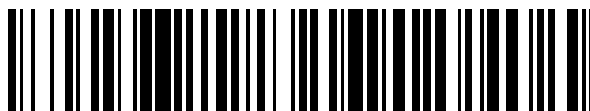


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 311**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2012 PCT/GB2012/050736**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12131399**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2012 E 12715421 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 2694056**

54 Título: **Tratamiento terapéutico**

30 Prioridad:

01.04.2011 US 201161470668 P

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

19.05.2020

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

DAVIES, BARRY, ROBERT

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 761 311 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

Tratamiento terapéutico

La presente invención se refiere a una combinación que comprende (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en lo sucesivo "Compuesto (I)" y docetaxel (Taxotere™). Tales combinaciones pueden ser útiles en el tratamiento o la profilaxis del cáncer de mama. La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende a dicho Compuesto (I) y a docetaxel. La invención también se refiere a un kit que comprende a el Compuesto (I) y a docetaxel, opcionalmente con instrucciones de uso.

El cáncer afecta a un estimado de 10 millones de personas en todo el mundo. Esta cifra incluye incidencia, prevalencia y mortalidad. Se han reportado más de 4.4 millones de casos de cáncer en Asia, incluyendo 2.5 millones de casos en Asia oriental, que tiene la tasa de incidencia más alta en el mundo. En comparación, Europa tiene 2.8 millones de casos, América del Norte 1.4 millones de casos y África 627,000 casos.

En el Reino Unido y en Estados Unidos, por ejemplo, más de una de cada tres personas desarrollará cáncer en algún punto de su vida. Se estima que la mortalidad por cáncer en Estados Unidos representa alrededor de 600,000 al año, aproximadamente una de cada cuatro muertes, solamente superada por la enfermedad cardíaca en el porcentaje de todas las muertes, y solamente superada por los accidentes como causa de muerte en niños de 1 a 14 años. La incidencia estimada de cáncer en Estados Unidos es actualmente de aproximadamente 1,380,000 casos nuevos anualmente, excluyendo alrededor de 900,000 casos de cáncer de piel no-melanótico (células basales y escamosas).

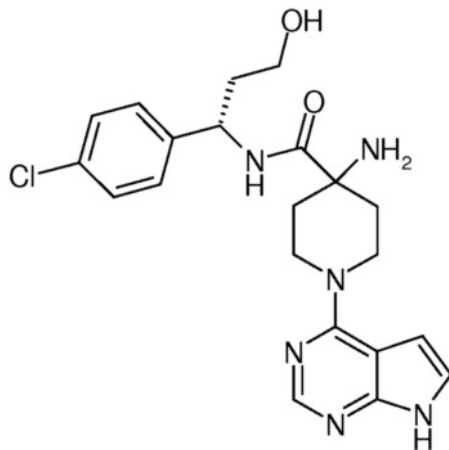
El cáncer también es una causa importante de morbilidad en el Reino Unido, con casi 260,000 casos nuevos (excluyendo el cáncer de piel no-melanoma) registrados en 1997. El cáncer es una enfermedad que afecta principalmente a personas mayores, con un 65% de los casos que ocurren en mayores de 65 años. Dado que la esperanza de vida promedio en el Reino Unido casi se ha duplicado desde mediados del siglo diecinueve, la población en riesgo de cáncer ha aumentado. Las tasas de mortalidad por otras causas de muerte, como la enfermedad cardíaca, han disminuido en los últimos años, mientras que las muertes por cáncer se han mantenido relativamente estables. El resultado es que 1 de cada 3 personas será diagnosticada con cáncer durante su vida y 1 de cada 4 personas va a morir de cáncer. En personas menores de 75 años, las muertes por cáncer superan a las muertes por enfermedades del sistema circulatorio, incluidas las cardiopatías isquémicas y los accidentes cerebrovasculares. En el 2000, hubo 151,200 muertes por cáncer. Más de una quinta parte (22%) de estas fueron por cáncer de pulmón y una cuarta parte (26%) por cánceres de intestino grueso, de mama y de próstata.

En todo el mundo, las tasas de incidencia y de mortalidad de ciertos tipos de cáncer (de estómago, mama, próstata, piel y etcétera) tienen amplias diferencias geográficas que se atribuyen a influencias raciales, culturales y especialmente ambientales. Hay más de 200 tipos diferentes de cáncer, pero los cuatro tipos principales, pulmón, mama, próstata y colorrectal, representan más de la mitad de todos los casos diagnosticados en el Reino Unido y en Estados Unidos.

Las opciones actuales para tratar cánceres incluyen resección quirúrgica, radioterapia de haz externo y/o quimioterapia sistémica. Estos son parcialmente exitosos en algunas formas de cáncer, pero no lo son en otros.

Existe una clara necesidad de tratamientos terapéuticos nuevos.

El Compuesto (I) (en la forma de base libre) se muestra a continuación:



El Compuesto (I) (en forma de base libre) también se conoce como AZD5363.

El Compuesto (I) (en forma de base libre) se divulgó en la publicación de solicitud de patente internacional No. WO2009/047563. En WO2009/047563 se indica que los compuestos descritos en el documento pueden aplicarse como una terapia única o pueden implicar, además de un compuesto de la invención, cirugía convencional, radioterapia o quimioterapia. WO2009/047563 entonces enumera muchos agentes antitumorales potenciales. En ninguna parte en WO2009/047563 se describe la combinación específica del Compuesto (I) y un taxano.

Sorprendentemente, de acuerdo con la presente invención, se ha encontrado que el uso combinado del Compuesto (I) con docetaxel puede tener un beneficio particular en el tratamiento del cáncer de mama. Como se ilustra en lo sucesivo, el uso de una combinación que comprende tanto el Compuesto (I) como docetaxel, proporciona más que un efecto aditivo para regular el volumen tumoral, en comparación con el uso de cualquiera de los componentes por si solos.

Por lo tanto, de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, se proporciona una combinación que comprende a el Compuesto (I) y a docetaxel, para utilizar en el tratamiento del cáncer de mama.

Los ejemplos de formulaciones para docetaxel incluyen:

- formulaciones convencionales de docetaxel, por ejemplo, las formulaciones de Taxotere™ aprobadas actualmente;
- formulaciones con polímeros biocompatibles, en particular proteínas como la albúmina, más particularmente formulaciones de nanopartículas o micropartículas de docetaxel con albúmina, por ejemplo, NAB-docetaxel (descrito en, por ejemplo, US 20080161382, US20070117744 y US 20070082838);
- conjugados de polímeros, particularmente conjugados de polímeros de docetaxel, más particularmente conjugados de docetaxel con poli-L-glutamato;
- conjugados de docetaxel con un ácido graso, particularmente conjugados de docetaxel con ácido docosaheptaenoico (DHA); y
- emulsiones de docetaxel en vitamina E.

En la presente memoria, cuando se utiliza el término "combinación", debe entenderse que esto se refiere a la administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención, "combinación" se refiere a la administración simultánea. En otro aspecto de la invención, "combinación" se refiere a la administración separada. En un aspecto adicional de la invención, "combinación" se refiere a la administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, la demora en la administración del segundo componente no debe ser tal que pierda el beneficio del efecto derivado del uso de la combinación. Por lo tanto, en una realización, el tratamiento secuencial implica la administración de cada componente de la combinación dentro de un período de 11 días. En otra realización, este período es de 10 días. En otra realización, este período es de 9 días. En otra realización, este período es de 8 días. En otra realización, este período es de 7 días. En otra realización, este período es de 6 días. En otra realización, este período es de 5 días. En otra realización, este período es de 4 días. En otra realización, este período es de 3 días. En otra realización, este período es de 2 días. En otra realización, este período es de 24 horas. En otra realización, este período es de 12 horas.

Como se muestra en lo sucesivo, el Compuesto (I) puede sensibilizar en gran medida a una dosis única de docetaxel en el modelo BT474c, y un programa de dosificación intermitente puede tener una efectividad similar en la regulación del tamaño del tumor como un programa de dosificación continua. Puede ser ventajoso, dentro de un ciclo de dosificación dado, administrar un componente específico de la combinación antes que el otro, es decir, dosificación secuencial. Sorprendentemente, como se describe en lo sucesivo, en el contexto de un programa de dosificación intermitente, se ha encontrado que existen diferencias significativas en el grado de retraso del crecimiento tumoral logrado, dependiendo del tiempo relativo de dosificación del Compuesto (I) contra docetaxel.

Por lo tanto, en una realización, la administración secuencial comprende la administración secuencial del Compuesto (I) antes de la administración de docetaxel dentro de un ciclo de dosificación.

En otra realización, la administración secuencial comprende la administración secuencial de docetaxel antes de la administración del Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) dentro de un ciclo de dosificación.

En una realización, la administración secuencial comprende la administración secuencial de docetaxel solamente dentro de los 2 días previos a la primera administración del Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) dentro de un ciclo de dosificación.

En una realización, la administración secuencial comprende la administración secuencial de docetaxel solamente dentro del día anterior a la primera administración del Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) dentro de un ciclo de dosificación.

En una realización, la administración secuencial comprende la administración secuencial de docetaxel solo dentro de las 12 horas previas a la primera administración del Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) dentro de un ciclo de dosificación.

En una realización, la administración secuencial comprende la administración secuencial de docetaxel solamente dentro de las 6 horas previas a la primera administración del Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) dentro de un ciclo de dosificación.

- 5 En una realización, la administración secuencial comprende la administración secuencial de docetaxel solamente dentro de las 3 horas previas a la primera administración del Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) dentro de un ciclo de dosificación.

En una realización, la administración secuencial comprende la administración secuencial de docetaxel solamente dentro de las 1.5 horas previas a la primera administración del Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) dentro de un ciclo de dosificación.

- 10 Para evitar dudas "dentro de las x horas previas a la primera administración del Compuesto" significa cualquier momento hasta x horas antes de la primera dosificación del Compuesto (I) (dentro de un ciclo de dosificación dado) e incluye sustancialmente la dosificación simultánea de docetaxel con la primera dosis del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

En otras realizaciones, el ciclo de dosificación puede ser de 5 a 10 días de duración.

- 15 En otras realizaciones, el ciclo de dosificación puede ser de 6 a 10 días de duración.

En otras realizaciones, el ciclo de dosificación puede ser de 7 a 9 días de duración.

En otras realizaciones, el ciclo de dosificación puede ser de 6 a 8 días de duración.

En otras realizaciones, el ciclo de dosificación puede ser de 10 días de duración.

En otras realizaciones, el ciclo de dosificación puede ser de 9 días de duración.

- 20 En otras realizaciones, el ciclo de dosificación puede ser de 8 días de duración.

En otras realizaciones, el ciclo de dosificación puede ser de 7 días de duración.

En otras realizaciones, el ciclo de dosificación puede ser de 6 días de duración.

En otras realizaciones, el ciclo de dosificación puede ser de 5 días de duración.

- 25 En otras realizaciones, el ciclo de dosificación puede implicar que el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) sea dosificado durante 2-4 días consecutivos y no se dosifique durante los otros días dentro de un ciclo de dosificación de 6 a 9 días de duración.

En otras realizaciones, el ciclo de dosificación puede implicar que el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) sea dosificado durante 3-4 días consecutivos y no se dosifique durante los otros días dentro de un ciclo de dosificación de 6 a 9 días de duración; (por ejemplo, 7 días de duración).

- 30 En otras realizaciones, el ciclo de dosificación puede implicar que el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) sea dosificado durante 3-5 días consecutivos y no se dosifique durante los otros días dentro de un ciclo de dosificación de 7 a 10 días de duración.

En otras realizaciones, el ciclo de dosificación puede implicar que el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) sea dosificado durante 5 días consecutivos y no se dosifique durante los otros días dentro de un ciclo de dosificación de 6 a 9 días de duración.

- 35 En otras realizaciones, el ciclo de dosificación puede implicar que el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) sea dosificado durante 4 días consecutivos y no se dosifique durante los otros días dentro de un ciclo de dosificación de 6 a 9 días de duración; (por ejemplo, 7 días de duración).

En otras realizaciones, el ciclo de dosificación puede implicar que el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) sea dosificado durante 3 días consecutivos y no se dosifique durante los otros días dentro de un ciclo de dosificación de 6 a 9 días de duración.

- 40 En otras realizaciones, el ciclo de dosificación puede implicar la administración de docetaxel en solamente un día durante cada ciclo de dosificación.

Los ciclos de dosificación pueden estar separados por varios días en los que no se administra ninguno de los componentes de la combinación activa.

- 45 En un aspecto donde se menciona el Compuesto (I), el Compuesto (I) es (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida; (es decir, AZD5363).

En otro aspecto donde se menciona el Compuesto (I), el Compuesto (I) es una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida.

5 Una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico o un ácido orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico.

En esta especificación, cualquier número de aspectos o realizaciones establecidos en la presente memoria puede combinarse en cualquier combinación entre sí (a menos que el contexto requiera lo contrario) para proporcionar realizaciones adicionales de la invención.

10 En una realización, el cáncer de mama es cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo.

En una realización, el cáncer de mama puede ser cáncer de mama HER2 positivo.

En otra realización, el cáncer de mama está en un estado metastásico, y más particularmente el cáncer de mama produce metástasis hasta el hueso.

15 En una realización adicional de la invención, particularmente el cáncer de mama está en un estado metastásico, y más particularmente el cáncer de mama produce metástasis en la piel.

En una realización adicional de la invención, particularmente el cáncer de mama está en un estado metastásico, y más particularmente el cáncer de mama produce metástasis linfáticas.

En una realización adicional de la invención, el cáncer de mama está en un estado no metastásico.

20 (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida se puede preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO2009/047563.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) y docetaxel en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, se proporciona un producto farmacéutico que comprende:

25 (i) una composición farmacéutica que comprende al Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

(ii) una composición farmacéutica que comprende docetaxel en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Cuando el tratamiento del cáncer de mama está indicado, debe entenderse que esto puede referirse a la prevención de metástasis y al tratamiento de metástasis, es decir, la propagación del cáncer.

Por lo tanto, la combinación de la presente invención podría utilizarse para tratar a un paciente que no tiene metástasis para evitar que ocurra, o para alargar el tiempo antes de que ocurra, y a un paciente que ya tiene metástasis, para tratar las metástasis en sí misma. Además, el tratamiento del cáncer de mama puede referirse al tratamiento de un tumor o tumores primarios establecidos y de un tumor o tumores en desarrollo.

35 Por lo tanto, en un aspecto, el tratamiento del cáncer de mama se refiere a la prevención de la metástasis.

En otro aspecto de la invención, el tratamiento del cáncer de mama se relaciona con el tratamiento de la metástasis.

En otro aspecto de la invención, el tratamiento del cáncer de mama se refiere a el tratamiento de un tumor o tumores primarios establecidos o de un tumor o tumores primarios en desarrollo.

40 En la presente memoria, el tratamiento del cáncer de mama puede referirse a la prevención del cáncer de mama *per se*.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un kit que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) y docetaxel; opcionalmente con instrucciones de uso.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un kit que comprende:

a) Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363), en una forma de dosificación unitaria;

45 b) docetaxel, en una segunda forma de dosificación unitaria;

c) medios contenedores para contener dichas primera y segunda formas de dosificación; y opcionalmente

d) instrucciones para su uso.

Un ejemplo de una dosificación unitaria del Compuesto (I) podría ser una tableta para administración oral.

En una realización, se proporciona un kit que comprende:

- 5 (i) una composición farmacéutica que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;
- (ii) una composición farmacéutica que comprende docetaxel en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- (iii) instrucciones que recomiendan que docetaxel se dosifique solamente dentro de los 2 días previos a la primera dosis del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

10 En una realización, se proporciona un kit que comprende:

- (i) una composición farmacéutica que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- (ii) una composición farmacéutica que comprende docetaxel en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- 15 (iii) instrucciones que recomiendan que docetaxel se dosifique solamente dentro del día anterior a la primera dosificación del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

En una realización, se proporciona un kit que comprende:

- (i) una composición farmacéutica que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- 20 (ii) una composición farmacéutica que comprende docetaxel en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- (iii) instrucciones que recomiendan que docetaxel se dosifique solamente dentro de las 12 horas previas a la primera dosificación del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

En una realización, se proporciona un kit que comprende:

- 25 (i) una composición farmacéutica que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- (ii) una composición farmacéutica que comprende docetaxel en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- (iii) instrucciones que recomiendan que docetaxel se dosifique solamente dentro de las 6 horas previas a la primera dosis del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

En una realización, se proporciona un kit que comprende:

- (i) una composición farmacéutica que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- 30 (ii) una composición farmacéutica que comprende docetaxel en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- (iii) instrucciones que recomiendan que docetaxel se dosifique solamente dentro de las 3 horas previas a la primera dosificación del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

En una realización, se proporciona un kit que comprende:

- 40 (i) una composición farmacéutica que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- (ii) una composición farmacéutica que comprende docetaxel en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- (iii) instrucciones que recomiendan que docetaxel se dosifique solamente dentro de las 1.5 horas previas a la primera dosificación del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

45 En una realización, se proporciona un kit que comprende:

(i) una composición farmacéutica que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable;

(ii) una composición farmacéutica que comprende docetaxel en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable;

- 5 (iii) instrucciones que recomiendan que docetaxel se dosifique solamente dentro de las 1.5 horas posteriores a la primera dosificación del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

En una realización, se proporciona un kit que comprende:

(i) una composición farmacéutica que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable;

- 10 (ii) una composición farmacéutica que comprende docetaxel en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable;

(iii) instrucciones que recomiendan que docetaxel se dosifique solamente dentro de las 3 horas posteriores a la primera dosificación del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

En una realización, se proporciona un kit que comprende:

- 15 (i) una composición farmacéutica que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable;

(ii) una composición farmacéutica que comprende docetaxel en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable;

- 20 (iii) instrucciones que recomiendan que docetaxel se dosifique solamente dentro de las 6 horas posteriores a la primera dosificación del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

En realizaciones adicionales, se proporciona un kit (como se define en la presente memoria) que comprende además un medio contenedor para la composición del Compuesto (I) (i) y la composición de docetaxel (ii).

- 25 En otras realizaciones, se proporciona un kit (como se define en la presente memoria) en el que la composición del Compuesto (I) (i) y la composición de docetaxel (ii) están contenidas dentro de un recipiente. En realizaciones adicionales, el recipiente puede comprender una caja. En realizaciones adicionales, el recipiente puede comprender un envase de blíster. En realizaciones adicionales, el contenedor (o medios de contenedor) tiene las instrucciones (iii) mostradas en el contenedor (o medios de contenedor). En realizaciones adicionales, el contenedor (o medio contenedor) tiene las instrucciones (iii) contenidas dentro del contenedor (o medio contenedor).

- 30 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) y docetaxel en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable para utilizar en el tratamiento del cáncer de mama.

- 35 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363), en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable, en combinación con una composición farmacéutica que comprende docetaxel en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable para utilizar en el tratamiento del cáncer de mama.

- 40 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo, como una tableta o una cápsula, para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como un ungüento o crema o para administración rectal como un supositorio. En general, las composiciones anteriores se pueden preparar de manera convencional usando excipientes convencionales.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) y docetaxel; opcionalmente con instrucciones de uso; para el uso en el tratamiento del cáncer de mama.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un kit que comprende:

- 45 a) Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363), en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) docetaxel en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) medios contenedores para contener dichas primera y segunda formas de dosificación; y opcionalmente
- d) instrucciones para su uso;

para el uso en el tratamiento del cáncer de mama.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una combinación que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) y docetaxel para su uso en el tratamiento del cáncer de mama.

- 5 En una realización, se proporciona una combinación que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) y docetaxel para utilizar en el tratamiento del cáncer de mama en el que docetaxel solamente se dosifica dentro de los 2 días anteriores a la primera dosificación del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

En una realización, se proporciona una combinación que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) y docetaxel para utilizar en el tratamiento del cáncer de mama en el que docetaxel solamente se dosifica dentro del día anterior a la primera dosificación del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

- 10 En una realización, se proporciona una combinación que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) y docetaxel para utilizar en el tratamiento del cáncer de mama en el que docetaxel solamente se dosifica dentro de las 12 horas previas a la primera dosificación del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

- 15 En una realización, se proporciona una combinación que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) y docetaxel para utilizar en el tratamiento del cáncer de mama en el que docetaxel solamente se dosifica dentro de las 6 horas previas a la primera dosificación del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

En una realización, se proporciona una combinación que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) y docetaxel para utilizar en el tratamiento del cáncer de mama en el que docetaxel solamente se dosifica dentro de las 3 horas previas a la primera dosificación del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

- 20 En una realización, se proporciona una combinación que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) y docetaxel para utilizar en el tratamiento del cáncer de mama en el que docetaxel solamente se dosifica dentro de las 1.5 horas previas a la primera dosificación del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

En una realización, se proporciona una combinación que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) y docetaxel para utilizar en el tratamiento del cáncer de mama en el que el docetaxel solamente se dosifica dentro de las 1.5 horas de la primera dosificación del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

- 25 En una realización, se proporciona una combinación que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) y docetaxel para utilizar en el tratamiento del cáncer de mama en el que el docetaxel solamente se dosifica dentro de las 3 horas de la primera dosificación del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

- 30 En una realización, se proporciona una combinación que comprende a el Compuesto (I) (por ejemplo, AZD5363) y docetaxel para utilizar en el tratamiento del cáncer de mama en el que el docetaxel solamente se dosifica dentro de las 6 horas de la primera dosificación del Compuesto (I) dentro de un ciclo de dosificación dado.

- 35 Para evitar dudas "dosificado dentro de las x horas de la primera dosificación" incluye hasta x horas antes y hasta x horas después de la primera dosificación. Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocido en la técnica. Por lo tanto, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservadores.

- 40 Un compuesto tal como el Compuesto (I) puede administrarse normalmente a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del intervalo de 5-5000 mg/m² de área corporal del animal, es decir, aproximadamente 0.1-100 mg/kg, y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente efectiva. Una forma de dosis unitaria, como una tableta o una cápsula, generalmente contendrá, por ejemplo, 1-250 mg de ingrediente activo. Preferiblemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 1-50 mg/kg, por ejemplo, 4-7 mg/kg dos veces al día. Sin embargo, la dosis diaria necesariamente va a variar dependiendo del huésped tratado, la particular vía de administración y la gravedad de la enfermedad a tratar. En consecuencia, el profesional que está tratando a un paciente en particular puede determinar la dosis óptima. Por ejemplo, una composición farmacéutica de la presente invención adecuada para la administración oral podría comprender 1-200 mg/ml del Compuesto (I) en hidroxipropilmetilcelulosa al 0.5% (HPMC).

- 45 El docetaxel se va a administrar normalmente a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria, de una cantidad conocida por el experto en la técnica como una dosis terapéuticamente efectiva. Para una forma de dosificación única, los ingredientes activos pueden combinarse con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que pueden variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas de unidad de dosificación generalmente contendrán aproximadamente de 20 mg a aproximadamente 500 mg de cada ingrediente activo. Sin embargo, la dosis diaria va a variar necesariamente según el huésped tratado, la particular vía de administración y la gravedad de la enfermedad a tratar. En consecuencia, el profesional que está tratando a un paciente en particular puede determinar la dosis óptima.

En cualquier realización descrita en la presente memoria, el docetaxel puede dosificarse a 50-140 mg/m² de área de superficie huésped/paciente en el día (o días) cuando este se dosifica, más preferiblemente 60-120 mg/m², más

preferiblemente 65-110 mg/m². En cualquier realización descrita en la presente memoria, el contenido de AZD5363 del Compuesto (I) se puede dosificar a un paciente a 200-500 mg por día en los días en que se dosifica. La persona experta entiende que, si se utiliza una sal farmacéuticamente aceptable de AZD5363, el contenido de AZD5363 del Compuesto (I) es inferior al 100% y la masa real de sal que se va a dosificar será mayor que los 200-500 mg/día mencionados anteriormente, dependiendo de la masa del contraión utilizado para hacer la sal en particular, y la estequiometría de la sal. Las dosis reales que se utilizarán para un paciente determinado deben ser determinadas por un médico debidamente calificado.

La dosis de cada uno de los medicamentos y sus proporciones deben estar compuestos para que se cumplan los mejores efectos posibles del tratamiento, según lo definido por las directrices nacionales e internacionales (que se revisan y se redefinen periódicamente).

Lista de Figuras

La Figura 1 muestra el cambio en el volumen tumoral en el modelo BT474c, durante un período de 16 días con (i) el Compuesto (I) (como base libre) solo, (ii) un taxano solo (docetaxel) y (iii) la combinación de los dos juntos. El uso de la combinación parece lograr una reducción significativa del tumor.

La Figura 2 muestra el cambio en el volumen tumoral en el modelo HCC-1187, durante un período de 55 días con un taxano solo (docetaxel); y luego programas intermitentes y continuos que involucran tanto a el Compuesto (I) (como la base libre) con un taxano (docetaxel). Esto demuestra que dos programas de dosificación diferentes (es decir, intermitente y continua) pueden dar como resultado una actividad antitumoral sostenida de manera similar en combinación con ciclos semanales de docetaxel. En estos experimentos, el o los agentes indicados se administraron en 2 ciclos de dosificación semanales, luego no hubo dosificación en la tercera semana (días 15-21 inclusive). Los agentes indicados se administraron nuevamente en ciclos de dosificación semanales adicionales desde la semana 4 en adelante.

La Figura 3 muestra que la eficacia de la combinación entre el Compuesto (I) (en forma de base libre, es decir, AZD5363) y un taxano (docetaxel), cuando se dosifica AZD5363 de forma intermitente, depende de la secuencia de administración de los dos agentes: los datos muestran el efecto de la monoterapia y las combinaciones de AZD5363 y docetaxel en los xenoinjertos de cáncer de mama HCC-1187. Los animales fueron dosificados con compuestos durante un período de 3 semanas (3 ciclos semanales de docetaxel y 3 ciclos semanales de AZD5363 300 mg/kg una vez al día, 4 días con, 3 días sin). La combinación de AZD5363 y docetaxel resultó en una mayor eficacia que la monoterapia con docetaxel cuando se administró docetaxel 24 horas (día antes) o 1 hora (mismo día) antes de la primera administración de AZD5363, mientras que, si el docetaxel se administraba 24 horas después de la dosis final de AZD5363, el efecto fue antagonista, es decir, la combinación fue menos efectiva que la monoterapia con docetaxel. Después de los 3 ciclos semanales de tratamiento, los animales no fueron tratados con el compuesto y se monitoreó la recuperación del crecimiento tumoral. De los diferentes programas que se investigaron, se encontró que la administración de docetaxel 1 hora antes de AZD5363 resultó en el retraso más largo del crecimiento tumoral.

Detalles experimentales

Se implantaron células tumorales por vía subcutánea en el flanco de ratones desnudos, posteriormente se permitió que creciera un tumor en cada ratón hasta que alcanzó el volumen inicial deseado para el experimento en particular (aproximadamente 0.6 cm³ para el experimento con BT474c, y aproximadamente 0.15 cm³ para el experimento con HCC-1187). Posteriormente, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en grupos: cada grupo destinado a recibir uno de los cuatro regímenes de tratamiento descritos en cada una de las Figuras 1 y 2. Los ratones se dosificaron como se describe en las Figuras 1 y 2, donde se administró docetaxel por vía intravenosa, y el Compuesto (I) (como la base libre) se administró por vía oral. Se utilizaron calibradores para monitorear el tamaño de los tumores durante estos experimentos, y los resultados están trazados en las gráficas de las Figuras 1 y 2.

La línea celular tumoral BT-474 (carcinoma mamario humano) se obtuvo del Dr. Jose Baselga (en el Laboratorio oratorio Recerca Oncologica, Paseo Vall D'Hebron 119-129, Barcelona 08035, España). Esta línea celular se subclonó y se obtuvo una determinada población denominada en la presente memoria como BT474c. La línea celular HCC-1187 está disponible en ATCC (www.atcc.org).

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende (S)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y docetaxel para su uso en el tratamiento del cáncer de mama.
- 5 2. La combinación para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación comprende (S)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida y docetaxel.
3. Una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento del cáncer de mama que comprende una combinación como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 4. Un producto farmacéutico para uso en el tratamiento del cáncer de mama que comprende:
(i) una composición farmacéutica que comprende (S)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable; y
(ii) una composición farmacéutica que comprende docetaxel en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 5. Un kit para uso en el tratamiento del cáncer de mama que comprende (S)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y docetaxel; opcionalmente con instrucciones para su uso.
- 20 6. La combinación para utilizar de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el docetaxel solamente se dosifica dentro del día anterior a la primera dosis de (S)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, dentro de un ciclo de dosificación dado.
- 25 7. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el ciclo de dosificación, incluye (S)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se dosifica durante 3-4 días consecutivos y no se dosifica durante los otros días dentro de un ciclo de dosificación de 6 a 9 días de duración.
8. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en la que el docetaxel se dosifica a 50-140 mg/m² de área de superficie del paciente en el día (o días) cuando este se dosifica.

Cambio en el volumen tumoral en el modelo BT474c:
Mutante PIK3CA, mama HER2 positivo

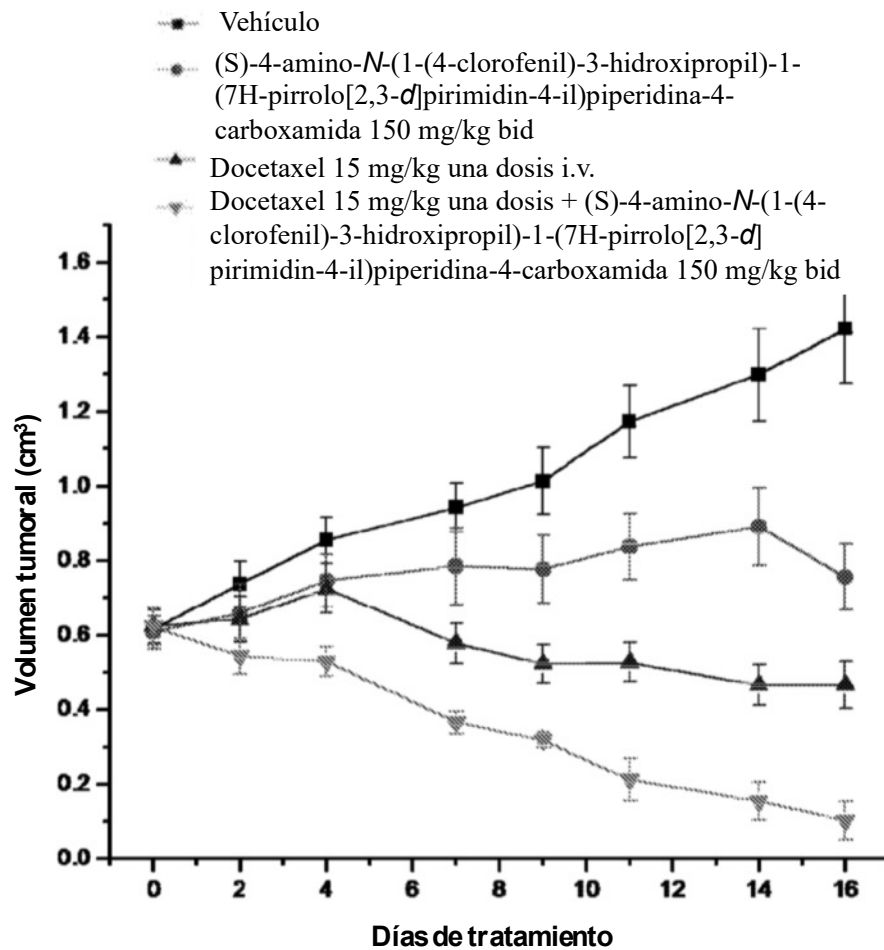


Figura 1

Cambio en el volumen tumoral en el modelo HCC-1187:
HCC-1187: mama TN

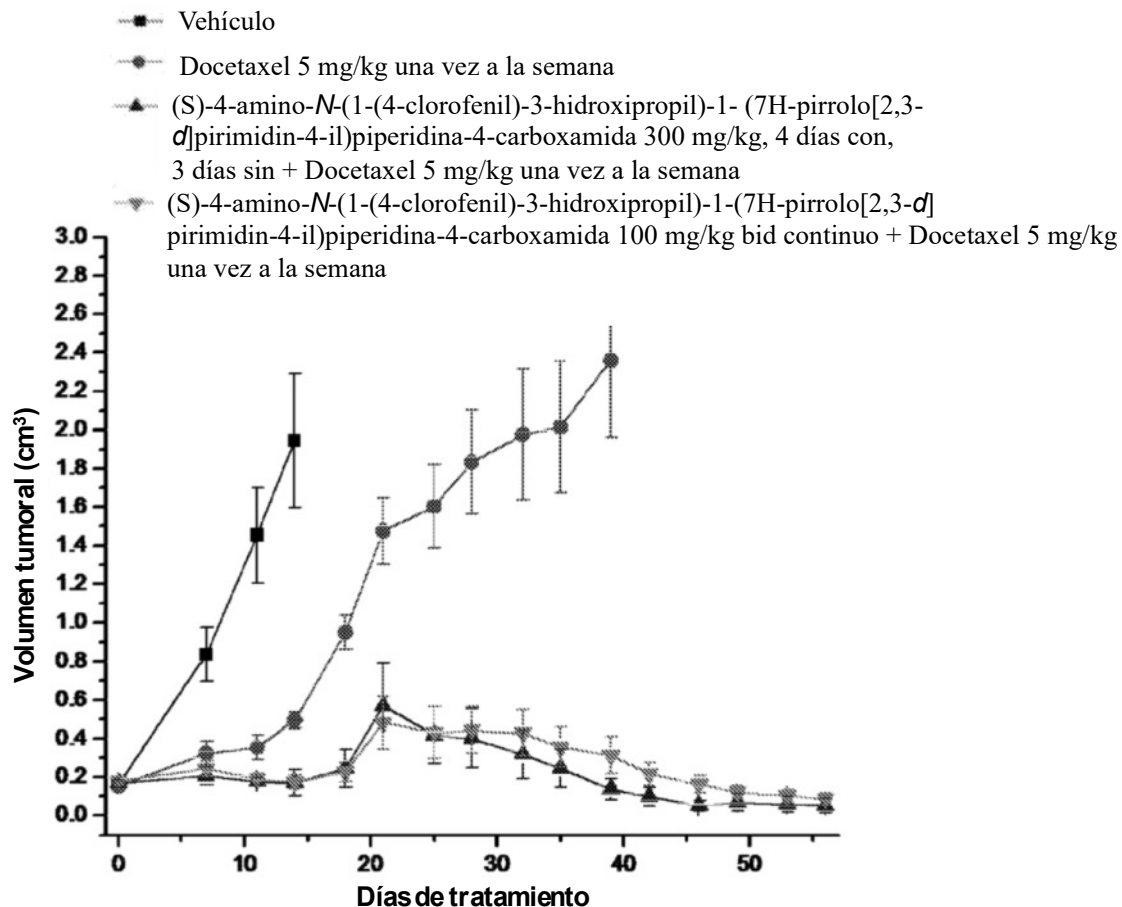


Figura 2

Cambio en el volumen tumoral en el modelo HCC-1187 de cáncer de mama utilizando varios programas de dosificación intermitente:

- Vehículo
- Docetaxel 5 mg/kg una vez a la semana
- ▲ AZD5363- 300 mg/kg qd, 4 días con, 3 días sin.
- ▼ AZD5363- 300 mg/kg qd, 4 días con, 3 días sin, más docetaxel 5 mg/kg una vez a la semana, (docetaxel dosificado 1 hora antes de AZD5363).
- ◀ AZD5363- 300 mg/kg qd, 4 días con, 3 días sin, más docetaxel 5 mg/kg una vez a la semana, (docetaxel dosificado 1 día después de AZD5363).
- AZD5363- 300 mg/kg qd, 4 días con, 3 días sin, más docetaxel 5 mg/kg una vez a la semana, (docetaxel dosificado 1 día antes de la primera dosis de AZD5363).

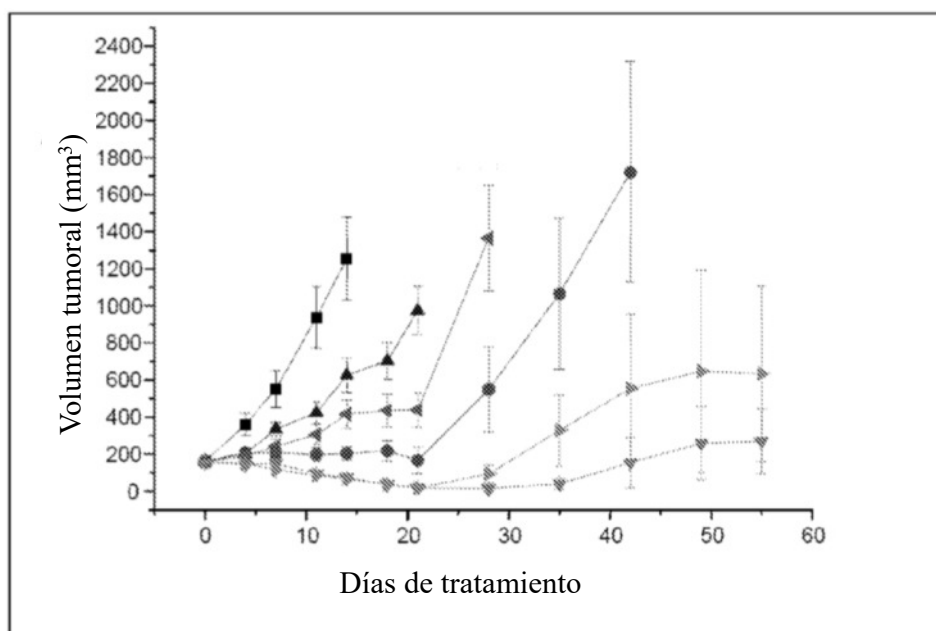


Figura 3