

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 900**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2015 PCT/EP2015/000525**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015 WO15149909**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2015 E 15710714 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 3125935**

54 Título: **Combinaciones de agentes terapéuticos contra cáncer**

30 Prioridad:

03.04.2014 US 201461974765 P

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

24.06.2020

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt , DE**

72 Inventor/es:

**HUCK, BAYARD R.;
WILKER, ERIK;
MACHL, ANDREAS y
KALETA, REMIGIUSZ**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 768 900 T3

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

DESCRIPCIÓN

Combinaciones de agentes terapéuticos contra cáncer

5 La invención se refiere a combinaciones de amida de ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico (denominado a continuación en el presente documento "Compuesto A") y/o a sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, e inhibidores del receptor de proteína tirosina cinasa erbB-2, también conocido como HER2 (receptor 2 del factor del crecimiento epidérmico humano) y al uso de tales combinaciones para el tratamiento del cáncer.

Antecedentes de la Invención

10 El compuesto A, procesos para su preparación y su uso para el tratamiento del cáncer se describen en el documento WO 2012/069146. Este compuesto es un inhibidor dual novedoso, altamente potente de p70S6K y Akt, como se demostró en una variedad de ensayos basados en células. El compuesto A demostró presentar una potente actividad antitumoral contra un amplio abanico de líneas de células cancerosas. Las células de cáncer de mama, células de glioblastoma, células de cáncer de endometrio y las células de carcinoma de ovario son particularmente sensibles al Compuesto A.

15 Las proteína cinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (Hardie, G. and Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I and II, Academic Press, San Diego, CA). Las cinasas pueden clasificarse en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína tirosina, proteína serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencias que corresponden generalmente a cada una de estas familias de cinasas (por ejemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9: 576-596 (1995); Knighton, et al, Science, 253: 407 - 414 (1991); Hiles, et al, Cell, 70: 419-429 (1992); Kunz, et al, Cell, 73: 585-596 (1993); Garcia-Bustos, et al, EMBO J., 13: 2352-2361 (1994)).

25 Las proteína cinasas pueden caracterizarse por sus mecanismos de regulación. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, la autofosforilación, transfosforilación por otras cinasas, interacciones de proteína-proteína, interacciones de proteína-lípido e interacciones de proteína-polinucleótido. Una proteína cinasa individual puede ser regulada por más de un mecanismo.

30 Las cinasas regulan muchos procesos celulares diferentes que incluyen sin limitación, la proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, mediante la adición de grupos fosfato a proteínas apuntado. Estos eventos de fosforilación actúan como interruptores moleculares encendido/apagado que pueden modular o regular la función biológica de la proteína apuntada. La fosforilación de proteínas apuntadas se produce en respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), eventos del ciclo de las células, estrés ambientales o nutricionales, etc. Las funciones apropiadas de la proteína cinasa en las vías de señalización para activar o inactivar (sea directa sea indirectamente), por ejemplo, una enzima metabólica, proteína reguladora, receptor, proteína del citoesqueleto, canal de iones o bomba, o factor de transcripción. La señalización no controlada debida al control defectuoso de la fosforilación de proteínas ha sido implicada en una serie de enfermedades, que incluyen, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y condiciones del sistema inmunitario, enfermedades y condiciones del sistema nervioso central, y la angiogénesis.

40 La proteína cinasa 70S6K, la proteína cinasa ribosómica de 70 kDa p70S6K (también conocida como SK6, cinasa p70/p85 S6, cinasa p70/p85 ribosómica S6 y pp70S6K), es un miembro de la subfamilia AGC de proteína cinasas. El p70S6K es una serina-treonina cinasa que es un componente de la vía de fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)/AKT. El p70S6K se halla corriente abajo de PI3K, y la activación tiene lugar mediante fosforilación en una cantidad de sitios en respuesta a numerosos mitógenos, hormonas y factores de crecimiento. La actividad del p70S6K también se halla bajo el control de un complejo que contiene mTOR (TORC1) ya que la rapamicina actúa de manera de inhibir la actividad de p70S6K. El p70S6K es regulado por objetivos corriente abajo de PI3K, Akt y PKC ζ . Akt fosforila y desactiva directamente el TSC2, con lo que activa mTOR. Además, los estudios con alelos mutantes de p70S6K que son inhibidos por wortmanina pero no por rapamicina sugieren que la vía de PI3K puede presentar efectos sobre p70S6K independientemente de la regulación de la actividad de mTOR.

50 La enzima p70S6K modula la síntesis de las proteínas mediante fosforilación de la proteína ribosómica S6. La fosforilación de S6 se correlaciona con una mayor traducción de ARNm que codifican componentes del aparato traductivo, inclusive las proteínas ribosómicas y los factores de elongación traductivos cuya expresión incrementada es esencial para el crecimiento y proliferación de las células. Estos ARNm contienen un tracto oligopirimidina en su inicio 5' transcripcional (denominado 5'TOP), que ha demostrado ser esencial para su regulación al nivel de traducción.

55 Además de intervenir en la traducción, la activación de p70S6K también ha sido implicada en el control del ciclo celular, diferenciación de las células neuronales, regulación de la motilidad celular y una respuesta celular que es importante en las metástasis tumorales, la respuesta inmunitaria y la reparación de los tejidos. Los anticuerpos a p70S6K anulan la entrada, impulsada por la respuesta mitogénica, de fibroblastos de rata en la fase S, lo que indica que la función de

p70S6K es esencial para la progresión de la fase G1 a la fase S en el ciclo celular. Además, la inhibición de la proliferación del ciclo celular en la fase G1 a la fase S del ciclo celular por la rapamicina ha sido identificada como una consecuencia de la inhibición de la producción de la forma hiperfosforilada, activada, de p70S6K.

5 Un papel para el p70S6K en la proliferación de las células tumorales y en la protección de las células contra su apoptosis está respaldado en base a su participación en la transducción de la señal del receptor del factor del crecimiento, su sobreexpresión y activación en los tejidos tumorales. Por ejemplo, los análisis Northern y Western revelaron que la amplificación del gen PS6K estaba acompañada por correspondientes incrementos en la expresión de ARNm y de proteínas, respectivamente (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11-Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast cancer).

10 El cromosoma 17q23 se amplifica en hasta un 20% de los tumores de cáncer de mama, un 87% de los tumores de mama que contienen mutaciones de BRCA2 y 50% de los tumores que contienen mutaciones BRCA1, como también otros tipos de cáncer tales como pancreático, vejiga y neuroblastoma (véase M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.-P. Kallioniemi and Kallioniemi A., cáncer Res., 2000, 60:5340-5346). Se ha comprobado que las amplificaciones de 17q23 en el cáncer de mama implican los genes PAT1, RAD51C, PS6K, y SIGMA1B (cáncer Res. (2000): 60, pp. 5371-5375). El gen p70S6K ha sido identificado como un target de amplificación y sobreexpresión en esta región, y se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre la amplificación y un pronóstico pobre.

20 Se observó una inhibición clínica de la activación de p70S6K en pacientes de carcinoma renal tratados con CCI-779 (éster de rapamicina), un inhibidor de la cinasa mTOR corriente arriba. Se informó sobre una asociación lineal significativa entre la progresión de la enfermedad y la inhibición de la actividad de p70S6K.

En respuesta al estrés de energía, el supresor de tumores LKB1 activa el AMPK que fosforila el complejo TSC1/2 y le permite desactivar la vía mTOR/p70S6K. Las mutaciones en LKB1 ocasionan el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS, por sus siglas en inglés), en donde los pacientes con PJS tienen una probabilidad de desarrollar cáncer de 15 veces la población general. Además, 1/3 de los adenocarcinomas de pulmón albergan mutaciones LKB1 desactivantes.

25 Se ha considerado que el p70S6K interviene en enfermedades y trastornos metabólicos. Se ha informado que la ausencia de p70S6K protege contra la obesidad inducida por la edad y la dieta, además de reforzar la sensibilidad a la insulina. Un papel para el p70S6K en enfermedades y trastornos metabólicos tal como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperaminoacidemia, e hiperlipidemia está respaldado por los descubrimientos.

30 Compuestos descritos como adecuados para la inhibición de p70S6K se describen en los documentos WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947, WO 10/093419, WO 12/013282 y WO 12/069146.

35 Se ha comprobado que el Compuesto A que no solamente inhibe p70S6K sino que también inhibe la cinasa Akt (corriente arriba de p70S6K en la vía de PI3K) provee un shutdown más eficiente de la vía de PI3K (Choo AY, Yoon SO, Kim SG, Roux PP, Blenis J. Proc. Natl Acad Sci U S A. 2008 Nov 11;105(45):17414-9.), y permite la captura de cualquier activación del bucle de retroalimentación de Akt (Tamburini et al. Blood 2008;111:379-82).

La presente invención tiene el objeto de hallar maneras de mejorar más aun la utilidad farmacéutica del Compuesto A. En este compuesto, se estudiaron *in vitro* e *in vivo* combinaciones del Compuesto A con inhibidores de HER2.

40 La tirosina-proteína cinasa receptora erbB-2 también conocida como CD340 (cluster de diferenciación 340) o proto-oncogén Neu es una proteína que en los seres humanos es codificada por el gen ERBB2. El gen ERBB2 recibe también frecuentemente la denominación de HER2 (de receptor del factor del crecimiento epidérmico humano, por sus siglas en inglés).

45 HER2 es un miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR/ ERBB). La amplificación o sobreexpresión de este oncogén ha demostrado desempeñar un papel importante en el desarrollo y la progresión de determinados tipos agresivos de cáncer de mama. En años recientes la proteína se ha convertido en un importante biomarcador y objetivo de terapia para aproximadamente el 30% de las pacientes de cáncer de mama.

50 La familia ErbB está compuesta de cuatro tirosina cinasas receptores unidas a la membrana de plasma. Las cuatro contienen un dominio de unión de ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular que puede interactuar con una multitud de moléculas de señalización y presentar tanto una actividad dependiente de ligando como independiente de ligando. HER2 puede heterodimerizarse con cualquiera de los otros tres receptores y se considera que es el compañero de dimerización preferida de los otros receptores ErbB. La dimerización se traduce en la autofosforilación de residuos de tirosina dentro del dominio citoplásmico de los receptores e inicia una variedad de vías de señalización. Los otros miembros de la familia son el receptor del factor de crecimiento epidérmico, erbB-3 (regulador de la neuregulina, carece de dominio cinasa), y erbB-4.

55 Las vías de señalización activadas por HER2 incluyen: proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) y fosfoinositida 3-cinasa (PI3K/Akt).

En resumen, la señalización por intermedio de la familia ErbB de receptores promueve la proliferación celular y se opone a la apoptosis, y por lo tanto debe estar estrechamente regulada para prevenir que se produzca un crecimiento celular incontrolado.

5 La amplificación de la sobreexpresión del gen ERBB2 tiene lugar en aproximadamente el 15-30% de los cánceres de mama. Está fuertemente asociada con un aumento de recurrencia de la enfermedad y un pobre pronóstico. También se sabe que la sobreexpresión tiene lugar en ovario, estómago, y formas agresivas de cáncer uterino, tal como carcinoma endometrial uterino seroso.

10 Además, se han identificado diversas alteraciones estructurales que causan el disparo independiente del ligando de este receptor, haciendo esto en ausencia de la sobreexpresión del receptor. Se encuentra HER2 en una variedad de tumores y algunos de estos tumores llevan mutaciones puntuales en la secuencia que especifican el dominio transmembrana de HER2. La sustitución de una valina por un ácido glutámico en el dominio transmembrana puede dar como resultado la dimerización constitutiva de esta proteína en la ausencia de un ligando.

De manera sorprendente, los inventores de la presente solicitud de patente han descubierto que el Compuesto A actúa de una manera sinérgica cuando se combina con inhibidores de HER2.

15 Un ejemplo de un inhibidor de HER2 es el anticuerpo monoclonal trastuzumab (comercializado como Herceptin). Trastuzumab es un anticuerpo IgG1 kappa monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante, altamente purificado, que se une con alta afinidad y especificidad al dominio extracelular del receptor de HER2. Se ha aprobado para el tratamiento de los cánceres en los que se sobreexpresa HER2.

Un ejemplo de un inhibidor de molécula pequeña de HER2 es lapatinib (comercializado como Tyverb).

20 Una combinación del inhibidor de HER2 lapatinib y el inhibidor de mTORC1/2 INK-128 en un modelo preclínico de cáncer de mama se describe en Garcia-Garcia et al., Clinical Cancer Research 18 (2012) 2603-2612

Figuras

Figura 1: Evaluación del efecto de combinar el Compuesto A con Lapatinib en varias líneas de células cancerosas.

25 Figura 2: Evaluación del efecto de combinar el Compuesto A con Trastuzumab en un modelo de xenoinjerto derivado de una paciente de cáncer de mama.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere al Compuesto A y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de cánceres, donde HER2 está sobreexpresado (cánceres HER2+), junto con un inhibidor de Her2 (denominado a continuación en el presente documento como uso combinado).

30 El Compuesto A y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, y el inhibidor de Her2 se pueden administrar simultánea o secuencialmente. Cuando se administran de forma simultánea, el Compuesto A y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, y el inhibidor de Her2, pueden administrarse como una mezcla compuesta en una composición farmacéutica o como composiciones farmacéuticas separadas.

35 En una realización preferida, el método de acuerdo con la invención comprende el uso de Compuesto A y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, y de un inhibidor de Her2 que se administran secuencialmente. En otra realización preferida, el inhibidor de Her2 se administra primero.

40 La presente invención se refiere en particular al uso combinado en tumores seleccionados del grupo que consiste en cáncer de mama HER2+, adenocarcinoma de unión gástrico o gastroesofágico. Sin embargo, el uso combinado también se refiere a otros tipos de tumores HER2 + que presentan una respuesta al trastuzumab tales como el cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de esófago, cáncer de las glándulas salivales, etc., u otros tumores que responden al tratamiento con trastuzumab en base a su perfil molecular.

En una realización preferida, el uso combinado de acuerdo con la presente invención se refiere al tratamiento del cáncer y, en particular, a los tumores descritos anteriormente en el presente documento y a continuación.

45 Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una mezcla compuesta de los principios farmacéuticamente activos (API) del Compuesto A, y de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, y un inhibidor de Her2. Si el inhibidor de Her2 es una molécula química pequeña, tal como lapatinib (a diferencia de una molécula biológica, tales como un anticuerpo, fragmento de anticuerpo o conjugado de anticuerpo), la mezcla compuesta en la composición farmacéutica puede también comprender sales y solvatos fisiológicamente aceptables de esta pequeña molécula inhibidora de Her2.

50 Las sales de adición de ácido adecuadas son sales inorgánicas u orgánicas de todas los ácidos fisiológica o farmacológicamente aceptables, por ejemplo, haluros, en particular clorhidratos o bromhidratos, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, maleatos, fumaratos, oxalatos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos, benzoatos o p-toluensulfonatos.

Los solvatos del Compuesto A y moléculas pequeñas inhibitoras de Her2" se refieren a aductos de moléculas de disolventes inertes sobre el Compuesto A, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos comprenden, por ejemplo, hidratos tales como monohidratos o dihidratos, o alcoholatos, es decir compuestos de adición con alcoholes, tal como, por ejemplo, con metanol o etanol.

- 5 Una forma de sal preferida del Compuesto A es su base libre. También se prefieren su clorhidrato, diclorhidrato, mesilato, succinato o sales de malonato.

La expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un medicamento o de un principio farmacéuticamente activo que en un tejido, sistema, animal o ser humano, ocasiona una respuesta biológica o médica buscada o deseada, por ejemplo, por un investigador o médico.

- 10 Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" denota una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia: tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, condición, queja, trastorno o prevención de efectos secundarios o también la reducción del progreso de una enfermedad, condición o trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también comprende las cantidades que son efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende mezclas de dos API, por ejemplo en la relación: 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1: 00 ó 1:1.000.

- 20 La composición farmacéutica comprende además al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido o adyuvante. Por lo tanto, la invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende dicha mezcla de API de acuerdo con la invención y dichos excipientes y/o adyuvantes.

Además, la presente invención se refiere al uso de la composición farmacéutica para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

La invención también se refiere a un conjunto (kit), constituido por envases separados de:

- (a) una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de Compuesto A; y
25 (b) una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un inhibidor de Her2.

- El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede, por ejemplo comprender ampollas separadas, cada una de las cuales contiene una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de Compuesto A y/o sus sales farmacéuticamente utilizables, una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del inhibidor de Her2 y/o sus sales fisiológicamente aceptables, y
30 opcionalmente, una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de otro agente terapéutico contra cáncer en forma disuelta o liofilizada.

- Los compuestos y las mezclas de compuesto de acuerdo con la invención se pueden adaptar para la administración por intermedio de cualquier método adecuado que se desee, por ejemplo por vía oral (inclusive bucal o sublingual),
35 rectal, nasal, tópica (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales medicamentos pueden prepararse utilizando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el o los excipiente(s) o adyuvante(s).

- Los compuestos y mezclas de compuesto adaptados para la administración oral pueden administrarse como unidades separadas, tal como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; disoluciones o suspensiones en líquidos
40 acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en forma de espuma; o emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

- Por lo tanto, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el compuesto o las mezclas del compuesto pueden combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico e inerte farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan tributando el compuesto
45 hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de una manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como por ejemplo, almidón o manitol. De manera similar, puede hallarse igualmente presente un agente saborizante, agente de conservación y un colorante.

- Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo como anteriormente descrito y llenando con ella envueltas de gelatina conformadas. Los agentes deslizantes y lubricantes, tales como por ejemplo, ácido silícico muy dispersado,
50 talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol, en forma sólida, pueden añadirse a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado. De manera similar puede añadirse un agente desintegrante o solubilizante, tal como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, con el fin de mejorar la biodisponibilidad del compuesto o de las mezclas del compuesto una vez que la cápsula haya sido ingerida.

Además, si se desea o es necesario, de manera similar pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o β -glucosa, endulzantes obtenidos del maíz, gomas naturales y sintéticas tales como de acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los agentes lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, benzoato de sodio, estearato de magnesio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los agentes desintegrantes incluyen sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en forma de polvo, granulando la mezcla o comprimiéndola en seco, añadiendo un agente lubricante y un agente desintegrante y comprimiendo la mezcla entera de manera de obtener los comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, como anteriormente descrito, y opcionalmente con un aglutinante tal como por ejemplo carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución tal como por ejemplo parafina, un acelerador de la absorción tal como por ejemplo una sal cuaternaria, y/o un agente absorbente tal como por ejemplo bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en forma de polvo puede ser granulada humedeciéndola con un agente aglutinante, tal como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucilago de acacia o disoluciones de celulosa o materiales poliméricos, y prensándola a través de una criba. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en forma de polvo puede hacerse pasar a través de una máquina formadora de comprimidos, obteniéndose terrones de forma no uniforme que son desintegrados de manera de formar gránulos. Los gránulos pueden ser lubricados mediante la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral a efectos de impedir el pegoteo a los moldes de colada de los comprimidos. La mezcla lubricada es seguidamente prensada de manera de obtener comprimidos. Los compuestos, y las mezclas de compuesto de acuerdo con la invención también puede combinarse con un excipiente inerte de libre escurrimiento y seguidamente puede ser pensadas directamente de manera obtener comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o de prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora, transparente u opaca, consistente en una capa de goma laca, una capa de azúcar o de material polimérico y una capa brillante de cera. Es posible añadir colorantes a estos recubrimientos a efectos de poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Es posible preparar líquidos orales, tales como por ejemplo disolución, jarabes y elixires, en forma de dosis unitarias de manera tal que una cantidad dada comprenda una cantidad especificada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo los compuestos y mezclas de compuesto en una disolución acuosa con un agente saborizante adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. De manera similar, pueden añadirse agentes solubilizantes y emulsionantes tales como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, agentes de conservación, aditivos saborizantes tales como por ejemplo aceite de menta, o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, y similares,

Si se desea, las formulaciones de dosificación unitaria para administración oral, pueden encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación se prolongue o retarde, tal como por ejemplo mediante recubrimiento o incrustación de material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos y mezclas de compuesto de acuerdo con la invención y sus sales y solvatos también pueden administrarse en forma de sistemas de entrega liposómicos, tales como por ejemplo pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos y mezclas de compuestos de acuerdo con la invención también pueden ser entregados mediante anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que están acopladas las moléculas del compuesto. Los compuestos y mezclas de compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles tales como portadores medicamentos apuntados. Tales polímero pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o polietilenoóxido polilisisina, sustituidos por radicales palmitoilo. Además, los compuestos pueden ser acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poli- ϵ -caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque -reticulados o anfipáticos- de hidrogeles.

Los compuestos y mezclas de compuestos adaptados para la administración transdérmica pueden administrarse como emplastos independientes para un contacto estrecho prolongado con la epidermis del destinatario. Por lo tanto, por ejemplo, el principio activo puede suministrarse desde el parche por iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6): 318, 1986.

Los compuestos y mezclas de compuestos adaptadas para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento de los ojos o de otro tejido externo, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada tópica o crema. En el caso de la formulación para dar una pomada, los compuestos o mezclas de compuestos pueden emplearse con base de crema que puede ser parafínica sea miscible con agua.

Como alternativa, los compuestos o mezclas de compuestos pueden formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Los compuestos y mezclas de compuestos adaptados para la aplicación tópica a los ojos incluyen colirios, en los que el principio se halla disuelto o en suspensión en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.

- 5 Los compuestos y mezclas de compuestos adaptados para la aplicación tópica en la boca comprenden pastillas para succionar, pastillas y enjuagues bucales.

Los compuestos y mezclas de compuestos adaptados para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

- 10 Los compuestos y mezclas de compuestos adaptados para la administración nasal en los que la sustancia vehículo es un sólido, comprenden un polvo grueso cuyas partículas tienen un tamaño en el intervalo de por ejemplo 20-500 micrones, y que se administra de la misma manera en que se inhala rapé de tabaco, es decir, por inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente que contiene polvo, mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como spray nasal o como gotas para la nariz con un líquido como sustancia vehículo comprenden disoluciones de sustancias activas en agua o aceite.

- 15 Los compuestos y mezclas de compuestos adaptados para la administración por inhalación comprenden polvos o nieblas de partículas finas, que pueden generarse por varios tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Los compuestos y mezclas de compuestos adaptados para la administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

- 20 Los compuestos y mezclas de compuestos adaptados para la administración parenteral incluyen disoluciones inyectables estériles, acuosas y no acuosas, que comprenden agentes antioxidantes, amortiguadores, agentes bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales se hace que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor a tratar; y suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y frascos sellados, y almacenados en estado seco por congelación (liofilizado), de modo tal que sólo es necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua, inmediatamente antes del uso, para fines de inyección. Las disoluciones y suspensiones inyectables preparadas de acuerdo con la receta pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

- 30 Se da por entendido que, además de los componentes particularmente mencionados en lo que precede, los medicamentos de acuerdo con la invención también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación farmacéutica; por lo tanto, por ejemplo, los compuestos o mezclas de compuestos que son adecuados para administración oral pueden comprender agentes saborizantes.

- 35 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o mezcla de compuestos de la presente invención depende de una serie de factores, inclusive, por ejemplo, la edad y el peso del receptor, la condición precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y se determina en última instancia por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad eficaz de un API para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con la invención se halla por lo general en el intervalo de desde 0,1 hasta 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y, en particular, típicamente se halla en el intervalo de desde 1 hasta 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg se halla por lo general entre 70 y 700 mg, en donde esta cantidad puede ser administrada como una dosis individual al día o más usualmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcionales puede determinarse como una fracción de la cantidad eficaz de los compuestos y mezclas de compuestos de acuerdo con la invención de por sí.

- 45 Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Los excipientes adecuados son sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y que no reaccionan con los nuevos compuestos, por ejemplo agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, carbohidratos, tales como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco o vaselina. Son particularmente adecuados para la administración oral los comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, jugos, gotas o supositorios; para la administración parenteral son adecuadas las disoluciones, preferiblemente disoluciones a base de aceite o disoluciones acuosas, además suspensiones, emulsiones o implantes; y para la aplicación tópicas son adecuadas pomadas, cremas o polvos. Los compuestos y mezclas de compuestos también se pueden liofilizar, y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparaciones inyectables.

- 55 Las preparaciones indicadas pueden esterilizarse y/o comprender adyuvantes, tales como agentes lubricantes, agentes de conservación, agentes estabilizantes y/o agentes humectantes, agentes emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias amortiguador, colorantes, agentes saborizantes y/o sustancias aromáticas.

Si se desea, también pueden comprender uno o más principios activos adicionales, por ejemplo, una o varias vitaminas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas.

5 **Ejemplo A1: frascos para inyecciones**

Una disolución de 100 g de un compuesto o de una mezcla de compuesto de acuerdo con la invención y 5 g de hidrógeno-fosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se transfiere a frascos para inyecciones, se liofiliza y se sella bajo condiciones estériles. Cada frasco para inyecciones contiene 5 mg de principios activos.

10 **Ejemplo A2: Supositorios**

20 g de un compuesto o de una mezcla de compuestos de acuerdo con la invención se funden con 100 g de lecitina de soja y 1,400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principios activos.

Ejemplo A3: Disolución

15 Se prepara una disolución de 1 g de un compuesto o una mezcla de compuestos de acuerdo con la invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, y la disolución se completa hasta 1 l y se esteriliza mediante irradiación. Esta disolución se puede utilizar en forma de colirios.

Ejemplo A4: pomada

20 500 mg de un compuesto o de una mezcla de compuestos de acuerdo con la invención se mezclan con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo A5: Comprimidos

25 1 kg de un compuesto o de una mezcla de compuesto de acuerdo con la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa de manera de obtener comprimidos de una manera convencional de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principios activos.

Ejemplo A6: Comprimidos recubiertos

Los comprimidos se prensan de forma análoga a la del ejemplo E y, posteriormente, se los recubre de una manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de papa, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo A7: Capsulas

30 2 kg de un compuesto o de una mezcla de compuesto de acuerdo con la invención se introducen en cápsulas de gelatina dura de manera convencional de tal manera que cada cápsula contiene 20 mg de los principios activos.

Ejemplo A8: Ampollas

35 Una disolución de 1 kg de un compuesto o de una mezcla de compuesto de acuerdo con la invención en 60 l de agua bidestilada se transfiere a ampollas, se liofiliza bajo condiciones asépticas y se sella bajo condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de principios activos.

Los siguientes ejemplos se refieren a estudios de combinación en los que se utilizan el Compuesto A e inhibidores de Her2.

Ejemplo B1: Combinación de Compuesto A y lapatinib en nueve líneas de células de cáncer de mama humano

Procedimiento experimental para el cultivo de células y ensayo de inhibición del crecimiento:

40 Las líneas celulares se cultivaron en los medios recomendados por los proveedores, en presencia de 100 U/ml de penicilinG y 100 g/ml de estreptomycin suministrado con 10% de FCS (PAN, Alemania).

45 El crecimiento de las células y el tratamiento se realizaron en placas de microtitulación de 96 pocillos. Las células cosechadas de cultivos en fase exponencial por tripsinización se sembraron en 190 μl de los medios con densidades de siembra óptimas. Las densidades de siembra óptimas para cada línea celular se determinaron para asegurar el crecimiento exponencial durante la duración del experimento. Todas las células que crecen sin agentes anticáncer eran subconfluentes al final del tratamiento como se determina mediante inspección visual. Las diluciones de los compuestos en DMSO se realizaron en placas de PCR rígido de 96 pocillos. Los compuestos se diluyeron

5 seguidamente 1:50 en medio RPMI. 190 µl de células, después de un período de precrecimiento de 24-horas, se trataron por mezcla con 10 µl del medio que contiene el compuesto (resultando una concentración final de DMSO del 0,1%). Las células se dejaron crecer a 37°C durante 72 horas. Además, todos los experimentos contenían unas pocas placas con células que se procesaron para la medición inmediatamente después del período de recuperación de 24 horas. Estas placas contenían información sobre el número de células que existía antes del tratamiento, en el momento

10 cero, y sirvieron para calcular la citotoxicidad y/o los efectos inhibidores del crecimiento. Después del tratamiento, las células se precipitaron mediante la adición de TCA al 10%. Antes de la fijación, se aspiró el medio como se describe [Pauwels et al., 2003]. Después de una hora de incubación a 4°C, las placas se lavaron dos veces con 400 µl de agua desionizada. Las células fueron seguidamente teñidas con 100 µl de SRB al 0,08% p/v. Las placas se dejaron reposar durante al menos 30 minutos y se lavaron seis veces con ácido acético al 1% para eliminar la manchas no unidas [Vichai and Kirtikara, 2006]. Las placas se dejaron secar a temperatura ambiente y el SRB unida se solubilizó con 100 µl de base Tris 10 mM. La medición de la densidad óptica se realizó a 560 nm en un lector de placas Victor 2 (Perkin Elmer, Alemania).

Diseño Experimental:

15 Antes de los estudios de combinación in vitro, se investigó la actividad de los agentes individuales mediante un panel de 80 líneas de células. Este intervalo de concentraciones proporcionó una orientación para seleccionar el intervalo de concentraciones de líneas celulares específicas. La combinación se puso a prueba mediante la combinación de una matriz de Lapatinib en las concentraciones y de Compuesto A en las concentraciones en una placa de 96 pocillos. Los agentes se añadieron simultáneamente a las células.

20 Las concentraciones de los compuestos utilizados se listan en la tabla siguiente:

Concentraciones de los compuestos en Mol [M]	
Lapatinib	Compuesto A
0,00E+00	0,000E+00
2,50E-07	1,000E-07
5,00E-07	2,000E-07
1,00E-06	4,000E-07
2,00E-06	8,000E-07
4,00E-06	1,600E-06
8,00E-06	3,200E-06

Las combinación de a pares de Compuesto A con Lapatinib fue sometida a ensayo en todas las líneas de células para lo cual se utilizó una matriz de 6 x 6. La selección sistemática fue diseñada para determinar posibles combinaciones sinérgicas. Todos y/o parte de la matriz 6x6 se utilizaron para diseñar el estudio.

25 Los métodos para calcular la sinergia se pueden encontrar en [Berenbaum, 1989]. Se calcularon los siguientes parámetros:

$$\delta_i = \text{Valor medido}_i - \text{Valor teórico}_i$$

donde $i = [1..n]$ es uno de los valores de la matriz utilizada y el Valor Teórico i se calcula como se describe para el Método de Independencia de Bliss [Berenbaum, 1989].

30 La suma de los vectores se determinó como sigue:

$$\text{Suma de vectores} = \sum_{i=1}^n \text{Signo}(\text{Efecto}_i) \text{Efecto}_i^2$$

En esta expresión *VectorSum* representa específicamente el siguiente valor escalar:

$$\text{Promedio de suma de vectores} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\text{Efecto}_i) = \text{Media} (\text{Efecto}_i)$$

Los valores promedios inferiores a -0,5 indican un fuerte efecto de sinergia: (-0,5, -0,02] - efecto de sinergia, (-0,02, 0,02) - efecto cero (aditvismo), (0,02, 0,5) - potencial antagonismo, y superior a 0,5 - fuerte antagonismo.

Bibliografía

- 5 M.C. Berenbaum. What is synergy? Pharmacol Reviews, 41:93-141, 1989.
- Bea Pauwels, Annelies E. C. Korst, Christel M. J. de Pooter, Greet G. O. Pattyn, Hilde A. J. Lambrechts, Marc F. D. Baay, Filip Lardon, and Jan B. Vermorken. Comparison of the sulforhodamine b assay and the clonogenic assay for in vitro chemoradiation studies. cancer chemotherapy and pharmacology, 51:221-226, Mar 2003.
- 10 Vanicha Vichai and Kanyawim Kirtikara. Sulforhodamine b colorimetric assay for cytotoxicity screening. Nature protocols, 1:1112-1116, Aug 2006.

Ejemplo B2: Combinación de Compuesto A y Trastuzumab en un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama derivado de una paciente

15 Unos animales hembra desnudos (Harlan; nu/nu) de entre 5-7 semanas de edad recibieron implantes subcutáneos de fragmentos de tumor del modelo de mama "CTG-0033" (paso 3, es decir, el modelo ha sido pasado/crecido de forma serial a partir de las 3 líneas huésped originales) recolectadas de animales huésped. Cuando los tumores huésped llegaron a un tamaño de 1-1,5 cm³, los tumores se cosecharon para su reimplantación en animales para ser utilizados en un estudio de eficacia. Cuando los tumores CTG-0033 (paso 4) alcanzaron aproximadamente 190 mm³, los animales fueron asignados al azar de acuerdo con el volumen del tumor en grupos de tratamiento o de control (n = 10) y la dosificación se inició en el día 0. Los tratamientos fueron con Vehículo (solución salina), Compuesto A 30 mg/kg PO (diariamente), con Herceptina (30 mg/kg como dosis de carga y 15 mg/kg como dosis de mantenimiento) QW (por semana) IV (intravenoso), y con Compuesto A 30 mg/kg QD PO en combinación con Herceptina 15 mg/kg QW IV. Los volúmenes de los tumores se registraron dos veces por semana. El grupo de tratamiento con vehículo se terminó en el día 55 debido a tumores grandes. Los otros tratamientos fueron detenidos en el día 75 y los tumores se dejaron crecer de nuevo durante más de 2 meses en ratones que no recibieron tratamiento. Dos animales murieron en este estudio: un animal en el grupo de Compuesto A murió en el día 9 debido a un error de alimentación forzada sospechoso y el otro en el grupo de Compuesto A + Herceptina debido a error humano.

20

25

El tratamiento con Compuesto A 30 mg/kg (grupo de monoterapia) dio como resultado un regresión del 50 por ciento del tumor mientras que el tratamiento con Compuesto A + Herceptina dio como resultado un 78% de regresión en el día 55. El tratamiento con Herceptina dio como resultado un % de T/C del 37 en el día 55. El tratamiento con Compuesto A + Herceptina inhibió de manera significativa el crecimiento del tumor en comparación con los agentes individuales Herceptina y Compuesto A (P < 0,05; Prueba de 2 vías de RM-ANOVA Bonferonni Post Hoc) en el día 55). Mientras que el grupo de vehículo fue detenido, los animales siguieron recibiendo Compuesto A, Herceptina, o Compuesto A + Herceptina hasta el día 75 y los tumores se dejaron crecer de nuevo. En el día 76, el tratamiento con Compuesto A dio como resultado una regresión del 66 %, mientras que el grupo de combinación había regresado por completo (volúmenes tumorales inferiores a 40 mm³). Después de 71 días de período de nuevo crecimiento después del cese del tratamiento, 6 de los tumores tratados con Compuesto A volvieron a crecer, mientras que ninguno de los tumores tratados con la combinación volvió a crecer. Esta diferencia en el nuevo crecimiento de los tumores tratados con Compuesto A en comparación con el Compuesto A y Herceptina fue estadísticamente significativa (prueba de la suma de intervalo logarítmico p < 0,05). Todos los animales en el grupo de combinación se consideran curados, ya que los tumores no volvieron a crecer.

30

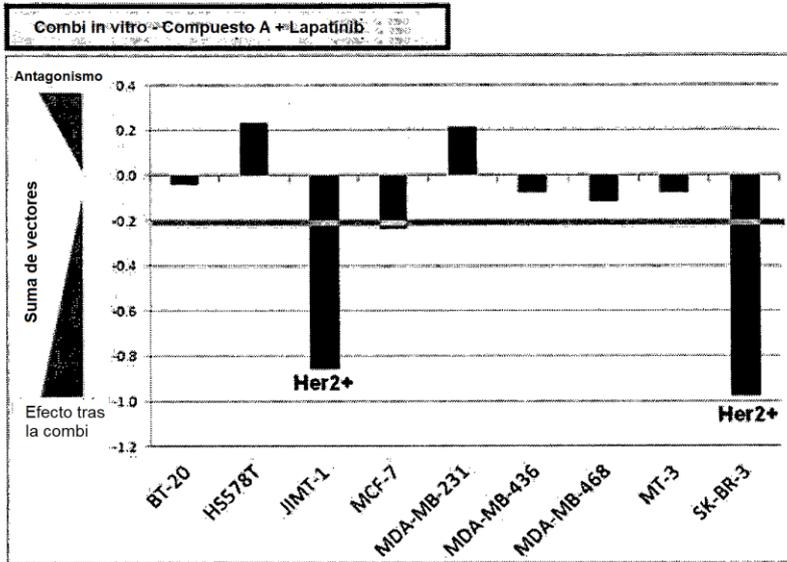
35

40

REIVINDICACIONES

1. Mezcla de compuestos, que comprende amida de ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico, o sus sales fisiológicamente aceptables, y un inhibidor de Her2, o sus sales fisiológicamente aceptables.
- 5 2. Mezcla de compuestos según la reivindicación 1, en el que el inhibidor de Her2 es trastuzumab o lapatinib.
3. Composición farmacéutica, que comprende una mezcla de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 y opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes.
4. Conjunto (kit), que consiste en envases separados de
 - 10 (a) un cantidad eficaz de amida de ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico o sus sales fisiológicamente aceptables; y
 - (b) una cantidad eficaz de un inhibidor de Her2, o su inhibidor, o sus sales fisiológicamente aceptables
 en el que (a) y (b) son para la administración simultánea o secuencial.
- 15 5. Amida de ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico, o sus sales fisiológicamente aceptables, para su uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer junto con un inhibidor de Her2, o sus sales fisiológicamente aceptables.
6. Amida de ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico, o sus sales fisiológicamente aceptables, para su uso según la reivindicación 5, en el que el cáncer es cáncer de mama humano.
- 20 7. Amida de ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico, o sus sales fisiológicamente aceptables, para su uso según las reivindicaciones 5 ó 6, en el que la amida de ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico y el inhibidor de Her2 son para la administración simultánea.
- 25 8. Amida de ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico, o sus sales fisiológicamente aceptables, para su uso según las reivindicaciones 5 ó 6, en el que la amida de ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico y el inhibidor de Her2 son para la administración secuencial.
9. Amida de ácido 4-[(S)-2-azetidín-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico, o sus sales fisiológicamente aceptables, para su uso según la reivindicación 8, en el que se programa el inhibidor de Her2 para administrarse primero.

Figura 1



Evaluación del efecto de la combinación del Compuesto A con Lapatinib en varias líneas de células cancerosas.

Valores para la Fig. 1:

Origen	Línea de células	Suma de vector
mama	BT-20	-0.0401
mama	HS578T	0.2342
mama	JIMT-1	-0.8499
mama	MCF-7	-0.2349
mama	MDA-MB-231	0.2126
mama	MDA-MB-436	-0.0763
mama	MDA-MB-468	-0.1157
mama	MT-3	-0.0745
mama	SK-BR-3	-0.9705

Figura 2

