btk en células Mino.

Fig. 24: un ejemplo de ibrutinib que se une covalentemente a Btk.

Fig. 25A-Fig. 25C: ejemplifican un experimento de diálisis de BTK. Ibrutinib inhibe irreversiblemente Btk.

Fig. 26A-Fig. 26C: ejemplifican un experimento de diálisis de LCK. Ibrutinib inhibe de forma reversible LCK.

Fig. 27A-Fig. 27C: ejemplifican un experimento de diálisis de EGFR. Ibrutinib inhibe irreversiblemente EGFR.

Fig. 28A-Fig. 28C: ejemplifican un experimento de diálisis de HER4. Ibrutinib inhibe irreversiblemente HER4.

Fig. 29A-Fig. 29D: ejemplifican la inhibición dependiente del tiempo de BTK por ibrutinib después de dilución rápida. La Fig. 29A ilustra el perfil de curvas de progreso después de preincubación. La Fig. 29B ilustra la tabla de velocidad inicial. La Fig. 29C ilustra una representación gráfica del tiempo de preincubación vs. velocidad inicial. La Fig. 29D ilustra los parámetros asociados con la inhibición dependiente del tiempo.

Fig. 30A-Fig. 30D: ejemplifican la inhibición dependiente del tiempo de HER2 por ibrutinib después de dilución rápida. La Fig. 30A ilustra el perfil de curvas de progreso después de preincubación. La Fig. 30B ilustra la tabla de velocidad inicial. La Fig. 30C ilustra una representación gráfica del tiempo de preincubación vs. velocidad inicial. La Fig. 30D ilustra los parámetros asociados con la inhibición dependiente del tiempo.

Fig. 31A-Fig. 31D: ejemplifican la cinética de inhibición de BTK por ibrutinib. La Fig. 31A ilustra el perfil las curvas de

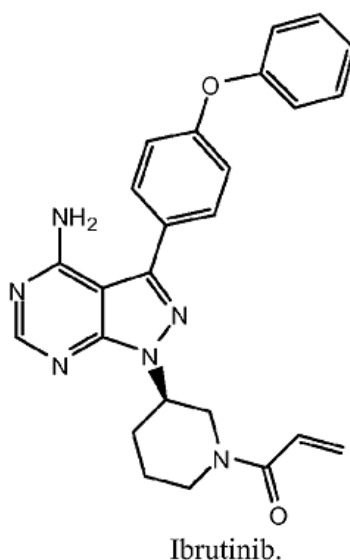
progreso en las diferentes concentraciones de ibrutinib. La Fig. 31B ilustra los parámetros asociados con la inhibición dependiente del tiempo. La Fig. 31C ilustra una representación gráfica de la concentración vs Kobs. La Fig. 31D ilustra los valores Kobs para cada concentración de ibrutinib. FIT se calculó usando la ecuación: $FIT = V_s * t + ((V_o - V_s)/K_{obs}) * (1 - \exp(-K_{obs} * t))$. Kobs se calculó usando la ecuación: $K_{obs} = K_{inact} * [I]/([I] + K_i * (1 + [S]/K_m))$.

Fig. 32A-Fig. 32D: ejemplifican la cinética de inhibición de HER2 por ibrutinib. La Fig. 32A ilustra el perfil de las curvas de progreso en las diferentes concentraciones de ibrutinib. La Fig. 32B ilustra los parámetros asociados con la inhibición dependiente del tiempo. La Fig. 32C ilustra una representación gráfica de la concentración vs Kobs. La Fig. 32D ilustra los valores Kobs para cada concentración de ibrutinib. FIT se calculó usando la ecuación: $FIT = V_s * t + ((V_o - V_s)/K_{obs}) * (1 - \exp(-K_{obs} * t))$. Kobs se calculó usando la ecuación: $K_{obs} = K_{inact} * [I]/([I] + K_i * (1 + [S]/K_m))$.

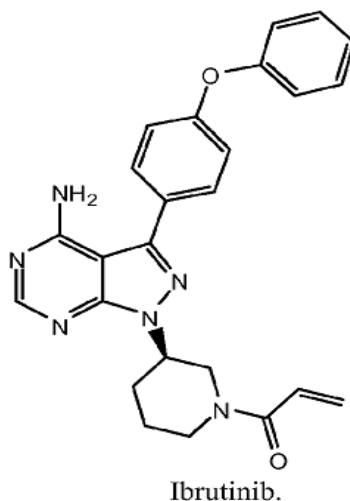
Fig. 33: ejemplifica el tratamiento de una hora de ibrutinib seguido de lavado en las rutas de señalización. Ibrutinib tiene un efecto inhibitor de larga duración, incluso después del día 6 en la ruta de señalización de HER2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se dan a conocer en el presente documento, en ciertas realizaciones, procedimientos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de cáncer amplificado por HER2 en un individuo en necesidad del mismo que comprende administrar a un individuo en necesidad del mismo una composición que comprende (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se describen adicionalmente en el presente documento, en ciertas realizaciones, procedimientos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de cáncer amplificado por HER2 en un individuo en necesidad del mismo que comprende administrar a un individuo en necesidad del mismo una composición que comprende (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



Cierta terminología

Debe entenderse que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicativas y no son restrictivas de ninguna materia reivindicada. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Hay que señalar que, tal como se utiliza en la memoria y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "que incluye", así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye", y "incluido" no es limitante.

Tal como se utiliza en este documento, "ACK" y "cisteína quinasa accesible" son sinónimos. Significan una quinasa con un residuo de cisteína accesible. ACKs incluyen, pero no se limitan a, BTK, ITK, BMX/ETK, TEC, EFGR, HER2, HER4, LCK, BLK, C-src, FGR, Fyn, HCK, Lyn, YES, ABL, Brk, CSK, FER, JAK3, SYK. En algunas realizaciones, ACK es HER2. En algunas realizaciones, ACK es HER4.

Tal como se utiliza en este documento, "mejora" se refiere a cualquier disminución de la gravedad, retraso en el inicio, desaceleración del crecimiento, desaceleración de la metástasis o acortamiento de la duración de cáncer de mama amplificado por HER2, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria, que se puede atribuir a o asociarse con la administración del compuesto o composición.

El término "tirosina quinasa de Bruton," tal como se usa en el presente documento, se refiere a la tirosina quinasa de Bruton de Homo sapiens, tal como se describe en, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.326.469 (GenBank N° de acceso NP_000052).

El término "homólogo de tirosina quinasa de Bruton," tal como se usa en el presente documento, se refiere a ortólogos de la tirosina quinasa de Bruton, por ejemplo, los ortólogos de ratón (GenBank N° de acceso AAB47246), perro (GenBank N° de acceso XP_549139.), rata (GenBank n° de acceso . NP_001007799), pollo (GenBank N° de acceso NP_989564) o pez cebra (GenBank N° de acceso XP_698117), y proteínas de fusión de cualquiera de los anteriores que presentan actividad quinasa hacia uno o más sustratos de la tirosina quinasa de Bruton (por ejemplo, un sustrato peptídico que tiene la secuencia de aminoácidos "AVLESEEELYSSARQ").

El término "HER2", también conocido como ERBB2, también conocido como "homólogo 2 de oncogén viral de leucemia eritroblástica V-erb-b2" significa o bien (a) la secuencia de ácido nucleico que codifica una tirosina quinasa receptora que es un miembro de la subfamilia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, o (b) la proteína de la misma. Para la secuencia de ácido nucleico que comprende el gen de HER2 humano, ver GenBank No. de acceso NM_004448. Para la secuencia de aminoácidos que comprende la proteína HER2 humana, ver GenBank No. de acceso NP004439.

El término "HER4", también conocido como ERBB4, también conocido como "homólogo 4 de oncogén viral de leucemia eritroblástica V-erb-b2" significa o bien (a) la secuencia de ácido nucleico que codifica una tirosina quinasa receptora que es un miembro de la subfamilia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, o (b) la proteína de la misma. Para la secuencia de ácido nucleico que comprende el gen de HER4 humano, ver GenBank No. de acceso NM_001042599. Para la secuencia de aminoácidos que comprende la proteína HER4 humana, ver GenBank N° de acceso NP 001.036.064.

El término "homóloga de cisteína" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un residuo de cisteína encontrado dentro de una posición de la secuencia que es homóloga a la de la cisteína 481 de la tirosina quinasa de Bruton, tal como se define en el presente documento. Por ejemplo, la cisteína 482 es la cisteína homóloga del ortólogo de rata de la tirosina quinasa de Bruton; la cisteína 479 es la cisteína homóloga del ortólogo de pollo; y la cisteína 481 es la cisteína homóloga en el ortólogo de pez cebra. En otro ejemplo, la cisteína homóloga de TXK, un miembro de la familia de quinasas Tec relacionadas con tirosina de Bruton, es Cys350.

El término "inhibidor irreversible de Btk", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un inhibidor de Btk que puede formar un enlace covalente con un residuo de aminoácido de Btk. En una realización, el inhibidor irreversible de Btk puede formar un enlace covalente con un residuo de Cys de Btk; en realizaciones particulares, el inhibidor irreversible puede formar un enlace covalente con un residuo Cys 481 (o un homólogo de la misma) de Btk o un residuo de cisteína en la posición correspondiente homóloga de otra tirosina quinasa, tal como se muestra en la Fig. 1.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "pAKT" se refiere a AKT fosforilada en Thr308, tal como se detecta por los anticuerpos fosfoespecíficos disponibles en el mercado (por ejemplo, Santa Cruz Biotech sc-16646).

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "pERK" se refiere a ERK1 y ERK2 fosforiladas en Thr202/Tyr 204, tal como se detecta por los anticuerpos fosfoespecíficos disponibles en el mercado (por ejemplo, Cell Signaling Technologies # 4377).

Los términos "individuo", "paciente" y "sujeto" se utilizan indistintamente. Se refieren a un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que es el objeto de tratamiento o la observación. El término no debe interpretarse como que requiere la supervisión de un médico (por ejemplo, un médico, asistente, enfermera, camillero, trabajador de cuidados paliativos).

Los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento", tal como se usa en este documento, incluyen la disminución de la gravedad de cáncer de mama amplificado por HER2, demora en la aparición de cáncer de mama amplificado por HER2, ralentización del crecimiento de cáncer de mama amplificado por HER2, ralentización de la metástasis de células de cáncer de mama amplificado por HER2, acortamiento de la duración de cáncer de mama amplificado por HER2, detención del desarrollo de cáncer de mama amplificado por HER2, provocar la regresión del cáncer de mama amplificado por HER2, aliviar una afección causada por el cáncer de mama amplificado por HER2 o detención de los síntomas que resultan del cáncer de mama amplificado por HER2. Los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento", incluyen, pero no se limitan a, tratamiento profiláctico y/o terapéutico.

El término "cáncer de mama", tal como se usa en el presente documento, incluye carcinoma ductal in situ (carcinoma intraductal), carcinoma lobular in situ, carcinoma ductal invasivo (o infiltrante), carcinoma lobular invasivo (o infiltrante), cáncer de mama inflamatorio, cáncer de mama triple negativo, enfermedad de Paget del pezón, tumor filoides, angiosarcoma o carcinoma de mama invasivo. En algunas realizaciones, el carcinoma de mama invasivo se clasifica adicionalmente en subtipos. En algunas realizaciones, los subtipos incluyen carcinoma quístico adenoide (o adenoquístico), carcinoma adenoescamoso de bajo grado, carcinoma medular, carcinoma mucinoso (o coloide), carcinoma papilar, carcinoma tubular, carcinoma metaplásico, carcinoma micropapilar o carcinoma mixto.

En algunas realizaciones, el cáncer de mama se clasifica adicionalmente de acuerdo con etapas o en qué medida las células tumorales se han extendido dentro de los tejidos de mama y a otras partes del cuerpo. En algunas realizaciones, hay cinco etapas de cáncer de mama, Etapa 0-IV. En algunas realizaciones, el cáncer de mama de etapa 0 se refiere a los cánceres de mama no invasivos o que no hay evidencia de células cancerosas o células no cancerosas anormales que se dividen fuera del sitio de origen. En algunas realizaciones, el cáncer de mama de etapa I se refiere a cáncer de mama invasivo en el que las células cancerosas han invadido los tejidos circundantes. En algunas realizaciones, la etapa I se subclasifica en etapas IA y IB, en las que la etapa IA describe las medidas tumorales hasta aproximadamente 2 cm sin diseminación de células cancerosas. La etapa IB describe la ausencia de tumor en la mama, pero tienen pequeños grumos de células de cáncer de entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 2 mm dentro de los ganglios linfáticos. En algunas realizaciones, el cáncer de mama de etapa II se subdivide en etapas IIA y IIB. En algunas realizaciones, la etapa IIA describe un tumor entre aproximadamente 2 cm y aproximadamente 5 cm en la mama solamente, o ausencia de tumor en la mama, pero con el cáncer entre aproximadamente 2 mm y aproximadamente 2 cm en los ganglios linfáticos axilares. En algunas realizaciones, la etapa IIB describe un tumor mayor de aproximadamente 5 cm en la mama solamente, o un tumor entre aproximadamente 2 cm y aproximadamente 5 cm en mama con presencia de tumores pequeños de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 2 mm en los ganglios linfáticos axilares. En algunas realizaciones, el cáncer de mama de etapa III se subdivide en Etapas IIIA, IIIB y IIIC. En algunas realizaciones, la etapa IIIA describe la ausencia de tumor o un tumor mayor de aproximadamente 5 cm en mama con tumores pequeños en aproximadamente 4-9 ganglios linfáticos axilares o tumores pequeños de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 2 mm de tamaño en los ganglios linfáticos axilares. En algunas realizaciones, la etapa IIIB describe la diseminación de un tumor en la pared torácica o la piel de la mama que causa inflamación o úlcera y con presencia de tumor en hasta aproximadamente 9 ganglios linfáticos axilares. En algunas realizaciones, el cáncer de mama inflamatorio también se considera como de la etapa IIIB. En algunas realizaciones, la etapa IIIC describe la ausencia de tumor o la diseminación del tumor en la pared torácica o la piel de la mama, con tumor presente en 10 o más ganglios linfáticos axilares. En algunas realizaciones, el cáncer de mama de etapa IV se refiere a cáncer de mama invasivo que ha hecho metástasis en los ganglios linfáticos y otras partes del cuerpo.

Cáncer amplificado por HER2

Se describen en el presente documento procedimientos de tratamiento de cáncer de mama amplificado por HER2 en un individuo en necesidad de los mismos que comprende administrar al individuo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib). Tal como se muestra en este documento, ibrutinib es un compuesto inhibidor de ACK que es eficaz en la inhibición de la actividad de quinasas ErbB, tales como EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2) y HER4 (ErbB4). Además se describen en el presente documento procedimientos de tratamiento de cáncer amplificado por HER2 en un individuo en necesidad de los mismos que comprende administrar al individuo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib).

HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) también conocido como Neu, ErbB2, CD340 (grupo de diferenciación 340) y p185 es un receptor del factor de crecimiento epidérmico que se encuentra en las células. El gen de HER2 se encuentra en el cromosoma 17. La proteína HER2 humana se compone de cuatro tirosina quinasas receptoras unidas a la membrana plasmática. Las rutas de señalización activadas por la proteína HER2 incluyen:

proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K/Akt), fosfolipasa C γ , la proteína quinasa C (PKC), y transductor de señales y activador de la transcripción (STAT).

Tal como se utiliza en este documento, "cáncer amplificado por HER2" significa un cáncer (por ejemplo, cáncer de mama) que se caracteriza por la amplificación (o, sobreexpresión) del gen de HER2. La amplificación de la expresión del gen de HER2 conduce a una mayor expresión en la membrana de la proteína HER2. El aumento de expresión se asocia con un aumento de la dimerización de las proteínas HER2 con HER3 y HER4. El aumento de la dimerización conduce a un aumento de la activación de la tirosina quinasa HER2 que da lugar a mitosis excesiva y replicación celular.

La amplificación por HER2 se ha identificado en adenocarcinoma de mama, colon, endometrio, cervical, urotelial, pulmón (incluyendo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), ovario, gástrico, unión gastroesofágica (UGE), cabeza y cuello, tracto biliar, próstata y páncreas. La amplificación por HER2 está presente en aproximadamente 18%-25% de los cánceres de mama. La amplificación por HER2 también está presente en aproximadamente 30% de los cánceres UGE y aproximadamente 20% de los cánceres gástricos. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 se selecciona entre: cáncer de mama, colon, endometrio, cervical, urotelial, pulmón, ovario, conducto salival, unión gástrica y gastroesofágica (UGE). En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de mama amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer gástrico amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer gastroesofágico (UGE) amplificado por HER2.

Los tumores amplificados por HER2 se caracterizan por un fenotipo agresivo (por ejemplo, aumento de la proliferación celular, aumento de la supervivencia celular, aumento de la motilidad celular y aumento de la adhesión celular), aumento de la metástasis, aumento de la recaída, supervivencia libre de enfermedad más corta y una supervivencia general peor. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer amplificado por HER2 metastásico. Las personas con cáncer de mama amplificado por HER2 están en un alto riesgo de desarrollar metástasis cerebral. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 es cáncer de mama amplificado por HER2 metastásico. En algunas realizaciones, el cáncer de mama amplificado por HER2 ha metastatizado al cerebro.

El grado de amplificación de HER2 es variable entre tumores. Algunos tumores tienen altos niveles de amplificación (relación HER2:CEP17 > 4,0), mientras que otros tienen una amplificación de menor nivel (relación HER2:CEP17 de 2,0-4,0, o relación HER2:CEP17 de 2,2 a 4,0). Se utilizan varias pruebas para diagnosticar y clasificar la amplificación de HER2: inmunohistoquímica (IHC), Hibridación Fluorescente In Situ (FISH), hibridación in situ cromogénica de tecnología de sonda por sustracción (SPoT-Light HER2 CISH), e hibridación in situ dual de HER2 (ISH). Usando IHC, un cáncer se clasifica como amplificado por HER2 si se tiene una clasificación de 3 +. Usando FISH, un cáncer se clasifica generalmente como amplificado por HER2 si tiene una relación HER2:CEP17 de 2,2 a 4,0. Una relación HER2:CEP17 de 1,8 a 2,2 se considera equívoca.

En algunos casos, los tumores amplificados por HER2 se asocian con la presencia y en algunos casos la expresión elevada de heregulina. La heregulina (HRG, también conocida como neuregulina) es un miembro de los factores de crecimiento y diferenciación similares a EGF. Hay cuatro isoformas de HRG (HRG1-HRG4). HRG se une con alta afinidad a los receptores de ErbB3 y ErbB4, miembros de la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR). Tras la activación, ErbB3 experimenta una heterodimerización con otros miembros de la familia ErbB, lo que lleva a la diferenciación celular, la migración, la proliferación y la supervivencia.

En algunos casos, la presencia y/o nivel elevado de HRG en cáncer de mama se correlaciona con grados histológicos malos. En algunos casos, la presencia y/o nivel elevado de HRG en cáncer de mama amplificado por HER2 se correlaciona con grados histológicos malos. En algunos casos, la presencia y/o nivel elevado de HRG en tumores amplificados por HER2 se correlaciona con grados histológicos malos.

En algunos casos, el cáncer de mama contiene un nivel elevado de HRG. En algunos casos, el cáncer de mama amplificado por HER2 contiene un nivel elevado de HRG. En algunos casos, los tumores amplificados por HER2 contienen un nivel elevado de HRG.

En algunos casos, HRG induce resistencia en el cáncer de mama. En algunos casos, HRG induce resistencia en el cáncer de mama amplificado por HER2. En algunos casos, HRG induce resistencia en tumores amplificados por HER2.

En algunos casos, la presencia o ausencia o el nivel de expresión de HRG se utiliza para seleccionar un paciente para la terapia. En algunos casos, la presencia o ausencia o el nivel de expresión de HRG se utiliza para monitorear el progreso del tratamiento de un paciente. En algunos casos, la presencia o ausencia o el nivel de expresión de HRG se utiliza para optimizar un régimen terapéutico.

Los agentes actuales usados para tratar el cáncer amplificado por HER2 incluyen trastuzumab, trastuzumab emtansina (también, ado-trastuzumab emtansina), pertuzumab, y lapatinib. Ciertos individuos con cáncer de mama

amplificado por HER2 tratados con trastuzumab desarrollan la enfermedad recurrente, incluso si se colocan en una terapia adyuvante con trastuzumab. Muchos pacientes con cáncer amplificado por HER2 no responden a la terapia o desarrollan la enfermedad refractaria, en algunos casos en 1 año de tratamiento. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es recurrente. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es refractario, por ejemplo, a trastuzumab.

Administración

Se describen en el presente documento procedimientos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de cáncer de mama amplificado por HER2 en un individuo en necesidad de los mismos que comprenden administrar al individuo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib). Además se describe en este documento procedimientos y composiciones farmacéuticas de tratamiento de cáncer amplificado por HER2 en un individuo en necesidad de los mismos que comprende administrar al individuo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib). En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK es (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (es decir, PCI-32765/ibrutinib).

El compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) se administra antes, durante o después del desarrollo del cáncer amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) se utiliza como un tratamiento profiláctico y se administra de forma continua a sujetos con una propensión a desarrollar cáncer amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) se administra a un individuo durante o tan pronto como sea posible después de la aparición de cáncer amplificado por HER2. En algunas realizaciones, la administración del compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) se inicia dentro de las primeras 48 horas de la aparición de los síntomas, dentro de las primeras 6 horas de la aparición de los síntomas, o dentro de 3 horas desde la aparición de los síntomas. En algunas realizaciones, la administración inicial del compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) es a través de cualquier ruta práctica, tal como, por ejemplo, una inyección intravenosa, una inyección de bolo, infusión durante 5 minutos a aproximadamente 5 horas, una píldora, una cápsula, parche transdérmico, administración bucal, y similares, o combinación de los mismos. El compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) debe administrarse tan pronto como sea posible después de que se detecta o se sospecha de la aparición de un trastorno, y durante un tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 meses. La duración del tratamiento puede variar para cada sujeto y la uración se puede determinar usando los criterios conocidos. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) se administra durante al menos 2 semanas, entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 5 años, o de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 años.

Las cantidades terapéuticamente eficaces dependerán de la gravedad y evolución de la enfermedad, terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante. Las cantidades profilácticamente efectivas dependen del estado de salud, el peso, la gravedad y la evolución de la enfermedad, terapia previa, respuesta a los fármacos y el juicio del médico tratante del paciente.

En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) se administra al paciente sobre una base regular, por ejemplo, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días o cada 3 días. En otras realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) se administra al paciente de forma intermitente, por ejemplo, dos veces al día seguido de una vez al día, seguido de tres veces al día; o los dos primeros días de cada semana; o el primer, segundo y tercer día de la semana. En algunas realizaciones, la administración intermitente es tan efectiva como la dosificación regular. En realizaciones adicionales o alternativas, se administra el compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) sólo cuando el paciente exhibe un síntoma particular, por ejemplo, la aparición del dolor, o la aparición de fiebre, o la aparición de una inflamación, o la aparición de un trastorno de la piel. Los programas de dosificación de cada compuesto pueden depender entre sí o pueden ser independientes entre sí.

En el caso en el que la condición del paciente no mejora, a discreción del médico la administración de los compuestos puede administrarse crónicamente, es decir, durante un período prolongado de tiempo, incluyendo toda la duración de la vida del paciente con el fin de mejorar o de otro modo controlar o limitar los síntomas del trastorno del paciente.

En el caso en el que el estado del paciente no mejore, a discreción del médico la administración de los compuestos se puede realizar de forma continua; alternatively, la dosis de fármaco que se administra puede reducirse temporalmente o se suspende temporalmente durante un cierto período de tiempo (es decir, un "descanso del fármaco"). La duración del descanso del fármaco puede variar entre 2 días y 1 año, incluyendo a modo de ejemplo solamente 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días,

70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días o 365 días. La reducción de la dosis durante un descanso del fármaco puede ser de 10%-100%, incluyendo, a modo de ejemplo solamente, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o 100%.

Una vez se ha producido la mejora de las condiciones del paciente, se administra un régimen de mantenimiento, si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambos, del compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) se pueden reducir, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantienen las condiciones mejoradas del individuo. Las personas pueden, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente en una base a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas.

La cantidad del compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) variará dependiendo de factores, tales como el compuesto particular, el trastorno y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto o huésped en necesidad del tratamiento, y se determina de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, los agentes específicos que se administran, las rutas de administración y el sujeto o huésped que se está tratando. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento humano adulto estarán típicamente en el intervalo de 0,02-5000 mg por día, o de aproximadamente 1-1500 mg por día. La dosis deseada puede presentarse en una dosis única o como dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un corto período de tiempo) o a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

En algunas realizaciones, la cantidad terapéutica del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) es de 10 mg/día hasta, e incluyendo, 2000 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad terapéutica del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) es de 40 mg/día hasta, e incluyendo, 2000 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad terapéutica del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) es de 100 mg/día hasta, e incluyendo, 2000 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) es de 140 mg/día hasta, e incluyendo, 840 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) es de 420 mg/día hasta, e incluyendo, 840 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) es de aproximadamente 10 mg/día, aproximadamente 11 mg/día, aproximadamente 12 mg/día, aproximadamente 13 mg/día, alrededor de 14 mg/día, aproximadamente 15 mg/día, aproximadamente 16 mg/día, aproximadamente 17 mg/día, aproximadamente 18 mg/día, aproximadamente 19 mg/día, aproximadamente 20 mg/día, aproximadamente 25 mg/día, aproximadamente 30 mg/día, alrededor de 35 mg/día, aproximadamente 40 mg/día, aproximadamente 45 mg/día, aproximadamente 50 mg/día, aproximadamente 55 mg/día, aproximadamente 60 mg/día, aproximadamente 65 mg/día, aproximadamente 70 mg/día, aproximadamente el 75 mg/día, aproximadamente 80 mg/día, aproximadamente 85 mg/día, aproximadamente 90 mg/día, aproximadamente 95 mg/día, aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 110 mg/día, aproximadamente 120 mg/día, aproximadamente 125 mg/día, aproximadamente 130 mg/día, aproximadamente 135 mg/día, aproximadamente 140 mg/día, aproximadamente 150 mg/día, aproximadamente 160 mg/día, aproximadamente 170 mg/día, aproximadamente 180 mg/día, aproximadamente 190 mg/día, aproximadamente 200 mg/día, aproximadamente 280 mg/día, aproximadamente 360 mg/día, aproximadamente 420 mg/día, aproximadamente 560 mg/día, aproximadamente 700 mg/día, aproximadamente 840 mg/día, aproximadamente 980 mg/día, aproximadamente 1.120 mg/día o aproximadamente 1.260 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) es de aproximadamente 140 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) es de aproximadamente 280 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) es de aproximadamente 420 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) es de aproximadamente 560 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) es de aproximadamente 700 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) es de aproximadamente 840 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) es de aproximadamente 980 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) es de aproximadamente 1120 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) es de aproximadamente 1260 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) es de aproximadamente 1400 mg/día.

En algunas realizaciones, la dosis del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) se escala en el tiempo. En algunas realizaciones, la dosis del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) se escala a partir de o aproximadamente 1,25 mg/kg/día hasta o aproximadamente 12,5 mg/kg/día durante un período predeterminado de tiempo. En algunas realizaciones el período de tiempo predeterminado es más de 1 mes, más de 2 meses, más de 3 meses, más de 4 meses, más de 5 meses, más de 6 meses, más de 7 meses, más de 8 meses, más de 9 meses, más de 10 meses, más de 11 meses, más de 12 meses, más de 18 meses, más de 24 meses o más.

El compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) se puede formular en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosis precisas. En la forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de uno o ambos compuestos. La dosis unitaria puede estar en forma de un envase que contiene cantidades discretas de la formulación. Los ejemplos no limitantes son comprimidos o cápsulas envasados, y polvos en viales o ampollas. Las composiciones en suspensión acuosa se pueden envasar en envases de una sola dosis que no se pueden volver a cerrar. Alternativamente, se pueden utilizar recipientes de dosis múltiples que se pueden volver a cerrar, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. A modo de ejemplo solamente, las formulaciones para inyección parenteral pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, que incluyen, pero no se limitan a ampollas, o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido.

Se entiende que un profesional médico determinará el régimen de dosificación de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen el tumor sólido que padece el sujeto, el grado de metástasis, así como la edad, peso, sexo, dieta y estado médico del sujeto.

Compuestos

Se describen en el presente documento procedimientos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de cáncer de mama amplificado por HER2 en un individuo en necesidad de los mismos que comprende administrar al individuo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib). Además se describe en este documento procedimientos y composiciones farmacéuticas de tratamiento de cáncer amplificado por HER2 en un individuo en necesidad de los mismos que comprende administrar al individuo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib).

La definición de los términos de química estándar se encuentran en obras de referencia, incluyendo Carey y Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ª Ed." Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. A menos que se indique lo contrario, se emplean procedimientos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro de la experiencia de la técnica. A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con química analítica, química orgánica sintética y química médica y farmacéutica, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de las mismas, descritas en el presente documento es conocida en la técnica. Se utilizan opcionalmente técnicas estándar para síntesis química, análisis químico, preparación farmacéutica, formulación y administración, y tratamiento de pacientes. Se utilizan opcionalmente técnicas estándar para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos y cultivo y transformación de tejidos (por ejemplo, electroporación, lipofección). Las reacciones y técnicas de purificación se realizan utilizando metodologías documentadas o tal como se describe en el presente documento.

Debe entenderse que los procedimientos y composiciones descritos en este documento no se limitan a la metodología, protocolos, líneas celulares, construcciones y reactivos particulares descritos en el presente documento y, tal como tales, opcionalmente varían. Debe entenderse también que la terminología usada en este documento es para el propósito de describir solamente realizaciones particulares y no pretende limitar el alcance de los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento, que se limitarán sólo por las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se indique lo contrario, los términos utilizados para restos complejos (es decir, múltiples cadenas de restos) se leen de manera equivalente de izquierda a derecha o de derecha a izquierda. Por ejemplo, el grupo alquilenocicloalquileo se refiere tanto a un grupo alquileo, seguido de un grupo cicloalquileo, tal como un grupo cicloalquileo seguido de un grupo alquileo.

El sufijo "eno" añadido a un grupo indica que un grupo de este tipo es un dirradical. A modo únicamente de ejemplo, un metileno es un dirradical de un grupo metilo, es decir, es un grupo $-CH_2-$; y un etileno es un dirradical de un grupo etilo, es decir, $-CH_2CH_2-$.

Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. El resto alquilo incluye un grupo "alquilo saturado", lo que significa que no contiene ningún resto alqueno o alquino. El resto alquilo también incluye un resto "alquilo insaturado", que significa que contiene al menos un resto alqueno o alquino. Un resto "alqueno" se refiere a un grupo que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y un resto "alquino" se refiere a un grupo que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El resto alquilo, ya sea saturado o insaturado, incluye ramificado, de cadena lineal, o restos cíclicos. Dependiendo de la estructura, un grupo alquilo incluye un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo alquileo), y si es un "alquilo inferior" tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en el presente documento, C_1-C_x incluye C_1-C_2 , C_1-C_3 ... C_1-C_x .

El resto "alquilo" tiene opcionalmente de 1 a 10 átomos de carbono (siempre que aparezca en este documento, un intervalo numérico tal como "1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo indicado, por ejemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo se selecciona de un resto que tiene 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" donde no se designa ningún intervalo numérico). El grupo alquilo de los compuestos descritos en el presente documento puede ser designado como "alquilo C₁-C₄" o designaciones similares. A modo de ejemplo solamente, "alquilo C₁-C₄" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo. De este modo, alquilo C₁-C₄ incluye alquilo C₁-C₂ y alquilo C₁-C₃. Los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos o no sustituidos. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no están de ninguna manera limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El término "alquenilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que los dos primeros átomos del grupo alquilo forman un doble enlace que no es parte de un grupo aromático. Es decir, un grupo alquenilo que comienza con los átomos -C(R)=C(R)-R, donde R se refiere a las partes restantes del grupo alquenilo, que son el mismo o diferente. El resto alquenilo es opcionalmente ramificado, de cadena lineal o cíclico (en cuyo caso, también se conoce como un grupo "cicloalquenilo"). Dependiendo de la estructura, un grupo alquenilo incluye un monorradiado o un dirradiado (es decir, un grupo alquilenilo). Los grupos alquenilo están opcionalmente sustituidos. Los ejemplos no limitantes de un grupo alquenilo incluyen -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CHCH₃, -C(CH₃)=CHCH₃. Los grupos alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, -CH=CH-, -C(CH₃)=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH=CHCH₂CH₂- y -C(CH₃)=CHCH₂-. Los grupos alquenilo tienen opcionalmente de 2 a 10 carbonos y si es un "alquenilo inferior" tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

El término "alquinilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que los dos primeros átomos del grupo alquilo forman un triple enlace. Es decir, un grupo alquinilo comienza con los átomos -C≡CR, en el que R se refiere a las partes restantes del grupo alquinilo, que puede ser iguales o diferentes. La parte "R" del resto alquinilo puede ser ramificada, de cadena lineal o cíclica. Dependiendo de la estructura, un grupo alquinilo incluye un monorradiado o un dirradiado (es decir, un grupo alquiniilo). Los grupos alquinilo están opcionalmente sustituidos. Ejemplos no limitantes de un grupo alquinilo incluyen, pero no se limitan a, -C≡CH, -C≡CCH₃, -C≡CCH₂CH₃, -C≡C- y -C≡CCH₂. Los grupos alquinilo opcionalmente tienen de 2 a 10 carbonos y si es un "alquinilo inferior" tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alquilo)O-, donde alquilo es como se define en el presente documento.

"Hidroxi alquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se define en el presente documento, sustituido con al menos un grupo hidroxilo. Ejemplos no limitantes de un hidroxi alquilo incluyen, pero no están limitados a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropil.

"Alcoxi alquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se define en el presente documento, sustituido con un grupo alcoxi, tal como se define en el presente documento.

El término "alquilamina" se refiere al grupo -N(alquilo)_xH_y, donde x e y se seleccionan de entre x = 1, y = 1 y x = 2, y = 0. Cuando x = 2, los grupos alquilo, tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman opcionalmente un sistema de anillo cíclico.

"Alquilamino alquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se define en el presente documento, sustituido con una alquilamina, tal como se define en el presente documento.

"Hidroxi alquilamino alquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se define en el presente documento, sustituido con una alquilamina, y alquilhidroxilo, tal como se definen en el presente documento.

"Alcoxi alquilamino alquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se define en el presente documento, sustituido con una alquilamina y sustituido con un alquilalcoxisilano, tal como se definen en el presente documento.

Una "amida" es un resto químico con la fórmula -C(O)NHR o -NHC(O)R, donde R se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través un carbono del anillo). En algunas realizaciones, un resto amida forma un enlace entre un aminoácido o una molécula peptídica y un compuesto descrito en el presente documento, formando así un profármaco. Cualquier amina, o cadena lateral carboxilo en los compuestos descritos en este documento pueden amidificarse. Los procedimientos y grupos específicos para producir tales amidas se encuentran en fuentes tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, Nueva York, 1999.

El término "éster" se refiere a un resto químico con fórmula -COOR, donde R se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través un carbono del

anillo). Cualquier hidroxilo, o cadena lateral carboxilo en los compuestos descritos en este documento pueden esterificarse. Los procedimientos y grupos específicos para producir tales ésteres se encuentran en fuentes tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, Nueva York, 1999.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "anillo" se refiere a cualquier estructura covalentemente cerrada. Los anillos incluyen, por ejemplo, carbociclos (por ejemplo, arilos y cicloalquilos), heterociclos (por ejemplo, heteroarilos y heterociclos no aromáticos), compuestos aromáticos (por ejemplo, arilos y heteroarilos), y no aromáticos (por ejemplo, cicloalquilos y heterociclos no aromáticos). Los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los anillos pueden ser monocíclicos o policíclicos.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sistema de anillos" se refiere a uno, o más de un anillo.

El término "anillo con miembros" puede abarcar cualquier estructura cíclica. El término "miembros" pretende indicar el número de átomos del esqueleto que constituye el anillo. Así, por ejemplo, ciclohexilo, piridina, pirano y tiopirano son anillos de 6 miembros y ciclopentilo, pirrol, furano, y tiofeno son anillos de 5 miembros.

El término "condensado" se refiere a estructuras en las que dos o más anillos comparten uno o más enlaces.

El término "carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a un anillo en el que cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Carbociclo incluye arilo y cicloalquilo. De este modo, el término distingue carbociclo de heterociclo ("heterocíclico") en que la cadena principal del anillo contiene al menos un átomo que es diferente de carbono (es decir, un heteroátomo). Heterociclo incluye heteroarilo y heterocicloalquilo. Los carbociclos y heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos.

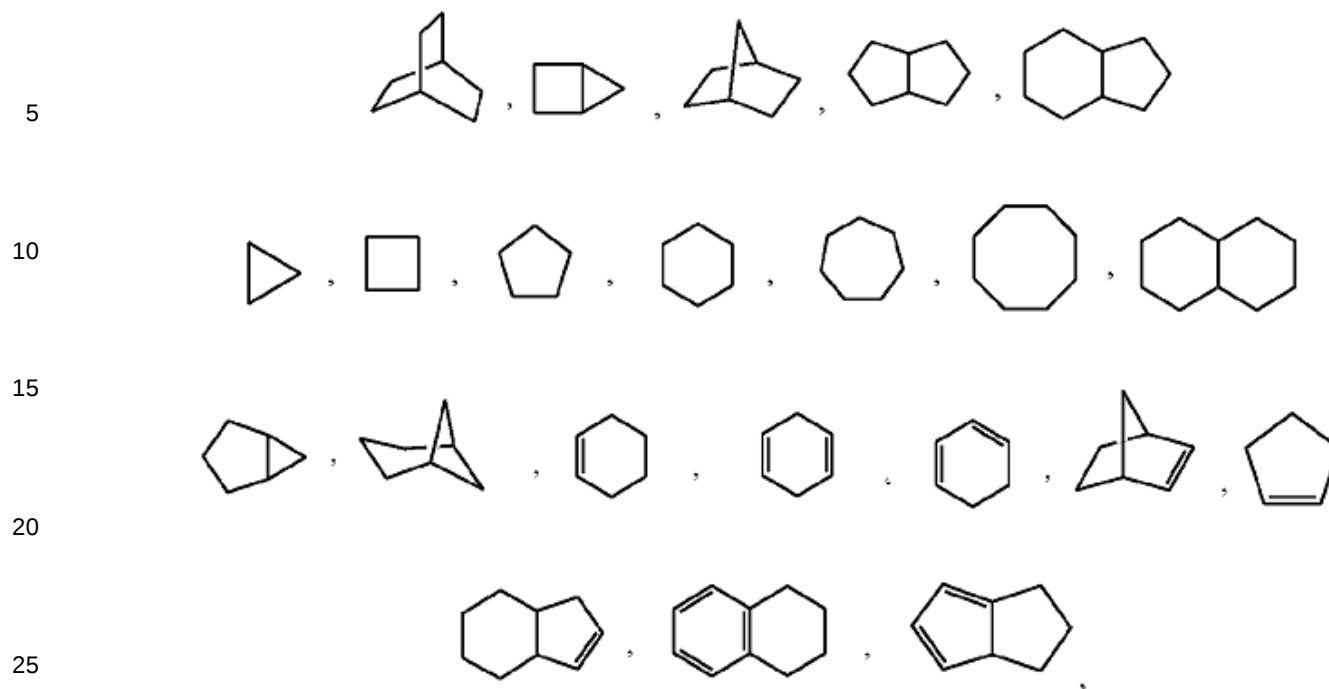
El término "aromático" se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de electrones π deslocalizados que contiene $4n + 2$ electrones π , donde n es un número entero. Los anillos aromáticos pueden formarse a partir de cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Los anillos aromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos. El término "aromático" incluye tanto grupos aril carbocíclico (por ejemplo, fenilo) como grupos aril heterocíclico (o "heteroarilo" o "heteroaromático") (por ejemplo, piridina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos con anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático en el que cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos de arilo pueden estar formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos de carbono. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftalenilo, fenantrenilo, antraceno, fluorenilo e indenilo. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo puede ser un monorradicale o un dirradical (es decir, un grupo arileno).

Un grupo "ariloxi" se refiere a un grupo (aril)O-, donde arilo es como se define en el presente documento.

El término "carbonilo", tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo que contiene un resto seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂- y -C(S)-, incluyendo, pero no limitados a, grupos que contienen al menos un grupo cetona, y/o al menos un grupo aldehído, y/o al menos un grupo éster, y/o al menos un grupo ácido carboxílico, y/o al menos un grupo tioéster. Tales grupos carbonilo incluyen cetonas, aldehídos, ácidos carboxílicos, ésteres y tioésteres. En algunas realizaciones, tales grupos son una parte de moléculas lineales, ramificadas o cíclicas.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico que contiene sólo carbono e hidrógeno, y está opcionalmente saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen los siguientes restos:



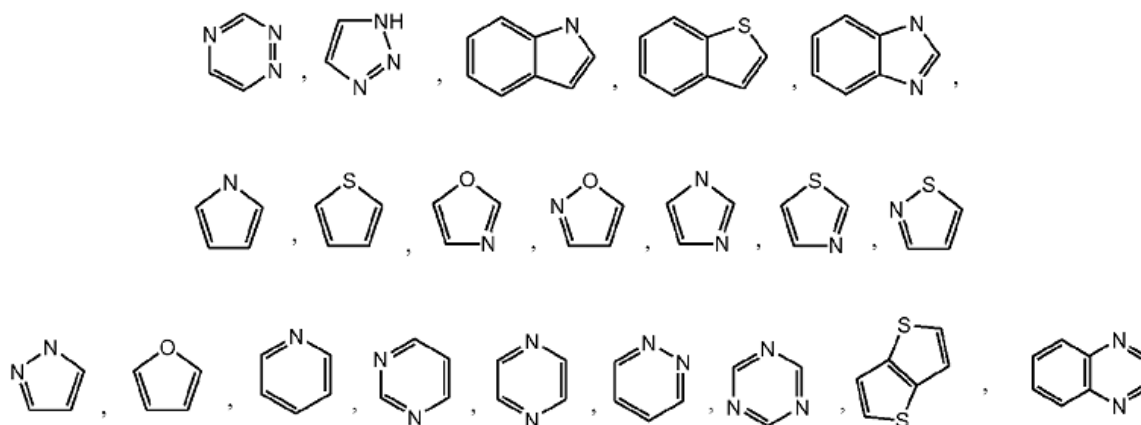
y similares. Dependiendo de la estructura, un grupo cicloalquilo es un monorradicar o un dirradical (por ejemplo, un grupo cicloalquileno), y si es un "cicloalquilo inferior" tiene de 3 a 8 átomos de carbono.

"Cicloalquilalquilo" significa un radical alquilo, tal como se define en el presente documento, sustituido con un grupo cicloalquilo. Los grupos cicloalquilalquilo no limitantes incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y similares.

El término "heterociclo" se refiere a grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos que contienen de uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado de O, S y N, donde cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillo, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contiene dos átomos de O o S adyacentes. En este documento, cuando se indica el número de átomos de carbono en un heterociclo (por ejemplo, heterociclo C₁-C₆), al menos otro átomo (el heteroátomo) debe estar presente en el anillo. Designaciones tales como "heterociclo C₁-C₆" se refieren sólo al número de átomos de carbono en el anillo y no se refieren al número total de átomos en el anillo. Se entiende que el anillo heterocíclico puede tener heteroátomos adicionales en el anillo. Designaciones tales como "heterociclo de 4-6 miembros" se refieren al número total de átomos que están contenidos en el anillo (es decir, un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros, en el que al menos un átomo es un átomo de carbono, al menos un átomo es un heteroátomo y los de dos a cuatro átomos restantes son átomos de carbono o heteroátomos). En los heterociclos que tienen dos o más heteroátomos, estos dos o más heteroátomos pueden ser iguales o diferentes entre sí. Los heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos. La unión a un heterociclo puede ser en un heteroátomo o a través de un átomo de carbono. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen sólo 4 átomos en su sistema de anillo, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzo-condensados. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidino (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 6 miembros es piridilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrotienilo, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahydropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihydropiranilo, dihydrotienilo, dihydrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo [3.1.0] hexanilo, 3-azabicyclo [4.1.0] heptanilo, 3H-indolilo y quinolizinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos anteriores, derivados de los grupos mencionados anteriormente, están opcionalmente unidos a C o unidos a N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol incluye pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol incluye imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (ambos unidos a N) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo (todos unidos a C). Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos

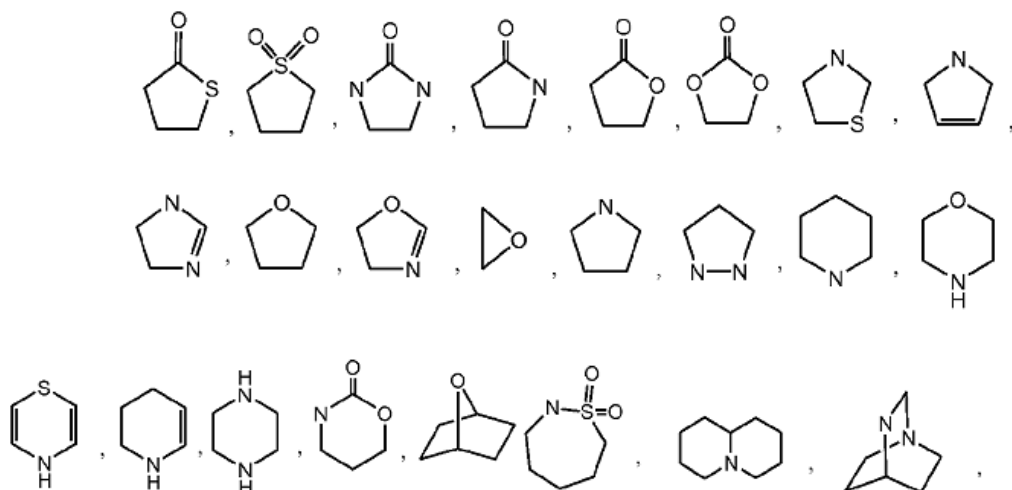
benzocondensados y sistemas de anillos sustituidos con uno o dos grupos oxo (=O) tales como pirrolidin-2-ona. Dependiendo de la estructura, un grupo heterociclo puede ser un monorradicale o un dirradical (es decir, un grupo heterocicleno).

5 Los términos "heteroarilo" o, alternativamente, "heteroaromático" se refieren a un grupo aromático que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos del esqueleto del anillo es un átomo de nitrógeno. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:



y similares. Dependiendo de la estructura, un grupo heteroarilo puede ser un monorradicale o un dirradical (es decir, un grupo heteroarileno).

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "heterociclo no aromático", "heterocicloalquilo" o "heteroalíclico" se refieren a un anillo no aromático en el que uno o más átomos que forman el anillo son un heteroátomo. Un grupo "heterociclo no aromático" o "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, los radicales se condensan con un arilo o heteroarilo. Los anillos heterocicloalquilo pueden estar formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Los anillos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos. En ciertas realizaciones, los heterociclos no aromáticos contienen uno o más grupos carbonilo o grupos tiocarbonilo, tales como, por ejemplo, grupos que contienen oxo y tio. Los ejemplos de heterocicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas, carbamatos cíclicos, tetrahidrotiopirano, 4H-pirano, tetrahidropirano, piperidina, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxina, 1,4-dioxano, piperazina, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiana, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidouracilo, morfolina, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditolano, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina y 1,3-oxatiolano. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también denominados como heterociclos no aromáticos, incluyen:



y similares. El término heteroalíclico también incluye todas las formas de anillos de los carbohidratos, incluyendo, pero no limitado a, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. Dependiendo de la estructura, un grupo heterocicloalquilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo heterocicloalquilenilo).

5 El término "halo" o, alternativamente, "halógeno" o "haluro", significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a estructuras alquilo en las que al menos un hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno. En ciertas realizaciones en las que dos o más átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, los átomos de halógeno son todos iguales entre sí. En otras realizaciones en las que dos o más átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, los átomos de halógeno no son todos iguales entre sí.

El término "fluoroalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo en el que al menos un hidrógeno se reemplaza por un átomo de flúor. Los ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heteroalquilo" se refiere a radicales alquilo opcionalmente sustituidos en los que uno o más átomos de la cadena del esqueleto son un heteroátomo, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio, fósforo o combinaciones de los mismos. El heteroátomo o heteroátomos se colocan en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo heteroalquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Además, en algunas realizaciones, hasta dos heteroátomos están consecutivos, tal como, a modo de ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

El término "heteroátomo" se refiere a un átomo distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos se seleccionan típicamente de forma independiente de entre oxígeno, azufre, nitrógeno, silicio y fósforo, pero no se limitan a estos átomos. En realizaciones en las que dos o más heteroátomos están presentes, los dos o más heteroátomos pueden ser iguales entre sí, o algunos o todos de los dos o más heteroátomos pueden ser cada uno diferente de los demás.

El término "enlace" o "enlace sencillo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace son considerados como parte de una subestructura más grande.

El término "resto" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Los restos químicos a menudo son entidades químicas reconocidas incluidas en o adjuntas a una molécula.

Un grupo "alquiltio" o "tioalcoxi" se refiere a un grupo $-\text{S}-\text{alquilo}$.

Un grupo "SH" también se refiere a un grupo tiol o un grupo sulfhidrilo.

El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo referido puede estar sustituido con uno o más grupos individual e independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, acilo, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo, amino, incluyendo grupos amino monosustituidos y disustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. A modo de ejemplo, un sustituyente opcional pueden ser L_sR_s , en donde cada L_s se selecciona independientemente de un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6 \text{ sustituido o no sustituido})$, o $-(\text{alquilenilo } \text{C}_2-\text{C}_6 \text{ sustituido o no sustituido})$; y cada R_s se selecciona independientemente de H, $(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4 \text{ sustituido o no sustituido})$, $(\text{cicloalquilo } \text{C}_3-\text{C}_6 \text{ sustituido o no sustituido})$, heteroarilo o heteroalquilo. Los grupos protectores que forman los derivados protectores de los sustituyentes anteriores incluyen los encontrados en fuentes tales como Greene y Wuts, anteriormente.

Compuestos inhibidores de ACK

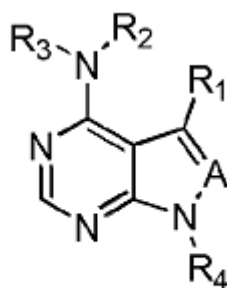
Se describen en el presente documento procedimientos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de cáncer de mama amplificado por HER2 en un individuo en necesidad de los mismos que comprende administrar al individuo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib). Además se describe en este documento procedimientos y composiciones farmacéuticas de tratamiento de cáncer amplificado por HER2 en un individuo en necesidad de los mismos que comprende administrar al individuo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib).

Los compuestos inhibidores de ACK descritos en este documento son selectivos para las quinasas que tienen una cisteína accesible que es capaz de formar un enlace covalente con un resto aceptor de Michael en el compuesto

inhibidor. En algunas realizaciones, el residuo de cisteína es accesible o se hace accesible cuando el resto del sitio de unión del inhibidor irreversible se une a la quinasa. Es decir, el resto del sitio de unión del inhibidor irreversible se une a un sitio activo de la ACK y el resto aceptor de Michael del inhibidor irreversible consigue el acceso (en una realización la etapa de unión conduce a un cambio conformacional en la ACK, exponiendo así la cisteína) o de otro modo se expone al residuo de cisteína de la ACK; como resultado se forma un enlace covalente entre el "S" del residuo de cisteína y el aceptor de Michael del inhibidor irreversible. En consecuencia, el resto del sitio de unión del inhibidor irreversible permanece unido o de otro modo bloquea el sitio activo de la ACK.

En una realización, la ACK es Btk, un homólogo de Btk o una tirosina quinasa que tiene un residuo de cisteína en una posición de la secuencia de aminoácidos que es homóloga a la posición de la secuencia de aminoácidos de la cisteína 481 en Btk. En algunas realizaciones, la ACK es HER4. Los compuestos inhibidores descritos en este documento incluyen un resto aceptor de Michael, un resto de sitio de unión y un enlazador que une al resto de sitio de unión y al resto aceptor de Michael (y en algunas realizaciones, la estructura del enlazador proporciona una conformación, o de otro modo dirige el resto aceptor Michael, a fin de mejorar la selectividad del inhibidor irreversible para una ACK particular).

En algunas realizaciones, el inhibidor de ACK es un compuesto de Fórmula (A):



Fórmula (A)

en la que

A se selecciona independientemente entre N o CR₅;

R₁ es H, L₂-(alquilo sustituido o no sustituido), L₂-(cicloalquilo sustituido o no sustituido), L₂-(alquenilo sustituido o no sustituido), L₂-(cicloalquenilo sustituido o no sustituido), L₂-(heterociclo sustituido o no sustituido), L₂-(heteroarilo sustituido o no sustituido), o L₂-(arilo sustituido o no sustituido), donde L₂ es un enlace, O, S, -S(=O), -S(=O)₂, C(=O), -(alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido) o -(alquenilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido);

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido;

R₄ es L₃-XL₄-G, en el que,

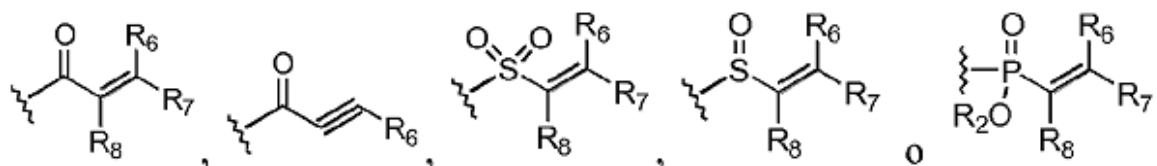
L₃ es opcional, y cuando está presente es un enlace, alquilo opcionalmente sustituido o no sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o no sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o no sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido o no sustituido;

X es opcional, y cuando está presente es un enlace, O, -C(=O), S, -S(=O), -S(=O)₂, -NH-, -NR₉, -NHC(O), -C(O)NH-, -NR₉C(O), -C(O)NR₉, -S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂, -S(=O)₂NR₉, -NR₉S(=O)₂, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR₉, -NR₉C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR₁₀C(O)NR₁₀-, heteroarilo, arilo, -NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-, -NR₁₀C(=NR₁₁)-, -C(=NR₁₁)NR₁₀-, -OC(=NR₁₁)O- o -C(=NR₁₁)O-;

L₄ es opcional, y cuando está presente es un enlace, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido;

o L₃, X y L₄ tomados juntos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno;

G es



en las que

R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, heteroalquilo inferior o heteroalquilo inferior sustituido, cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo inferior sustituido o no sustituido;

R₅ es H, halógeno, -L₆-(alquilo C₁-C₃ sustituido o no sustituido), -L₆-(alquenilo C₂-C₄ sustituido o no sustituido), -L₆-(heteroarilo sustituido o no sustituido), o -L₆-(arilo sustituido o no sustituido), en los que L₆ es un enlace, O, S, -S(=O), S(=O)₂, NH, C(O), -NHC(O)O, -OC(O)NH, -NHC(O), o -C(O)NH;

cada R₉ se selecciona independientemente de entre H, alquilo inferior sustituido o no sustituido y cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido;

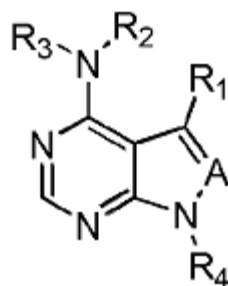
cada R₁₀ es independientemente H, alquilo inferior sustituido o no sustituido o cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido; o

dos grupos R₁₀ pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7, u 8 miembros; o R₁₀ y R₁₁ pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7, u 8 miembros; o

cada R₁₁ se selecciona independientemente de H o alquilo; y

metabolitos farmacéuticamente activos, solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, el compuesto de Fórmula (A) tiene la estructura:



Fórmula (A)

en la que:

A es N;

R₂ y R₃ son cada uno H;

R₁ es fenil-O-fenilo o fenil-S-fenilo; y

R₄ es L₃-XL₄-G, en el que,

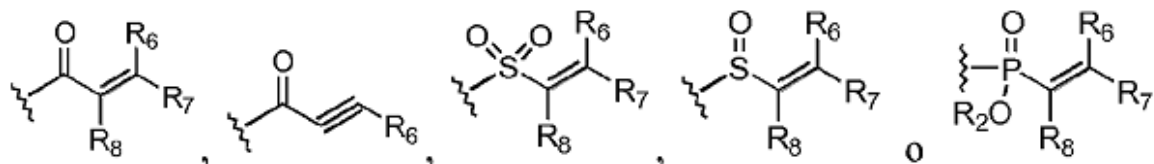
L₃ es opcional, y cuando está presente es un enlace, alquilo opcionalmente sustituido o no sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o no sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o no sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido o no sustituido;

X es opcional, y cuando está presente es un enlace, O, -C(=O), S, -S(=O), -S(=O)₂, -NH, -NR₉, -NHC(O), -C(O)NH, -NR₉C(O), -C(O)NR₉, -S(=O)₂NH, -NHS(=O)₂, -S(=O)₂NR₉, -NR₉S(=O)₂, -OC(O)NH, -NHC(O)O, -OC(O)NR₉, -NR₉C(O)O, -CH=NO, -ON=CH, -NR₁₀C(O)NR₁₀, heteroarilo, arilo, -NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀, -NR₁₀C(=NR₁₁), -C(=NR₁₁)NR₁₀, -OC(=NR₁₁) o -C(=NR₁₁)O;

L₄ es opcional, y cuando está presente es un enlace, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido;

o L₃, X y L₄ tomados juntos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno;

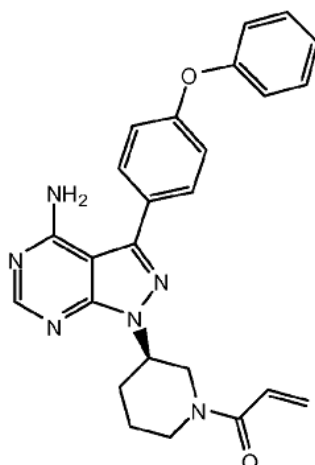
G es



en las que

R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, heteroalquilo inferior o heteroalquilo inferior sustituido, cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo inferior sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, el inhibidor de ACK es (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (es decir, PCI-32765/ibrutinib)

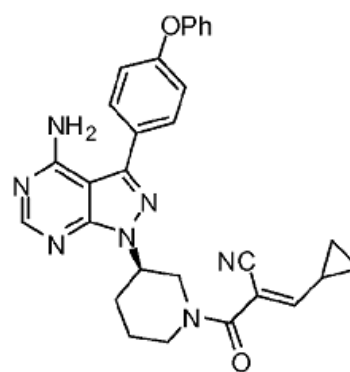
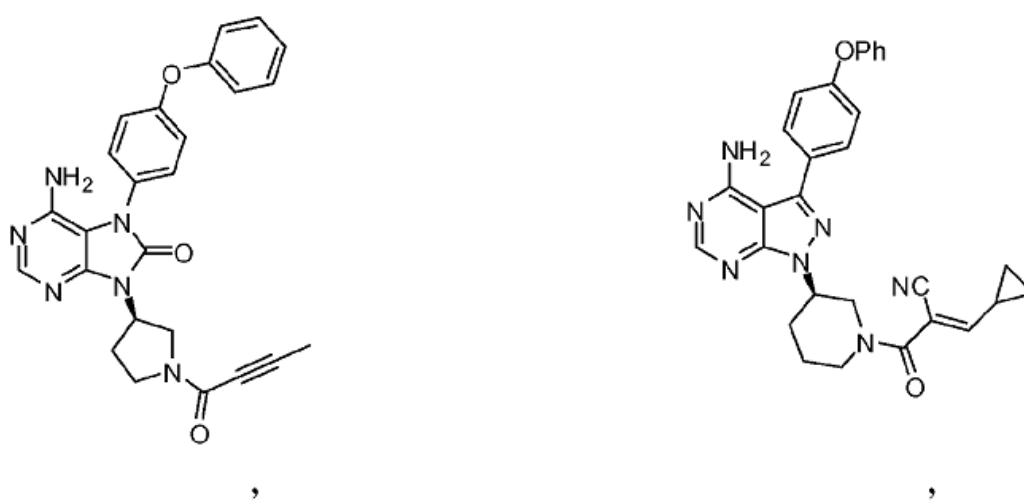
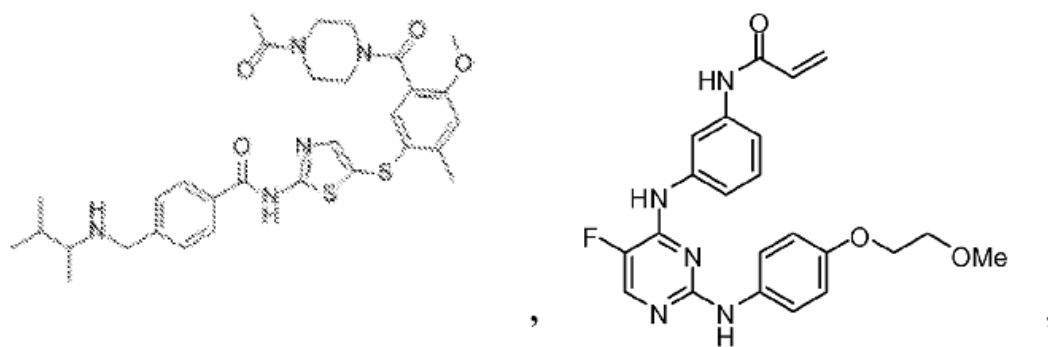
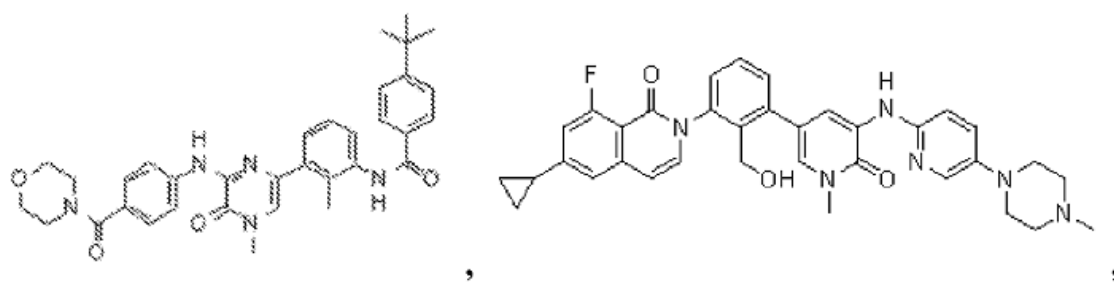
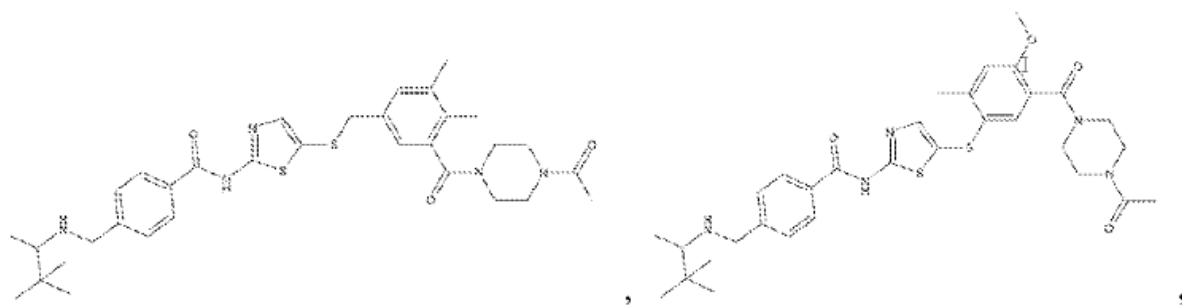


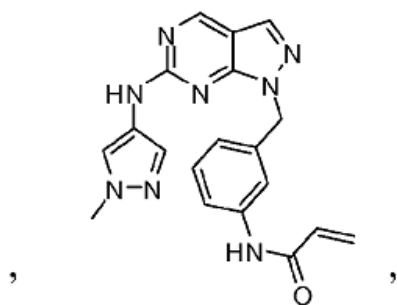
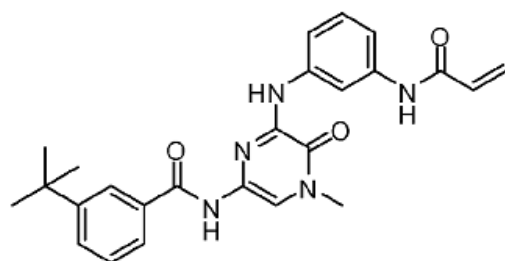
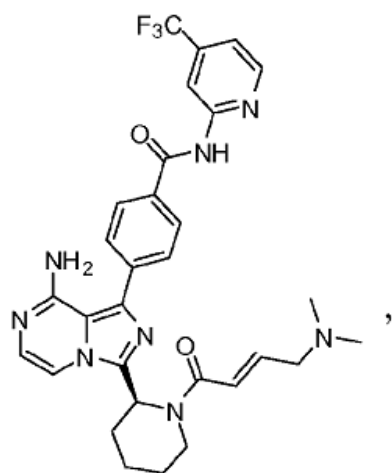
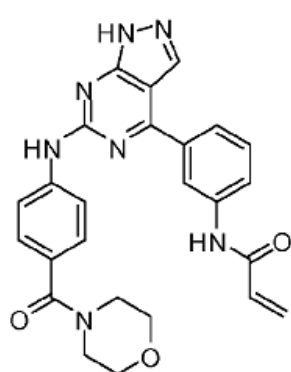
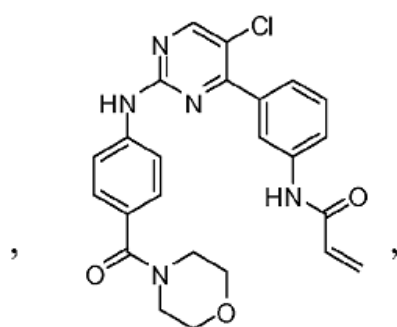
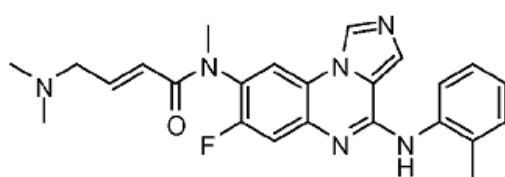
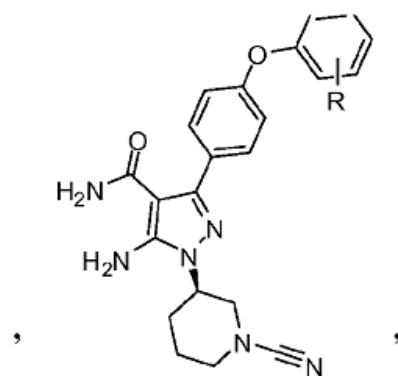
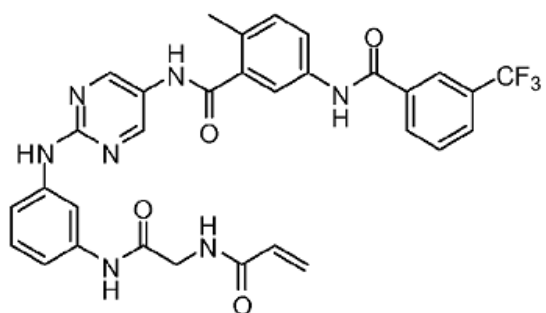
Ibrutinib.

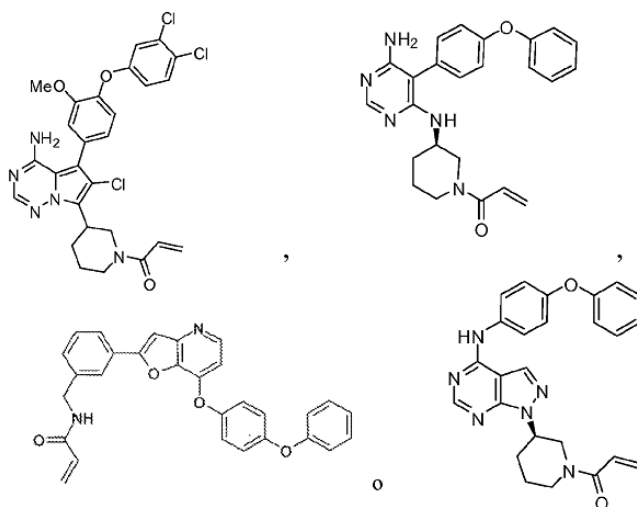
En algunas realizaciones, el inhibidor de ACK es PCI-45292, PCI-45466, AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), CNX 774 (Avila Therapeutics), BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb), BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb), CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CTA-056, GDC-0834 (Genentech), HY-11066 (también, CTK4I7891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), PLS-123 (Universidad de Pekín), RN486 (Hoffmann-La Roche), HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) y LFM-A13.

En algunas realizaciones, el inhibidor de ACK es 4-(terc-butil)-N-(2-metil-3-(4-metil-6-((4-(morfolina-4-carbonil)fenil) amino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)benzamida (CGI-1746); 7-bencil-1-(3-(piperidin-1-il)propil)-2-(4-(piridin-4-il) fenil)-1H-imidazo[4,5-g]quinoxalin-6(5H)-ona (CTA-056); (R)-N-(3-(6-(4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (GDC-0834); 6-ciclopropil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (RN-486); N-[5-[5-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)-4-metoxi-2-metilfenil]sulfanil-1,3-tiazol-2-il]-4-[(3,3-dimetilbutan-2-ilamino)metil]benzamida (BMS-509744, HY-11092); o N-(5-((5-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)-4-metoxi-2-metilfenil)tio)tiazol-2-il)-4-(((3-metilbutan-2-il)amino)metil)benzamida (HY11066).

En algunas realizaciones, el inhibidor de ACK es:







Terapias de combinación

Se describen en el presente documento procedimientos de tratamiento de cáncer de mama amplificado por HER2 en un individuo en necesidad del mismo que comprende coadministrar al individuo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) y un agente terapéutico adicional. Además se describen en el presente documento procedimientos de tratamiento de cáncer amplificado por HER2 en un individuo en necesidad del mismo que comprende coadministrar al individuo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) y un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK es un inhibidor de BTK. En algunas realizaciones, el compuesto BTK se selecciona entre ibrutinib (PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), CNX 774 (Avila Therapeutics), BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb), BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb), CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CTA-056, GDC-0834 (Genentech), HY-11066 (también, CTK417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), PLS-123 (Universidad de Pekín), RN486 (Hoffmann-La Roche), HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) y LFM-A13. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK se selecciona de entre ibrutinib (PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), CNX 774 (Avila Therapeutics), BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb), BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb), CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CTA-056, GDC-0834 (Genentech), HY-11066 (también, CTK417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), PLS-123 (Universidad de Pekín), RN486 (Hoffmann-La Roche), HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) y LFM-A13. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK es (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (es decir, PCI-32765/ibrutinib).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente contra el cáncer. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente quimioterapéutico. Las clases de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de plantas venenosos del huso mitótico, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, anticuerpos, fotosensibilizadores e inhibidores de quinasa. Los agentes quimioterapéuticos para la administración con ibrutinib incluyen compuestos utilizados en "terapia dirigida" y quimioterapia convencional.

En algunas realizaciones, se describe en el presente documento procedimientos de tratamiento de cáncer de mama amplificado por HER2 en un individuo en necesidad del mismo que comprende coadministrar al individuo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK y un agente contra el cáncer. En algunas realizaciones, también se describen en este documento procedimientos de tratamiento de cáncer amplificado por HER2 en un individuo en necesidad del mismo que comprende coadministrar al individuo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK y un agente contra el cáncer.

En algunas realizaciones, se describen en el presente documento procedimientos de tratamiento de cáncer de mama amplificado por HER2 en un individuo en necesidad del mismo que comprende coadministrar al individuo una

composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK y un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, también se describen en este documento procedimientos de tratamiento de cáncer amplificado por HER2 en un individuo en necesidad del mismo que comprende coadministrar al individuo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK y un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK se selecciona de entre ibrutinib (PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), CNX 774 (Avila Therapeutics), BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb), BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb), CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CTA-056, GDC-0834 (Genentech), HY-11066 (también, CTK417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), PLS-123 (Universidad de Pekín), RN486 (Hoffmann-La Roche), HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) y LFM-A13. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK es (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (es decir, PCI-32765/ibrutinib).

En algunas realizaciones, se describen en el presente documento procedimientos de tratamiento de cáncer de mama amplificado por HER2 en un individuo en necesidad del mismo que comprende coadministrar al individuo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK e ibrutinib. En algunas realizaciones, también se describen en este documento procedimientos de tratamiento de cáncer amplificado por HER2 en un individuo en necesidad del mismo que comprende coadministrar al individuo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK e ibrutinib.

Ejemplos de agentes quimioterapéuticos para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 incluyen, pero no se limitan a: erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, CAS No. 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS No. 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino (II) , CAS No. 15663-27-1), carboplatino (CAS No. 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo [4.3.0] nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, CAS No. 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL ®, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenil-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetil-etanamina, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), y doxorubicina (ADRIAMYCIN ®), Akti-media, HPPD, rapamicina y cualquiera de sus combinaciones.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 se selecciona entre: oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inhibidor de MEK, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de MEK, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorina (ácido folínico), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKFRB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecán (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), Tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (sin Cremophor), formulaciones de nanopartículas de paclitaxel modificadas con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), cloranmbucil, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®); sulfonatos de alquilo, tales como busulfán, improsulfan y piposulfan; aziridinas, tales como benzodopa, carboquona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo alretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; esponjistatina; mostazas de nitrógeno, tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos, tales como los antibióticos de enedina (por ejemplo, caliqueamicina, caliqueamicina gamma1, caliqueamicina omega1 (Angew Chem Intl Ed Engl (1994) 33: 183-186); dinemicina, dinemicina A; bifosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos de antibióticos de enedina de cromoproteínas relacionadas), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamina, olivomicinas, peplocina, porfiriomicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-

- FU); análogos de ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; anti-adrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; rellenador de ácido fólico, tal como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenameto; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacáridos PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido (Ara-C); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBIN®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides, tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables, y cualquier combinación de los mismos.
- En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 se selecciona de entre (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores, tales como antiestrógenos y moduladores de receptores de estrógeno selectivos (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolide y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de nucleósido de citosina 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de proteína quinasa, tales como inhibidores de MEK (documento WO 2007/044515); (v) inhibidores de lípido quinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras, tal como oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozimas, tales como inhibidores de expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas, tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; inhibidores de topoisomerasa 1, tales como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos, tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y cualquier combinación de los mismos.
- En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 seleccionado de entre los anticuerpos terapéuticos, tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (Erbix®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG™, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa) y conjugado del anticuerpo-fármaco, gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth) y cualquier combinación de los mismos.
- En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es un anticuerpo monoclonal humanizado seleccionado de entre: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, pegol certolizumab, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tetraxetán tacatuzumab, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, celmoleukin tucotuzumab, tucosituzumab, umavizumab, urtoxazumab y visilizumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de erlotinib, docetaxel, 5-FU, gemcitabina, PD-0325901, cisplatino, carboplatino, paclitaxel, bevacizumab, trastuzumab, pertuzumab, temozolomida, tamoxifeno, doxorubicina, Akti-1/2, HPPD, rapamicina, lapatinib, y cualquier combinación de los mismos.
- En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico adicional para la administración con un inhibidor de AKT (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 se selecciona de entre un anticuerpo, un inhibidor de la ruta del receptor de células B, un inhibidor del

receptor de células T, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de IAP, un inhibidor de mTOR, un radioinmunoterapéutico, un agente que daña el ADN, un inhibidor de proteasoma, un inhibidor de histona desacetilasa (HDCA), un inhibidor de proteína quinasa, un inhibidor de IRAK, un inhibidor hedgehog, un inhibidor de Hsp90, un inhibidor de la telomerasa, un inhibidor de Jak1/2 (por ejemplo, ruxolitinib, baricitinib, CYT387, lestauritinib, pacritinib, TG101348, SAR302503, tofacitinib (Xeljanz), etanercept (Enbrel), GLPG0634, R256), un inhibidor de proteasa, un PKC, un inhibidor de PARP, un inhibidor de proteosoma, un inhibidor de CYP3A4, un inhibidor de AKT, un inhibidor de Erk, un agente alquilante, un anti metabolito, un alcaloide vegetal, un terpenoide, una citotoxina, un inhibidor de la topoisomerasa o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de la ruta del receptor de células B es un inhibidor de CD79A, un inhibidor de CD79B, un inhibidor de CD19, un inhibidor de Lyn, un inhibidor de Syk, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de BLNK, un inhibidor de PLC γ , un inhibidor de PKC β , un inhibidor de CD22, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de IRAK 1/4, un inhibidor de microtúbulos, un inhibidor de Topo II, anti TWEAK, anticuerpo biespecífico anti-IL17, un inhibidor de CK2, quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y los inhibidores de c-Met, un inhibidor del receptor de células T es Muromonab-CD3, inhibidores de la enzima desmetilasa, tal como desmetilasa, HDM, LSDI y KDM, inhibidores de ácidos grasos sintasa, tales como derivados de piperidina espirocíclica, agonista del receptor de glucocorticosteroide, conjugado de fusión de anti-CD 19-agente citotóxico, antimetabolito, inhibidor de p70S6K, moduladores inmunes, inhibidor de AKT/PKB, activador de procaspasa-3 PAC-1, inhibidor de BRAF, inhibidor de lactato deshidrogenasa A (LDH-A), inhibidor de CCR2, inhibidor de CXCR4, antagonistas de los receptores de quimioquinas, inhibidores de la reparación de la rotura de ADN bicatenario, NOR202, G A-101, inhibidor de TLR2 y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es un agente terapéutico anti-HER2. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es un inhibidor de quinasa. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 se selecciona del grupo que consiste en: trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib y MM-111 (Merrimack Pharmaceuticals). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es trastuzumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es trastuzumab emtansina. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es lapatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es pertuzumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es MM-111. En algunas realizaciones, el inhibidor de ACK es un inhibidor de BTK. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK se selecciona de entre ibrutinib (PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), CNX 774 (Avila Therapeutics), BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb), BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb), CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CTA-056, GDC-0834 (Genentech), HY-11066 (también, CTK417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), PLS-123 (Universidad de Pekín), RN486 (Hoffmann-La Roche), HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) y LFM-A13. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK es (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (es decir, PCI-32765/ibrutinib).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es un agente terapéutico anti-HER2. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es un inhibidor de quinasa. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 se selecciona del grupo que consiste en: trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib, y MM-111 (Merrimack Pharmaceuticals). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es trastuzumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es trastuzumab emtansina. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es lapatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es pertuzumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es MM-111.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es inhibidor de pan-ErbB. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 se selecciona del grupo que consiste en: afatinib, neratinib, y dacomitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es afatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración

con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es neratinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es dacomitinib. En algunas realizaciones, el inhibidor de ACK es un inhibidor de BTK. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK se selecciona de entre ibrutinib (PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), CNX 774 (Avila Therapeutics), BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb), BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb), CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CTA-056, GDC-0834 (Genentech), HY-11066 (también, CTK417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), PLS-123 (Universidad de Pekín), RN486 (Hoffmann-La Roche), HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) y LFM-A13. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK es (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (es decir, PCI-32765/ibrutinib).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es un inhibidor de pan-ErbB. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 se selecciona del grupo que consiste en: afatinib, neratinib, y dacomitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es afatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es neratinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es dacomitinib.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es un agente terapéutico anti-VEGF. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 se selecciona del grupo que consiste en: bevacizumab, ranibizumab, lapatinib, sunitinib, sorafenib, axitinib y pazopanib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es bevacizumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es ranibizumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es lapatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es sunitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es sorafenib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es axitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es pazopanib. En algunas realizaciones, el inhibidor de ACK es un inhibidor de BTK. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK se selecciona de entre ibrutinib (PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), CNX 774 (Avila Therapeutics), BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb), BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb), CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CTA-056, GDC-0834 (Genentech), HY-11066 (también, CTK417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), PLS-123 (Universidad de Pekín), RN486 (Hoffmann-La Roche), HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) y LFM-A13. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK es (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (es decir, PCI-32765/ibrutinib).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es un agente terapéutico anti-VEGF. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 se selecciona del grupo que consiste en: bevacizumab, ranibizumab, lapatinib, sunitinib, sorafenib, axitinib y pazopanib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es bevacizumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es ranibizumab. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es lapatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es sunitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es sorafenib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es axitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es pazopanib.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 se selecciona del grupo que consiste en: temsirolimus, paclitaxel, ASLAN001 (también, ARRY-543, ASLAN Pharmaceuticals), vorinostat, doxorubicina, ciclofosfamida, cisplatino, docetaxel y dasatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es docetaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es paclitaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es doxorubicina. En algunas realizaciones, el inhibidor de ACK es un inhibidor de BTK. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK se selecciona de entre ibrutinib (PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), CNX 774 (Avila Therapeutics), BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb), BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb), CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CTA-056, GDC-0834 (Genentech), HY-11066 (también, CTK4I7891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), PLS-123 (Universidad de Pekín), RN486 (Hoffmann-La Roche), HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) y LFM-A13. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK es (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (es decir, PCI-32765/ibrutinib).

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 se selecciona del grupo que consiste en: temsirolimus, paclitaxel, ASLAN001 (también, ARRY-543, ASLAN Pharmaceuticals), vorinostat, doxorubicina, ciclofosfamida, cisplatino, docetaxel y dasatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es docetaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es paclitaxel. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es doxorubicina.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es trastuzumab y docetaxel. En algunas realizaciones, el inhibidor de ACK es un inhibidor de BTK. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK se selecciona de entre ibrutinib (PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), CNX 774 (Avila Therapeutics), BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb), BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb), CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CTA-056, GDC-0834 (Genentech), HY-11066 (también, CTK4I7891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), PLS-123 (Universidad de Pekín), RN486 (Hoffmann-La Roche), HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) y LFM-A13. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK es (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (es decir, PCI-32765/ibrutinib). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es trastuzumab y docetaxel.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es pertuzumab y docetaxel. En algunas realizaciones, el inhibidor de ACK es un inhibidor de BTK. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK se selecciona de entre ibrutinib (PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), CNX 774 (Avila Therapeutics), BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb), BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb), CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CTA-056, GDC-0834 (Genentech), HY-11066 (también, CTK4I7891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), PLS-123 (Universidad de Pekín), RN486 (Hoffmann-La Roche), HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) y LFM-A13. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK es (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (es decir, PCI-32765/ibrutinib). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es pertuzumab y docetaxel.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel. En algunas realizaciones, el inhibidor de ACK es un inhibidor de BTK. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK se selecciona de entre ibrutinib (PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), CNX 774 (Avila

Therapeutics), BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb), BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb), CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CTA-056, GDC-0834 (Genentech), HY-11066 (también, CTK417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), PLS-123 (Universidad de Pekín), RN486 (Hoffmann-La Roche), HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) y LFM-A13. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con un inhibidor de ACK para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es doxorubicina, ciclofosfamida y 5-FU. En algunas realizaciones, el inhibidor de ACK es un inhibidor de BTK. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK se selecciona de entre ibrutinib (PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), CNX 774 (Avila Therapeutics), BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb), BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb), CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CTA-056, GDC-0834 (Genentech), HY-11066 (también, CTK417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), PLS-123 (Universidad de Pekín), RN486 (Hoffmann-La Roche), HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) y LFM-A13. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es doxorubicina, ciclofosfamida y 5-FU.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional para la administración con ibrutinib para el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2 es un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC). En algunas realizaciones, el inhibidor de HDAC es 3-[(dimetilamino)metil]-N-{2-[4-(hidroxicarbamoil)fenoxi]etil}-1-benzofuran-2-carboxamida (es decir, PCI-24781/abexinostat).

Tal como se describe en otras partes del presente documento, en algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de mama, colon, endometrio, cervical, urotelial, pulmón (incluyendo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), ovario, gástrico, unión gastroesofágica (UGE), cabeza y cuello, tracto biliar, próstata y páncreas. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de mama amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de colon amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer endometrial amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer cervical amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer urotelial amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de pulmón amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón amplificado por HER2 es cáncer de pulmón de células no pequeñas amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de ovario amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer gástrico amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de unión gastroesofágica (UGE) amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de cabeza y cuello amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer del tracto biliar amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de próstata amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es cáncer de páncreas amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es metastásico. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 ha metastatizado al cerebro. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 tiene una relación HER2:CEP17 > 4,0. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 tiene una relación HER2:CEP17 de 2,2 a 4,0. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 se clasifica como 3+ usando IHC. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es refractario al tratamiento. En algunas realizaciones, el tratamiento en que el cáncer amplificado por HER2 es refractario se selecciona de: trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib o MM-111. En algunas realizaciones, el tratamiento en que el cáncer amplificado por HER2 es refractario es trastuzumab. En algunas realizaciones, el cáncer amplificado por HER2 es recurrente.

Cuando un agente adicional se coadministra con un inhibidor de ACK, el agente adicional y el inhibidor de ACK no tienen que administrarse en la misma composición farmacéutica, y opcionalmente, debido a las diferentes características físicas y químicas, son administrados por diferentes rutas. La administración inicial se realiza, por ejemplo, de acuerdo con los protocolos establecidos y, a continuación, en base a los efectos observados, se modifican la dosificación, los modos de administración y tiempos de administración.

A modo de ejemplo únicamente, si un efecto secundario experimentado por un individuo tras la recepción de un inhibidor de ACK es náuseas, entonces es apropiado administrar un agente antiemético en combinación con el inhibidor de ACK.

O, a modo de ejemplo únicamente, la eficacia terapéutica de un inhibidor de ACK descrita en el presente documento se ve reforzada por la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante tiene un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se aumenta el beneficio terapéutico global

para el paciente). O bien, solamente a modo de ejemplo, el beneficio experimentado por un individuo se incrementa mediante la administración de un inhibidor de ACK descrito en este documento con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, el trastorno que se está tratando, el beneficio global experimentado por el paciente es, en algunas realizaciones, simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o, en otras realizaciones, el paciente experimenta un beneficio sinérgico.

La elección particular de compuestos usados dependerá del diagnóstico de los médicos asistentes y de su criterio de la afección del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado. Los compuestos se administran opcionalmente concurrentemente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza del trastorno, la condición del paciente, y la elección real de los compuestos utilizados. La determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento se basa en una evaluación de la enfermedad a tratar y de la condición del paciente.

En algunas realizaciones, las dosis terapéuticamente eficaces varían cuando los fármacos se usan en combinaciones de tratamiento. Los procedimientos para determinar experimentalmente las dosis terapéuticamente eficaces de fármacos y otros agentes para su uso en regímenes de tratamiento de combinación se describen en la literatura. Por ejemplo, el uso de dosificación metronómica, es decir, proporcionar dosis más frecuentes, más bajas, con el fin de minimizar los efectos secundarios tóxicos, se ha descrito ampliamente en la literatura. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que se inician y detienen en varias ocasiones para ayudar con el tratamiento clínico del paciente.

Para las terapias de combinación descritas en el presente documento, las dosificaciones de los compuestos coadministrados por supuesto variarán dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, del trastorno que se está tratando y así sucesivamente. Además, cuando se coadministra con un agente terapéutico adicional, un inhibidor de ACK descrito en este documento se administra simultáneamente con el agente terapéutico adicional, o secuencialmente. Si se administra secuencialmente, el médico que atiende decidirá la secuencia apropiada de administración de proteína en combinación con el agente o agentes biológicamente activos.

Si el agente terapéutico adicional y el inhibidor de ACK se administran simultáneamente, los múltiples agentes terapéuticos se proporcionan opcionalmente en una sola forma, unificada, o en múltiples formas (solamente a modo de ejemplo, ya sea como una sola pastilla o como dos pastillas separadas). En algunas realizaciones, uno de los agentes terapéuticos se proporciona en dosis múltiples, o ambos se proporcionan como dosis múltiples. Si no es simultánea, el tiempo entre las múltiples dosis es de aproximadamente más de cero semanas a menos de aproximadamente cuatro semanas. Además, los procedimientos de combinación, composiciones y formulaciones no se limitan a la utilización de sólo dos agentes; también se prevé el uso de múltiples combinaciones terapéuticas.

Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir, o mejorar la afección o afecciones para el que se solicita alivio, puede modificarse de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen el trastorno que padece el sujeto, así como la edad, peso, sexo, dieta y condición médica del sujeto. Por lo tanto, el régimen de dosificación realmente empleado puede variar ampliamente y por lo tanto puede desviarse de los regímenes de dosificación establecidos en este documento.

En algunas realizaciones, los agentes farmacéuticos que componen la terapia de combinación descrita en este documento se administran en una forma de dosificación combinada o en formas de dosificación separadas destinadas a la administración sustancialmente simultánea. En algunas realizaciones, los agentes farmacéuticos que componen la terapia de combinación se administran secuencialmente, ya sea con compuesto terapéutico administrado mediante un régimen que requiere la administración en dos etapas. En algunas realizaciones, el régimen de administración en dos etapas requiere la administración secuencial de los agentes activos o la administración espaciada de los agentes activos separados. El período de tiempo entre las múltiples etapas de administración varía desde unos pocos minutos a varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, vida media en plasma y perfil cinético del agente farmacéutico. En algunas realizaciones, la variación circadiana de la concentración de molécula diana determina el intervalo de dosis óptimo.

En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK y el agente terapéutico adicional se administran en una forma de dosificación unificada. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK y el agente terapéutico adicional se administran en formas de dosificación separadas. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente o secuencialmente.

Composiciones/Formulaciones farmacéuticas

Se da a conocer en el presente documento, en ciertas realizaciones, composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo,

ibrutinib) es un compuesto de Fórmula (A). En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK se selecciona de entre ibrutinib (PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), CNX 774 (Avila Therapeutics), BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb), BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb), CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CTA-056, GDC-0834 (Genentech), HY-11066 (también, CTK417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), PLS-123 (Universidad de Pekín), RN486 (Hoffmann-La Roche), HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) y LFM-A13. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK es (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il)piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona (es decir, PCI-32765/ibrutinib).

Las composiciones farmacéuticas de compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como por ejemplo ibrutinib) se formulan de una manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que incluyen excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la ruta de administración elegida. Un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se encuentra, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, HA y Lachman, L., Eds, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, NY., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Una composición farmacéutica, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes.

En ciertas realizaciones, las composiciones también pueden incluir uno o más agentes de ajuste de pH o agentes tamponantes, incluyendo ácidos, tales como acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases, tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y tampones, tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Dichos ácidos tales, bases y tampones se incluyen en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.

En otras realizaciones, las composiciones también pueden incluir una o más sales en una cantidad requerida para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo aceptable. Dichas sales incluyen las que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

El término "combinación farmacéutica", tal como se usa en el presente documento, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones fijas y no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto descrito en este documento y un coagente se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto descrito en este documento y un coagente se administran a un paciente como entidades separadas, ya sea simultánea, concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo intermedios específicos, donde dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. El último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más ingredientes activos.

Las composiciones farmacéuticas se fabrican opcionalmente de una manera convencional, tal como, a modo de ejemplo solamente, mediante procesos de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran mediante cualquier ruta de administración adecuada, incluyendo, pero no limitado a, rutas de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se formulan en cualquier forma de dosificación adecuada, incluyendo pero no limitado a, dispersiones orales acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, emulsiones, suspensiones y similares, para ingestión oral por un individuo a ser tratado, formas de dosificación orales sólidas, aerosoles, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones con multipartículas, y formulaciones mixtas de liberación inmediata y liberación controlada. En algunas realizaciones, las

composiciones se formulan en cápsulas. En algunas realizaciones, las composiciones se formulan en soluciones (por ejemplo, para administración IV).

Las formas de dosificación sólidas farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen opcionalmente un compuesto descrito en este documento y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como un portador compatible, aglutinante, agente de relleno, agente de suspensión, agente saborizante, agente edulcorante, agente disgregante, agente dispersante, agente tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente, plastificante, estabilizador, potenciador de la penetración, un agente humectante, un agente antiespumante, antioxidante, conservante, o una o más combinaciones de los mismos.

En todavía otros aspectos, utilizando procedimientos de recubrimiento convencionales, tales como los descritos en Remington Pharmaceutical Sciences, 20a edición (2000), se proporciona un recubrimiento de película alrededor de las composiciones. En algunas realizaciones, las composiciones se formulan en partículas (por ejemplo para la administración por cápsula) y algunas o la totalidad de las partículas están recubiertas. En algunas realizaciones, las composiciones se formulan en partículas (por ejemplo para la administración por cápsula) y algunas o todas las partículas están microencapsuladas. En algunas realizaciones, las composiciones se formulan en partículas (por ejemplo para la administración por cápsula) y algunas o la totalidad de las partículas no están microencapsuladas y están sin recubrir.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan de tal manera que la cantidad del inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) en cada forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 140 mg por día.

Formas de dosificación

Las composiciones descritas en el presente documento se pueden formular para administración a un sujeto a través de cualquier medio convencional incluyendo, pero no limitado a, rutas de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea o intramuscular), bucal, intranasal, rectal o transdérmica. En algunas realizaciones, la composición se formula para la administración en una forma de dosificación separada. En algunas realizaciones, la composición se formula para la administración en una forma de dosificación combinada.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, que incluyen ibrutinib y/o un agente terapéutico adicional se puede formular en cualquier forma de dosificación adecuada, incluyendo, pero no limitado a, dispersiones orales acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, emulsiones, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente a tratar, formas de dosificación sólidas orales, aerosoles, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones con multipartículas, y formulaciones mixtas de liberación inmediata y liberación controlada.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, cargas, tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como la croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, agar, o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, cápsulas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con una carga, tal como lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en este documento pueden estar en forma de un comprimido, (incluyendo un comprimido para suspensión, un comprimido de fusión rápida, un comprimido de

disgregación por mordedura, un comprimido de rápida desintegración, un comprimido efervescente, o un caplet), una píldora, un polvo (incluyendo un polvo estéril envasado, un polvo dispensable o un polvo efervescente), una cápsula (incluyendo tanto cápsulas blandas como duras, por ejemplo, cápsulas hechas de gelatina de origen animal o HPMC de origen vegetal, o "cápsulas para espolvorear"), dispersión sólida, solución sólida, forma de dosificación bioerosionable, formulaciones de liberación controlada, formas de dosificación de liberación pulsátil, formas de dosificación de multipartículas, pélets, gránulos o un aerosol. En otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en forma de un polvo. En todavía otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en forma de un comprimido, incluyendo, pero no limitado a, un comprimido de fusión rápida. Además, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar como una sola cápsula o en forma de dosificación de múltiples cápsulas. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica se administra en dos, o tres, o cuatro, cápsulas o comprimidos.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas, por ejemplo, comprimidos, comprimidos efervescentes, y cápsulas, se preparan mezclando partículas de ibrutinib y/o un agente contra el cáncer, con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de mezcla en volumen. Cuando se hace referencia a estas composiciones de mezcla en volumen como homogéneas, se quiere decir que las partículas de ibrutinib y/o un agente terapéutico adicional se dispersan uniformemente por toda la composición, de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Las dosis unitarias individuales también pueden incluir recubrimientos de película, que se desintegran después de la ingestión oral o en contacto con diluyente. Estas formulaciones se pueden fabricar mediante técnicas farmacológicas convencionales.

Las técnicas farmacológicas convencionales incluyen, por ejemplo, uno o una combinación de procedimientos: (1) mezclado en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación en seco o no acuosa, (5) granulación en húmedo, o (6) fusión. Véase, por ejemplo, Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Otros procedimientos incluyen, por ejemplo, secado por pulverización, recubrimiento en bandeja, granulación por fusión, granulación, secado o recubrimiento por pulverización en lecho fluidizado (por ejemplo, recubrimiento Wurster), recubrimiento tangencial, pulverización por distancia de pistola, formación de comprimidos, extrusión y similares.

Las formas de dosificación sólidas farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir un compuesto descrito en este documento y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como un portador compatible, aglutinante, agente de relleno, agente de suspensión, agente saborizante, agente edulcorante, agente disgregante, agente dispersante, agente tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente, plastificante, estabilizador, potenciador de la penetración, un agente humectante, un agente antiespumante, antioxidante, conservante, o una o más combinaciones de los mismos. En todavía otros aspectos, usando procedimientos de recubrimiento convencionales, tales como los descritos en Remington Pharmaceutical Sciences, 20a edición (2000), se proporciona un recubrimiento de película alrededor de la formulación de ibrutinib y/o un agente contra el cáncer. En otra realización, algunas o todas las partículas de ibrutinib y/o un agente contra el cáncer, no están microencapsuladas y están sin recubrir.

Los portadores adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, caseinato de sodio, lecitina de soja, cloruro de sodio, fosfato tricálcico, fosfato dipotásico, estearoil lactilato de sodio, carragenina, monoglicérido, diglicérido, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, celulosa microcristalina, lactosa, manitol y similares.

Los agentes de relleno adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, polvo de celulosa, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol y similares.

Con el fin de liberar el compuesto de ibrutinib y/o un agente terapéutico adicional de una matriz de forma de dosificación sólida tan eficientemente como sea posible, se utilizan a menudo disgregantes en la formulación, especialmente cuando las formas de dosificación están comprimidas con aglutinante. Los disgregantes ayudan a la ruptura de la matriz de la forma de dosificación mediante hinchazón o la acción capilar cuando la humedad es absorbida en forma de dosificación. Los disgregantes adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, almidón natural, tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado, tal como Nacional 1551 o Amijel®, o glicolato sódico de almidón, tal como Promogel® o Explota®, una celulosa, tal como un producto de madera, metilcelulosa, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocoel®, Vivacel®, Ming Tia®, y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa, o una celulosa reticulada, tal como carboximetilcelulosa sódica reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada, o croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado, tal como glicolato sódico

de almidón, un polímero reticulado, tal como crospovidona, una polivinilpirrolidona reticulada, alginato, tal como ácido algínico o una sal de ácido algínico, tales como alginato de sodio, una arcilla, tal como Veegum® HV (silicato de magnesio y aluminio), una goma, tal como agar, guar, algarroba, karaya, pectina o tragacanto, glicolato sódico de almidón, bentonita, una esponja natural, un tensioactivo, una resina, tal como una resina de intercambio catiónico, pulpa de cítricos, laurilsulfato de sodio, lauril sulfato de sodio en almidón de combinación, y similares.

Los aglutinantes imparten cohesión a formulaciones de formas de dosificación orales sólidas: para la formulación de cápsulas rellenas de polvo, ayudan en la formación del tapón que puede ser llenado en cápsulas de cubierta dura o blanda y para la formulación de comprimido, aseguran que el comprimido permanezca intacto después de la compresión y ayudan a asegurar la uniformidad de la mezcla antes de una etapa de compresión o de relleno. Los materiales adecuados para uso como aglutinantes en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Hipromelosa USP Pharmacat-603, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa (Aquate HS-LF y HS), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®), y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), dextrosa microcristalina, amilosa, silicato de magnesio y aluminio, ácidos de polisacáridos, bentonitas, gelatina, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, crospovidona, povidona, almidón, almidón pregelatinizado, goma de tragacanto, dextrina, un azúcar, tal como sacarosa (por ejemplo, Dipac®), glucosa, dextrosa, melaza, manitol, sorbitol, xilitol (por ejemplo, Xylitab®), lactosa, una goma natural o sintética, tal como goma arábica, tragacanto, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, almidón, polivinilpirrolidona (por ejemplo, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10, y Povidone® K-12), arabogalactano de alerce, Veegum®, polietilenglicol, ceras, alginato de sodio, y similares.

En general, se utilizan niveles de aglutinantes de 20-70% en formulaciones de cápsulas de gelatina rellenas de polvo. El nivel de uso de aglutinante en formulaciones de comprimidos varía si es compresión directa, granulación en húmedo, compactación con rodillo o el uso de otros excipientes, tales como cargas, que en sí mismo pueden actuar como aglutinante moderado. Los formuladores expertos en la técnica pueden determinar el nivel de aglutinante para las formulaciones, pero el nivel de uso de aglutinante de hasta 70% en formulaciones de comprimidos es común.

Los lubricantes o deslizantes adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, almidón de maíz, estearil fumarato de sodio, sales de metales alcalino y alcalinotérreos, tales como aluminio, calcio, magnesio, zinc, ácido esteárico, estearatos de sodio, estearato de magnesio, estearato de zinc, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, leucina, un polietilenglicol o un metoxipolietilenglicol, tal como Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, propilenglicol, oleato de sodio, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, benzoato de glicerilo, laurilsulfato de magnesio o sodio, y similares.

Los diluyentes adecuados para usar en las formas de dosificación sólidas descritos en este documento incluyen, pero no se limitan a, azúcares (incluyendo lactosa, sacarosa y dextrosa), polisacáridos (incluyendo dextratos y maltodextrina), polioles (incluyendo manitol, xilitol y sorbitol), ciclodextrinas y similares.

El término "diluyente no soluble en agua" representa compuestos utilizados típicamente en la formulación de productos farmacéuticos, tales como fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados y celulosa microcristalina, y microcelulosa (por ejemplo, con una densidad de aproximadamente 0,45 g/cm³, por ejemplo Avicel, celulosa en polvo), y talco.

Los agentes humectantes adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, por ejemplo, ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de sorbitán polioxietilenado, monolaurato de sorbitán polioxietilenado, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, Poliquat 10®), oleato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, docusato de sodio, triacetina, vitamina e TPGS y similares.

Los tensioactivos adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, monooleato de sorbitán, monooleato de sorbitán polioxietilenado, polisorbato, polaxómeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF), y similares.

Los agentes de suspensión adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25 o polivinilpirrolidona K30, polietilenglicol, por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6.000, o de aproximadamente 3.350 a aproximadamente 4.000, o de aproximadamente 7.000 a aproximadamente 5.400, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polisorbato-80, hidroxietilcelulosa, alginato de sodio, gomas, tal como, por ejemplo, goma de tragacanto y goma de acacia, goma guar, xantanos, incluyendo goma de xantano, azúcares, materiales celulósicos, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa,

hidroxietilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitán polietoxilado, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona y similares.

Los antioxidantes adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sodio y tocoferol.

Se debe entender que existe una considerable superposición entre los aditivos utilizados en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento. De este modo, los aditivos mencionados anteriormente se deben tomar meramente como ejemplos, y no limitantes, de los tipos de aditivos que pueden incluirse en formas de dosificación sólidas descritas en este documento. Las cantidades de tales aditivos se pueden determinar fácilmente por un experto en la técnica, de acuerdo con las propiedades particulares deseadas.

En otras realizaciones, una o más capas de la formulación farmacéutica están plastificadas. Ilustrativamente, un plastificante es generalmente un sólido o líquido de alto punto de ebullición. Los plastificantes adecuados se pueden añadir de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 50% en peso (p/p) de la composición de recubrimiento. Los plastificantes incluyen, pero no se limitan a, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina, polipropilenglicol, polietilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, stearyl, estearato, y aceite de ricino.

Los comprimidos son formas de dosificación sólidas preparadas mediante la compactación de la mezcla en volumen de las formulaciones descritas anteriormente. En diversas realizaciones, los comprimidos que están diseñados para disolverse en la boca incluirán uno o más agentes aromatizantes. En otras realizaciones, los comprimidos incluirán una película que rodea el comprimido final. En algunas realizaciones, el recubrimiento de película puede proporcionar una liberación retardada de ibrutinib o el segundo agente, de la formulación. En otras realizaciones, el recubrimiento de película ayuda en la complacencia del paciente (por ejemplo, recubrimientos de Opadry® o recubrimiento de azúcar). Los recubrimientos de película incluyendo Opadry® típicamente varían de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% del peso del comprimido. En otras realizaciones, los comprimidos incluyen uno o más excipientes.

Una cápsula se puede preparar, por ejemplo, mediante la colocación de la mezcla en volumen de la formulación de ibrutinib o un agente terapéutico adicional, descrito anteriormente, en el interior de una cápsula. En algunas realizaciones, las formulaciones (suspensiones y soluciones no acuosas) se colocan en una cápsula de gelatina blanda. En otras realizaciones, las formulaciones se colocan en cápsulas de gelatina o cápsulas de gelatina no estándar, tales como cápsulas que comprenden HPMC. En otras realizaciones, la formulación se coloca en una cápsula dura, en el que la cápsula puede tragarse entera o la cápsula se puede abrir y el contenido pulverizar sobre la comida antes de comer. En algunas realizaciones, la dosis terapéutica se divide en múltiples (por ejemplo, dos, tres, o cuatro) cápsulas. En algunas realizaciones, la dosis completa de la formulación se suministra en forma de cápsula.

En diversas realizaciones, las partículas de ibrutinib y/o un agente terapéutico adicional, y uno o más excipientes se mezclan en seco y se comprimen en una masa, tal como un comprimido, que tiene una dureza suficiente para proporcionar una composición farmacéutica que se disgrega sustancialmente en menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 35 minutos, menos de aproximadamente 40 minutos, menos de aproximadamente 45 minutos, menos de aproximadamente 50 minutos, menos de aproximadamente 55 minutos, o menos de aproximadamente 60 minutos, después de la administración oral, liberando de esta manera la formulación en el fluido gastrointestinal.

En otro aspecto, las formas de dosificación pueden incluir formulaciones microencapsuladas. En algunas realizaciones, uno o más de otros materiales compatibles están presentes en el material de microencapsulación. Los materiales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, modificadores del pH, facilitadores de erosión, agentes anti-espumantes, antioxidantes, agentes aromatizantes, y materiales de soporte tales como aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de disgregación, cargas, agentes tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes y diluyentes.

Los materiales útiles para la microencapsulación descritos en este documento incluyen materiales compatibles con ibrutinib y/o un agente terapéutico adicional, que suficientemente aíslan el compuesto de cualquiera de ibrutinib o un agente terapéutico adicional, de otros excipientes no compatibles. Los materiales compatibles con compuestos de cualquiera de ibrutinib o un agente terapéutico adicional, son aquellos que retrasan la liberación de los compuestos de cualquiera de ibrutinib o un agente terapéutico adicional, in vivo.

Los materiales de microencapsulación de ejemplo útiles para retardar la liberación de las formulaciones que incluyen los compuestos descritos en este documento, incluyen, pero no se limitan a, éteres de hidroxipropilcelulosa (HPC) tales como Klucel® o Nisso HPC, éteres de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), éteres de hidroxipropil metil celulosa (HPMC) como Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-e, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824, MP843 y Benecel, polímeros de metilcelulosa, tales como Methocel®-A, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) y Metolose®, etilcelulosas (CE) y mezclas de los mismos

tales como E461, Ethocel®, Aqualon®-CE, Surelease®, alcohol de polivinilo (PVA), tales como Opadry AMB, hidroxietilcelulosas tales como Natrosol®, carboximetilcelulosas y sales de carboximetilcelulosas (CMC) tales como Aqualon®-CMC, alcohol polivinílico y copolímeros de polietilenglicol, tales como Kollicoat IR®, monoglicéridos (Myverol), triglicéridos (KLX), polietilenglicoles, almidón de alimentos modificados, polímeros acrílicos y mezclas de polímeros acrílicos con éteres de celulosa tales como Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D, y Eudragit® NE 40D, acetato ftalato de celulosa, sepifilms, tales como mezclas de HPMC y ácido esteárico, ciclodextrinas, y mezclas de estos materiales.

En todavía otras realizaciones, los plastificantes tales como polietilenglicoles, por ejemplo, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 y PEG 800, ácido esteárico, propilenglicol, ácido oleico, y triacetina, se incorporan en el material de microencapsulación. En otras realizaciones, el material de microencapsulación útil para retrasar la liberación de las composiciones farmacéuticas es de la USP o el Formulario Nacional (NF). En aún otras realizaciones, el material de microencapsulación es Klucel. En todavía otras realizaciones, el material de microencapsulación es Methocel.

Los compuestos microencapsulados de cualquiera de ibrutinib o un agente terapéutico adicional se pueden formular por procedimientos conocidos por un experto normal en la técnica. Tales procedimientos conocidos incluyen, por ejemplo, procesos de secado por pulverización, procesos de hilado de disco de disolvente, procesos de fusión en caliente, procedimientos de refrigeración por pulverización, lecho fluidizado, deposición electrostática, extrusión centrífuga, separación de suspensión rotacional, polimerización en interfase líquido-gas o sólido-gas, extrusión por presión o baño de extracción con disolvente por pulverización. Además de estos, varias técnicas químicas, por ejemplo, coacervación compleja, evaporación del disolvente, incompatibilidad de polímero-polímero, polimerización interfacial en medios líquidos, polimerización in situ, secado en líquido y desolvatación en medios líquidos podrían también ser utilizados. Además, también se pueden usar otros procedimientos tales como compactación con rodillo, extrusión/esferonización, coacervación, o recubrimiento de nanopartículas.

En una realización, las partículas de compuestos de cualquiera de ibrutinib o un agente terapéutico adicional son microencapsuladas antes de formularse en una de las formas anteriores. En todavía otra forma de realización, algunos o la mayoría de las partículas se recubren antes de formularse posteriormente usando procedimientos de recubrimiento convencionales, tales como los descritos en Remington Pharmaceutical Sciences, 20a edición (2000).

En otras realizaciones, las formulaciones de dosificación sólidas de los compuestos de cualquiera de ibrutinib y/o un agente terapéutico adicional se plastifican (recubren) con una o más capas. Ilustrativamente, un plastificante es generalmente sólido o líquido de alto punto de ebullición. Los plastificantes adecuados se pueden añadir de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 50% en peso (p/p) de la composición de recubrimiento. Los plastificantes incluyen, pero no se limitan a, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina, polipropilenglicol, polietilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, stearyl, estearato, y aceite de ricino.

En otras realizaciones, un polvo que incluye las formulaciones con un compuesto de cualquiera de ibrutinib y/o un agente contra el cáncer, descrito en el presente documento, se puede formular para incluir uno o más excipientes farmacéuticos y aromatizantes. Dicho polvo se puede preparar, por ejemplo, mediante la mezcla de la formulación y excipientes farmacéuticos opcionales para formar una composición de mezcla en volumen. Las realizaciones adicionales también incluyen un agente de suspensión y/o un agente humectante. Esta mezcla en volumen se subdivide uniformemente en envases de dosis unitaria o unidades de envasado multidosis.

En aún otras realizaciones, se preparan polvos efervescentes también de acuerdo con la presente descripción. Las sales efervescentes se han utilizado para dispersar medicamentos en agua para administración oral. Las sales efervescentes son gránulos o polvos gruesos que contienen un agente medicinal en una mezcla seca, por lo general compuesta de bicarbonato de sodio, ácido cítrico y/o ácido tartárico. Cuando se añaden sales de las composiciones descritas en el presente documento al agua, los ácidos y la base reaccionan para liberar gas de dióxido de carbono, lo que provoca "efervescencia". Ejemplos de sales efervescentes incluyen, por ejemplo, los siguientes ingredientes: bicarbonato de sodio o una mezcla de bicarbonato de sodio y carbonato de sodio, ácido cítrico y/o ácido tartárico. Cualquier combinación de ácido-base que resulta en la liberación de dióxido de carbono se puede utilizar en lugar de la combinación de bicarbonato de sodio y ácidos cítrico y tartárico, siempre que los ingredientes sean adecuados para uso farmacéutico y den lugar a un pH de aproximadamente 6,0 o superior.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en este documento se pueden formular como formas de dosificación oral entéricas recubiertas de liberación retardada, es decir, tal como una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, que utiliza un recubrimiento entérico para afectar a la liberación en el intestino delgado del tracto gastrointestinal. La forma de dosificación con recubrimiento entérico puede ser un comprimido compacto o moldeado o extruido (recubierto o no recubierto) que contiene gránulos, polvo, pélets, perlas o partículas del ingrediente activo y/o otros componentes de la composición, que son ellos mismos recubiertos o no recubiertos. La forma de dosificación oral con recubrimiento

entérico también puede ser una cápsula (recubierta o no recubierta) que contiene pélets, perlas o gránulos del soporte sólido o la composición, que son ellos mismos recubiertos o no recubiertos.

El término "liberación retardada" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a la liberación de modo que la liberación se puede lograr en alguna ubicación generalmente predecible en el tracto intestinal más distal a la que se hubiera logrado si no hubiera habido ninguna alteración de liberación retardada. En algunas realizaciones, el procedimiento para el retraso de la liberación es el recubrimiento. Cualquier recubrimiento se debe aplicar a un espesor suficiente para que todo el recubrimiento no se disuelva en los fluidos gastrointestinales a un pH por debajo de aproximadamente 5, pero que se disuelva a un pH de aproximadamente 5 o superior. Se espera que cualquier polímero aniónico que presenta un perfil de solubilidad dependiente del pH pueda ser utilizado como un recubrimiento entérico en los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento para lograr la liberación al tracto gastrointestinal inferior. En algunas realizaciones los polímeros descritos en el presente documento son polímeros carboxílicos aniónicos. En otras realizaciones, los polímeros y mezclas compatibles de los mismos, y algunas de sus propiedades, incluyen, pero no están limitados a:

Shellac, también llamada laca purificada, un producto refinado obtenido a partir de la secreción resinosa de un insecto. Este recubrimiento se disuelve en medios de pH > 7;

Polímeros acrílicos. El rendimiento de polímeros acrílicos (principalmente su solubilidad en los fluidos biológicos) puede variar en función del grado y tipo de sustitución. Los ejemplos de polímeros acrílicos adecuados incluyen copolímeros de ácido metacrílico y copolímeros de metacrilato de amonio. La serie Eudragit E, L, S, RL, RS y NE (Rohm Pharma) están disponibles como solubilizados en disolvente orgánico, dispersión acuosa, o polvos secos. La serie Eudragit RL, NE, y RS son insolubles en el tracto gastrointestinal, pero son permeables y se utilizan principalmente para el reconocimiento del colon. La serie Eudragit E se disuelve en el estómago. La serie Eudragit L, L-30D y S son insolubles en el estómago y se disuelven en el intestino;

Derivados de celulosa. Ejemplos de derivados de celulosa adecuados son: etil celulosa; mezclas de reacción de ésteres de acetato parciales de celulosa con anhídrido ftálico. El rendimiento puede variar en función del grado y tipo de sustitución. El acetato ftálico de celulosa (CAP) se disuelve en pH > 6. Aquateric (FMC) es un sistema de base acuosa y es un pseudolatex CAP secado por pulverización con partículas <1 µm. Otros componentes en Aquateric pueden incluir Pluronic, Tweens, y monoglicéridos acetilados. Otros derivados de celulosa adecuados incluyen: acetato trimelitato de celulosa (Eastman); metilcelulosa (Pharmacoat, Methocel); ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); y succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, AQOAT (Shin Etsu)). El rendimiento puede variar en función del grado y tipo de sustitución. Por ejemplo, HPMCP, tal como HP-50, HP-55, HP-55S, grados HP-55F son adecuados. El rendimiento puede variar en función del grado y tipo de sustitución. Por ejemplo, los grados adecuados de succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa incluyen, pero no se limitan a, AS-LG (LF), que se disuelve a pH 5, AS-MG (MF), que se disuelve a pH 5,5, y AS-HG (HF), que se disuelve a pH más alto. Estos polímeros se ofrecen como gránulos, o como polvos finos para dispersiones acuosas; acetato ftalato de polivinilo (PVAP). PVAP disuelve en pH > 5, y es mucho menos permeable al vapor de agua y los fluidos gástricos.

En algunas realizaciones, el recubrimiento puede, y normalmente lo hace, contener un plastificante y posiblemente otros excipientes de recubrimiento tales como colorantes, talco y/o estearato de magnesio, que son bien conocidos en la técnica. Los plastificantes adecuados incluyen el citrato de trietilo (Citroflex 2), triacetina (triacetato de glicerilo), citrato de acetil trietilo (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietilenglicol 400), ftalato de dietilo, citrato de tributilo, monoglicéridos acetilados, glicerol, ésteres de ácidos grasos, propilenglicol, y ftalato de dibutilo. En particular, los polímeros carboxílicos acrílicos aniónicos por lo general contendrán 10-25% en peso de un plastificante, ftalato de dibutilo especialmente, polietilenglicol, citrato de trietilo y triacetina. Se emplean técnicas de recubrimiento convencionales tales como pulverización o recubrimiento en bandeja para aplicar recubrimientos. El espesor del recubrimiento debe ser suficiente para asegurar que la forma de dosificación oral permanece intacta hasta que se alcanza el sitio deseado de la administración tópica en el tracto intestinal.

Colorantes, eliminadores de la pegajosidad, agentes tensioactivos, agentes antiespumantes, lubricantes (por ejemplo, cera de carnauba o PEG) se pueden añadir a los recubrimientos además de plastificantes para solubilizar o dispersar el material de recubrimiento, y para mejorar el rendimiento de recubrimiento y producto recubierto.

En otras realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento, que incluyen ibrutinib y/o un agente terapéutico adicional, se liberan usando una forma de dosificación pulsátil. Una forma de dosificación pulsátil es capaz de proporcionar uno o más pulsos inmediatos de liberación en puntos de tiempo predeterminados después de un tiempo de retardo controlado o en sitios específicos. Muchos otros tipos de sistemas de liberación controlada conocidas por los expertos en la técnica y son adecuados para uso con las formulaciones descritas en el presente documento. Ejemplos de tales sistemas de suministro incluyen, por ejemplo, sistemas basados en polímeros, tales como ácido poliláctico y poliglicólico, polianhídridos y policaprolactona; matrices porosas, sistemas no basados en polímeros que son lípidos, incluyendo esteroides, tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos o grasas neutras, tales como mono-, di- y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas basados en péptidos; recubrimientos de cera, formas de dosificación bioerosionables, comprimidos que usan

aglutinantes convencionales y similares. Véase, por ejemplo, Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp 209-214 (1990); Singh et al, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, segunda Ed, pp 751-753 (2002)...; Patente de Estados Unidos. Nos. 4.327.725, 4.624.848, 4.968.509, 5.461.140, 5.456.923, 5.516.527, 5.622.721, 5.686.105, 5.700.410, 5.977.175, 6.465.014 y 6.932.983.

En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen partículas de ibrutinib y/o un agente terapéutico adicional, descritos en este documento y al menos un agente dispersante o agente de suspensión para la administración oral a un sujeto. Las formulaciones pueden ser un polvo y/o gránulos para suspensión, y antes de la mezcla con agua, se obtiene una suspensión sustancialmente uniforme.

Las formas de dosificación de formulación líquida para administración oral pueden ser suspensiones acuosas seleccionadas del grupo que incluye, pero no limitado a, dispersiones orales acuosas farmacéuticamente aceptables, emulsiones, soluciones, elixires, geles, y jarabes. Véase, por ejemplo, Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, segunda Ed., Pp. 754-757 (2002). Además las formas de dosificación líquidas pueden incluir aditivos, tales como: (a) agentes disgregantes; (B) agentes dispersantes; (c) agentes humectantes; (D) al menos un conservante, (e) agentes que aumentan la viscosidad, (f) al menos un agente edulcorante, y (g) al menos un agente aromatizante. En algunas realizaciones, las dispersiones acuosas pueden incluir, además, un inhibidor cristalino.

Las suspensiones y dispersiones acuosas descritas en este documento pueden permanecer en un estado homogéneo, tal como se define en la Farmacopea USP (edición de 2005, capítulo 905), durante al menos 4 horas. La homogeneidad debe ser determinada por un procedimiento de muestreo consistente con respecto a la determinación de la homogeneidad de la composición entera. En una realización, una suspensión acuosa puede ser resuspendida en una suspensión homogénea por agitación física que dura menos de 1 minuto. En otra realización, una suspensión acuosa puede ser resuspendida en una suspensión homogénea por agitación física que dura menos de 45 segundos. En aún otra realización, una suspensión acuosa puede ser resuspendida en una suspensión homogénea por agitación física que dura menos de 30 segundos. En todavía otra forma de realización, no es necesaria agitación para mantener una dispersión acuosa homogénea.

Los ejemplos de agentes disgregantes para uso en las suspensiones y dispersiones acuosas incluyen, pero no se limitan a, un almidón, por ejemplo, un almidón natural tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado tal como el almidón de sodio Nacional 1551 o Amijel®, o glicolato como Promogel® o Explotab®; una celulosa tal como un producto de madera, celulosa cristalina de metilo, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia®, y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa, o una celulosa reticulada, tal como carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada, o croscarmelosa reticulada; un almidón reticulado, tal como glicolato de almidón sódico; un polímero reticulado tal como crospovidona; una polivinilpirrolidona reticulada; alginato tal como ácido algínico o una sal de ácido algínico, tales como alginato de sodio; una arcilla tal como Veegum® HV (silicato de magnesio y aluminio); una goma tal como agar, guar, algarroballa, karaya, pectina, o tragacanto; glicolato de almidón sódico; bentonita; una esponja natural; un tensioactivo; una resina tal como una resina de intercambio catiónico; pulpa de cítricos; Lauril Sulfato de Sodio; lauril sulfato de sodio en combinación con almidón; y similares.

En algunas realizaciones, los agentes dispersantes adecuados para las suspensiones y dispersiones acuosas descritas en este documento son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, polímeros hidrófilos, electrolitos, Tween® 60 o 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP; comercialmente conocidos como Plasdone®) y los agentes dispersantes a base de hidratos de carbono, tales como por ejemplo, éteres de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropil celulosa (por ejemplo, HPC, HPC-SL y HPC-L), hidroxipropil metilcelulosa y éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M y HPMC K100M), carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, estearato de etilo hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de aluminio y magnesio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (Plasdone®, por ejemplo, S-630), polímero 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil) fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), Poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68®, F88® y F108®, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); y poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocido como Poloxamina 908®, que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Corporation, Parsippany, NJ)). En otras realizaciones, el agente dispersante se selecciona de un grupo que no comprende uno de los siguientes agentes: polímeros hidrófilos; electrolitos; Tween® 60 o 80; CLAVIJA; polivinilpirrolidona (PVP); éteres de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropil celulosa (por ejemplo, HPC, HPC-SL y HPC-L); hidroxipropil metilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa éteres (por ejemplo HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M, y Pharmacoat® USP 2910 (Shin-Etsu)); carboximetilcelulosa sódica; metilcelulosa; hidroxietilcelulosa; ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa; estearato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa; celulosa no cristalina; silicato de magnesio y aluminio; trietanolamina; alcohol de polivinilo (PVA); polímero 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído; poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68®, F88® y F108®, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); o poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocido como Poloxamina 908®).

Los agentes humectantes adecuados para las suspensiones y dispersiones acuosas descritas en este documento son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán con polioxietileno (por ejemplo, Tweens® disponible comercialmente tal como, por ejemplo, Tween 20® y Tween 80® (ICI Specialty Chemicals)), y polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowaxs 3350® y 1450®), y Carbopol 934® (Union Carbide)), ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietilensorbitán, monolaurato de sorbitán con polioxietileno, oleato de sodio, lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, triacetina, vitamina E TPGS, taurocolato de sodio, simeticona, fosfatidilcolina y similares.

Los conservantes adecuados para las suspensiones o dispersiones acuosas descritas en este documento incluyen, por ejemplo, sorbato de potasio, parabenos (por ejemplo, metilparabeno y propilparabeno), ácido benzoico y sus sales, otros ésteres de ácido parahidroxibenzoico tales como butilparabeno, alcoholes tales como alcohol etílico o alcohol bencílico, compuestos fenólicos tales como fenol, o compuestos cuaternarios tales como cloruro de benzalconio. Conservantes, tal como se usa en el presente documento, se incorporan en la forma de dosificación a una concentración suficiente para inhibir el crecimiento microbiano.

Los agentes que aumentan la viscosidad adecuados para las suspensiones o dispersiones acuosas descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metilcelulosa, goma de xantano, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, Pladon® S-630, carbómero, alcohol de polivinilo, alginatos, goma arábica, quitosanos y sus combinaciones. La concentración del agente que aumenta la viscosidad dependerá del agente seleccionado y de la viscosidad deseada.

Ejemplos de agentes edulcorantes adecuados para las suspensiones o dispersiones acuosas descritas en este documento incluyen, por ejemplo, jarabe de acacia, acesulfamo K, alitamo, anís, manzana, aspartame, plátano, crema bávara, baya, grosella negro, caramelo, citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, chicle, cítricos, ponche de cítricos, crema de cítricos, algodón de azúcar, cacao, cola, cereza fresco, cítrico fresco, ciclamato, cyclamate, dextrosa, eucalipto, eugenol, fructosa, ponche de frutas, jengibre, glicirretinato, Glycyrrhiza (regaliz) jarabe, uva, pomelo, miel, isomalt, limón, lima, crema de limón, monoamónico glyrrhizinate (MAGNASWEET®), maltol, manitol, arce, malvavisco, mentol, crema de menta, bayas mixtas, neohesperidina DC, neotame, naranja, pera, melocotón, menta, crema de menta, Prosweet® Powder, frambuesa, cerveza de raíz, ron, sacarina, safrol, sorbitol, menta verde, crema de menta verde, fresa, crema fresa, stevia, sucralosa, sacarosa, sacarina de sodio, sacarina, tal como partame, acesulfamo de potasio, manitol, talina, la sucralosa, sorbitol, crema suizo, tagatosa, mandarina, taumatina, fruiti tutti, vainilla, nuez, sandía, cereza salvaje, gaulteria, xilitol, o cualquier combinación de estos ingredientes aromatizantes, por ejemplo, anise-mentol, cereza-anís, canela-naranja, cereza y canela, chocolate-menta, miel-limón, lima-limón, limón-menta, mentol eucalipto, de color naranja-crema, vainilla-menta, y mezclas de los mismos. En una realización, la dispersión líquida acuosa puede comprender un agente edulcorante o agente aromatizante en una concentración que varía de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1,0% del volumen de la dispersión acuosa. En otra realización, la dispersión líquida acuosa puede comprender un agente edulcorante o agente aromatizante en una concentración que varía de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,5% del volumen de la dispersión acuosa. En aún otra realización, la dispersión líquida acuosa puede comprender un agente edulcorante o agente aromatizante en una concentración que varía de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% del volumen de la dispersión acuosa.

Además de los aditivos enumerados anteriormente, las formulaciones líquidas pueden incluir también diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes. Los emulsionantes de ejemplo son alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, lauril sulfato de sodio, docusate sodio, colesterol, ésteres de colesterol, ácido taurocólico, fosfatidilcolina, aceites, tal como aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, o mezclas de estas sustancias, y similares.

En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden ser sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS). Las emulsiones son dispersiones de una fase inmiscible en otra, por lo general en forma de gotitas. Generalmente, las emulsiones son creadas por dispersión mecánica vigorosa. SEDDS, a diferencia de las emulsiones o microemulsiones, forman espontáneamente emulsiones cuando se añade a un exceso de agua sin ninguna dispersión mecánica externa o agitación. Una ventaja de SEDDS es que sólo se requiere un mezclado suave para distribuir las gotitas en toda la solución. Además, el agua o la fase acuosa pueden añadirse justo antes de la administración, lo que asegura la estabilidad de un ingrediente activo inestable o hidrófobo. Por lo tanto, SEDDS proporciona un sistema de suministro eficaz para la administración oral y parenteral de principios activos hidrófobos. SEDDS puede proporcionar mejoras en la biodisponibilidad de los ingredientes activos hidrófobos. Los procedimientos para producir formas de dosificación autoemulsionantes se conocen en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos. Nos. 5.858.401, 6.667.048, y 6.960.563.

Deb entenderse que existe una superposición entre los aditivos mencionados anteriormente utilizados en las dispersiones acuosas o suspensiones descritas en este documento, ya que un aditivo dado se clasifica a menudo diferente por diferentes practicantes en el campo, o se utiliza comúnmente para cualquiera de varias funciones diferentes. Por lo tanto, los aditivos mencionados anteriormente se deben tomar como meramente ejemplares, y no limitantes, de los tipos de aditivos que se pueden incluir en las formulaciones descritas en este documento. Las cantidades de tales aditivos se pueden determinar fácilmente por un experto en la técnica, de acuerdo con las propiedades particulares deseadas.

Formulaciones intranasales

Las formulaciones intranasales son conocidas en la técnica y se describen en, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos. Nos. 4.476.116, 5.116.817 y 6.391.452. Las formulaciones que incluyen ibrutinib y/o un agente adicional terapéutica, que se preparan de acuerdo con estas y otras técnicas bien conocidas en la técnica se preparan como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o agentes conocidos en la técnica de dispersión. Véase, por ejemplo, Ansel, HC et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Sexta Ed. (1995). Preferiblemente estas composiciones y formulaciones se preparan con ingredientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables adecuados. Estos ingredientes son conocidos por los expertos en la preparación de formas de dosificación nasales y algunas de éstas se pueden encontrar en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 21ª edición, 2005, una referencia estándar en el campo. La elección de portadores adecuados es muy dependiente de la naturaleza exacta de la forma de dosificación nasal deseada, por ejemplo, soluciones, suspensiones, pomadas o geles. Las formas de dosificación nasales generalmente contienen gran cantidad de agua además del ingrediente activo. Las cantidades menores de otros ingredientes tales como ajustadores de pH, emulsionantes o agentes dispersantes, conservantes, agentes tensioactivos, agentes gelificantes, o agentes tampón y otros agentes estabilizantes y solubilizantes pueden estar presentes también. La forma de dosificación nasal debería ser isotónica con las secreciones nasales.

Para la administración por inhalación descrita en el presente documento puede estar en una forma como un aerosol, una niebla o un polvo. Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se suministran convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, tales como, a modo de ejemplo solamente, gelatina para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo del compuesto descrito en el presente documento y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Formulaciones bucales

Las formulaciones bucales se pueden administrar usando una variedad de formulaciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, tales formulaciones incluyen, pero no se limitan a, la patente de los Estados Unidos. Nos. 4.229.447, 4.596.795, 4.755.386, y 5.739.136. Además, las formas de dosificación bucal descritas en el presente documento se puede incluir además un vehículo bioerosionable (hidrolizable) polimérico que también sirve para adherir la forma de dosificación a la mucosa bucal. La forma de dosificación bucal se fabrica a fin de erosionarse gradualmente durante un periodo de tiempo predeterminado, en el que la liberación se proporciona esencialmente por todo. La administración de fármaco bucal, tal como será apreciado por los expertos en la técnica, evita las desventajas encontradas con la administración oral de fármacos, por ejemplo, absorción lenta, la degradación del agente activo por los fluidos presentes en el tracto gastrointestinal y/o inactivación de primer paso en el hígado. Con respecto al vehículo polimérico bioerosionable (hidrolizable), se apreciará que prácticamente cualquier portador se puede utilizar, siempre que el perfil de liberación de fármaco deseada no se vea comprometido, y el portador es compatible con ibrutinib y/o un agente terapéutico adicional, y cualesquiera de otros componentes que pueden estar presentes en la unidad de dosificación bucal. Generalmente, el vehículo polimérico comprende polímeros (solubles en agua y se hinchan en agua) hidrófilos que se adhieren a la superficie húmeda de la mucosa bucal. Los ejemplos de vehículos poliméricos útiles en este documento incluyen polímeros de ácido acrílico y CO, por ejemplo, los conocidos como "carbómeros" (Carbopol®, que se pueden obtener a partir de BF Goodrich, es uno de tales polímeros). Otros componentes también pueden incorporarse en las formas de dosificación bucal descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, desintegrantes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, saborizantes, colorantes, conservantes, y similares. Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas, o geles formulados de manera convencional.

Formulaciones transdérmicas

Las formulaciones transdérmicas descritas en este documento se pueden administrar usando una variedad de dispositivos que han sido descritos en la técnica. Por ejemplo, tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, la patente de los Estados Unidos. Nos. 3.598.122, 3.598.123, 3.710.795, 3.731.683, 3.742.951, 3.814.097, 3.921.636, 3.972.995, 3.993.072, 3.993.073, 3.996.934, 4.031.894, 4.060.084, 4.069.307, 4.077.407, 4.201.211, 4.230.105, 4.292.299, 4.292.303, 5.336.168, 5.665.378, 5.837.280, 5.869.090, 6.923.983, 6.929.801 y 6.946.144.

Las formas de dosificación transdérmica que se describen en este documento pueden incorporar ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables que son convencionales en la técnica. En realizaciones, las formulaciones transdérmicas descritas en este documento incluyen al menos tres componentes: (1) una formulación de un compuesto de ibrutinib y un agente terapéutico adicional; (2) un potenciador de la penetración; y (3) un adyuvante acuoso. Además, las formulaciones transdérmicas pueden incluir componentes adicionales tales como, pero no limitados a, agentes gelificantes, cremas y bases para ungüentos, y similares. En algunas realizaciones, la formulación transdérmica puede incluir además un material de soporte tejido o no tejido o para mejorar la absorción y evitar la eliminación de la formulación transdérmica de la piel. En otras realizaciones, las formulaciones transdérmicas descritas en el presente documento pueden mantener un estado saturado o sobresaturado para promover la difusión en la piel.

Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica de los compuestos descritos en este documento pueden emplear dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica y pueden ser emulsiones lipófilas o soluciones acuosas tamponadas, disueltas y/o dispersadas en un polímero o un adhesivo. Dichos parches pueden construirse para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos. Todavía adicionalmente, la administración transdérmica de los compuestos descritos en la presente memoria se puede lograr por medio de parches iontoforéticos y similares. Además, los parches transdérmicos pueden proporcionar la liberación controlada de ibrutinib y un agente terapéutico adicional. La velocidad de absorción puede ralentizarse usando membranas controladoras de la velocidad o atrapando el compuesto dentro de una matriz polimérica o gel. A la inversa, pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar la absorción. Un potenciador de la absorción o vehículo puede incluir disolventes absorbibles farmacéuticamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para liberar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Formulaciones inyectables

Las formulaciones que incluyen un compuesto de ibrutinib y/o un agente terapéutico adicional, adecuado para intramuscular, subcutánea, o inyección intravenosa pueden incluir soluciones fisiológicamente aceptables estériles acuosas o no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones, y polvos estériles para reconstitución en inyectable estéril soluciones o dispersiones. Ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos adecuados acuosos y no acuosos incluyendo agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, Cremophor y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. Las formulaciones adecuadas para la inyección subcutánea también pueden contener aditivos tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención del crecimiento de microorganismos puede asegurarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, tales como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por el uso de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

Para inyecciones intravenosas, los compuestos descritos en este documento se pueden formular en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica. Para la administración transmucosal, los penetrantes apropiados para la barrera a permear se utilizan en la formulación. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica. Para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas pueden incluir soluciones acuosas o no acuosas, preferiblemente con tampones o excipientes fisiológicamente compatibles. Tales excipientes son conocidos generalmente en la técnica.

Las inyecciones parenterales pueden implicar inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. La composición farmacéutica descrita en el presente documento puede estar en una forma adecuada para inyección parenteral como una solución estéril de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan

la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

5 Otras formulaciones

En ciertas realizaciones, se pueden emplear sistemas de liberación para compuestos farmacéuticos, tal como, por ejemplo, liposomas y emulsiones. En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en este documento también pueden incluir un polímero mucoadhesivo, seleccionado de entre, por ejemplo, carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli (metacrilato de metilo), poliacrilamida, policarbofilo, ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato sódico y dextrano.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar por ruta tópica y se pueden formular en una variedad de composiciones administrables por ruta tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, palos medicados, bálsamos, cremas o ungüentos. Dichos compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Los compuestos descritos en este documento también pueden formularse en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina, o enemas de retención, conteniendo bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tal como polivinilpirrolidona, PEG, y similares. En las formas de supositorio de las composiciones, una cera de bajo punto de fusión tales como, pero no limitado a, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao se funde primero.

25 **Procedimientos de diagnóstico**

Se dan a conocer en el presente documento son procedimientos de uso de biomarcadores para la estratificación de pacientes, para el seguimiento de la progresión de un tratamiento, o para la optimización de un régimen terapéutico. En algunas realizaciones, los biomarcadores son evaluados en base a la presencia o ausencia de modificaciones o mutaciones en los biomarcadores, o por el nivel de expresión. En algunas realizaciones, los biomarcadores incluyen heregulina. En algunas realizaciones, el tratamiento o régimen terapéutico comprende una combinación de un inhibidor de ACK y un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico anti-HER2, un inhibidor de pan-ErbB, o un agente terapéutico anti-VEGF. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-HER2 se selecciona de trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib, o MM-111. En algunas realizaciones, el inhibidor de pan-ErbB se selecciona de afatinib, neratinib, y dacomitinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-VEGF se selecciona de bevacizumab, ranibizumab, lapatinib, sunitinib, sorafenib, axitinib, y pazopanib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de temsirolimus, paclitaxel, ASLAN001 (también, ARRY-543, ASLAN Pharmaceuticals), vorinostat, doxorrubicina, ciclofosfamida, cisplatino, docetaxel, y dasatinib. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de trastuzumab y docetaxel; pertuzumab y docetaxel; doxorrubicina, ciclofosfamida y paclitaxel; o doxorrubicina, ciclofosfamida y 5-FU. En algunas realizaciones, el inhibidor de ACK es un inhibidor de BTK. En algunas realizaciones, el inhibidor de ACK se selecciona de entre ibrutinib (PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation), CNX 774 (Avila Therapeutics), BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb), BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb), CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences), CTA-056, GDC-0834 (Genentech), HY-11066 (también, CTK417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), PLS-123 (Universidad de Pekín), RN486 (Hoffmann-La Roche), HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) y LFM-A13. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ACK es (R) -1- (3- (4-amino-3- (4-fenoxifenil) -1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il) piperidin-1 -il) prop-2-en-1-ona (es decir, PCI-32765/ibrutinib). En algunas realizaciones, HRG induce resistencia en tumor amplificado por HER2. En algunas realizaciones, ibrutinib sensibiliza a las células de cáncer de mama resistentes inducida por HRG. En algunas realizaciones, los niveles elevados de ibrutinib sensibilizan a las células de cáncer de mama resistentes inducida por HRG. En algunas realizaciones, las células de cáncer de mama incluyen células de las líneas celulares BT-474 y MDA-MB-453.

En algunas realizaciones, el nivel de expresión de la heregulina es 0,5 veces, 1 veces, 1,5 veces, 2 veces, 2,5 veces, 3 veces, 3,5 veces, 4 veces, 4,5 veces, 5 veces, 5,5 veces, 6 veces, 6,5 veces, 7 veces, 7,5 veces, 8 veces, 8,5 veces, 9 veces, 9,5 veces, 10 veces, 15 veces, 20 veces, 50- veces, 75 veces, 100 veces, 200 veces, 500 veces, 1000 veces, o más en comparación con el nivel de referencia de herregulina. En algunas realizaciones, el nivel de expresión de la heregulina es 0,5 veces, 1 veces, 1,5 veces, 2 veces, 2,5 veces, 3 veces, 3,5 veces, 4 veces, 4,5 veces, 5 veces, 5,5 veces, 6 veces, 6,5 veces, 7 veces, 7,5 veces, 8 veces, 8,5 veces, 9 veces, 9,5 veces, 10 veces, 15 veces, 20 veces, 50- plegar, 75 veces, 100 veces, 200 veces, 500 veces, 1000 veces, o menos en comparación con el nivel de referencia de herregulina.

En algunas realizaciones, el nivel de referencia es el nivel de expresión de herregulina en un individuo que no tiene tumor amplificado por HER2. En algunas realizaciones, el nivel de referencia es el nivel de expresión de heregulina en antes de un tratamiento individual con una combinación de un inhibidor de ACK y un agente terapéutico adicional.

Los procedimientos para determinar el nivel de expresión o la presencia de biomarcadores tales como heregulina son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por ELISA, radioinmunoensayo (RIA), electroquimioluminiscencia (ECL), transferencia Western, tecnologías de multiplexación, u otros procedimientos similares. La expresión en la superficie celular de los biomarcadores se miden, por ejemplo, por citometría de flujo, inmunohistoquímica, transferencia Western, inmunoprecipitación, la selección de perlas magnéticas, y cuantificación de células que expresan cualquiera de estos marcadores de superficie celular. Biomarcadores niveles de expresión de ARN podrían ser medidos por RT-PCR, Qt-PCR, microarray, Northern blot, u otras tecnologías similares.

Como se describe en el presente documento, la determinación de la expresión o la presencia del biomarcador de interés en el nivel de proteína o de nucleótidos se lleva a cabo usando cualquier procedimiento de detección conocido por los expertos en la técnica. Por "detección de la expresión" o "detectar el nivel de se pretende determinar el nivel de expresión o presencia de un biomarcador de proteína o gen en la muestra biológica. Por lo tanto, "detección de la expresión" abarca casos en que se determina que no es expresado un marcador biológico, no para se expresa de forma detectable, expresado en un nivel bajo, expresado en un nivel normal, o sobreexpresado.

En ciertos aspectos del procedimiento proporcionado en el presente documento, las muestras de tumor se aíslan, detectan o miden. En ciertas realizaciones, las muestras de tumor se aíslan, detectan o miden usando técnicas de inmunofenotipaje. En otras realizaciones, las muestras de tumor se aíslan, detectan o miden usando técnicas de clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS).

En ciertos aspectos, la expresión o la presencia de estos diversos biomarcadores y cualesquiera marcadores de pronóstico clínicamente útiles en una muestra biológica se detectan a nivel de proteína o de ácido nucleico, utilizando, por ejemplo, las técnicas de inmunohistoquímica o técnicas basadas en ácidos nucleicos tales como hibridación in situ y RT-PCR. En una realización, la expresión o la presencia de uno o más biomarcadores se lleva a cabo por un medio de amplificación de ácido nucleico, un medio para la secuenciación de ácidos nucleicos, un medio que utilizan un microarray de ácido nucleico (ADN y ARN), o un medio para hibridación in situ usando sondas marcadas específicamente.

En otras realizaciones, la determinación de la expresión o presencia de uno o más biomarcadores se lleva a cabo a través de electroforesis en gel. En una realización, la determinación se lleva a cabo mediante la transferencia a una membrana e hibridación con una sonda específica.

En otras realizaciones, la determinación de la expresión o presencia de uno o más biomarcadores se lleva a cabo por una técnica de diagnóstico por imagen.

En todavía otras realizaciones, la determinación de la expresión o presencia de uno o más biomarcadores se lleva a cabo por un sustrato sólido detectable. En una realización, el sustrato sólido detectable es nanopartículas paramagnéticas funcionalizadas con anticuerpos.

En algunas realizaciones, el nivel de expresión de un biomarcador de proteína de interés en una muestra biológica se detecta por medio de una proteína de unión capaz de interactuar específicamente con ese biomarcador de proteína o una variante biológicamente activa de la misma. En algunas realizaciones, se utilizan anticuerpos marcados, las partes de unión de los mismos, u otras parejas de unión. La palabra "marcador" cuando se usa en el presente documento se refiere a un compuesto o composición detectable que se conjuga directa o indirectamente al anticuerpo para generar un anticuerpo "marcado". En algunas realizaciones, el marcador es detectable por sí mismo (por ejemplo, marcadores de radioisótopos o marcadores fluorescentes) o, en el caso de un marcador enzimático, cataliza una alteración química de un compuesto o composición de sustrato que es detectable.

Los anticuerpos para la detección de una biomarcador de proteína son monoclonales o policlonales en origen, o se producen de forma sintética o recombinante. La cantidad de proteína complejada, por ejemplo, la cantidad de proteína biomarcadora asociada con la proteína de unión, por ejemplo, un anticuerpo que se une específicamente a la proteína biomarcadora, se determina usando metodologías de detección de proteínas estándar conocidos por los expertos en la técnica. Una revisión detallada de diseño, teoría y protocolos de ensayo inmunológico se encuentran en numerosos textos en la técnica (véase, por ejemplo, Ausubel et al., Eds. (1995) Current Protocols in Molecular Biology) (Greene Publishing y Wiley-Interscience, NY)); Coligan et al., Eds. (1994) Current Protocols in Immunology (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, Nueva York).

La elección del marcador utilizado para marcar los anticuerpos variará dependiendo de la aplicación. Sin embargo, la elección del marcador es fácilmente determinable por un experto en la técnica. Estos anticuerpos marcados se utilizan en inmunoensayos así como en aplicaciones histológicas para detectar la presencia de cualquier biomarcador o proteína de interés. Los anticuerpos marcados son policlonales o monoclonales. Además, los

anticuerpos para su uso en la detección de una proteína de interés se marcan con un átomo radiactivo, una enzima, un resto cromóforo o fluorescente, o una etiqueta colorimétrica tal como se describe en otra parte en este documento. La elección del marcador etiquetado también dependerá de las limitaciones de detección deseadas. Los ensayos enzimáticos (ELISA) permiten típicamente la detección de un producto coloreado formado mediante la interacción del complejo etiquetado con enzima con un sustrato enzimático. Los radionúclidos que sirven como etiquetas detectables incluyen, por ejemplo, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁵Y, ⁹⁰Y, Re-188, Re-186, At-211, Cu-67, Bi-212 y Pd 109. Los ejemplos de enzimas que sirven como etiquetas detectables incluyen, pero no se limitan a, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa, y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Los restos cromóforos incluyen, pero no se limitan a, fluoresceína y rodamina. Los anticuerpos se conjugan con estas etiquetas por procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las enzimas y moléculas cromóforas se conjugan con los anticuerpos por medio de agentes de acoplamiento, tales como dialdehídos, carbodiimidas, dimaleimidas, y similares. Alternativamente, la conjugación se produce a través de un par ligando-receptor. Ejemplos de pares de ligando-receptor adecuados son biotina-avidina o biotina-estreptavidina, y el anticuerpo-antígeno.

En ciertas realizaciones, la expresión o la presencia de los biomarcadores descritos en este documento se determina por radioinmunoensayos o inmunoensayos ligados a enzimas (ELISA), inmunoensayos ligados a enzimas de unión competitiva, transferencia de puntos (véase, por ejemplo, Promega Protocols and Applications Guide, Promega Corporation (1991), transferencia Western (ver, por ejemplo, Sambrook et al. (1989) Molecular Cloning, a Laboratory Manual, Vol. 3, Capítulo 18 (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview, NY), cromatografía tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), u otros ensayos conocidos en la técnica. Por lo tanto, los ensayos de detección implican etapas tales como, pero sin limitarse a, inmunotransferencia, inmunodifusión, inmunoelectroforesis o inmunoprecipitación.

En algunas realizaciones, la expresión o la presencia de los biomarcadores descritos en el presente documento también se determinan a nivel de ácido nucleico. Las técnicas basadas en ácido nucleico para evaluar la expresión son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, determinar el nivel de ARNm del biomarcador en una muestra biológica. Muchos procedimientos de detección de expresión utilizan ARN aislado. Cualquier técnica de aislamiento de ARN que no seleccione contra el aislamiento de mRNA se utiliza para la purificación de ARN (véase, por ejemplo, Ausubel et al., Ed. (1987 a 1999) Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley & Sons, Nueva York). Además, un gran número de muestras de tejido se procesan fácilmente utilizando técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, el proceso de aislamiento de ARN de una sola etapa descrito en la patente de Estados Unidos No. 4.843.155.

Por lo tanto, en algunas realizaciones, la detección de un marcador biológico o de otra proteína de interés se ensaya a nivel de ácido nucleico utilizando sondas de ácido nucleico. El término "sonda de ácido nucleico" se refiere a cualquier molécula que es capaz de unirse selectivamente a una molécula de ácido nucleico diana prevista específicamente, por ejemplo, una transcripción de nucleótidos. Las sondas se sintetizan por un experto en la técnica o derivan de preparaciones biológicas apropiadas. Las sondas están diseñadas específicamente para ser marcadas, por ejemplo, con un marcador radiactivo, un marcador fluorescente, una enzima, una etiqueta quimioluminiscente, una etiqueta colorimétrica, u otros marcadores o etiquetas que se describieron anteriormente o que son conocidos en la técnica. Ejemplos de moléculas que se utilizan como sondas incluyen, pero no están limitados a, ARN y ADN.

Por ejemplo, el ARNm aislado se utiliza en ensayos de hibridación o amplificación que incluyen, pero no se limitan a, análisis Southern o Northern, análisis de reacción en cadena de la polimerasa y grupos de sondas. Un procedimiento para la detección de niveles de ARNm implica poner en contacto el ARNm aislado con una molécula de ácido nucleico (sonda) que se hibrida con el ARNm codificado por el gen que se detecta. La sonda de ácido nucleico comprende, por ejemplo, un ADNc de longitud completa, o una parte del mismo, tal como un oligonucleótido de al menos 7, 15, 30, 50, 100, 250 o 500 nucleótidos de longitud y suficiente para hibridar específicamente en condiciones rigurosas con un ARNm o ADN genómico que codifica un biomarcador, biomarcador descrito en este documento anteriormente. La hibridación de un ARNm con la sonda indica que se expresa el biomarcador de proteína o de otra diana de interés.

En una realización, el ARNm se inmoviliza sobre una superficie sólida y en contacto con una sonda, por ejemplo mediante el desarrollo del ARNm aislado en un gel de agarosa y transferencia del ARNm del gel a una membrana, tal como nitrocelulosa. En una realización alternativa, la sonda o sondas se inmovilizan sobre una superficie sólida y el ARNm se pone en contacto con la sonda o sondas, por ejemplo, en una matriz de chips de genes. Un experto en la técnica adapta fácilmente procedimientos de detección de ARNm conocidos para usar en la detección del nivel de ARNm que codifica los biomarcadores u otras proteínas de interés.

Un procedimiento alternativo para determinar el nivel de un ARNm de interés en una muestra implica el proceso de amplificación de ácido nucleico, por ejemplo, por RT-PCR (véase, por ejemplo, la patente US. No. 4.683.202), reacción en cadena de la ligasa (Barany (1991) Proc Natl Acad Sci USA. 88: 189 193), replicación de secuencia autosostenida (Guatelli et al (1990) Proc Natl Acad Sci USA. 87: 1874-1878), sistema de amplificación transcripcional (Kwoh et al (1989) Proc Natl Acad Sci USA 86: 1173-1177), Q-Beta replicasa (Lizardi et al (1988) Bio/Technology 6: 1197), replicación por círculo rodante (Patente de Estados Unidos No. 5.854.033) o cualquier otro

procedimiento de amplificación de ácido nucleico, seguido por la detección de las moléculas amplificadas usando técnicas bien conocidas para los expertos en la técnica. Estos esquemas de detección son especialmente útiles para la detección de moléculas de ácido nucleico si tales moléculas están presentes en números muy bajos. En aspectos particulares de la invención, la expresión del biomarcador se evalúa por RT-PCR fluorogénica cuantitativa (es decir, el Sistema TaqMan).

Los niveles de expresión de un ARN de interés se monitorizan usando una transferencia de membrana (tal como se utiliza en análisis de hibridación, tales como Northern, punto, y similares), o micropocillos, tubos de muestra, geles, perlas o fibras (o cualquier soporte sólido que comprende ácidos nucleicos unidos). Véanse las patentes de los Estados Unidos. Nos. 5.770.722, 5.874.219, 5.744.305, 5.677.195 y 5.445.934. La detección de la expresión también comprende la utilización de sondas de ácido nucleico en solución.

En una realización de la invención, se utilizan microarrays (micromatrices) para determinar la expresión o presencia de uno o más biomarcadores. Los microarrays son particularmente adecuados para este propósito debido a la reproducibilidad entre los diferentes experimentos. Los microarrays de ADN proporcionan un procedimiento para la medición simultánea de los niveles de expresión de un gran número de genes. Cada matriz consiste en un patrón reproducible de sondas de captura unidas a un soporte sólido. El ARN o ADN marcado se hibrida con las sondas complementarias sobre la matriz y a continuación se detectan mediante rastreo láser. Se determinan las intensidades de hibridación para cada sonda en la matriz y se convierten en un valor cuantitativo que representa niveles relativos de expresión de genes. Véanse las patentes de los Estados Unidos. Nos. 6.040.138, 5.800.992 y 6.020.135, 6.033.860, y 6.344.316. Las matrices de oligonucleótidos de alta densidad son particularmente útiles para la determinación del perfil de expresión génica para un gran número de ARN en una muestra.

Las técnicas para la síntesis de estas matrices usando procedimientos de síntesis mecánicos se describen en, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos. No. 5.384.261. En algunas realizaciones, se fabrica una matriz sobre una superficie de prácticamente cualquier forma o incluso una multiplicidad de superficies. En algunas realizaciones, una matriz es una superficie de matriz plana. En algunas realizaciones, las matrices incluyen péptidos o ácidos nucleicos en perlas, geles, superficies poliméricas, fibras, tales como fibras ópticas, de vidrio o cualquier otro sustrato apropiado, véanse las patentes de los Estados Unidos. Nos. 5.770.358, 5.789.162, 5.708.153, 6.040.193 y 5.800.992. En algunas realizaciones, las matrices se envasan de tal manera para permitir el diagnóstico u otra manipulación de un dispositivo de todo incluido.

En algunas realizaciones, la muestra para uso en los procedimientos se obtiene a partir de células de tumor sólido (por ejemplo, líneas celulares de cáncer de mama). En algunas realizaciones, las líneas celulares incluyen BT-474, SK-BR3, MDA-MB-453 y UACC-893. En algunas realizaciones, las líneas celulares incluyen líneas celulares Mino y DoHH2.

En algunas realizaciones, la muestra es cualquier tejido o muestras de fluido de un paciente. Las muestras incluyen, pero no se limitan a, sangre, linfa, orina, fluidos ginecológicos, biopsias y frotis. Los fluidos corporales útiles para los procedimientos descritos en este documento incluyen sangre, orina, saliva, aspirados de pezón, o cualquier otra secreción corporal o derivado del mismo. En algunas realizaciones, la sangre incluye la sangre entera, plasma, suero, o cualquier derivado de la sangre. En algunas realizaciones, la muestra corporal comprende células de la mama, por ejemplo tejido de mama a partir de una biopsia o una muestra de tejido de tumor de mama.

En algunas realizaciones, las muestras corporales se obtienen de un paciente por una variedad de técnicas que incluyen, por ejemplo, mediante raspado o hisopado de un área, mediante el uso de una aguja para aspirar fluidos corporales, o mediante la extracción de una muestra de tejido (es decir, biopsia). Los procedimientos para la recogida de diversas muestras corporales son bien conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, una muestra de tejido de mama se obtiene mediante, por ejemplo, biopsia por aspiración con aguja, biopsia con aguja gruesa, o biopsia por escisión. Se pueden aplicar soluciones de fijación y de tinción a las células o tejidos para la conservación de la muestra y para facilitar el examen. Las muestras del cuerpo, particularmente muestras de tejido de mama, se pueden transferir a un portaobjetos de vidrio para ver bajo lupa.

Kits/Artículos de fabricación

Se describen en el presente documento kits para el tratamiento de cáncer de mama amplificado por HER2 en un individuo en necesidad del mismo que comprende administrar al individuo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib). Además se describen en el presente documento kits para el tratamiento de cáncer amplificado por HER2 en un individuo en necesidad del mismo que comprende administrar al individuo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib).

Para su uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento, también se describen en el presente documento kits y artículos de fabricación. En algunas realizaciones, dichos kits incluyen un vehículo, envase o recipiente que está compartimentalizado para recibir uno o más recipientes tales como viales, tubos, y

similares, cada uno de los recipientes incluyendo uno de los elementos separados a usar en un procedimiento descrito en este documento. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo botellas, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los recipientes pueden estar formados de una variedad de materiales, tales como vidrio o plástico.

Los artículos de fabricación proporcionados en este documento contienen materiales de envasado. Ejemplos de materiales de envases farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, envases blíster, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento pretendidos. Una amplia gama de formulaciones de los compuestos y composiciones proporcionados en este documento se contemplan como una variedad de tratamientos para cualquier trastorno que se benefician mediante la inhibición de Btk, o en que Btk es un mediador o contribuyente a los síntomas o causa.

El recipiente o recipientes tienen opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente es una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Tales kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción o etiqueta identificativa o instrucciones relativas a su uso en los procedimientos descritos en el presente documento.

Un kit incluirá típicamente uno o más recipientes, cada uno con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde un punto de vista comercial y del usuario para el uso de un compuesto descrito en este documento. Los ejemplos no limitantes de tales materiales incluyen, pero no se limitan a, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; etiquetas del portador, envase, recipiente, vial y/o de tubo que informan del contenido y/o instrucciones de uso, y prospectos con instrucciones de uso. También suelen incluirse un conjunto de instrucciones.

En algunas realizaciones, una etiqueta está en o asociada con el recipiente. Una etiqueta puede estar en un recipiente cuando están unidos, moldeados o grabados en el propio recipiente letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta; una etiqueta puede estar asociada con un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o soporte que también tiene el recipiente, por ejemplo, tal como un prospecto. Una etiqueta puede ser utilizada para indicar que el contenido es para ser utilizado para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también puede indicar direcciones para el uso de los contenidos, tales como en los procedimientos descritos en el presente documento.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende el compuesto inhibidor de ACK (por ejemplo, un inhibidor de BTK, tal como, por ejemplo, ibrutinib) se presenta en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias. El envase puede contener, por ejemplo, lámina de metal o plástico, tal como un envase blister. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración. El envase o dispensador también puede ir acompañado con un aviso asociado con el envase en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso, o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para humanos o la administración veterinaria. Tal notificación, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos para los medicamentos recetados, o el prospecto del producto aprobado. Las composiciones que contienen un compuesto proporcionado en este documento formulado en un vehículo farmacéutico compatible también pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos específicos y no limitativos se deben interpretar como meramente ilustrativos, y no limitan la presente descripción en modo alguno.

Ejemplo 1

Ensayos y reactivos

Células y reactivos: se obtuvieron líneas de cáncer de mama (BT-474, SK-BR3, MDA-MB-453 y UACC-893) de ATCC y se cultivaron como se indica de la fuente. Los anticuerpos se obtuvieron a partir de Cell Signaling y Santa Cruz Biotechnologies. Los reactivos de transferencia de Western se obtuvieron de Life Technology (Invitrogen). El anticuerpo para Btk se obtuvo de BD Biosciences.

Las células BT-474 y SK-BR-3 (ATCC) se cultivaron en medio DMEM y McCoy 5A, respectivamente, suplementado con suero de ternera fetal al 10%. Los anticuerpos para EGFR, pEGFR (Y1086), HER2, pHER2 (Y1248), HER3, pHER3 (Y1289), Akt, pAkt, MEK, pMEK, y pBtk (Y223) eran de Cell Signaling Technology. Los anticuerpos para HER4, pHER4 (Y1056), ERK, Perk, y α -tubulina eran de Santa Cruz Biotechnology, Inc. El anticuerpo para BTK era de BD Biosciences.

Ensayo de actividad de quinasa: Se usó la plataforma LabChip para el ensayo de actividad enzimática realizada por Nanosyn, se utilizaron Inc. Las enzimas recombinantes se usaron a 5 nM con sustrato a 1 µM.

Ensayo de proliferación celular con azul de Alamar: Las células se sembraron a 10.000 células/pocillo en 100 µl. Después de 3 días de incubación a 37°C en una incubadora con 5% de CO₂, se añadió azul de Alamar (Invitrogen 1:10) en cada pocillo y se incubó durante otras 2,5-3 horas. La placa se leyó a las longitudes de onda de excitación/emisión de 545/590 nm.

Ensayo de lavado por inhibición del crecimiento celular: Las células se sembraron a 350.000 células/placa para BT-474, y 300.000 células/placa para células SK-BR-3 en placa de 10 cm. Las células se trataron con ibrutinib durante 1 h. Después de lavado y añadir medio fresco, el cultivo continuó durante otros 6 días. El número de células en cada placa se contó mediante un contador de células después de tripsinización.

Análisis del ciclo celular: Las células se sembraron a 350.000 células/placa para BT-474 y 300.000 células/placa para células SK-BR-3 en placa de 10 cm. Las células se trataron con ibrutinib durante 1 h. Después de lavar dos veces con medio, el cultivo se continuó durante 24 h. Las células se fijaron en etanol al 70%, y se tiñeron con PI/RNasa. Los datos fueron adquiridos con BD FACSCalibur y el análisis del ciclo celular se llevó a cabo utilizando el software FlowJo.

Inmunotransferencia: Las células se lavaron una vez con PBS frío y se lisaron en tampón de muestra 1x (Invitrogen). El lisado de células enteras se hirvió, se sonicó, y a continuación se cargó en un gel SDS-PAGE de gradiente 4-15%. Las proteínas se transfirieron a una membrana de PVDF. Después de sondear con anticuerpos, la detección se realizó utilizando un espectrómetro de Odyssey (Li-Cor). Se utilizaron anticuerpos de ratón y conejo emparejados para sondear las proteínas fosforiladas totales y correspondientes.

Cultivo de esferas de tumores: Las células BT-474 fueron tratadas con ibrutinib durante 1 hora a 120.000 células en medio de 1 ml, por triplicado. El cultivo se llevó a cabo en una placa ultrapoco adherente de 6 pocillos usando medio MammoCult como se sugiere por el fabricante (Stem Cell Technologies). Para el tratamiento, las células se tripsinizaron y la suspensión de células individuales se trataron con ibrutinib durante 1 h por triplicado. Después de lavar dos veces, las células se resuspendieron en 6 ml de medio MammoCult completo, y se cultivaron durante 7 días. Para el recuento de esferas de tumores, se concentran las esferas en medio de 1,5 ml y se transfieren en una placa de 96 pocillos. El número de esferas de tumores se contó usando un microscopio de contraste de fase Nikon para las esferas de más de 5 mm, usando una regla instalada en el ocular. El tamaño de la esferas de tumores se midió a partir de imágenes tomadas en el microscopio con el objetivo de 4x. Se tomaron 5 fotos para cada pocillo y se midió el tamaño de las esferas de tumores en el monitor del ordenador.

Ensayo de Aldefluor: Las células BT-474 fueron tratadas con ibrutinib durante 1 h, se lavaron dos veces, y el cultivo continuó durante 3 días, o se cultivaron de forma continua en presencia de 0,1 M de ibrutinib durante 3 días. El ensayo se realizó según las instrucciones proporcionadas por el fabricante (Stem Cell Technologies). Las células se incubaron con el reactivo Aldefluor durante 35 minutos antes de la citometría de flujo.

Transferencia Western: lisados de células enteras en tampón de muestra 1x (Invitrogen) se sometieron a electroforesis en un gel de Bis-Tris al 4-12%. Después de transferir las proteínas a una membrana de PVDF, la transferencia se sondó por anticuerpos y se detectó señal usando un generador de imágenes Odyssey (LI-COR Biosciences). Se usaron anticuerpos de ratón y conejo emparejados para sondear las proteínas fosforiladas totales y correspondientes.

Ensayo de Apoptosis: Las células se tiñeron con anexina-V/PI o PI/RNasa, y las células apoptóticas se cuantificaron utilizando un citómetro de flujo FACSCalibur (Becton Dickinson). Se calcularon los números de células positivas para anexina-V o células subG0.

Resultados

Inhibición de ErbB quinasa por Ibrutinib

La familia erbB de quinasa comparte un alto grado de homología en su dominio de quinasa con Btk alrededor de un residuo de cisteína conservado, que puede unirse irreversiblemente a Ibrutinib (Figura 1). Se ensayó la capacidad de ibrutinib para inhibir las diversas quinasa ilustradas en la Figura 1. Como se muestra en la figura, ibrutinib fue capaz de inhibir EGFR (ErbB1), Erb2 y Erb4 además de BTK y otros miembros de la familia de quinasa TEC (por ejemplo, BMX, TEC, TXK, ITK, JAK3 y BLK). En un experimento separado, se observó además que la inhibición de quinasa era resistente a la diálisis (datos no mostrados), lo que apoya la inhibición covalente.

Inhibición del crecimiento de células de cáncer de mama positivo de HER-2

Se cultivaron líneas de cáncer de mama (BT-474, SK-BR3, MDA-MB-453 y UACC-893), que están amplificadas por HER2, en presencia de ibrutinib, AVL-292 y PCI-45468. Después de 3 días de exposición continua a Ibrutinib, se

observó que las células de cáncer de mama positivas en HER-2 son sensibles al efecto inhibitor del crecimiento de ibrutinib como el ensayo mediante el ensayo de azul alamar (véase, por ejemplo, las Figuras 2A-2D). Después de 1 hora de exposición a ibrutinib, seguido de lavado y de cultivo durante 6 días, se observó que el efecto inhibitor del crecimiento se mantuvo y era dependiente de la dosis (véase, por ejemplo, las Figuras 3A y 3B). Además, un tratamiento de una hora con ibrutinib tiene un efecto inhibitor duradero incluso después del día 6 en la ruta de señalización de HER (véase, por ejemplo, Fig. 33). El análisis del ciclo celular mostró que las células con exposición de 1h a ibrutinib presentaba detención de G1 tal como se mide a las 24 h (véase, por ejemplo, las Figuras 4A y 4B). Para las células BT-474, la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre el grupo de control y tratado con ibrutinib. Para células SK-BR-3, la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$ o $p < 0,01$) entre los grupos de control y tratados con ibrutinib, y entre diferentes grupos de dosis.

Apoptosis inducida por ibrutinib en células BT-474 (véase, por ejemplo, las Figuras 5A-C y la Figura 17). Una hora de tratamiento con el fármaco causó un bajo nivel de apoptosis 6 días después de la exposición (Figura 5A), mientras que el tratamiento continuo (3 días) dio como resultado la apoptosis drástica que era Q-VD-OPH dependiente de caspasa (Figuras 5B y 5C, y la Figura 17). La apoptosis se midió como porcentaje de células en subG0 o con positividad de anexina-V. ibrutinib también inhibió el crecimiento de esferas de tumores de las células BT-474 en cultivo sin afectar al número de esferas de tumores (véase, por ejemplo, la figura 6A-B) e inhibió el crecimiento del tumor sólido en xenoinjerto MDA-MB-453 de ratón (ver por ejemplo Figura 7).

La expresión de las formas totales y fosforiladas de EGFR, HER2, HER4, MEK, ERK y AKT se examinó en diversas líneas de células cancerosas en ausencia o presencia de ibrutinib (0,1 μ M) después de 1 hora de tratamiento. Las líneas de cáncer de mama que eran sensibles a ibrutinib también son amplificadas por HER2/4 (véase, por ejemplo, las Figuras 8 y 9). En un experimento de lavado, donde las células se trataron con ibrutinib varias veces y a continuación se cultivaron durante 2 horas adicionales, la inhibición de ErbB quinasas y las rutas de señalización aguas abajo persistieron después de lavado con ibrutinib, y era dependiente del tiempo y la concentración (véase, por ejemplo, la figura 10).

El efecto de ibrutinib en la expresión de marcadores de células progenitoras en células de cáncer de mama BT-474 se analizó mediante el ensayo de Aldefluor, que identifica células progenitoras basado en la expresión de aldehído deshidrogenasa (ALDH). El dietilaminobenzaldehído (DEAB) inhibe la actividad de aldehído deshidrogenasa y se utilizó como control en el ensayo. Se observó que un tratamiento de una hora o tratamiento continuo con ibrutinib disminuyeron la posible subpoblación de "tipo madre" de células de cáncer de mama (véase, por ejemplo, la Figura 11 y la Figura 18). Por ejemplo, la disminución de la actividad de aldehído deshidrogenasa detectada por el ensayo de Aldefluor se observó después de exposiciones cortas a altas concentraciones o exposición continua a baja concentración de ibrutinib. Por lo tanto, una corta exposición a ibrutinib causa una reducción del potencial crecimiento para las posibles células de cáncer de "tipo madre".

Utilizando un ensayo basado en la fluorescencia, se determinó la inhibición de la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-453 por ibrutinib o gefitinib (Iressa). Gefitinib es un inhibidor reversible que tiene mayor actividad inhibitora de EGFR pero inferior actividad inhibitora de HER2/4 en comparación con ibrutinib. Se observó que ibrutinib fue más potente que gefitinib en la inhibición de crecimiento de células MDA-MB-453 (véase, por ejemplo, la Figura 12). ibrutinib también exhibió actividad inhibitora del crecimiento similar en células SK-BR3 y células de cáncer de mama MDA-MB-453 y en comparación con lapatinib, neratinib y dacomitinib (véase, por ejemplo, las Figuras 13A y 13B). Experimentos independientes confirmaron la actividad inhibitora de ibrutinib en células de cáncer de mama BT-474, MDA-MB-453 y SK-BR3 en comparación con inhibidores de quinasa gefitinib, lapatinib, neratinib y dacomitinib (véase, por ejemplo, las Figuras 14A-C). ibrutinib también fue un inhibidor más potente del crecimiento de células en comparación con AVL-292 en células de cáncer de mama BT-474, SK-BR3 y MDA-MB-453 (véase, por ejemplo, las Figuras 15A-C). Además, en comparación con AVL-292, solamente ibrutinib inhibió la activación de HER2 y HER4 según la evaluación de la fosforilación de dianas aguas abajo, tales como AKT (véase, por ejemplo, la Figura 16).

Ejemplo 2 - cáncer de mama amplificado por HER2

Tipo de estudio: Intervencionista

Diseño del estudio:

Asignación: no aleatorio

Clasificación de punto final: Estudio de Seguridad/eficacia

Modelo de Intervención: Asignación de grupo individual

Enmascaramiento: etiqueta abierta

Objetivo primario: Tratamiento

Mediciones del resultado

Para estimar la eficacia [tasa de respuesta global (ORR) = respuesta completa (CR) y la respuesta parcial (PR)] (fase II)

Para determinar el nivel de expresión de HER2 y p95-HER2 en las muestras de tejido metastásico y correlacionar

ésta con la respuesta a ibrutinib en tumores amplificados por HER2. [Marco de tiempo: una vez en el momento de la biopsia] [designada como cuestión de seguridad: No]

Elegibilidad

- 5 Edad Elegible para el Estudio: mayores de 18 años
 Géneros Elegibles para el Estudio: Ambos
 Acepta voluntarios sanos: No

10 Criterios de inclusión:

Cohorte amplificado por HER2 en fase I

- 15 La sobreexpresión y/o amplificación de HER2 como se determinó por inmunohistoquímica (3+) o FISH (≥ 2.0)
 Trastuzumab previamente recibido como parte de un régimen en la configuración con adyuvante o metastásico con evidencia de progresión. Período de lavado para trastuzumab de 14 días.

- 20 Puede haber recibido previamente lapatinib como parte de un régimen en la configuración con adyuvante o metastásico con evidencia de progresión de la enfermedad. Período de lavado de lapatinib de 14 días.

- La progresión radiográfica de la enfermedad durante el tratamiento con trastuzumab o lapatinib como se define por el criterio RECIST 1.1.

- 25 No hay restricción en regímenes con quimioterapia previa para la enfermedad en estadio avanzado. No hay restricción para la terapia hormonal previa. No se permite el uso simultáneo de terapia endocrina.

Cohorte amplificado por HER2 en fase II

- 30 Sobreexpresión y/o amplificación de HER2 como se determinó por inmunohistoquímica (3+) o FISH (≥ 2.0).

Trastuzumab previamente recibido como parte de un régimen en la configuración con adyuvante o metastásico con evidencia de progresión. Período de lavado para trastuzumab de 14 días.

- 35 Puede haber recibido previamente lapatinib como parte de un régimen en la configuración con adyuvante o metastásico con evidencia de progresión de la enfermedad. Período de lavado de lapatinib de 14 días.

La progresión radiográfica de la enfermedad durante el tratamiento con trastuzumab o lapatinib como se define por el criterio RECIST 1.1.

- 40 Antes de inclusión en la terapia:

No más de cuatro regímenes previos de quimioterapia permitidos para la enfermedad en estadio avanzado. No hay restricción para la terapia hormonal previa. No se permite el uso simultáneo de la terapia endocrina.

45 Criterios de inclusión para todos los sujetos

Los pacientes con un diagnóstico de adenocarcinoma de mama invasivo confirmado por histología o citología en MSKCC.

- 50 La enfermedad metastásica que es o ha sido documentada patológicamente.

Al menos una lesión metastásica medible según los criterios RECIST 1.1. Ascitis, derrame pleural, y metástasis óseas no se consideran medibles. Tamaño mínimo de lesión indicadora ≥ 10 mm por TC helicoidal o ≥ 20 mm por técnicas convencionales.

- 55 Nódulos patológicos deben ser ≥ 15 mm por el eje corto para ser considerados medibles.

Edad ≥ 18 , ya que no hay datos de dosificación o efectos adversos actualmente disponibles en el uso de neratinib o temsirolimus en pacientes <18 años de edad, los niños están excluidos de este estudio.

- 60 Capaz y está dispuesto a dar su consentimiento para la biopsia del cáncer de mama metastásico antes del tratamiento. Consentimiento a la conservación de las muestras congeladas y fijas de núcleos tumorales para la evaluación.

- 65 Consentimiento para evaluación de muestra de biopsia del tumor primario.

Los pacientes deben estar dispuestos a interrumpir la terapia hormonal de sexo, por ejemplo, las píldoras anticonceptivas, la terapia de reemplazo hormonal, antes de la inscripción. Las mujeres en edad fértil deben dar su consentimiento a procedimientos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante un período posterior.

- 5 Prueba de embarazo negativa en HCG en suero para las mujeres premenopáusicas de la capacidad reproductiva y para las mujeres de menos de 12 meses después de la menopausia.

Asintomáticos, metástasis del sistema nervioso central están permitidos si los pacientes permanecen clínicamente estable después de la interrupción de esteroides y anticonvulsivos durante 3 meses.

- 10 Puntuación del estado de acción de Eastern Cooperative Oncology Group puntuación (ECOG) ≤ 2 .

- 15 Los pacientes deben tener una función de órganos y médula normal: AST/ALT $\leq 2.5 \times$ límite superior institucional de normalidad excepto para los pacientes con metástasis hepáticas. Para los pacientes con metástasis hepáticas, AST/ALT/fosfatasa alcalina $\leq 5.0 \times$ límite superior institucional de la normalidad. Bilirrubina total dentro de los límites institucionales, excepto para los pacientes con metástasis hepáticas. Para los pacientes con metástasis hepáticas, bilirrubina total $\leq 1.5 \times$ límite superior institucional de normalidad. La depuración de creatinina dentro de los límites normales o ≥ 60 ml/min, PT y PTT $\leq 1.5 \times$ límite superior institucional de normalidad, excepto para los pacientes con Coumadin o heparina de bajo peso molecular, leucocitos $\geq 3.000/\mu\text{l}$, recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.000/\mu\text{l}$, y las plaquetas $\geq 75.000/\mu\text{l}$
- 20 Capaz de tragar y retener la medicación oral.

Criterio de exclusión:

- 25 Los posibles sujetos serán excluidos de la inscripción en este estudio si cumplen cualquiera de los siguientes criterios:
Los pacientes que reciben una terapia contra el cáncer concurrente o agentes de investigación con la intención de tratar el cáncer de mama.

- 30 Antecedentes de reacciones alérgicas atribuidas a compuestos de química similar o composición biológica a neratinib o temsirolimus.

No puede dar su consentimiento a la biopsia de la enfermedad metastásica o para los que una biopsia tendría un efecto médico inseguro.

- 35 Las mujeres que están embarazadas o amamantando.

La esperanza de vida < 3 meses.

- 40 Finalización del anterior régimen de quimioterapia < 3 semanas antes del comienzo del tratamiento del estudio. La terapia hormonal previa debe interrumpirse antes del inicio del tratamiento. La terapia biológica con bevacizumab para el tratamiento de la enfermedad metastásica se debe interrumpir ≥ 3 semanas desde el inicio del tratamiento del protocolo.

- 45 No se permite la radioterapia concurrente para la progresión de la enfermedad en tratamiento en el protocolo, pero podría ser permitido para las lesiones que no son diana preexistentes con la aprobación del investigador principal del ensayo.

- 50 Condiciones médicas concurrentes que pueden aumentar el riesgo de toxicidad, incluyendo la infección en curso o activa, antecedentes de trastorno de sangrado significativo no relacionados con el cáncer (trastornos congénitos de la coagulación, trastornos de la coagulación adquiridos en un año), VIH-positivo o hepatitis activa.

- 55 Antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa o no controlada, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, arritmia, y fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 50%, medida por una imagen de grupos de sangre por puerta múltiple del corazón (exploración MUGA) o un ecocardiograma (ECHO).

Intervalo QTc > 0.47 segundos.

- 60 Los pacientes con enfermedad del tracto GI que resulta en una incapacidad de tomar la medicación oral, síndrome de malabsorción, un requisito para la alimentación IV, los procedimientos quirúrgicos anteriores que afectan a la absorción, o enfermedad GI inflamatoria descontrolada.

- 65 Antecedentes de un segundo tumor invasivo primario diagnosticado en los 3 años anteriores, a excepción de la etapa I de carcinoma de endometrio o carcinoma cervical o carcinoma de próstata tratados quirúrgicamente, y cáncer de piel no melanoma.

Antecedentes de convulsiones incontroladas, trastornos del sistema nervioso central o discapacidad psiquiátrica juzgados por el investigador como clínicamente significativos, lo que impide el consentimiento informado, o interfiere con el cumplimiento de la ingesta oral de fármacos.

Falta de voluntad para dar su consentimiento informado escrito, la falta de voluntad para participar, o incapacidad para cumplir con el protocolo para la duración del estudio. Voluntad y capacidad de cumplir las visitas programadas, el plan de tratamiento, pruebas de laboratorio y otros procedimientos del estudio son necesarios para la participación en este ensayo clínico.

Ejemplo 3 - Cáncer gástrico amplificado por HER2

Tipo de estudio: Intervencionista

Diseño del estudio:

Asignación: no aleatorio

Clasificación de punto final: Estudio de Seguridad/eficacia

Modelo de Intervención: Asignación de grupo individual

Enmascaramiento: etiqueta abierta

Objetivo primario: Tratamiento

Mediciones del resultado

El porcentaje de pacientes que demuestran una clara evidencia de la inhibición de autofosforilación del receptor en pacientes amplificados por HER2 en el Día 30.

Tasa de respuesta objetiva

Elegibilidad

Edad Elegibles para el Estudio: mayores de 21 años

Géneros Elegibles para el Estudio: Ambos

Acepta voluntarios sanos: No

Criterios de inclusión:

Pacientes masculinos o femeninos de 21 años de edad o más en el momento que se obtiene el consentimiento informado escrito.

Los pacientes con adenocarcinoma histológicamente confirmado de estómago, unión gastroesofágica o esófago distal con enfermedad metastásica localmente avanzada inoperable.

Los pacientes con tumores con amplificación génica de HER-2 por FISH estándar.

El paciente ha recibido 1 o más quimioterapias previas para el tratamiento de adenocarcinoma de estómago, unión gastroesofágica o esófago distal con enfermedad metastásica.

Los pacientes con gastrectomía parcial previa si pueden tomar medicamentos por ruta oral, y pueden someterse a biopsias gastroendoscópicas y cumplen con todos los demás criterios de inclusión/exclusión.

Los pacientes con enfermedad medible y no medible según las pautas RECIST modificadas. Todas las exploraciones y los rayos X utilizados para documentar la enfermedad medible o no medible deben realizarse dentro de un período de 28 días antes de la inscripción.

Paciente con estado de acción de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1 (en 14 días antes de la inscripción).

Paciente con órgano y función hematológica adecuados como se evidencia por los siguientes estudios de laboratorio dentro de los 14 días antes de la inscripción:

Función hematológica, tal como sigue: Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$; recuento de plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$; hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$;

Funciones de coagulación, tal como sigue: Tiempo de tromboplastina parcial (PTT) o tiempo activado de tromboplastina parcial (aPTT) $\leq 1,5 \times$ límite superior de normalidad (LSN) por intervalo normal de laboratorio institucional; relación internacional normalizada (INR) $\leq 1,5$

Funciones renales, tal como sigue: La creatinina sérica $\leq 1,5 \times$ ULN; Urea $\leq 1,5 \times$ ULN

Función hepática, tal como sigue: bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ ULN; transaminasa glutámico-oxalacética (SGOT)/aspartato

transaminasa (AST) en suero y transaminasa glutámico-pirúvica en suero (SGPT)/alanina transaminasa (ALT) en suero $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ ($\leq 5 \times \text{ULN}$ si hay metástasis de hígado)

Criterio de exclusión:

- 5 Los pacientes incapaces de tragar la medicación oral
- Los pacientes con obstrucción de salida gástrica persistente, disfagia completa o yeyunostomía en la alimentación.
- 10 Los pacientes que se sometieron a radioterapia en el remanente gástrico ≤ 14 días antes de la inscripción. Los pacientes deben haberse recuperado de todas las toxicidades relacionadas con la radioterapia.
- Los pacientes con gastrectomía total.
- 15 Los pacientes que tienen enfermedades cardiovasculares sintomáticas, no controladas, clínicamente significativas, dentro de los 6 meses anteriores a la inscripción, incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, enfermedad vascular periférica de grado 2 o mayor, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias no controladas por la medicación ambulatoria.
- 20 Las mujeres embarazadas (es decir, positivo en la prueba de beta-gonadotropina coriónica humana) o está en periodo de lactancia.

Ejemplo 4 - Cáncer de pulmón amplificado por HER2

- 25 Tipo de estudio: Intervencionista
Diseño del estudio:
Asignación: no aleatorio
Clasificación de punto final: Estudio de Seguridad/eficacia
Modelo de Intervención: Asignación de grupo individual
- 30 Enmascaramiento: etiqueta abierta
Objetivo primario: Tratamiento

Mediciones del resultado

- 35 Supervivencia libre de progresión (SLP); tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) a los 4 meses [cohorte A]
PFS se define como el intervalo desde la inscripción hasta la fecha de progresión objetiva o muerte por cualquier causa.
- Duración de la respuesta (DR) por cohorte
- 40 Supervivencia global (OS) por cohorte
Pacientes informados de los resultados de la calidad de vida relacionada con la salud y síntomas relacionados con la enfermedad/tratamiento según lo medido por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del cáncer. Cuestionario de la Calidad Vida (EORTC QLQ C30), y el módulo de cáncer de pulmón (LC13)

45 Elegibilidad

Edad Elegibles para el Estudio: mayores de 21 años
Géneros Elegibles para el Estudio: Ambos
Acepta voluntarios sanos: No

50 Criterios de inclusión:

Adenocarcinoma de pulmón avanzado, enfermedad medible
Pacientes con tumores con la amplificación de genes de HER-2 por FISH estándar independientemente de la condición de fumador
55 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-1.
Cohorte A: Sin terapia sistémica previa
Cohorte B: pacientes con NSCLC amplificado por HER2; puede haber tenido tratamiento previo

60 Criterio de exclusión:

metástasis cerebrales activas

- tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada en la cohorte A sola. El Cohorte B puede haber tenido cualquier número de líneas previas de terapia sistémica.
- 65

Ejemplo 5

Las líneas celulares BT-474, Mino, y DOHH2 se obtuvieron de ATCC y se cultivaron como se indica de la fuente.

- 5 *Ensayo de actividad quinasa:* El ensayo de actividad quinasa se realizó utilizando la plataforma LabChip por Nanosyn, Inc. usando 5 nM de enzimas recombinantes (EGFR, HER2, y HER4) y diversas concentraciones de los inhibidores (por ejemplo ibrutinib, afatinib, neratinib, dacomitinib, lapatinib, y gefitinib).

10 Para las células DoHH2, se utilizó el siguiente protocolo. Las células DoHH2 (1 millón/ml) fueron tratadas con inhibidores durante 1 h, seguido con 30 min de tratamiento de PCI-33380 (2 μ M). Las células se sedimentaron a continuación y se resuspendieron en 24 μ L de PBS con inhibidores de proteasa. A continuación, las células se sometieron a congelación-descongelación 4 veces. 24 μ L de sobrenadante del lisado celular se mezcló con 8 μ L de tampón de muestra 4x de Invitrogen. Se cargaron aproximadamente 15 μ L de la mezcla de lisado celular en cada pocillo de un gel de electroforesis.

15 La inhibición de la ruta de señalización por ibrutinib se comparó con afatinib (véase, por ejemplo, Fig. 19). Tanto ibrutinib como afatinib mostraron una mayor inhibición, es decir, mayor IC₅₀, hacia EGFR que para HER2 y HER4 (véase, por ejemplo, Fig. 19B). Dacomitinib, un inhibidor de pan-ErbB, fue menos eficaz en la inhibición de EGFR y las dianas aguas abajo (véase, por ejemplo, Fig. 20). Ibrutinib era un potente inhibidor de la ruta de señalización de MEK y Akt que de la ruta de señalización de EGFR y HER2 (véase, por ejemplo Fig. 21). Además, una mayor concentración de ibrutinib fue capaz de superar la resistencia inducida por heregulina (ver, por ejemplo, Fig. 22). En comparación con los inhibidores adicionales que se describen en este documento, solamente ibrutinib mostró un efecto inhibidor selectivo en rutas de señalización de Btk en las células B (por ejemplo células Mino) (véase, por ejemplo, Fig. 23). Además, ibrutinib unió selectivamente a Btk covalentemente, mientras que los inhibidores restantes, neratinib, lapatinib, y dacomitinib, no lo hicieron (véase, por ejemplo Fig. 24).

Ejemplo 6*Unión covalente de Ibrutinib a quinasas de ErbB*

30 Las líneas celulares BT474 y SK-BR-3 se obtuvieron de ATCC y se cultivaron como se indica de la fuente.

Ensayo de diálisis de BTK: compuesto 100 nM y 10 nM se pre-incubó con la enzima BTK 5 nM durante 1 h en un tampón que comprendía 100 mM de HEPES pH 7,5, 0,1% BSA, 5 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, 0,01% de Triton X-100 y se dializó a 4°C frente al mismo tampón durante un tiempo total de 24 horas (3 cambios de tampón de diálisis, factor de diálisis acumulativa nominal: 8000000). Las muestras de control incluyen DMSO + 5 nM BTK dializado de manera idéntica. Las muestras no dializadas con compuesto se ensamblaron y se preincubaron durante 1 hora. Después de la diálisis, se midió la actividad BTK en formato en tiempo real en presencia de 250 μ M de ATP y 1 μ M de péptido de sustrato. Se determinó la velocidad inicial en las muestras.

40 *Ensayo de diálisis de LCK:* compuesto 100 nM y 10 nM se pre-incubó con la enzima LCK 5 nM durante 1 h en un tampón que comprendía 100 mM de HEPES pH 7,5, 0,1% BSA, 5 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, 0,01% de Triton X-100 y se dializó a 4°C frente al mismo tampón durante un tiempo total de 24 horas (3 cambios de tampón de diálisis, factor de diálisis acumulativa nominal: 8000000). Las muestras de control incluyen DMSO + 5 nM LCK dializado de manera idéntica. Las muestras no dializadas con compuesto se ensamblaron y se preincubaron durante 1 hora. Después de la diálisis, se midió la actividad LCK en formato en tiempo real en presencia de 50 μ M de ATP y 1 μ M de péptido de sustrato. Se determinó la velocidad inicial en las muestras.

50 *Ensayo de diálisis de EGFR:* compuesto 100 nM y 10 nM se pre-incubó con la enzima EGFR 5 nM durante 1 h en un tampón que comprendía 100 mM de HEPES pH 7,5, 0,1% BSA, 5 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, 0,01% de Triton X-100 y se dializó a 4°C frente al mismo tampón durante un tiempo total de 24 horas (3 cambios de tampón de diálisis, factor de diálisis acumulativa nominal: 8000000). Las muestras de control incluyen DMSO + 5 nM EGFR dializado de manera idéntica. Las muestras no dializadas con compuesto se ensamblaron y se preincubaron durante 1 hora. Después de la diálisis, se midió la actividad EGFR en formato en tiempo real en presencia de 250 μ M de ATP y 1 μ M de péptido de sustrato. Se determinó la velocidad inicial en las muestras.

60 *Ensayo de diálisis de HER4:* compuesto 100 nM y 10 nM se pre-incubó con la enzima HER4 5 nM durante 1 h en un tampón que comprendía 100 mM de HEPES pH 7,5, 0,1% BSA, 5 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, 0,01% de Triton X-100 y se dializó a 4°C frente al mismo tampón durante un tiempo total de 24 horas (3 cambios de tampón de diálisis, factor de diálisis acumulativa nominal: 8000000). Las muestras de control incluyen DMSO + 5 nM HER4 dializado de manera idéntica. Las muestras no dializadas con compuesto se ensamblaron y se preincubaron durante 1 hora. Después de la diálisis, se midió la actividad HER4 en formato en tiempo real en presencia de 250 μ M de ATP y 1 μ M de péptido de sustrato. Se determinó la velocidad inicial en las muestras.

65 Las enzimas recombinantes BTK, EGFR, y HER4 se dializaron contra cualquiera de 10 nM o 100 nM de concentración de ibrutinib. Ibrutinib (PCI-32765) demostró una inhibición irreversible de BTK (véase, por ejemplo,

Fig. 25). En presencia de LCK, ibrutinib demostró una inhibición reversible (véase, por ejemplo Fig. 26). La proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK) sirvió como control negativo. LCK carece del residuo de cisteína conservado en su dominio quinasa, y su actividad se recuperó después de la diálisis después de 1 h antes de la exposición a ibrutinib. En presencia de EGFR y HER4, ibrutinib mostró inhibición irreversible a ambas enzimas recombinantes (véase, por ejemplo la Fig. 27 para la inhibición de EGFR y la Fig. 28 para la inhibición de HER4). Las enzimas en DMSO (control) se dializaron también.

Ejemplo 7

10 Inhibición dependiente del tiempo por Ibrutinib (PCI-32765) a través de una dilución rápida

Ibrutinib (PCI-32765) se ensayó frente a dos quinasas recombinantes, Btk y HER2. Ibrutinib se ensayó a la concentración 0,1 μ M. Ibrutinib o DMSO (control) se preincubó con Btk o HER2 durante 5 min, 15 min, 30 min, 60 min y 90 min (las muestras de preincubación se ensamblaron en el orden inverso: 90 min, 60 min, 30 min, 15 min, y 5 minutos). Los complejos Ibrutinib/quinasa se diluyeron rápidamente (factor de dilución 500x) en tampón de ensayo con 500 μ M de ATP y 2 μ M de péptido sustrato. El ensayo de actividad enzimática en tiempo real se realizó en las muestras diluidas. La irreversibilidad dependiente del tiempo del inhibidor se determinó por la diferencia entre las enzimas tratadas diluidas en presencia de compuesto y sin compuesto. La velocidad inicial de la reacción se representó frente al tiempo de pre-incubación para determinar la Kobs aparente de inhibición. La Fig. 29 ilustra la inhibición dependiente del tiempo de BTK por ibrutinib después de dilución rápida. La Fig. 30 ilustra la inhibición dependiente del tiempo de HER2 por ibrutinib después de dilución rápida.

Determinación de la cinética de la inhibición por Ibrutinib (PCI-32 765)

25 Ibrutinib (PCI-32765) fue probada en ensayos de BTK y HER2. El compuesto se prediluyó en serie en DMSO. Las diluciones en serie se transfirieron a 35 μ l de tampón de ensayo 1x suplementado con péptido sustrato 4 mM. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 35 μ l de la enzima 2x (0,5 nM de BTK o 1,0 nM de HER2 en tampón de ensayo 1x suplementado con ATP).

30 La composición final del ensayo de BTK comprendía 100 mM de HEPES pH 7,5, 0,1% de BSA, 0,01% de Triton X-100, DTT 1 mM, $MgCl_2$ 5 mM, ATP 1000 μ M, 0,25 nM de BTK (Millipore), y 2 μ M de péptido. La temperatura era a 25°C. La concentración de DMSO era de 0,05%. La secuencia del péptido fue FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂.

35 La composición final del ensayo de HER2 comprendía 100 mM de HEPES pH 7,5, 0,1% de BSA, 0,01% de Triton X-100, DTT 1 mM, $MnCl_2$ 5 mM, ATP 1000 μ M, 0,5 nM de HER2 (BPS), y 2 μ M de péptido. La temperatura era a 25°C. La concentración de DMSO era de 0,05%. La secuencia del péptido fue FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂.

40 Se obtuvieron las curvas de progreso de reacción durante un tiempo total de ~ 4 horas utilizando un instrumento Caliper LabChip® controlado por el clima. Las curvas obtenidas se ajustaron utilizando software XLfit4 utilizando la ecuación de mejor ajuste. Por ejemplo: para la inhibición dependiente del tiempo, se usó la ecuación: $[P] = V_s * t + ((V_o - V_s)/K_{obs}) * (1 - \exp(-K_{obs} * t))$. En la ecuación: V_i es la velocidad inicial de la reacción y la V_s es la velocidad en estado estacionario en presencia de inhibidor.

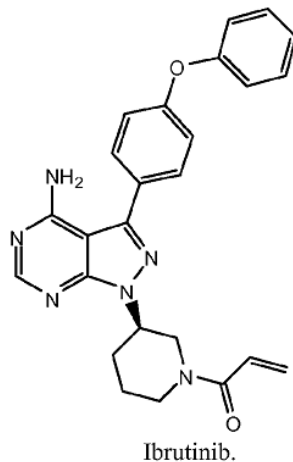
45 Para los inhibidores dependientes del tiempo: los valores Kobs obtenidos se representaron frente a la concentración del compuesto usando cualquiera ajuste hiperbólico. A partir de las representaciones, se determinaron los valores K2 (o Kinact), K-2, Ki y Kinact/Ki.

La Fig. 31 ilustra la cinética de la inhibición de BTK por ibrutinib (PCI-32765). La Fig. 32 ilustra la cinética de la inhibición de HER2 por ibrutinib (PCI-32765).

50

REIVINDICACIONES

1. Compuesto (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



o una composición farmacéutica que comprende Ibrutinib para usar en el tratamiento de un cáncer amplificado por HER2.

2. Compuesto, o una composición farmacéutica para usar, según la reivindicación 1, en el que el cáncer amplificado por HER2 se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de mama, colon, endometrio, cervical, urotelial, pulmón (incluyendo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), ovario, gástrico, unión gastroesofágica (UGE), cabeza y cuello, tracto biliar, próstata y páncreas.

3. Compuesto, o una composición farmacéutica para usar, según la reivindicación 2, en el que el cáncer amplificado por HER-2 es cáncer de mama.

4. Compuesto, o una composición farmacéutica para usar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cáncer amplificado por HER2 es refractario a un tratamiento de trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib o MM-111.

5. Compuesto, o una composición farmacéutica para usar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cáncer amplificado por HER2 es metastásico.

6. Compuesto, o una composición farmacéutica para usar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se administra conjuntamente un agente terapéutico adicional.

7. Compuesto, o una composición farmacéutica para usar en la reivindicación 6, en el que el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en: un agente terapéutico anti-HER2, un inhibidor de pan-ErbB y un agente terapéutico anti-VEGF.

8. Compuesto, o una composición farmacéutica para usar, según la reivindicación 7, en el que el agente terapéutico anti-HER2 se selecciona del grupo que consiste en: trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib y MM-111 (Merrimack Pharmaceuticals).

9. Compuesto, o una composición farmacéutica para usar, según la reivindicación 7, en el que el inhibidor de pan-ErbB se selecciona del grupo que consiste en: afatinib, neratinib y dacomitinib.

10. Compuesto, o una composición farmacéutica para usar, según la reivindicación 7, en el que el agente terapéutico anti-VEGF se selecciona del grupo que consiste en: bevacizumab, ranibizumab, lapatinib, sunitinib, sorafenib, axitinib y pazopanib.

11. Compuesto, o una composición farmacéutica para usar, según la reivindicación 6, en el que el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en: temsirolimus; paclitaxel; ASLAN001 (también, ARRY-543); vorinostat; doxorubicina; ciclofosfamida; cisplatino; docetaxel; dasatinib; trastuzumab y docetaxel; pertuzumab y docetaxel; doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel; y doxorubicina, ciclofosfamida y 5-FU.

Figura 1

IC50 (nM)

0.39	Btk	R P I F I I T E Y M A N G C L L N Y L R E M R H R
1.10	Bmx	Y P L Y L V T E Y L S N G C L L N Y I R S H G K G
5.49	Tec	K P I Y I V T E F M E R G C L L n F L R Q R Q G H
2.84	Txk	K P L Y I V T E F M E N G C L L N Y L R E N K G K
11.70	Itk	A P I C L V F E F M E H G C L S D Y L R T G R G L
7.80	EGFR	S T V Q L I T Q L M P F G C L L D Y V R E H K D N
21.57	ErbB2	S T V Q L V T Q L M P Y G C L L D H V R E N R G R
0.64	ErbB4	P T I Q L V T Q L M P H G C L L E Y V H E H K D N
21.90	Jak3	P E L R L V M E Y L P S G C L R D F L Q R H R A R
0.94	Blk	E P I Y I V T E Y M A R G C L L D F L K T D E G S

Figura 2A

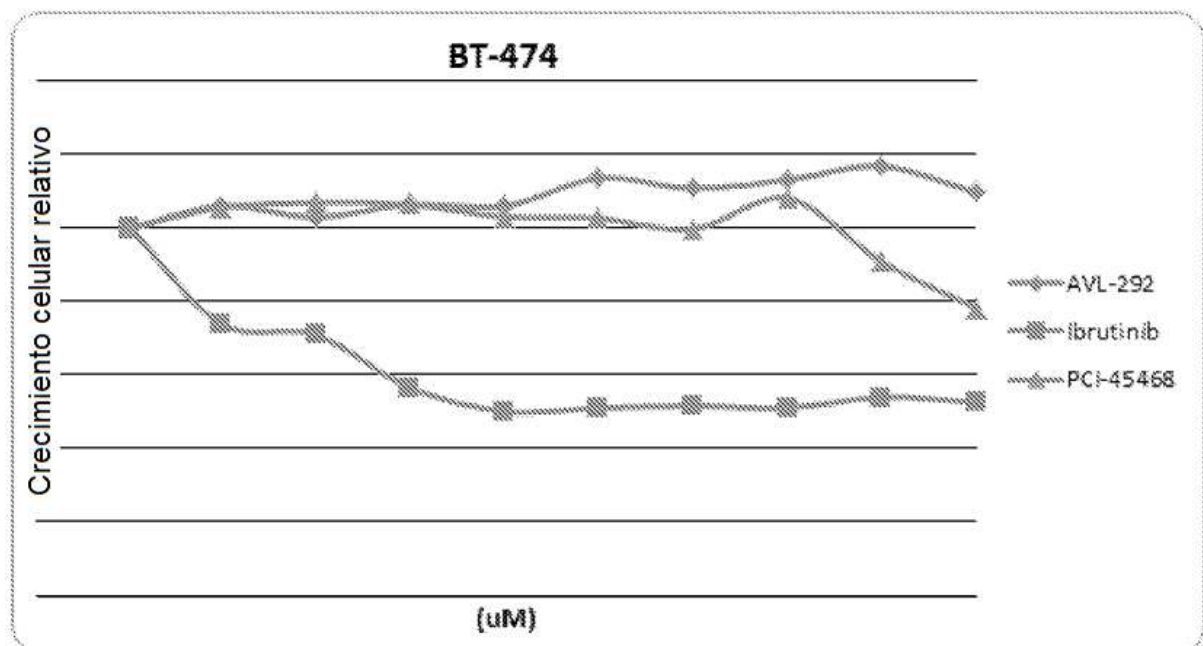


Figura 2B

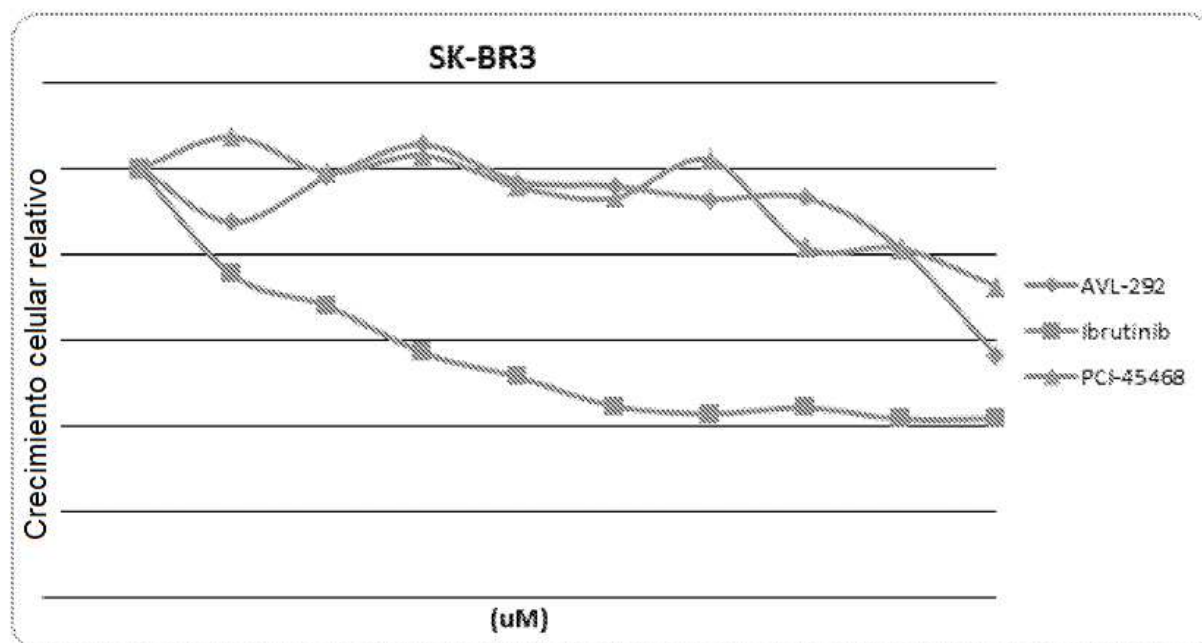


Figura 2C

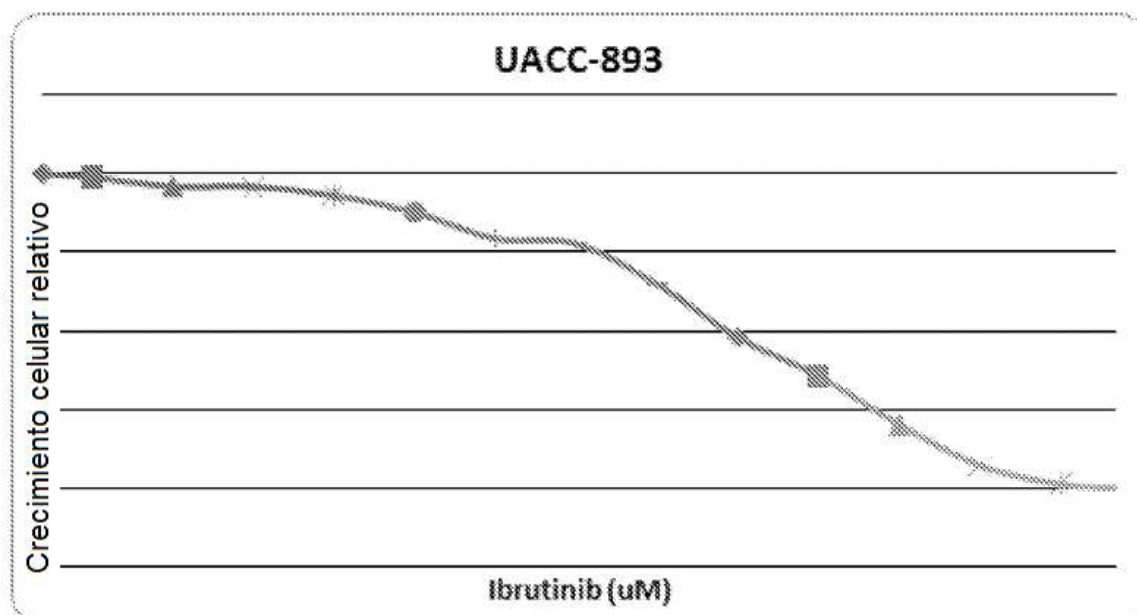


Figura 2D

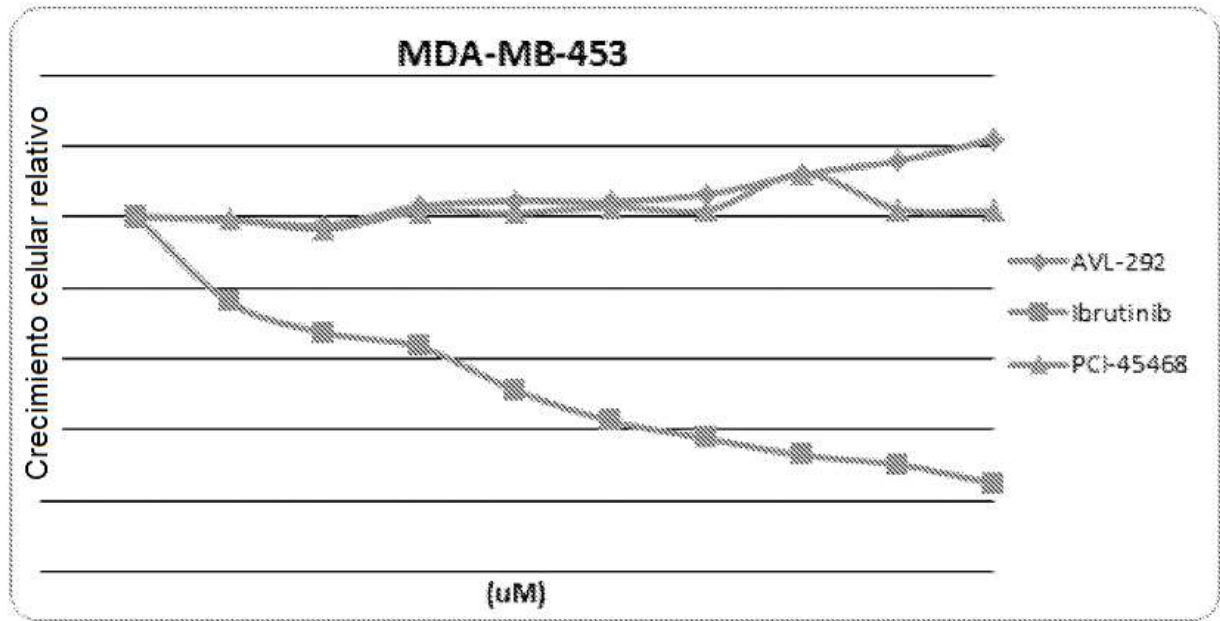


Figura 3A

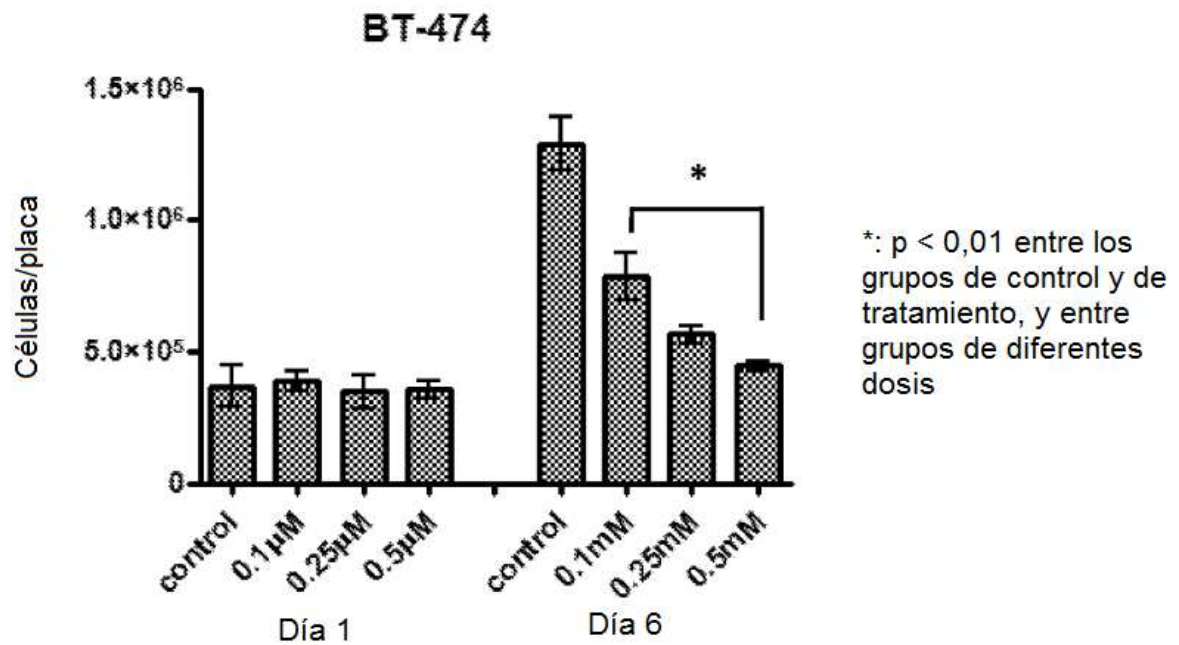


Figura 3B

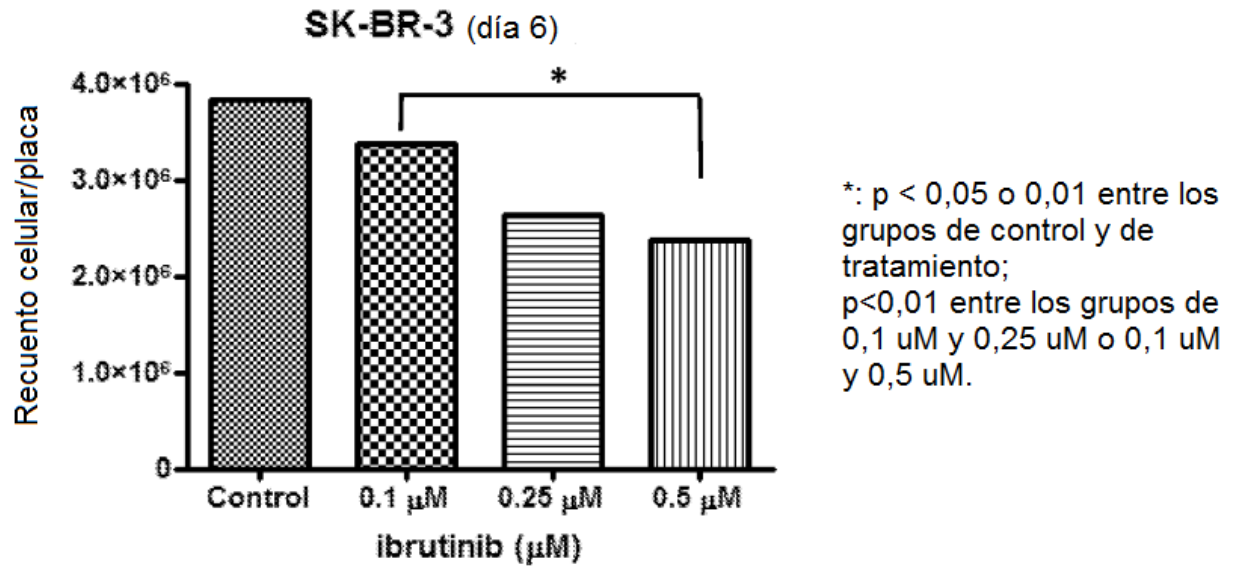


Figura 4A

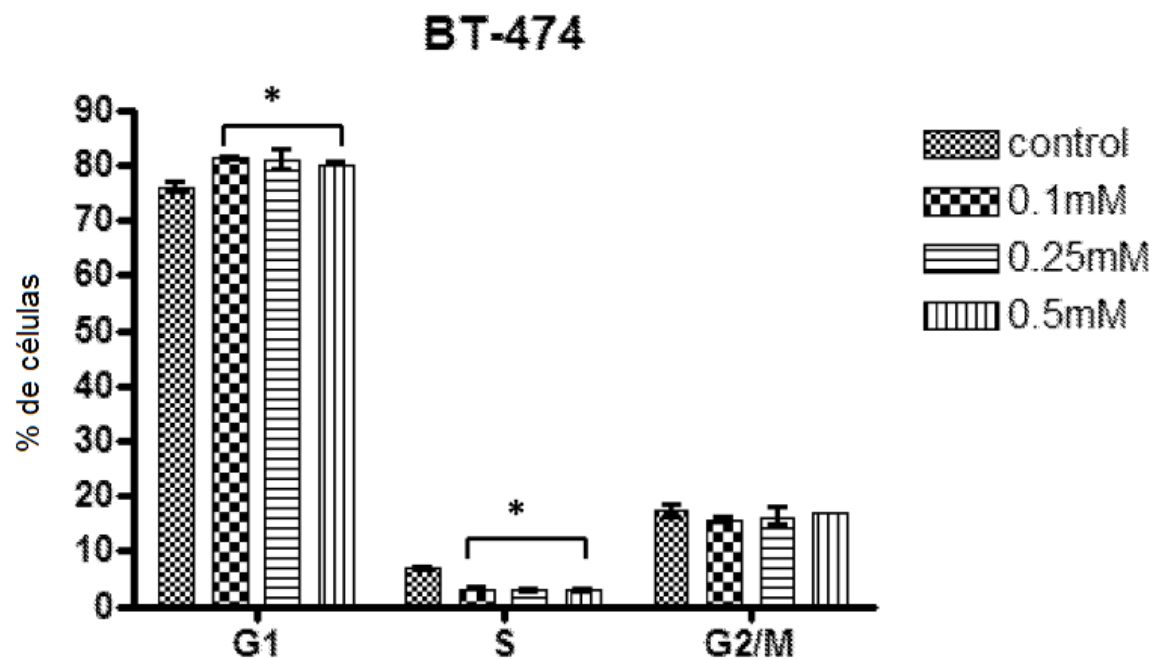


Figura 4B

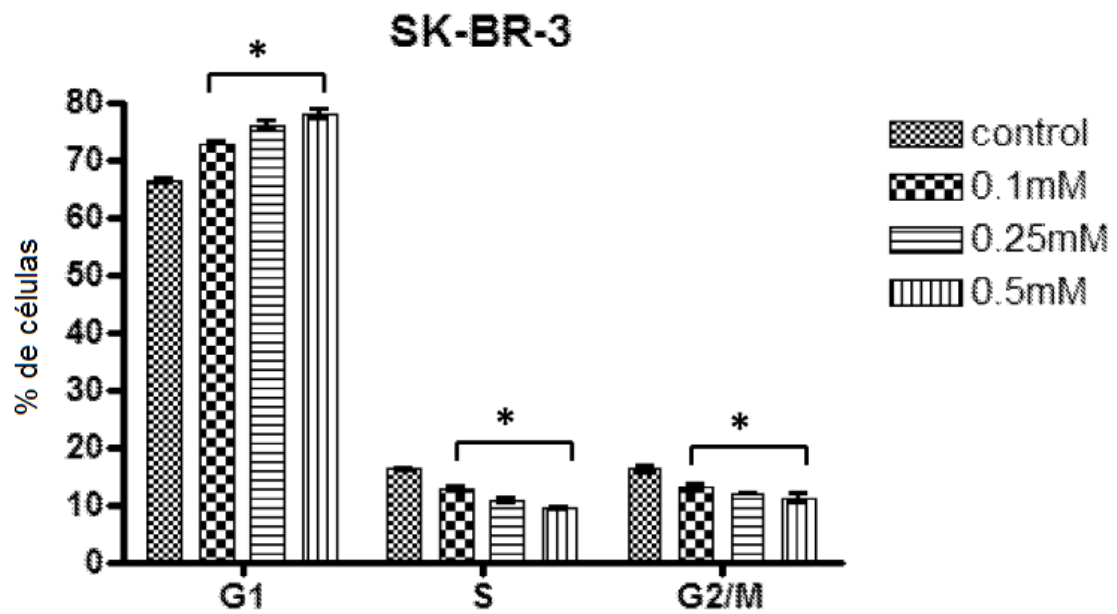


Figura 5A

BT-474 tratado durante 1 hora con ibrutinib

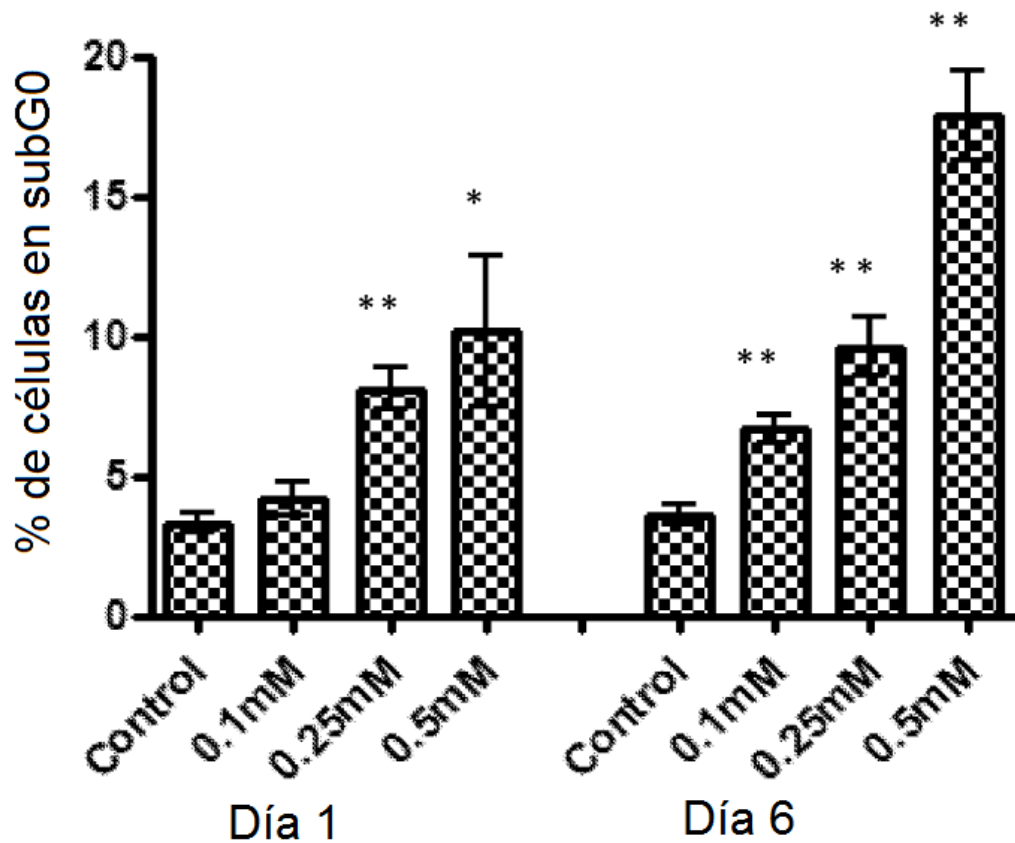


Figura 5B

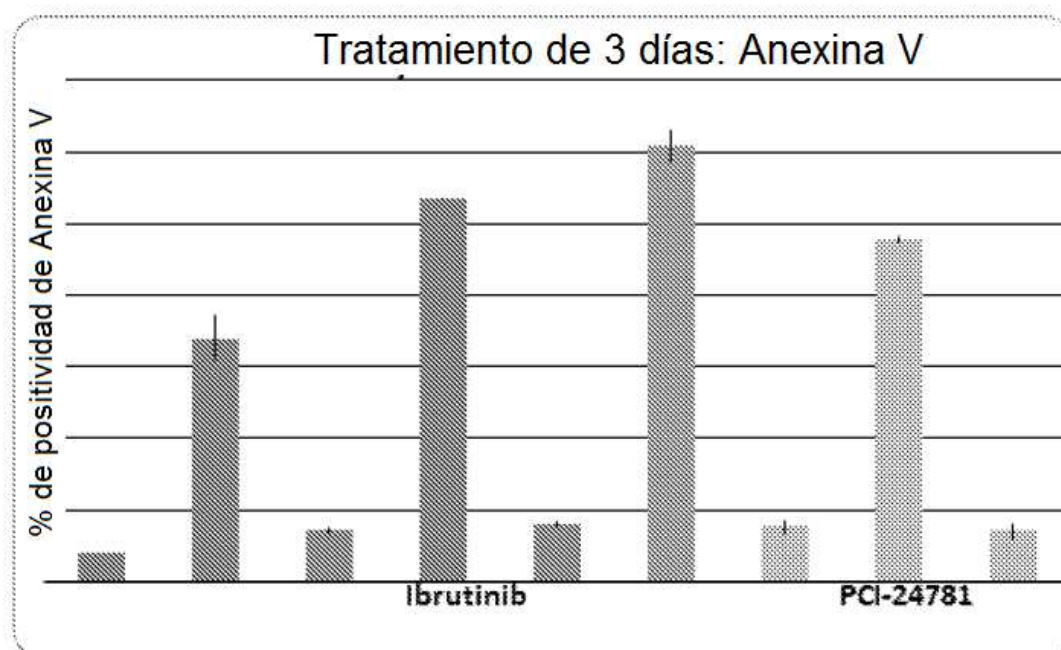


Figura 5C

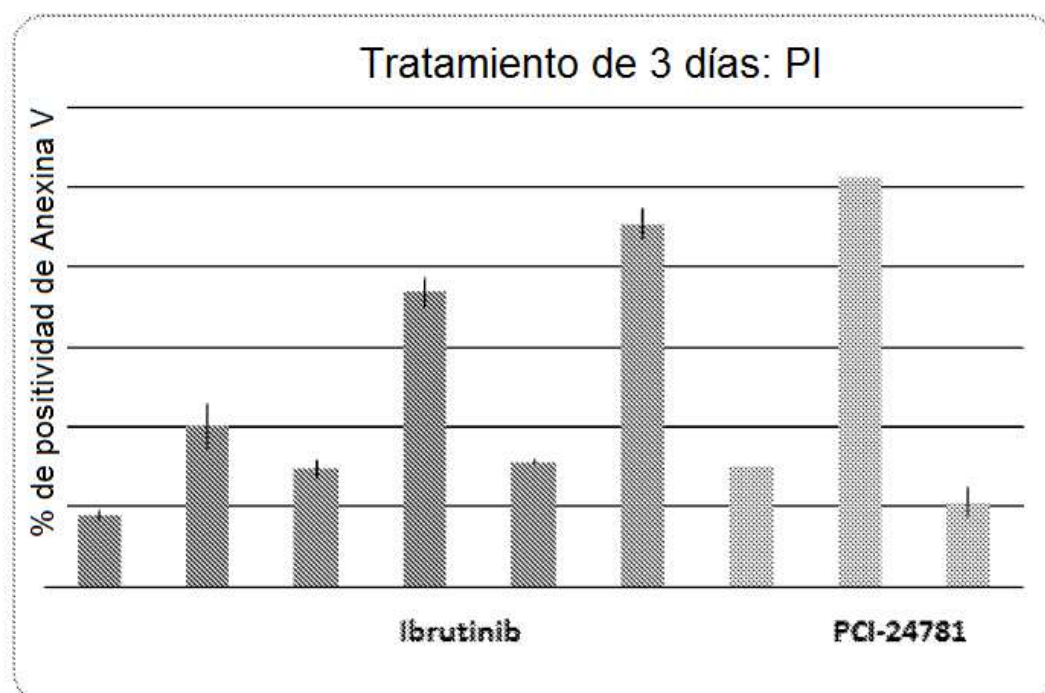


Figura 6A

Tamaño de la esfera del tumor

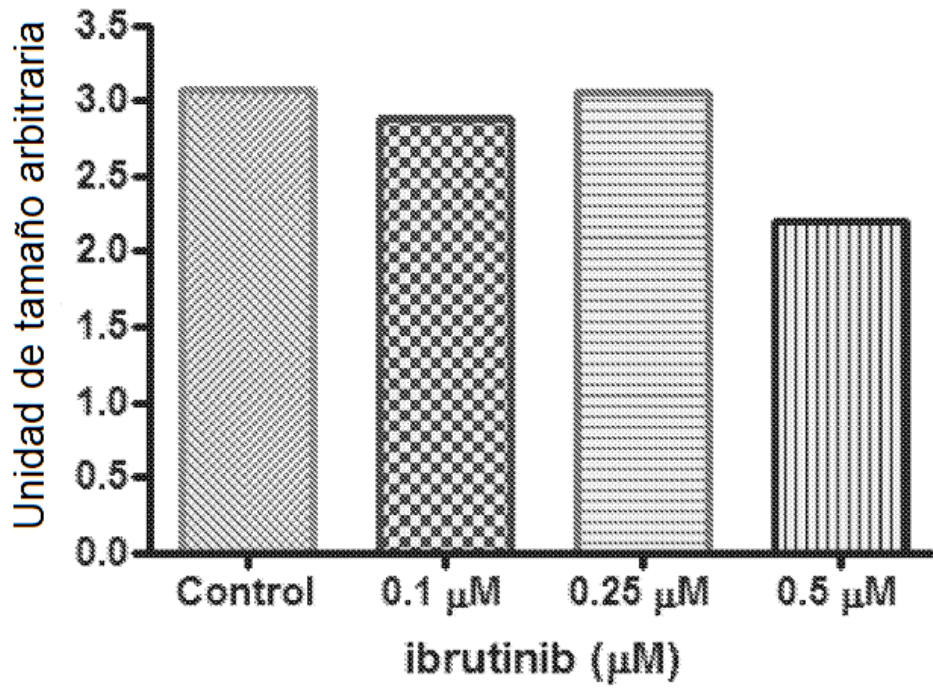


Figura 6B

Número de esferas de tumor

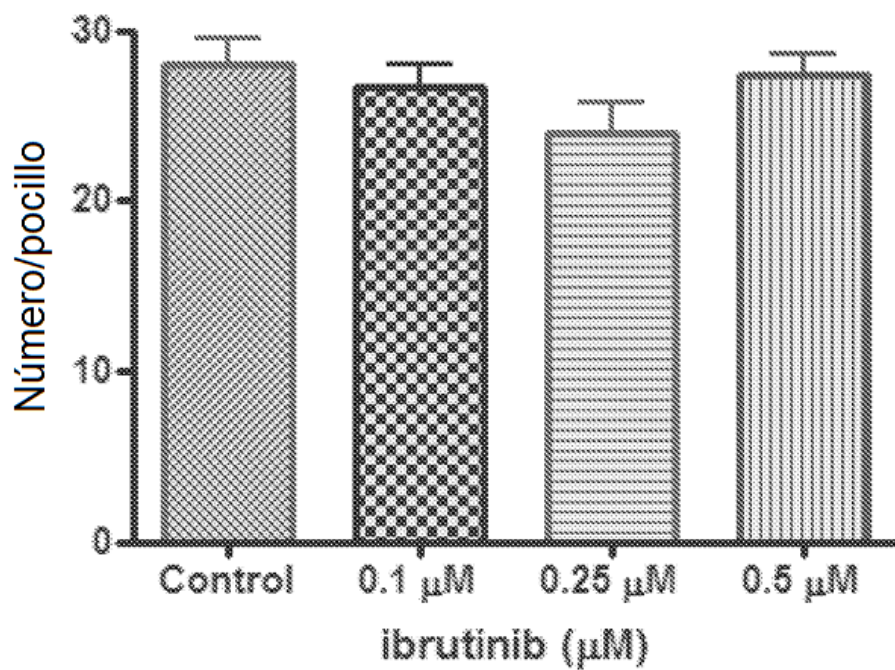


Figura 6C

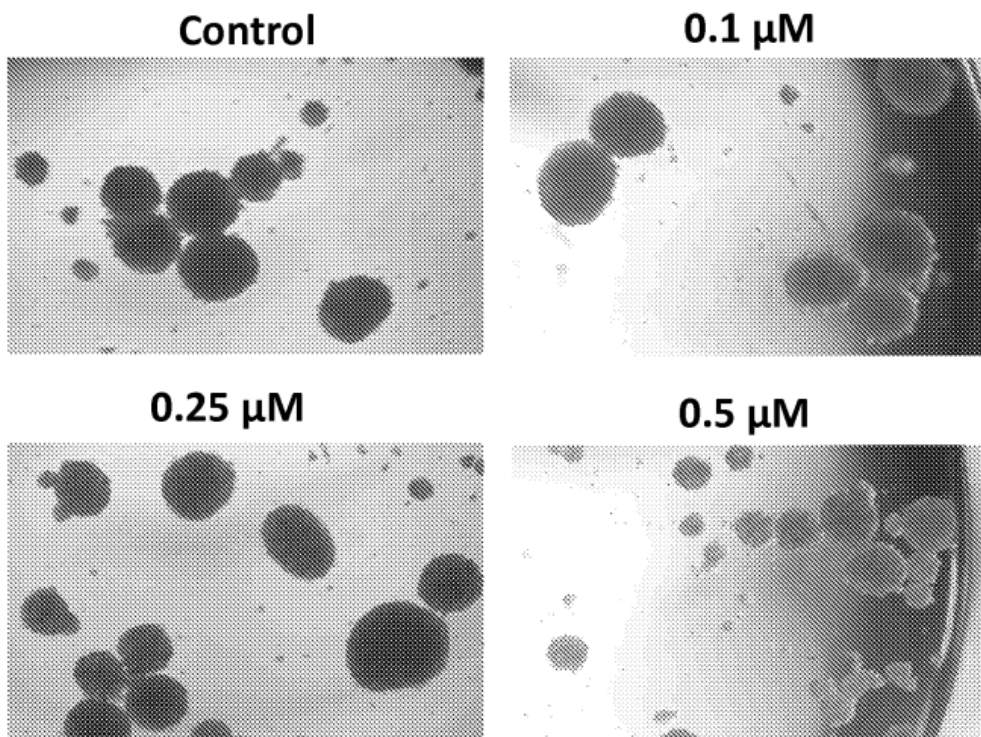


Figura 7

**MDA-MB-453,
xenoinjerto in vivo**

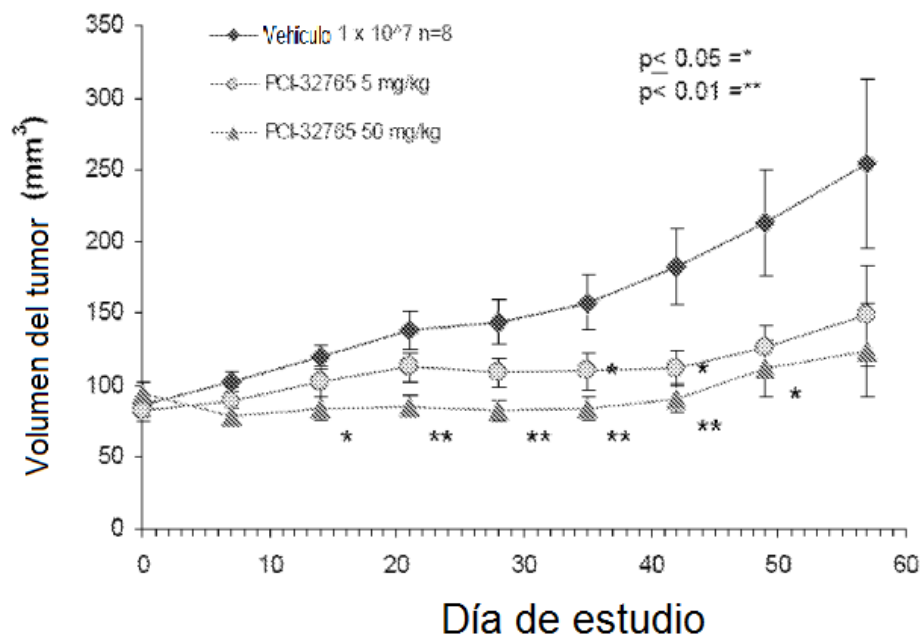


Figura 8

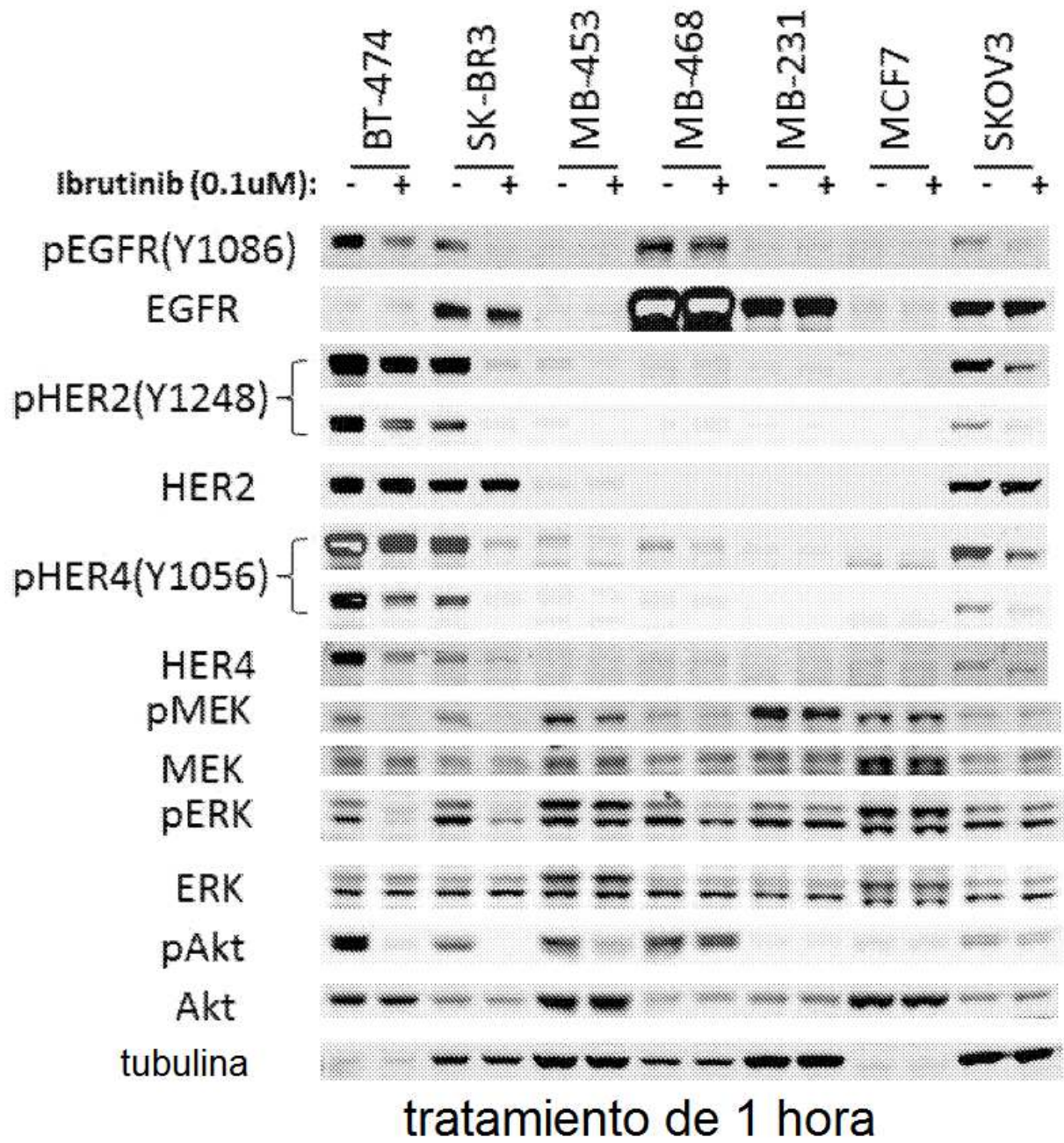
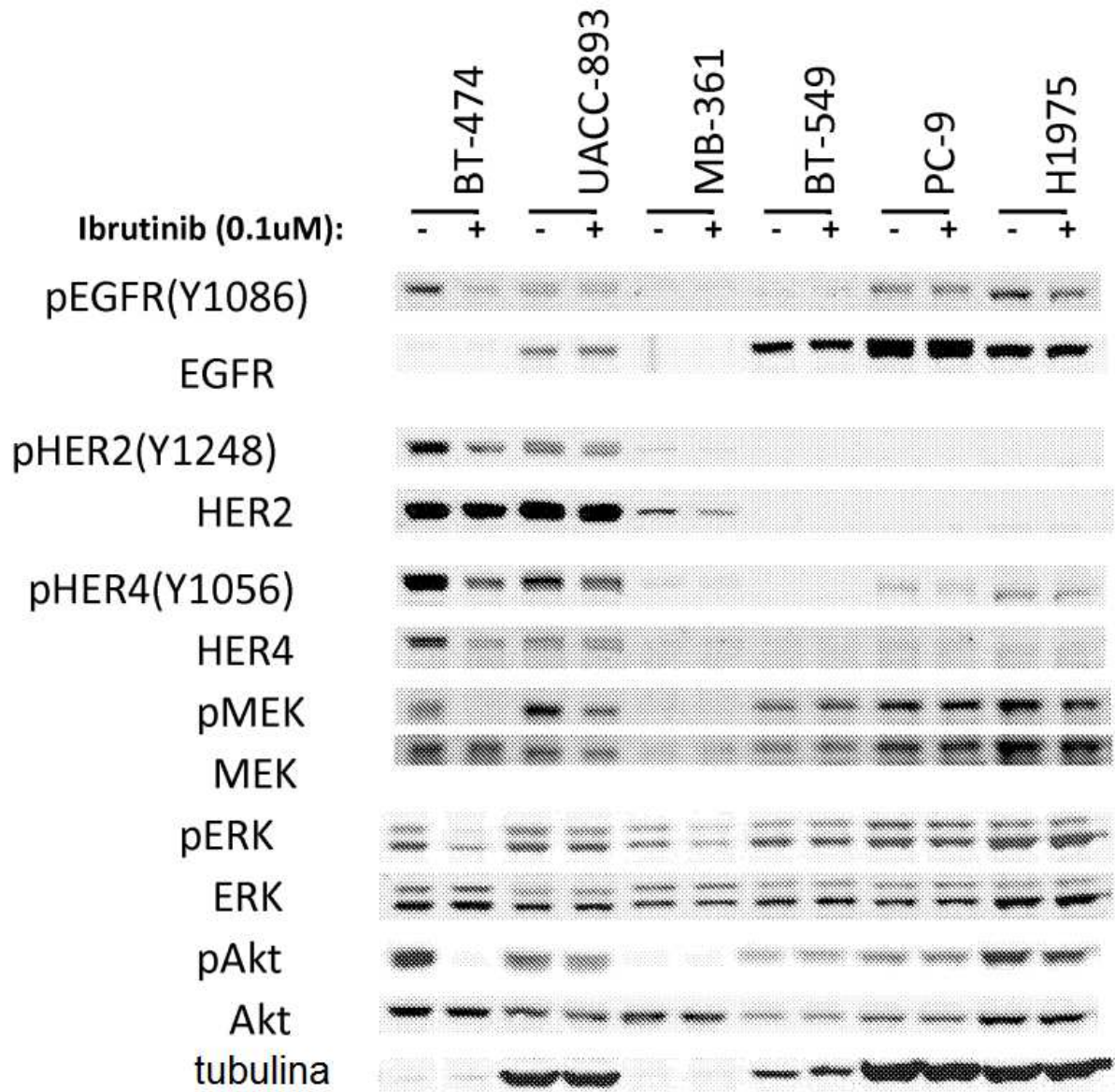


Figura 9



tratamiento de 1 hora

Figura 10

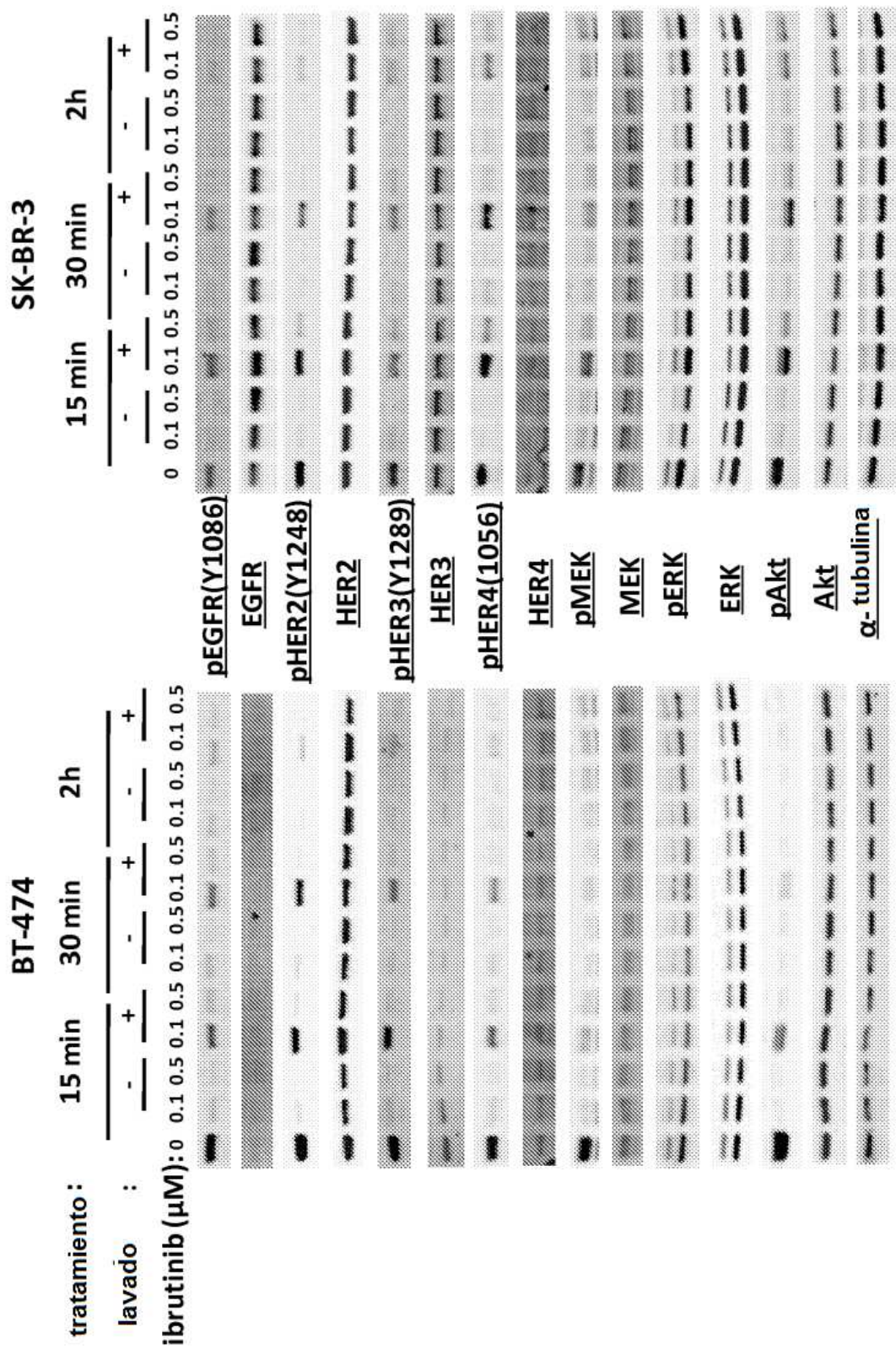


Figura 11

BT-474

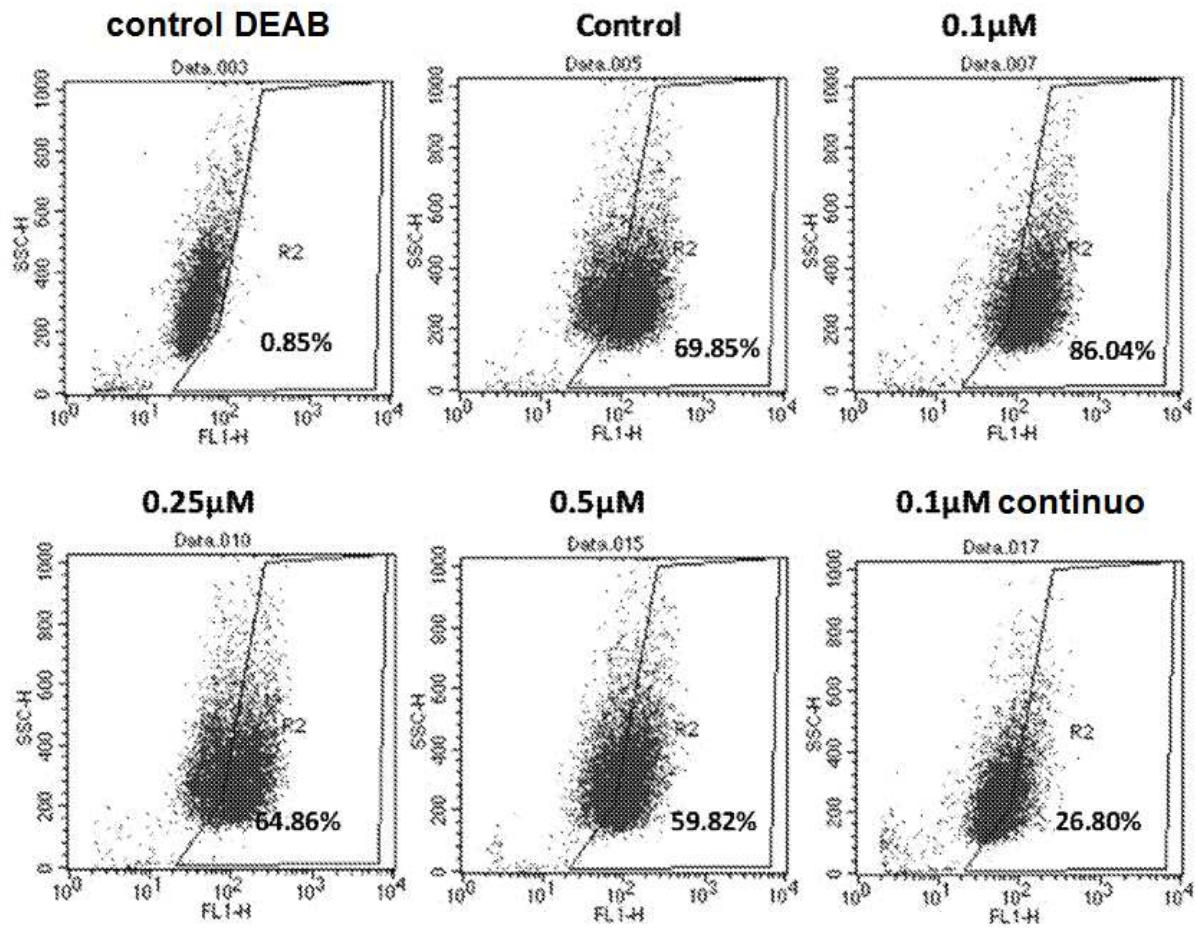


Figura 12

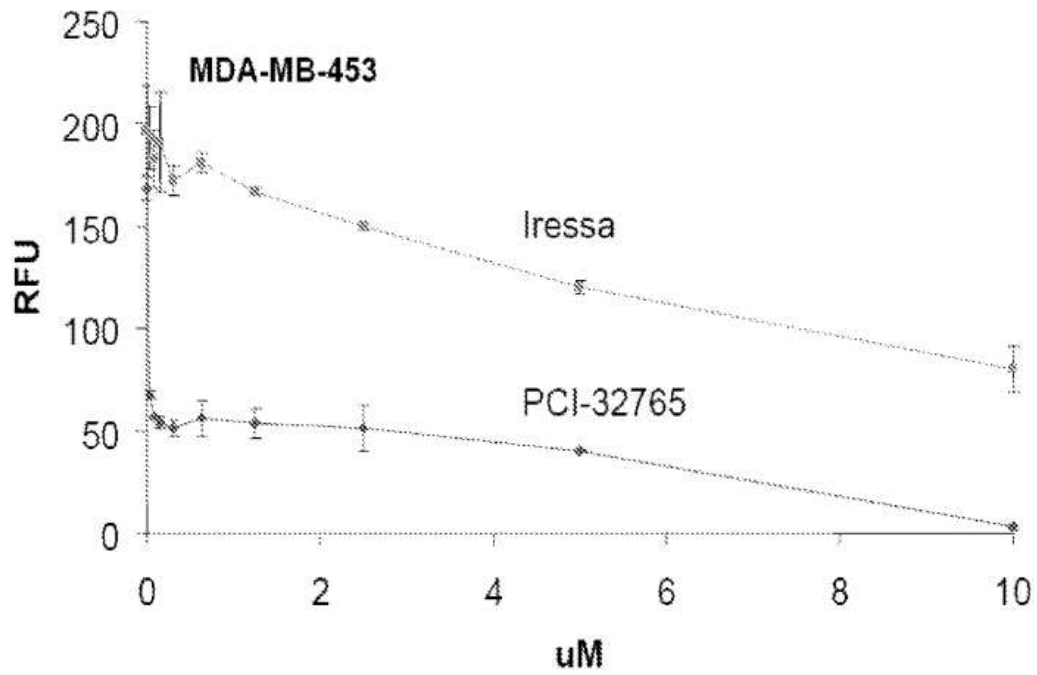


Figura 13A

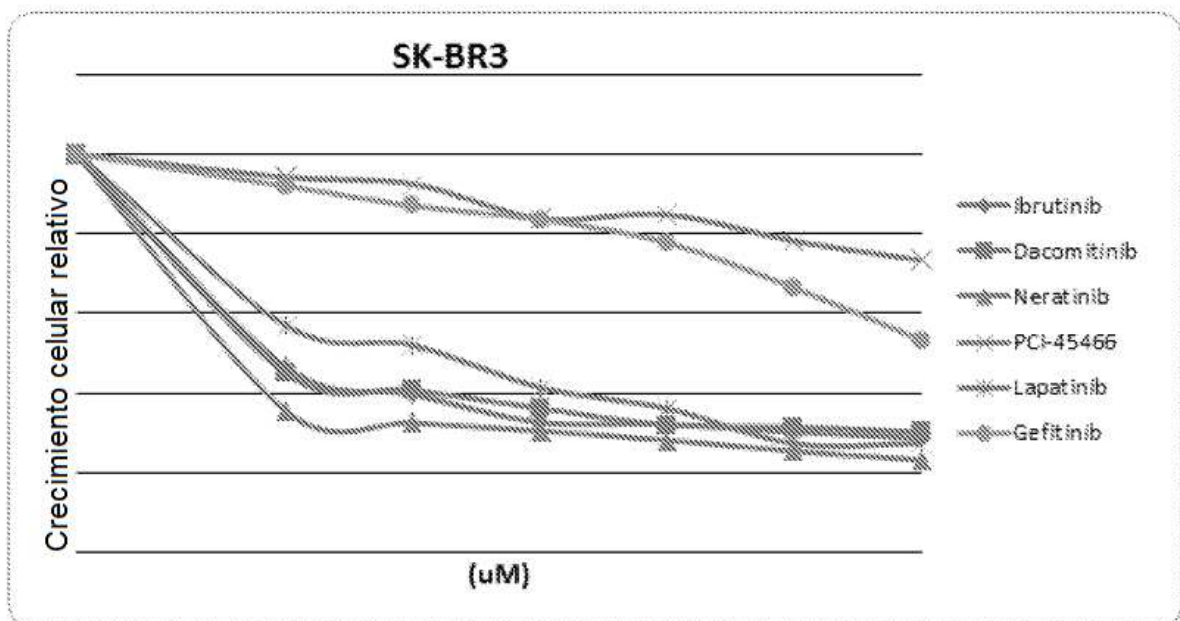


Figura 13B

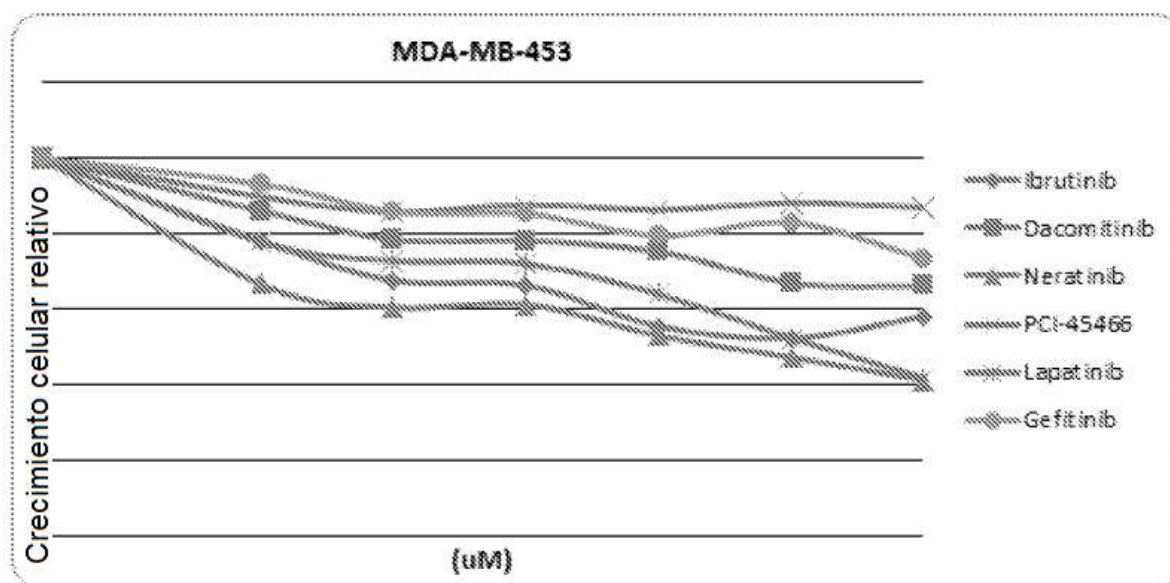


Figura 14A

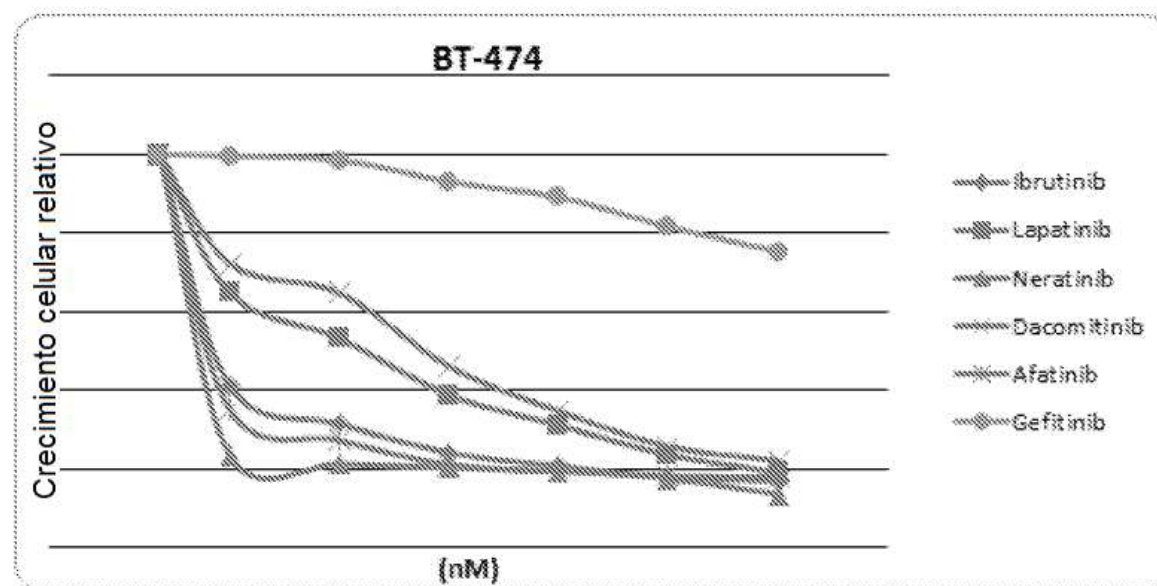


Figura 14B

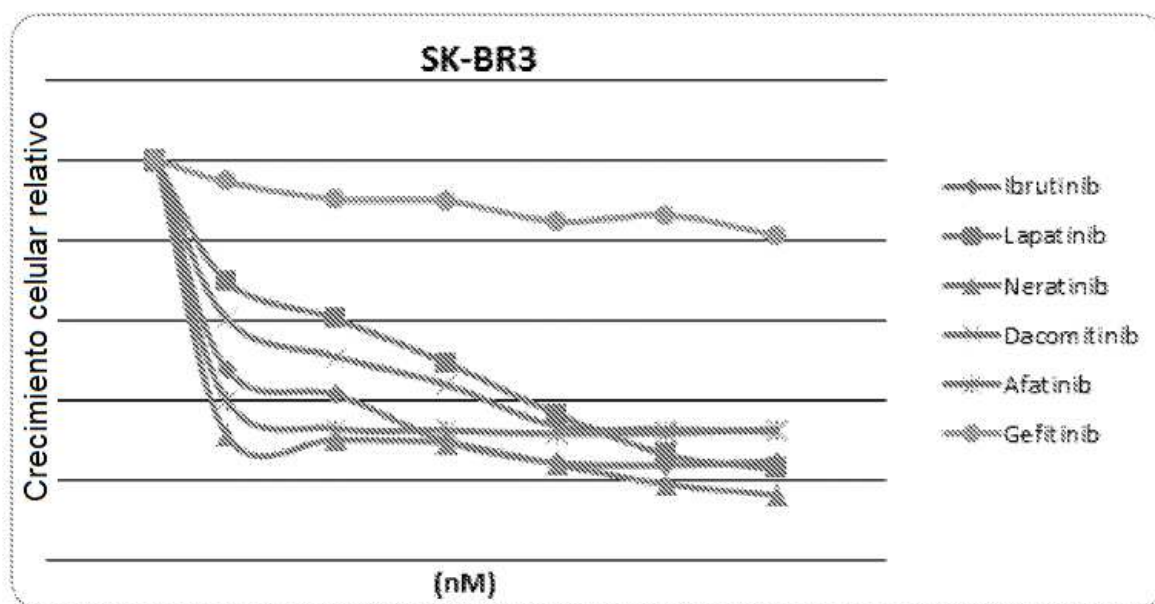


Figura 14C

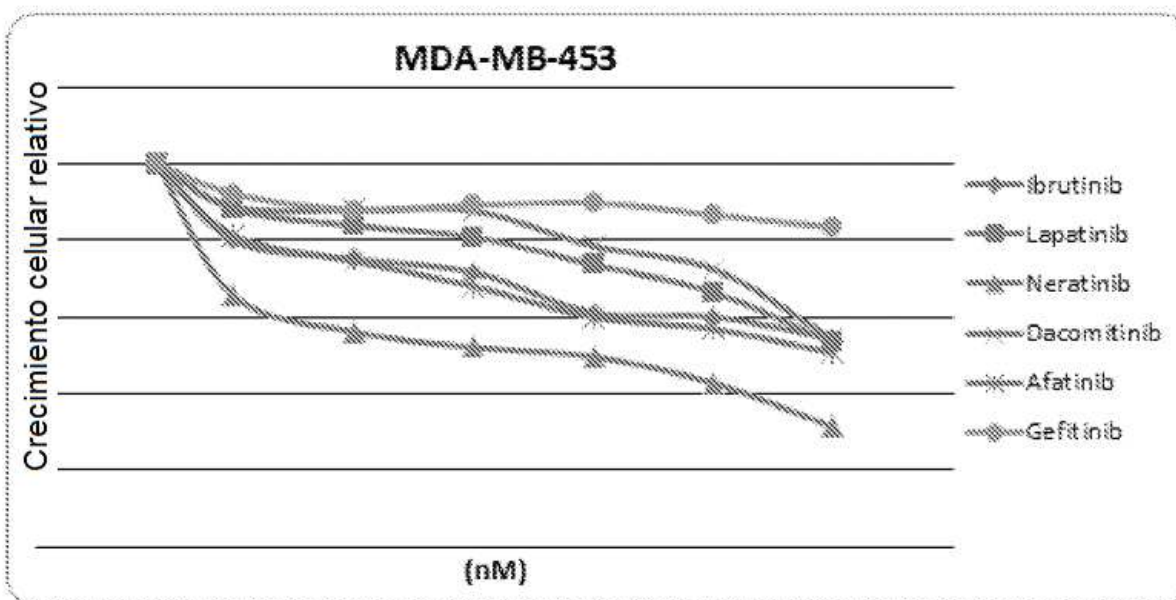


Figura 15A

SK-BR3

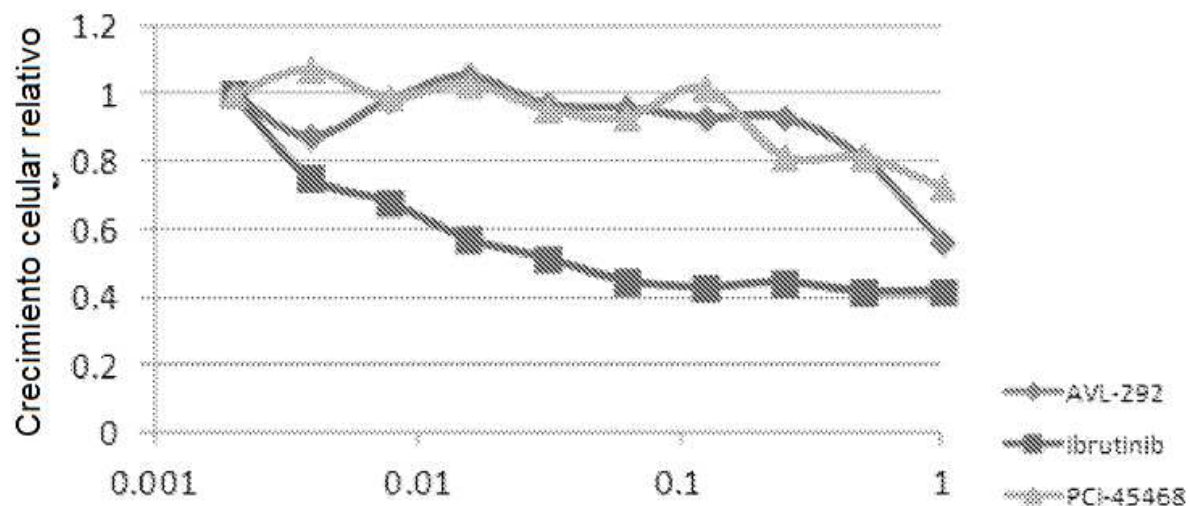


Figura 15B

MDA-MB-453

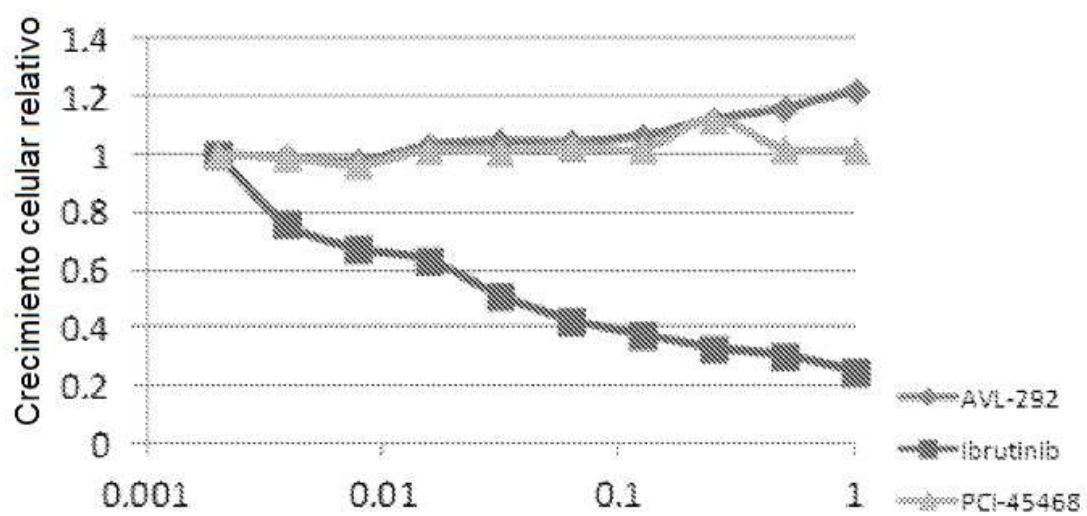


Figura 15C

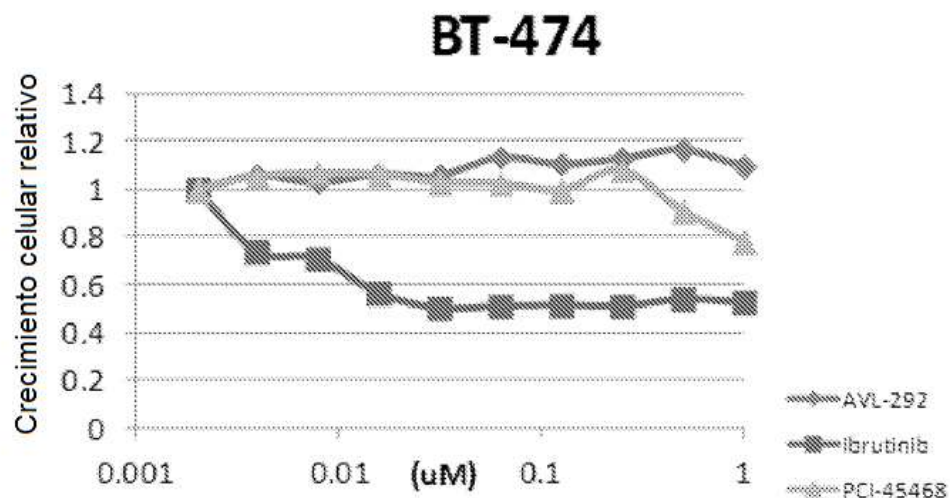
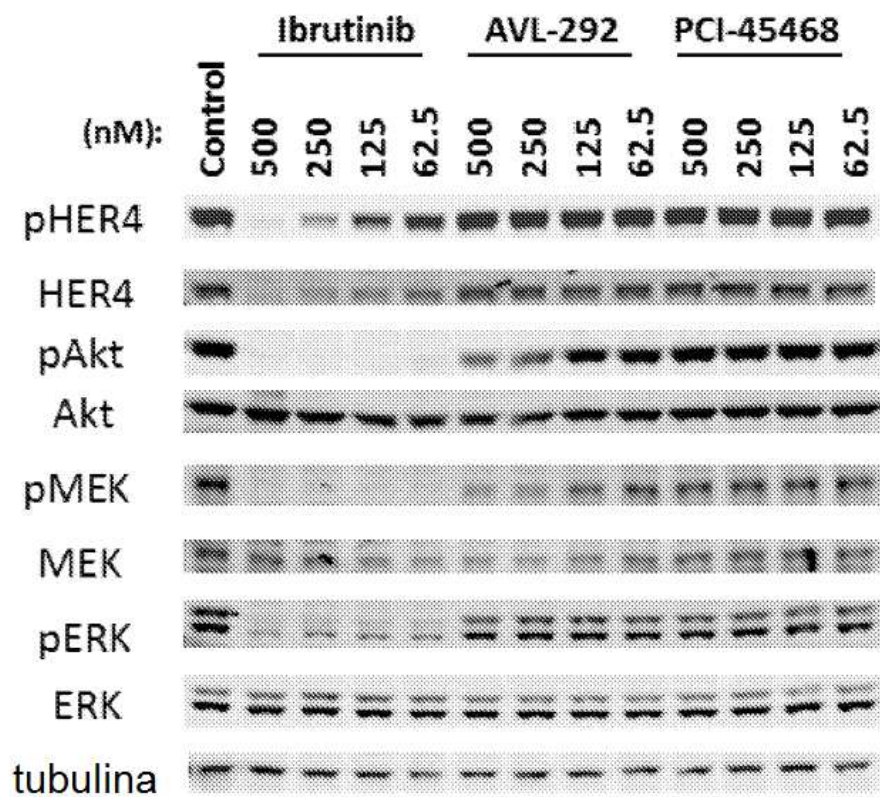


Figura 16



BT-474

Figura 17

BT-474 tratado con ibrutinib durante 3 días

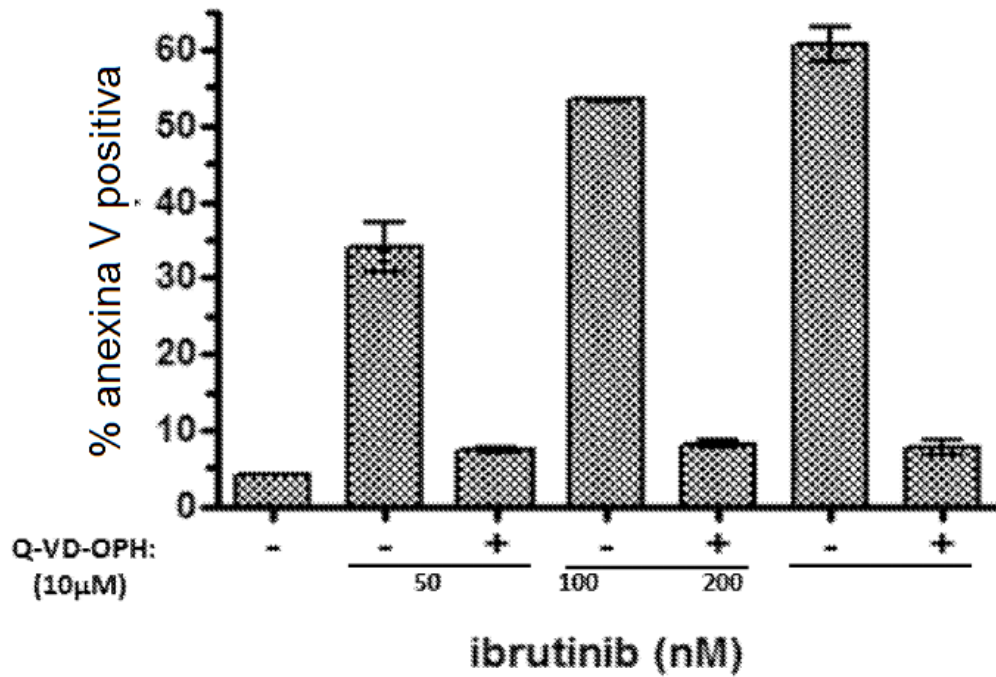


Figura 18A

Ensayo de BT-474:Aldefluor

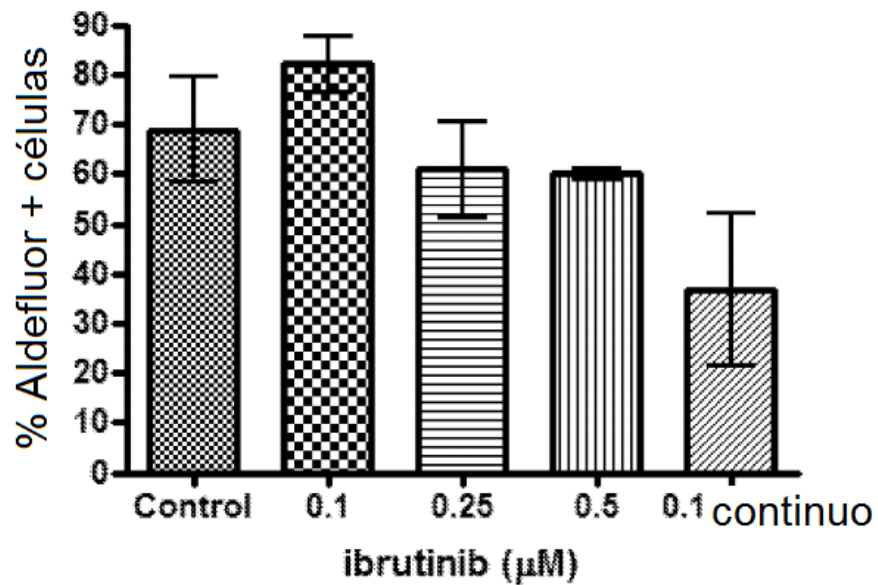


Figura 18B

BT-474: Ensayo de exclusión de PI

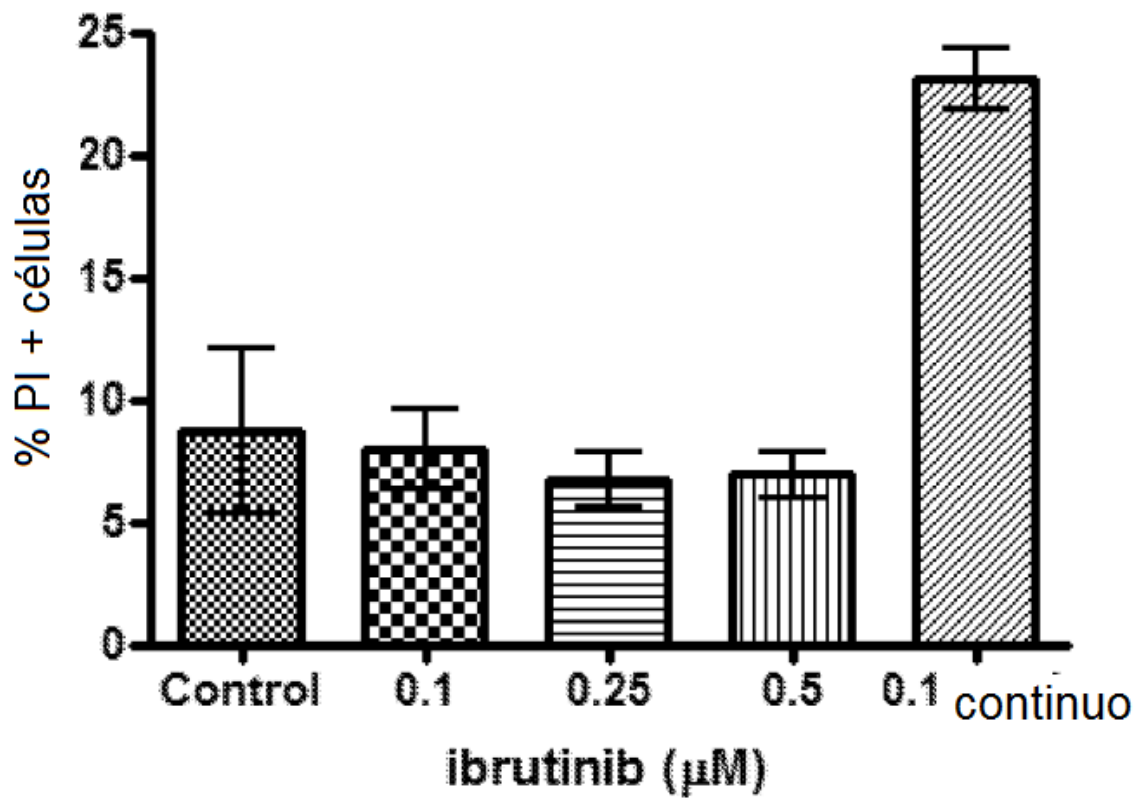


Figura 19A

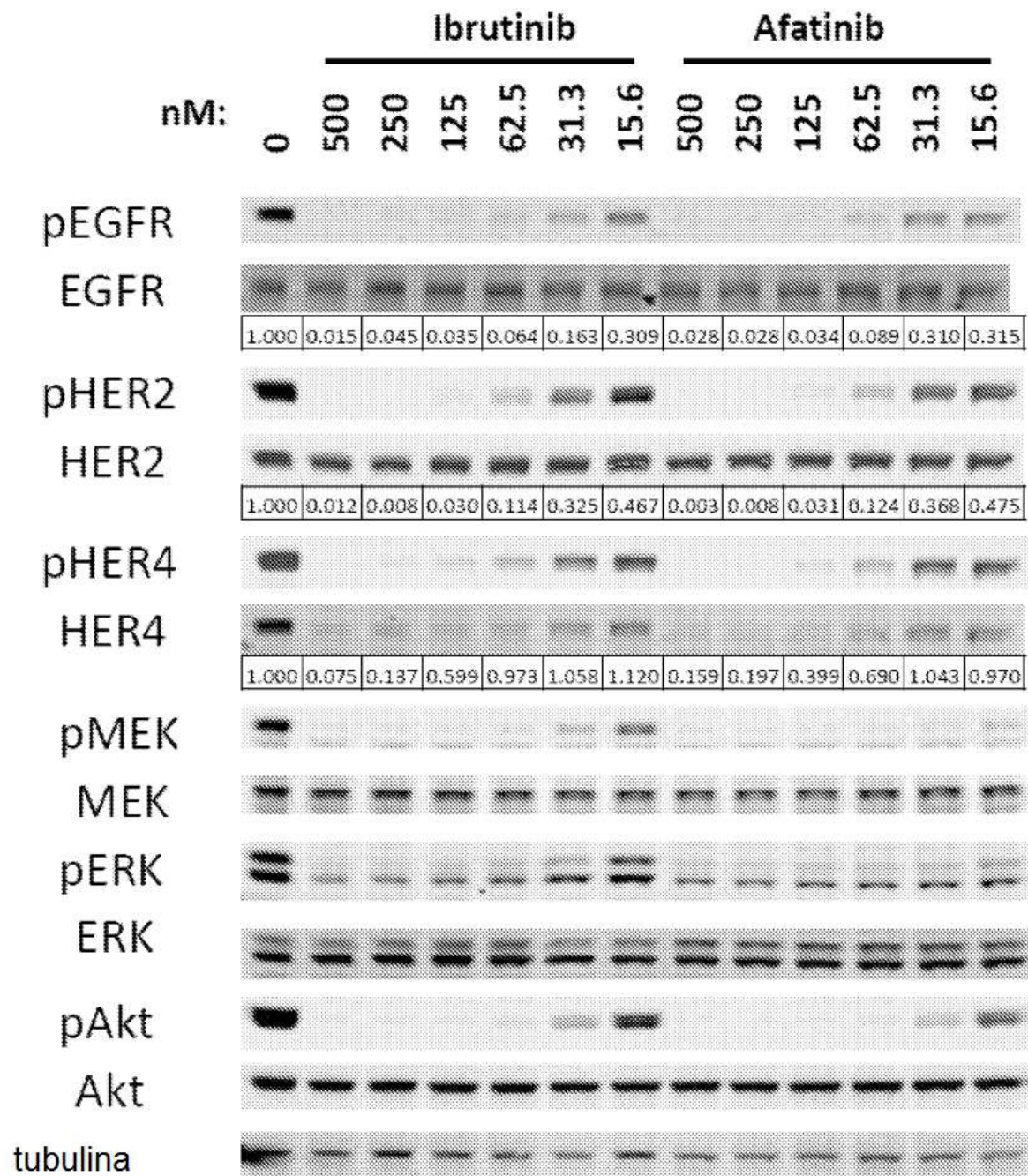


Figura 19B

(nM)	Ibrutinib	Afatinib	
IC50	4.78	7.14	EGFR
r:	0.958	0.934	
IC50	14.5	18.2	HER2
r:	0.965	0.992	
IC50	182.22	161.16	HER4
r:	0.986	0.832	

Figura 20

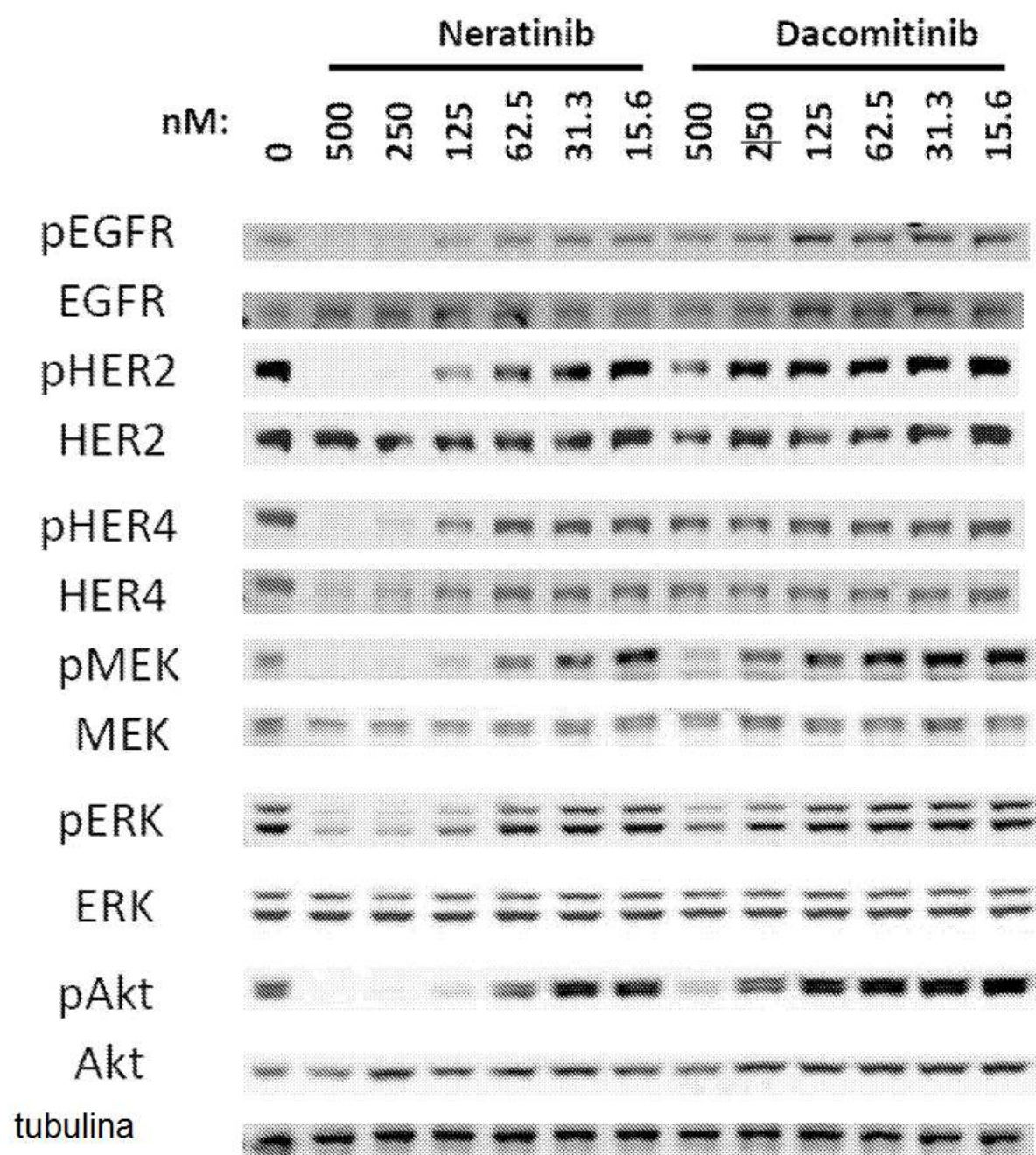


Figura 21

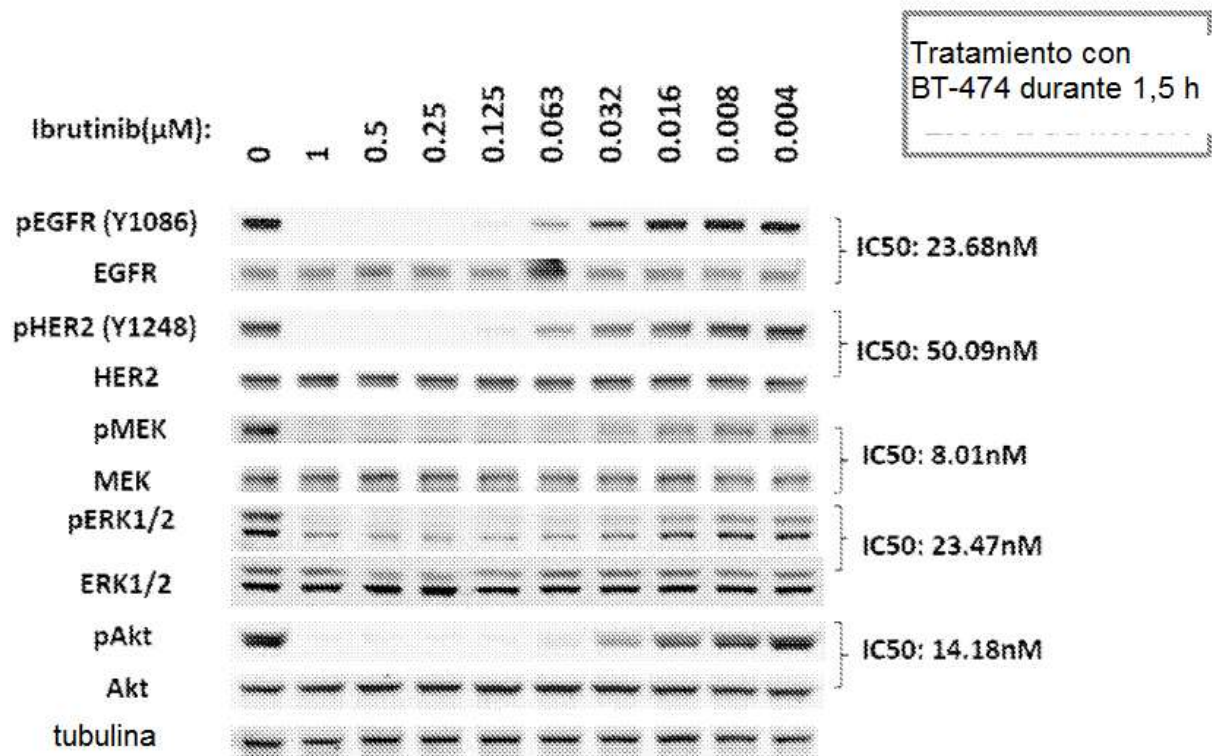


Figura 22A

BT-474

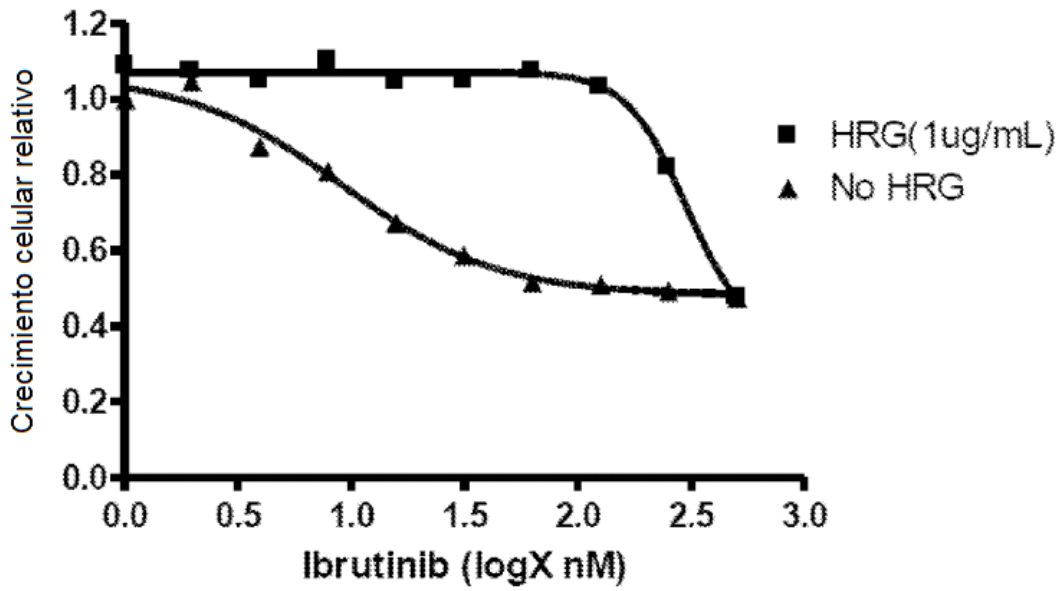


Figura 22B

MDA-MB-453

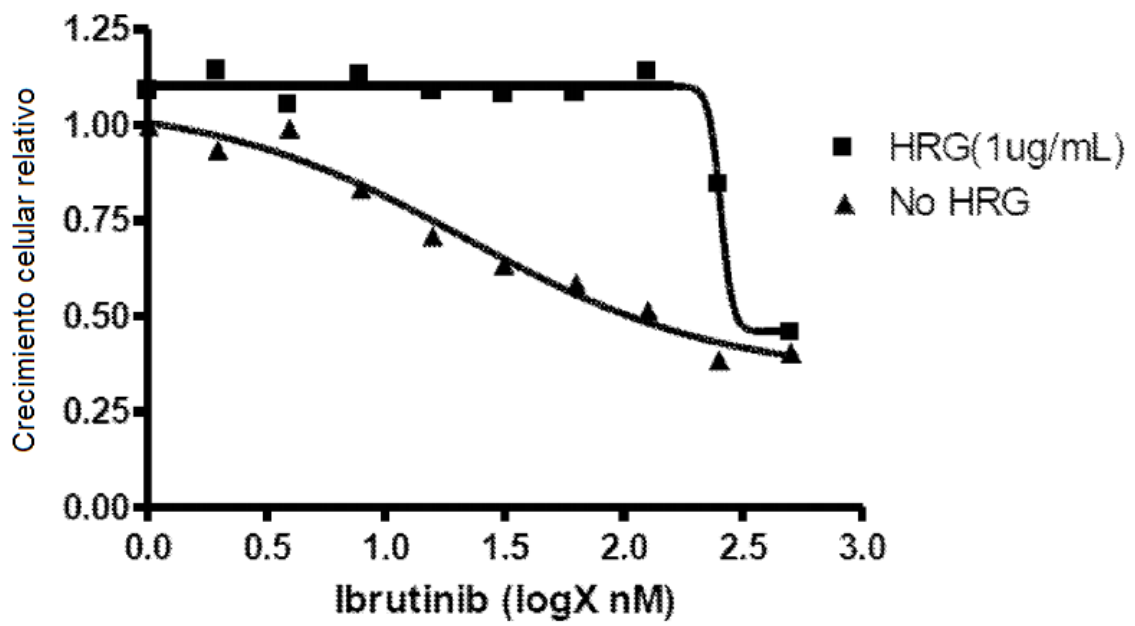


Figura 22C

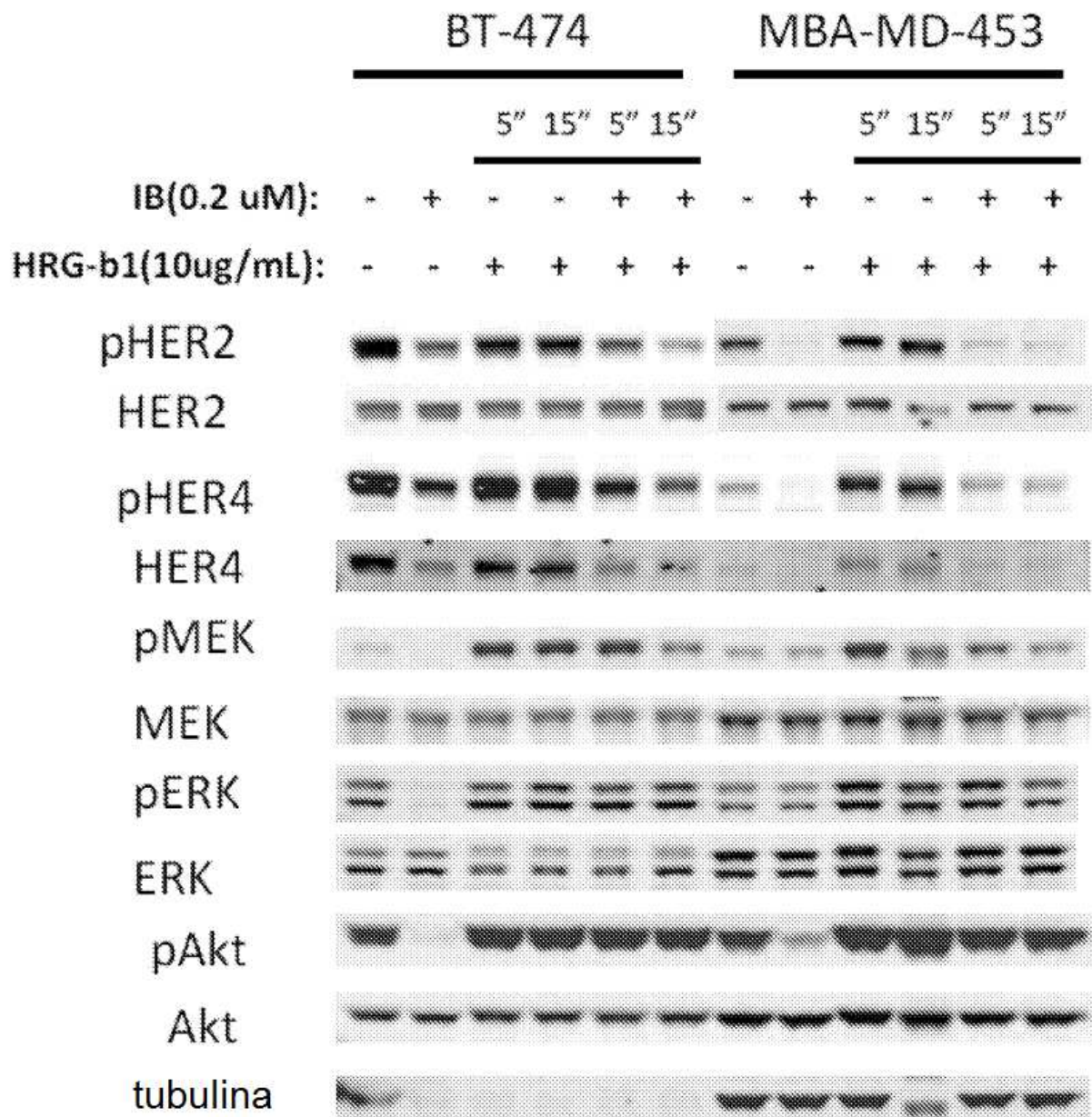


Figura 23

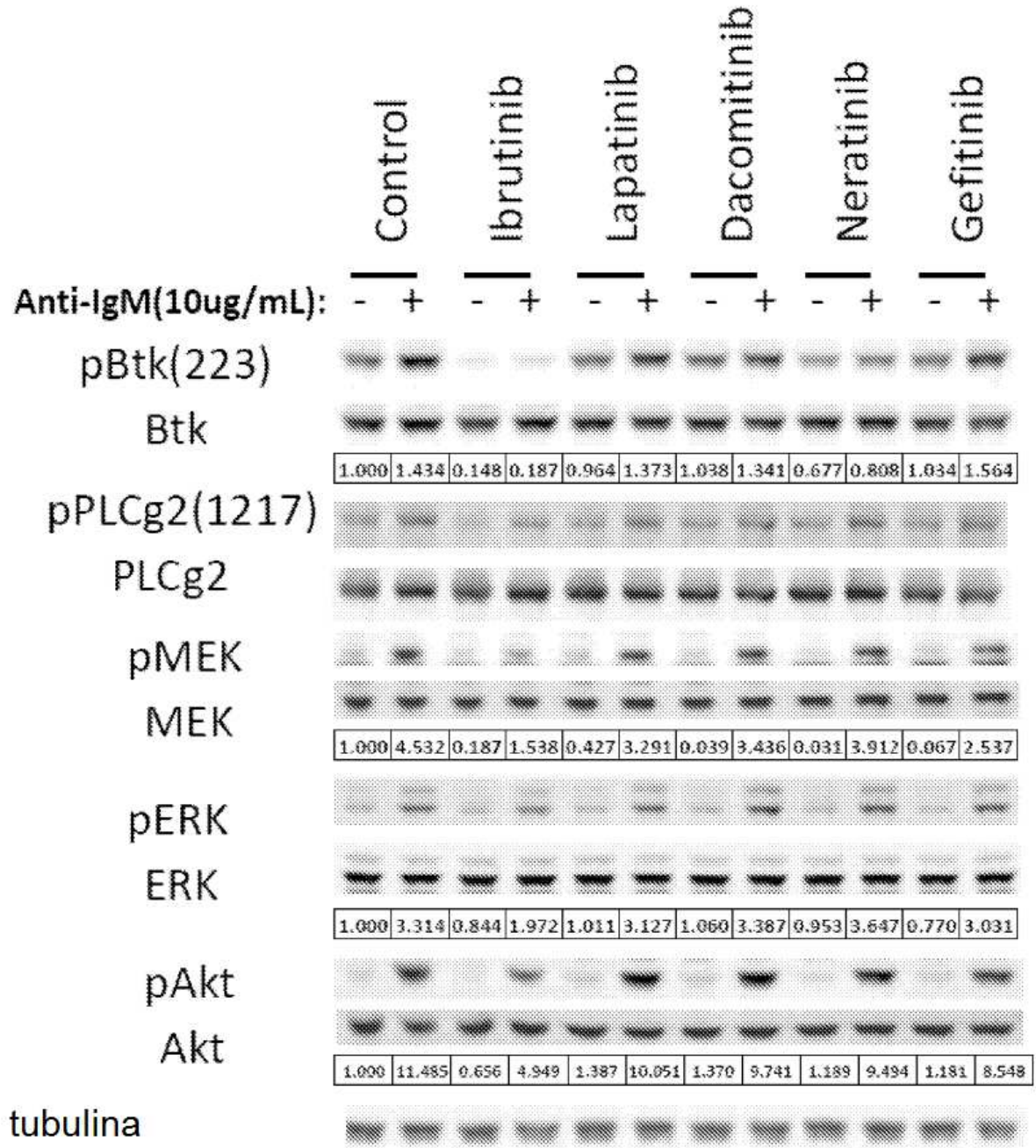


Figura 24

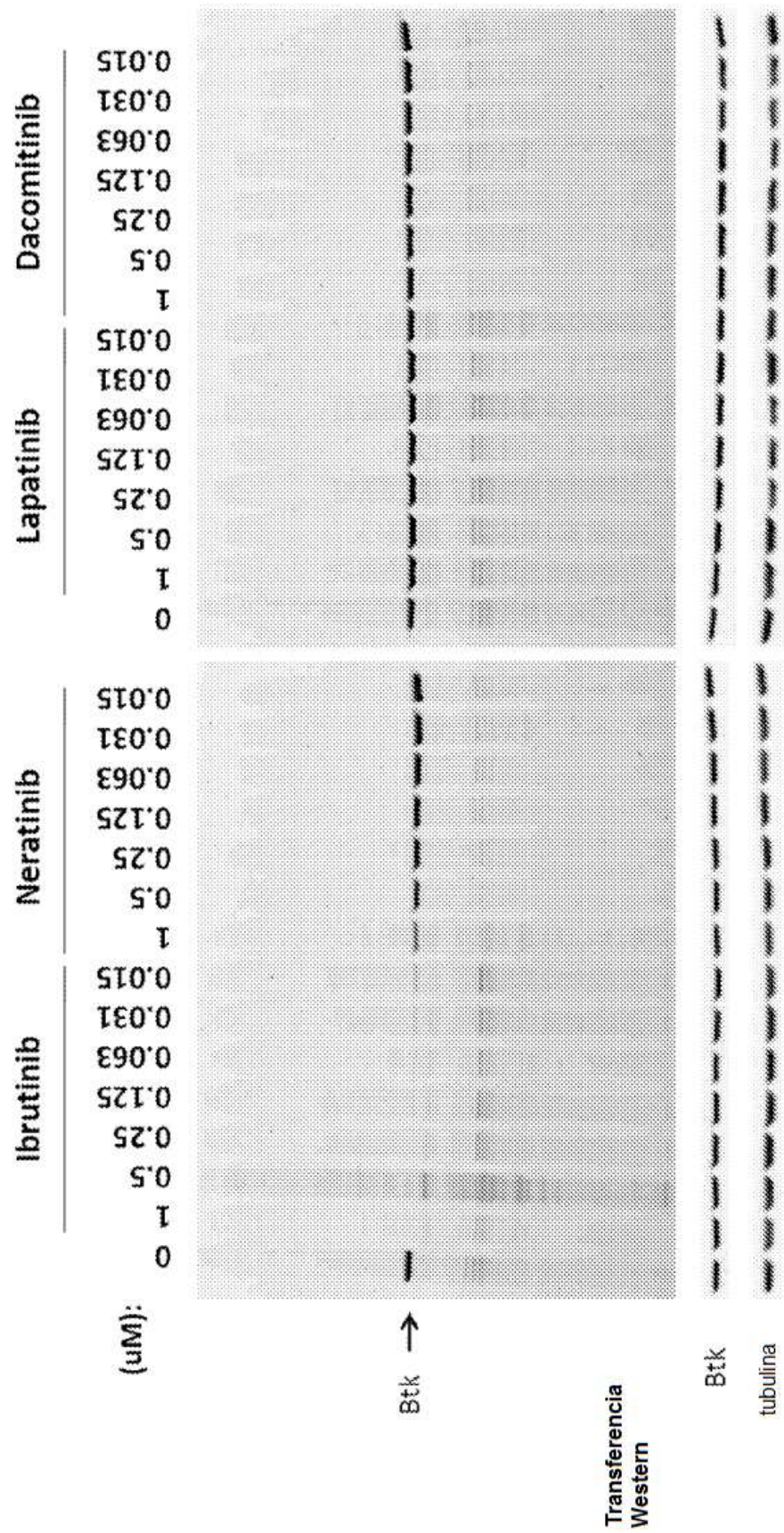


Figura 25A

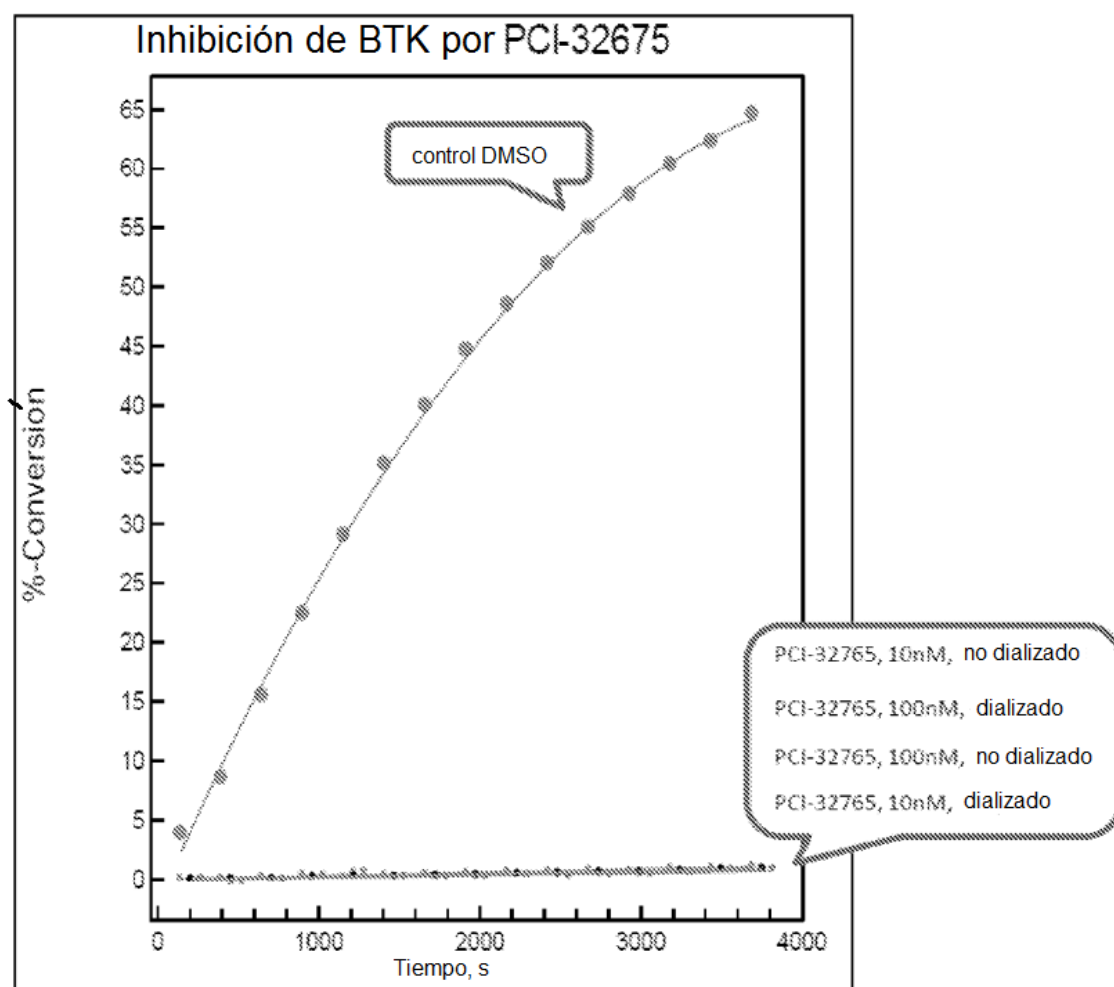


Figura 25B

Enzima	Condición	Velocidad inicial , %-Conv*s-1	Intervalo de confi- anza 95% , %- Conv*s-1	%-Actividad vs DMSO control
BTK	DMSO control, dializado	0.03120	0.004431	100
BTK	PCI-32765, 100nM, sin diálisis	0.00025	0.000083	0.8
BTK	PCI-32765, 100nM, dializado	0.00020	0.000099	0.7
BTK	PCI-32765, 10nM, sin diálisis	0.00029	0.000035	0.9
BTK	PCI-32765, 10nM, dializado	0.00025	0.000018	0.8

Figura 25C

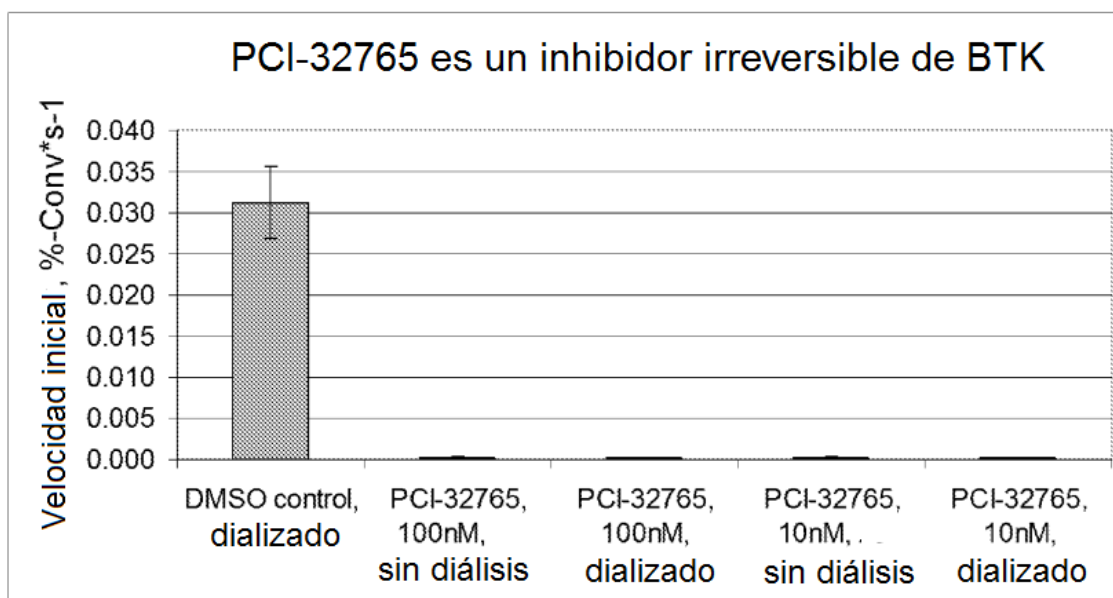


Figura 26A

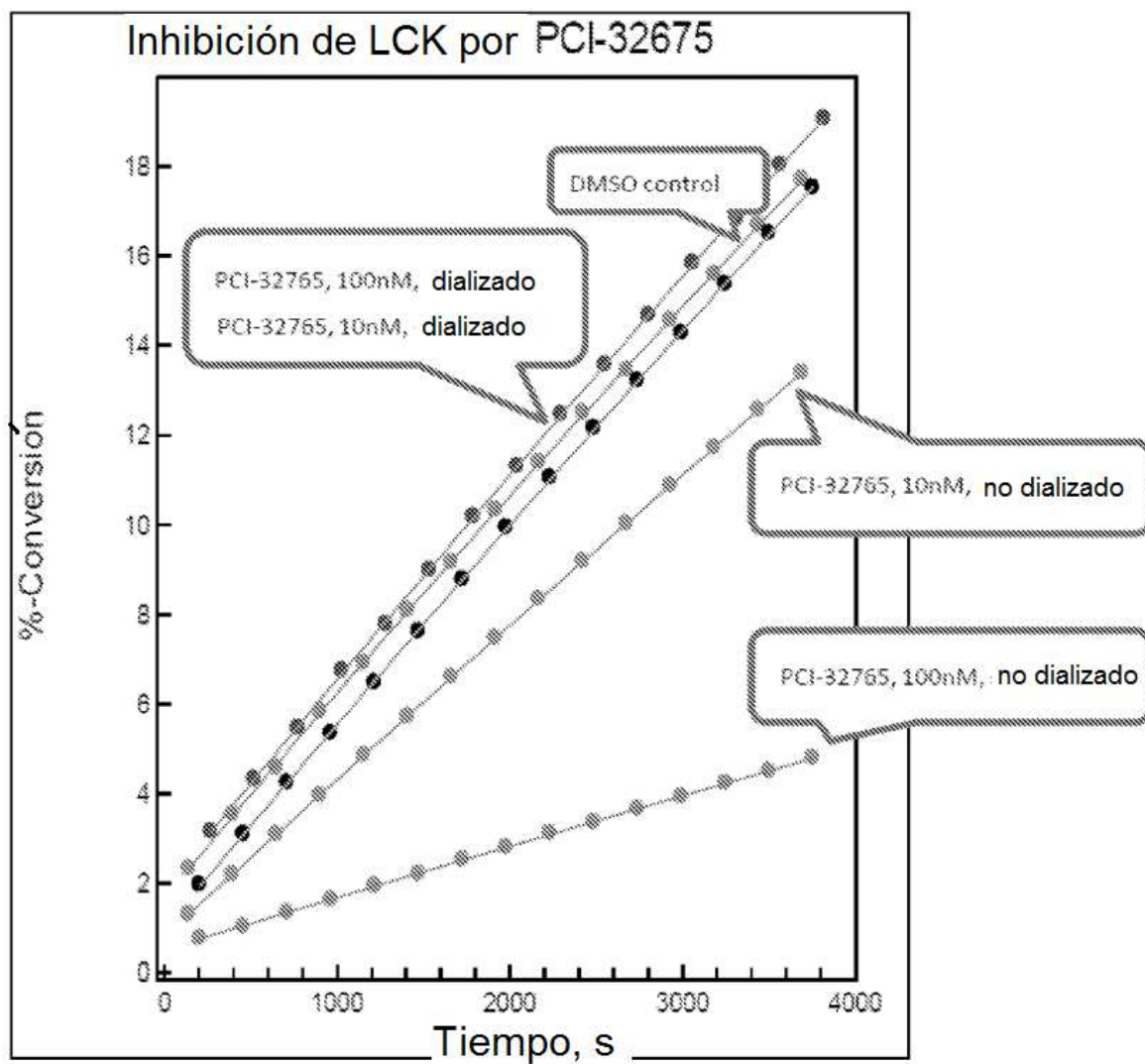


Figura 26B

Enzima	Condición	Velocidad inicial %-Conv*s-1	Intervalo de confi- anza 95% , %- Conv*s-1	%-Actividad vs DMSO control
LCK	DMSO control, dializado	0.00470	0.000285	100
LCK	PCI-32765, 100nM, no dializado	0.00118	0.000103	25.1
LCK	PCI-32765, 100nM, dializado	0.00476	0.000296	101.3
LCK	PCI-32765, 10nM, no dializado	0.00356	0.000049	75.8
LCK	PCI-32765, 10nM, dializado	0.00461	0.000222	98.2

Figura 26C

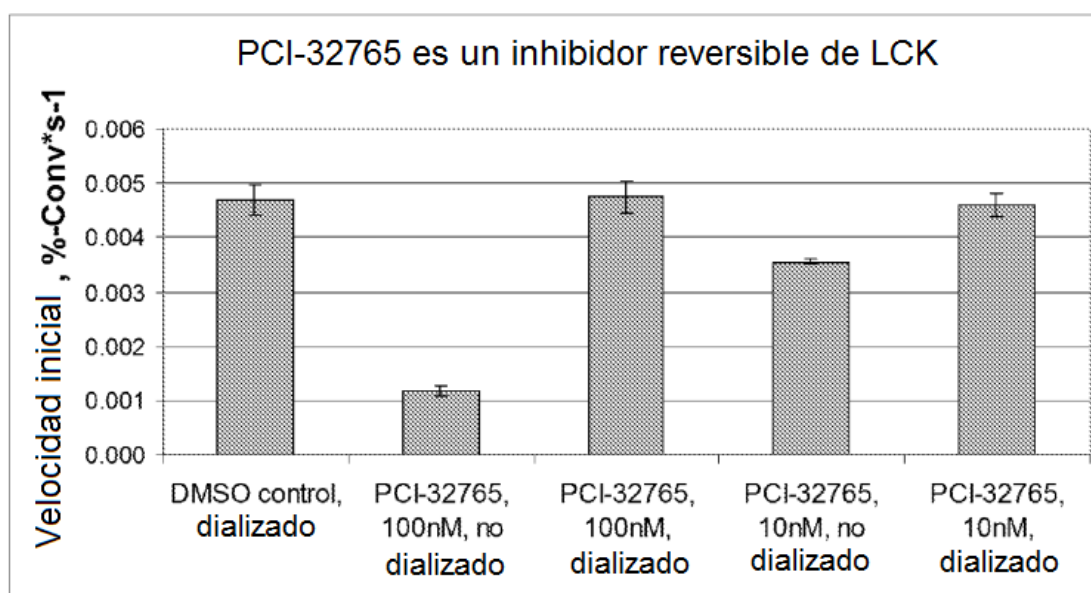


Figura 27A

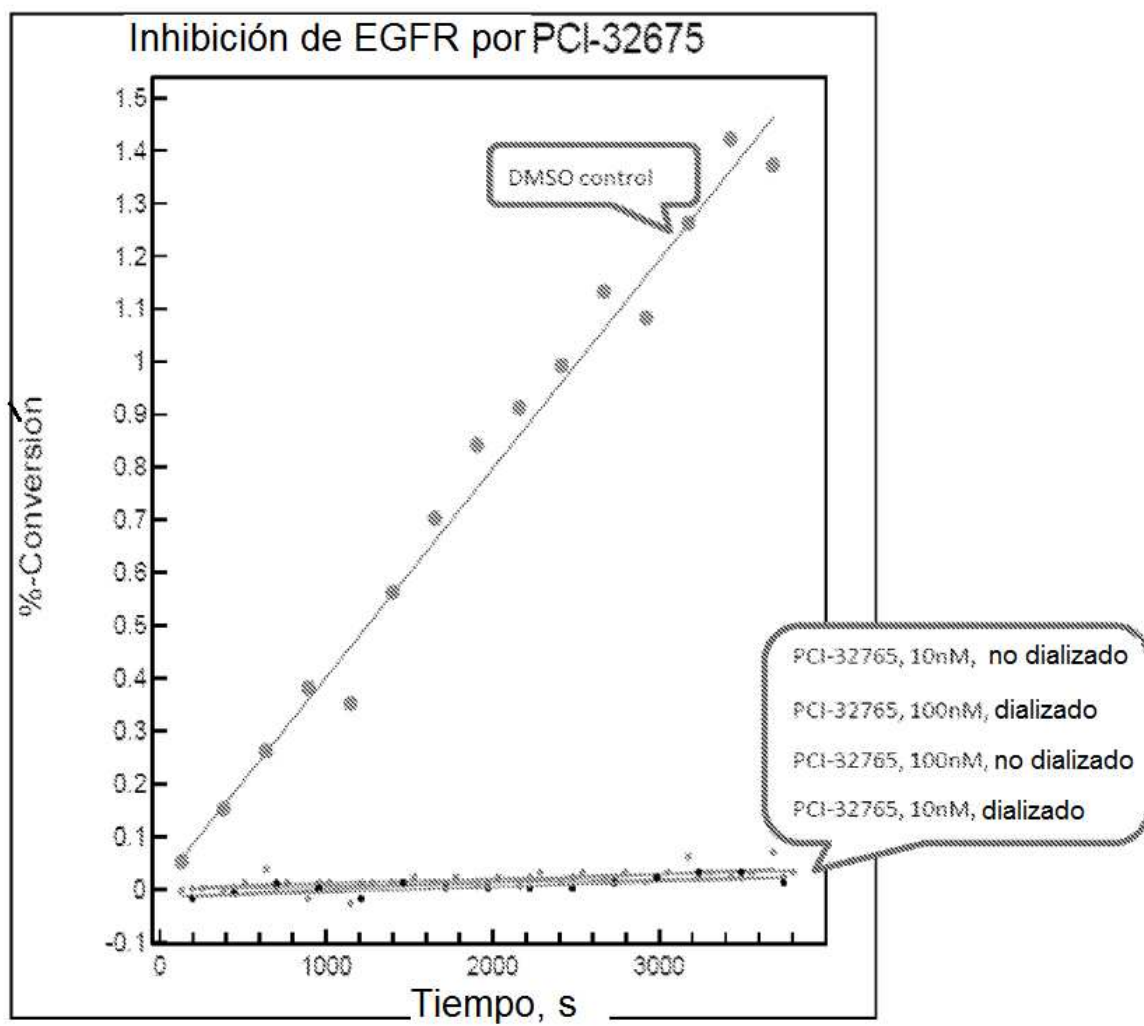


Figura 27B

Enzima	Condición	Velocidad inicial, %-Conv*s-1	Intervalo de confianza 95% , %- Conv*s-1	%-Actividad de DMSO control
EGFR	DMSO control, dializado	0.00040	0.000031	100
EGFR	PCI-32765, 100nM, no dializado	0.00001	0.000002	1.6
EGFR	PCI-32765, 100nM, dializado	0.00001	0.000002	2.1
EGFR	PCI-32765, 10nM, no dializado	0.00001	0.000011	3.7
EGFR	PCI-32765, 10nM, dializado	0.00001	0.000005	2.5

Figura 27C

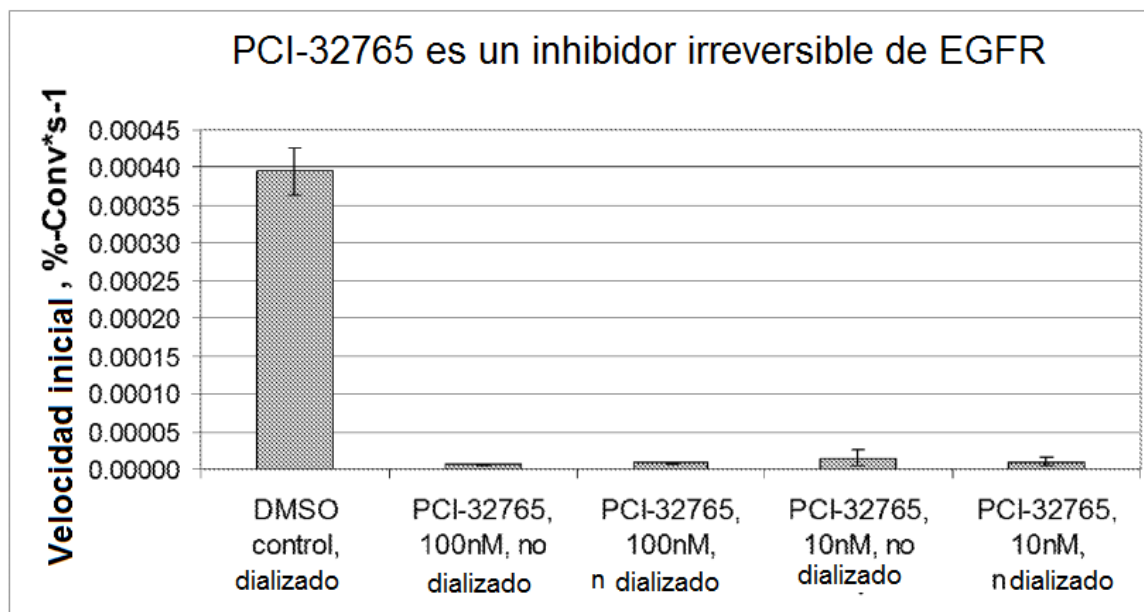


Figura 28A

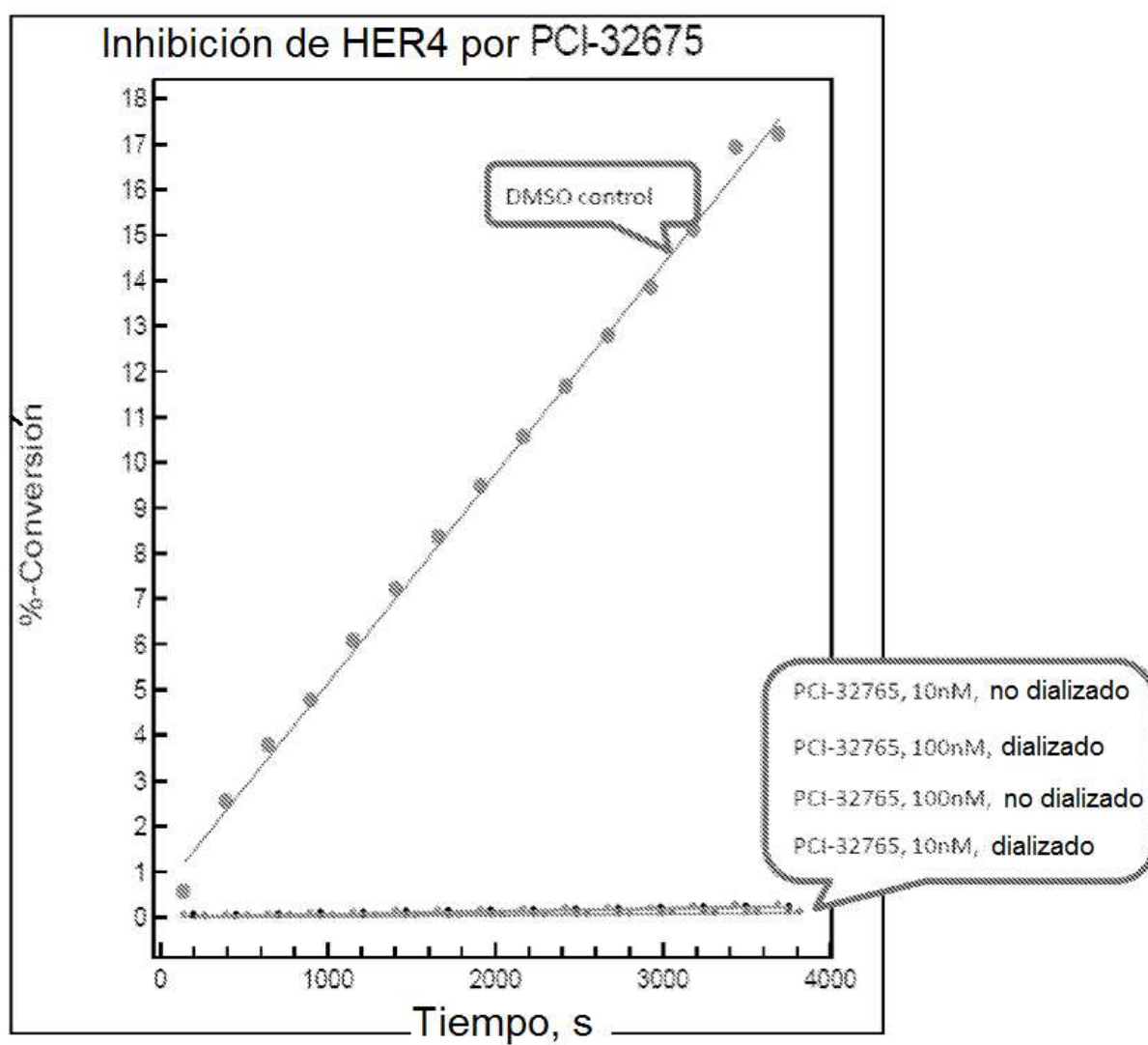


Figura 28B

Enzima	Condición	Velocidad inicial %-Conv*s-1	Intervalo de confianza 95% %-Conv*s-1	%-Actividad de DMSO control
HER4	DMSO control, dializado	0.00461	0.000147	100
HER4	PCI-32765, 100nM, no dializado	0.00003	0.000002	0.6
HER4	PCI-32765, 100nM, dializado	0.00003	0.000003	0.6
HER4	PCI-32765, 10nM, no dializado	0.00006	0.000007	1.4
HER4	PCI-32765, 10nM, dializado	0.00006	0.000004	1.2

Figura 28C

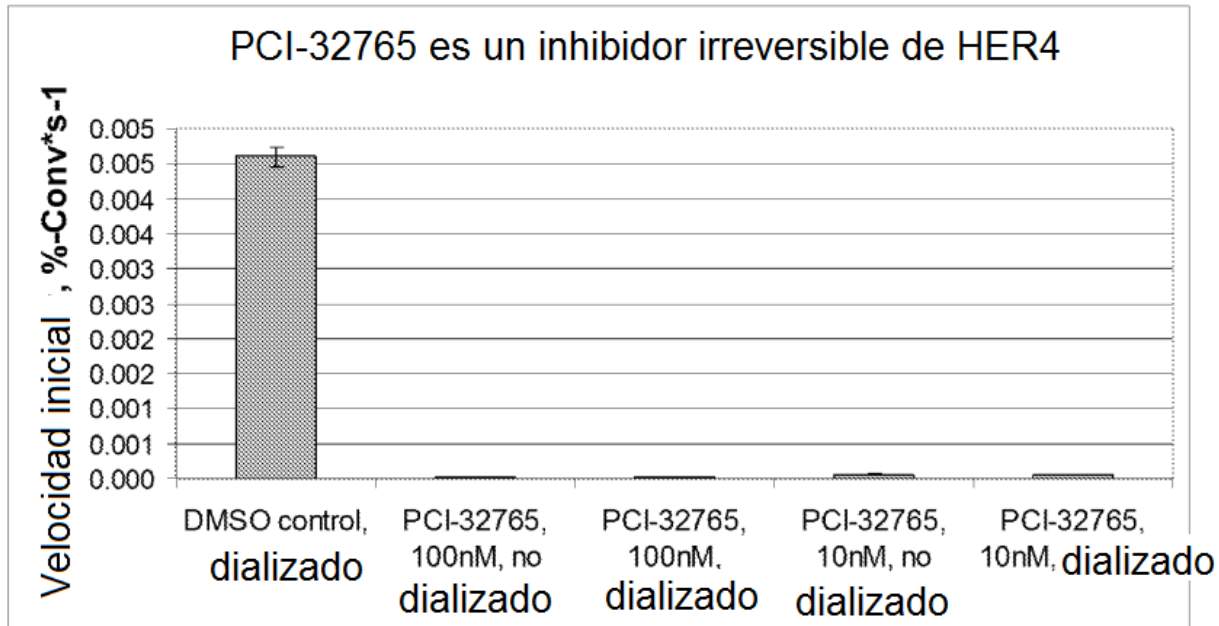


Figura 29A

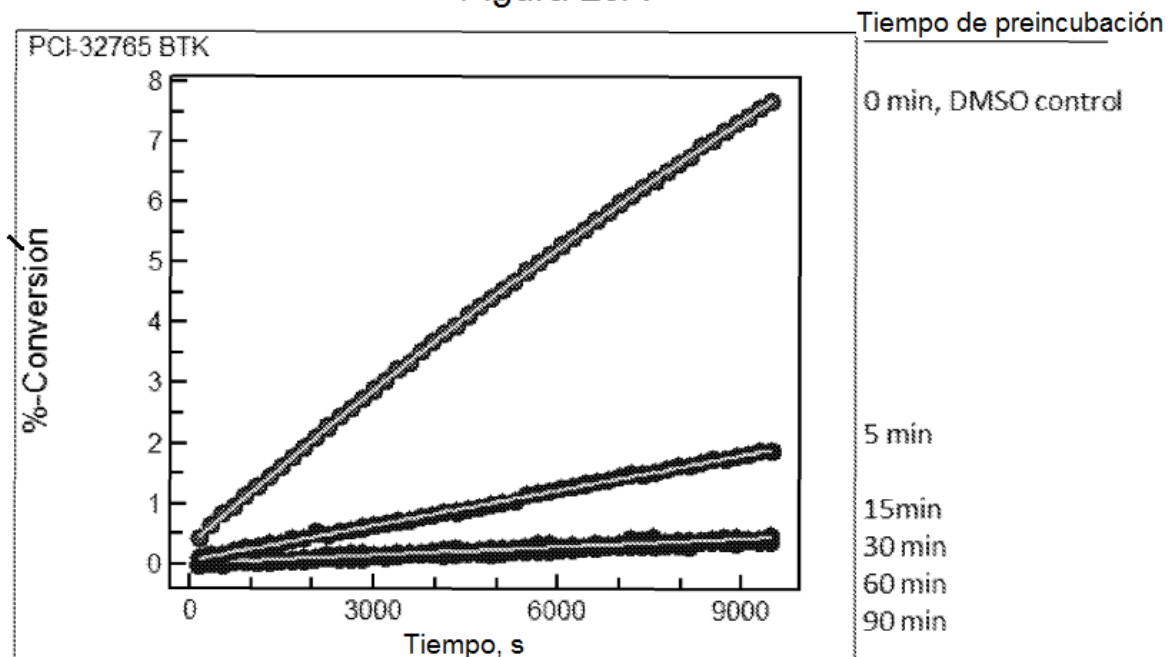


Figura 29B

Enzima	ID compuesto	Conc., nM	Tiempo de preincubación, min	Velocidad inicial, %-Conv*s-1	confianza 95%, %-Conv*s-1
BTK	PCI-32765	100nM	90	4.40281E-05	3.33E-06
BTK	PCI-32765	100nM	60	4.34705E-05	1.11E-06
BTK	PCI-32765	100nM	30	4.30695E-05	1.2E-06
BTK	PCI-32765	100nM	15	4.6359E-05	4.2E-06
BTK	PCI-32765	100nM	5	0.000195288	2.31E-06
BTK	DMSO	0nM	0	0.000904693	1.73E-05

Figura 29C

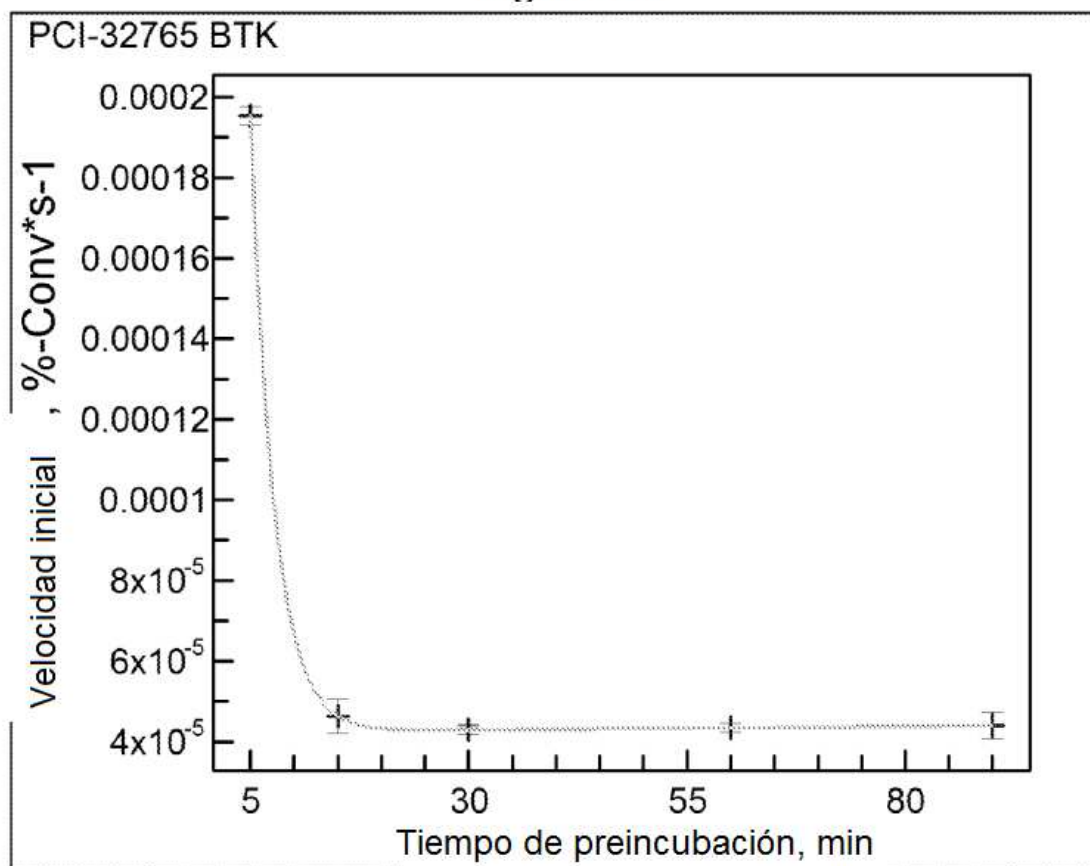


Figura 29D

Parámetro	Valor	Unidades
Kobs	0.370549	min-1
Kobs	0.006176	s-1

Figura 30A

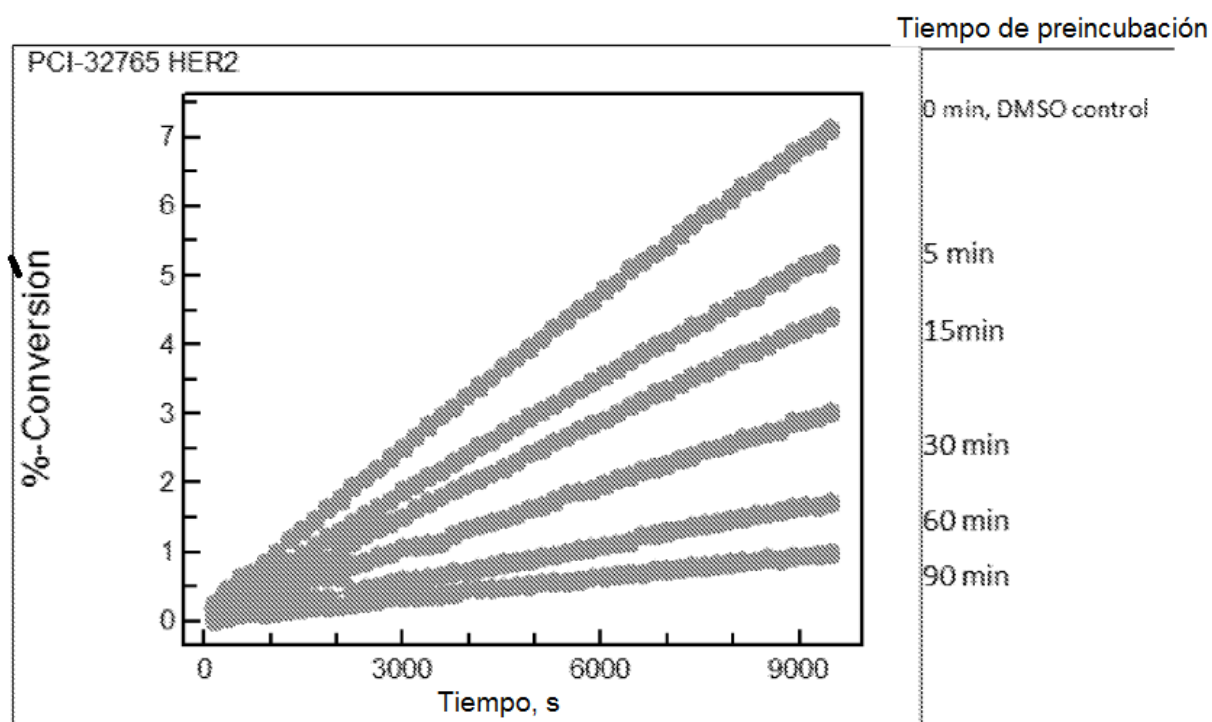


Figura 30B

Enzima	ID compuesto	Conc., nM	Tiempo de preincubación, min	Velocidad inicial , %- Conv*s-1	95%-conf, %- Conv*s-1
HER2	PCI-32765	100nM	90	0.000101529	1.3E-06
HER2	PCI-32765	100nM	60	0.000175833	4.05E-06
HER2	PCI-32765	100nM	30	0.000310592	2.38E-06
HER2	PCI-32765	100nM	15	0.000457787	3.72E-06
HER2	PCI-32765	100nM	5	0.000550079	4.88E-06
HER2	DMSO	0nM	0	0.000738112	6.85E-06

Figura 30C

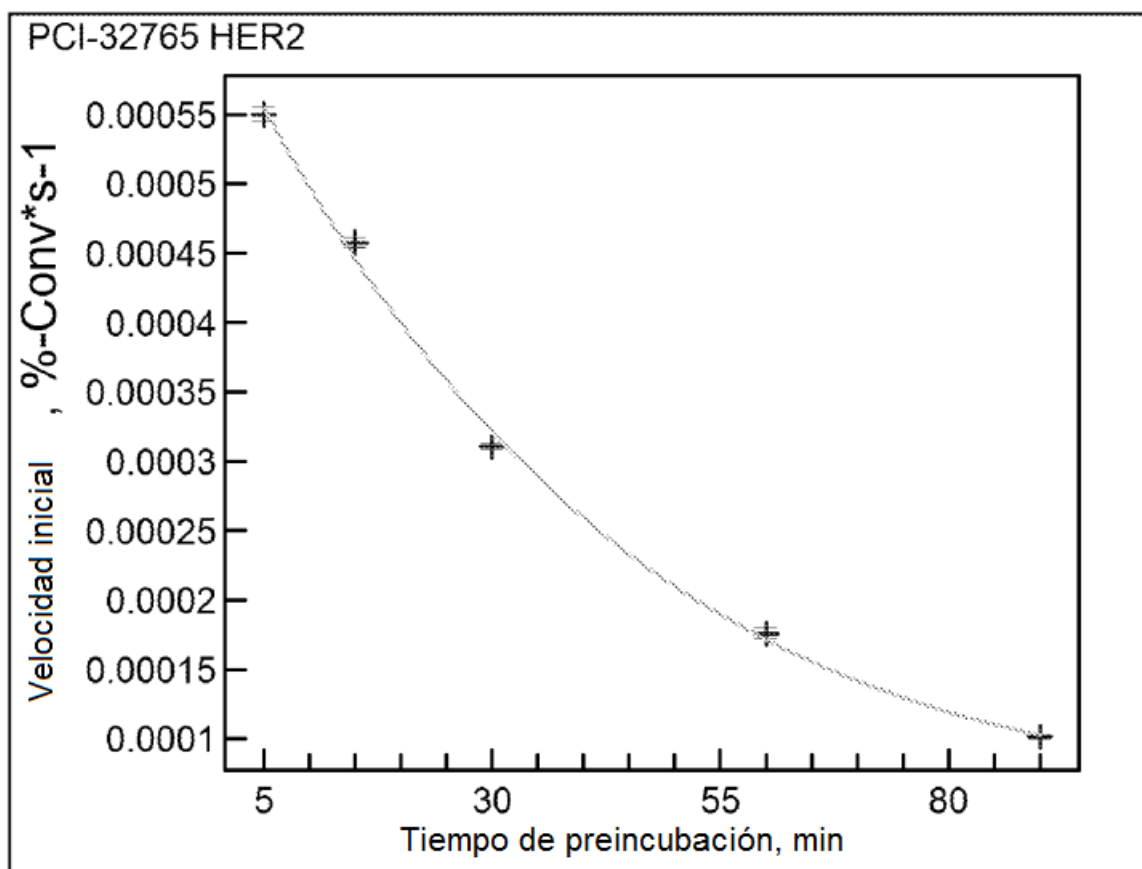


Figura 30D

Parámetro	Valor	Unidades
Kobs	0.020101	min-1
Kobs	0.000335	s-1

Figura 31A

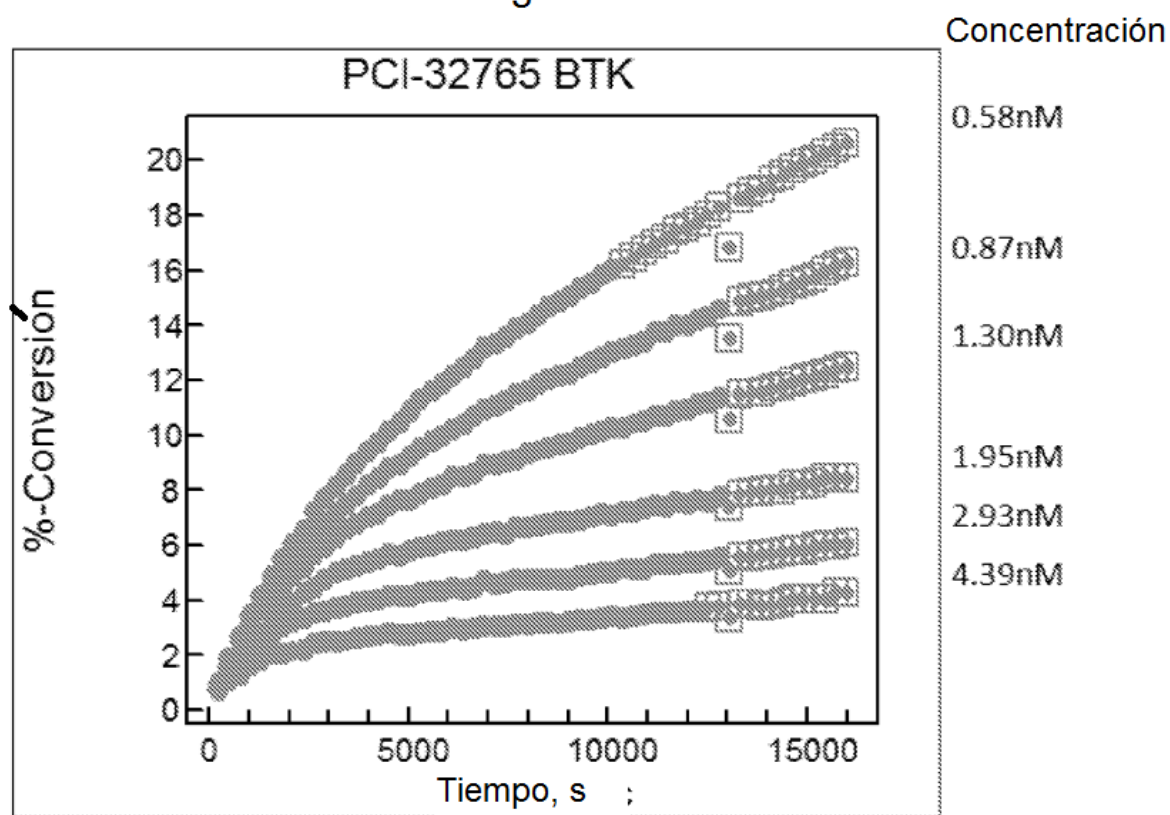


Figura 31B

Parámetro	Valor	Unidades
K_{inact}	0.00837045	s-1
K_i*(1+[S]/61K_m)	24.09550933	nM
K-2	0	s-1
K_i	0.481910187	nM
K_{inact}/61K_i	0.017369315	s-1*nM-1

Figura 31C

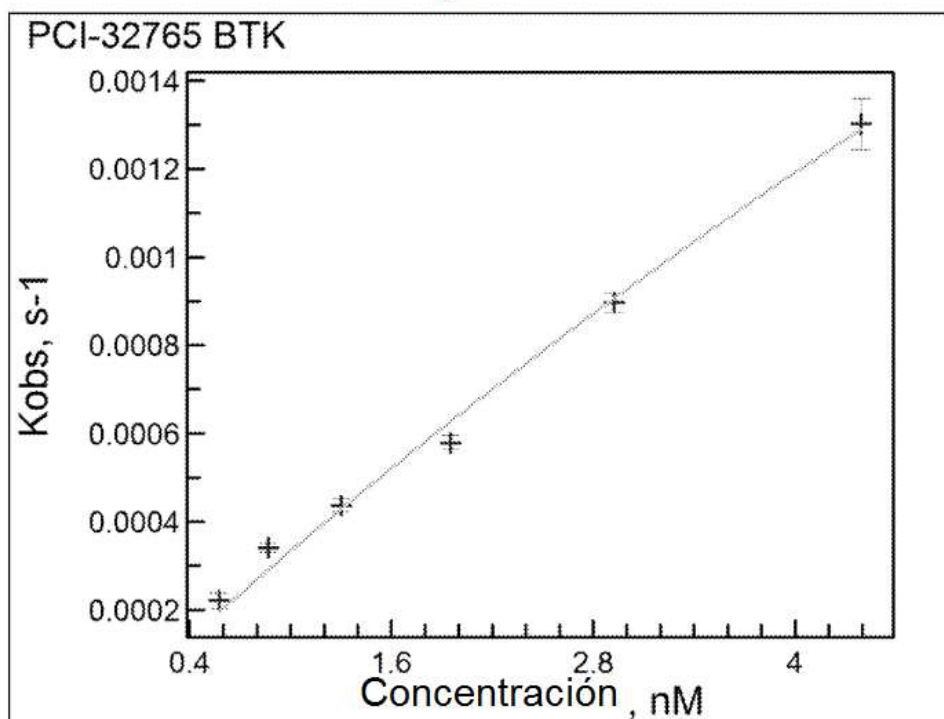


Figura 31D

Enzima	ID compuesto	Compuesto Conc., nM	K_{obs} , s ⁻¹	95%-conf, s ⁻¹
BTK	PCI-32765	4.389575	0.001302	5.83E-05
BTK	PCI-32765	2.926383	0.000897	2.2E-05
BTK	PCI-32765	1.950922	0.000579	1.55E-05
BTK	PCI-32765	1.300615	0.000437	1.46E-05
BTK	PCI-32765	0.867076	0.000341	1.05E-05
BTK	PCI-32765	0.578051	0.000221	1.79E-05

Figura 32A

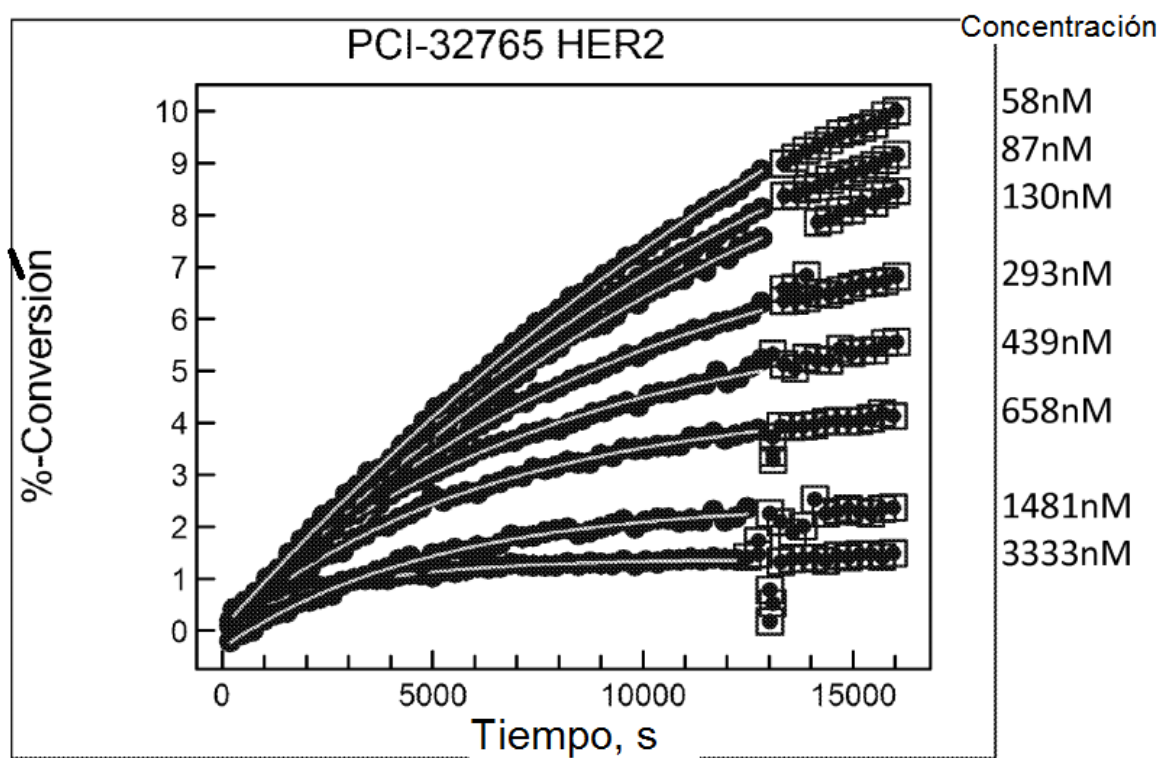


Figura 32B

Parámetro	Valor	Unidades
K_{inact}	0.000350267	s-1
K_i*(1+[S]/61K_m)	747.9172847	nM
K-2	0	s-1
K_i	14.95834569	nM
K_{inact}/61K_i	2.34161E-05	s-1*nM-1

Figura 32C

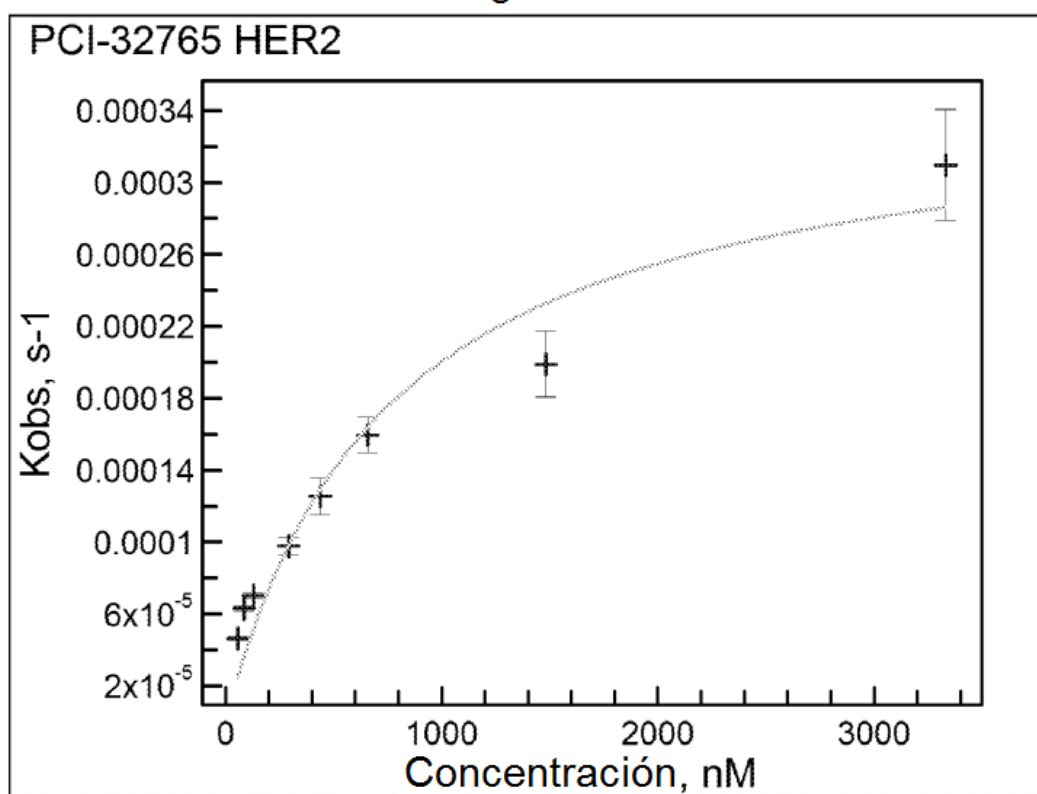


Figura 32D

Enzima	ID compuesto	Compuesto	Kobs, s-1	95%-conf, s-1
		Conc., nM		
HER2	PCI-32765	3333.333	0.000309726	3.09E-05
HER2	PCI-32765	1481.481	0.00019887	1.83E-05
HER2	PCI-32765	658.4362	0.000159447	9.92E-06
HER2	PCI-32765	438.9575	0.00012547	1.03E-05
HER2	PCI-32765	292.6383	9.77552E-05	5.17E-06
HER2	PCI-32765	130.0615	7.04784E-05	1.71E-06
HER2	PCI-32765	86.70765	6.29302E-05	1.25E-06
HER2	PCI-32765	57.8051	4.65864E-05	1.21E-06

Figura 33

