

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-F03**

1 SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud		
2 SOLICITANTE	Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
	Dirección: Muellerstrasse 178 13353 Berlín República Federal de Alemania Domicilio: Berlín República Federal de Alemania Lugar de Constitución: República Federal de Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 547 31 70 E-mail: clientes@camyp.com	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4 Número de expediente: <u>05.129.159</u>		
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo descriptivo el cual se ha modificado en las páginas 7 y 9 sin ampliar la divulgación inicial de la invención. Así mismo, presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 64 reivindicaciones. En consecuencia, solicito que se realice el examen de patentabilidad con base en las nuevas reivindicaciones.		
6 Comprobante de pago No. <u>06-53.847</u> Fecha: <u>17 de Julio de 2006</u>		
7 Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 95.000 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.		
8 NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929		

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE UN INHIBIDOR DE HISTONA DEACETILASA

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica o a una combinación de drogas para el tratamiento del cáncer, que comprenden un inhibidor de histona deacetilasa y otra sustancia que es activa contra el cáncer.

ARTE ANTERIOR

En la actualidad el cáncer es la principal causa de muerte. Hasta ahora se han efectuado muchas investigaciones y se han invertido considerables cantidades de dinero y de tiempo. Sin embargo, a pesar de las investigaciones en métodos de tratamiento que abarcan diversos campos tales como la cirugía, radioterapia y termoterapia, el cáncer no ha sido vencido. Entre dichos métodos, la quimioterapia es un campo importante. Se han investigado muchas drogas contra el cáncer. Por ejemplo, en calidad de drogas quimioterapéuticas contra el cáncer se han utilizado el cisplatino, etoposido, 5-fluoruracilo, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel, carboplatino, oxaliplatino, doxorubicina, vinblastina, etc.

En la Publicación de Patentes Japonesas sin Examinar (Kokai) No. 10-152462 se revela un derivado de benzamida. Se describe el siguiente hecho. Dicho derivado de benzamida tiene una acción inductora de una diferenciación, es útil como producto farmacéutico para el tratamiento o alivio de los tumores malignos, enfermedades auto-inmunológicas, enfermedades de la piel, e infecciones parasitarias, es particularmente efectivo como droga anti-cáncer, y es efectivo contra los cánceres hematológicos y contra los cánceres sólidos.

Documento – Patente 1

Publicación de Patentes Japonesas sin Examinar (Kokai) No. 10-152462

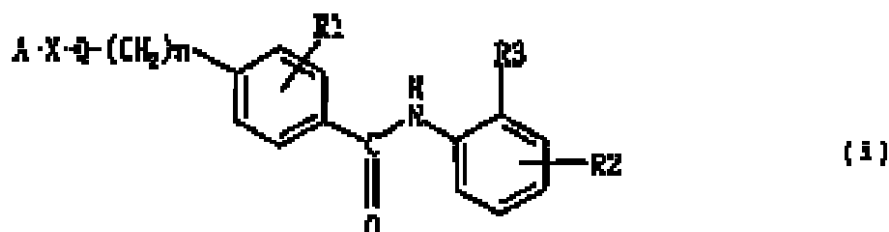
REVELACIÓN DE LA INVENCION

Sin embargo, las drogas anti-cáncer presentan una limitación en cuanto a su dosificación en forma de drogas simples, debido a su considerable toxicidad con respecto a las células normales. Con la excepción de algunos cánceres, el tratamiento mediante la administración de una sola droga no es suficiente para lograr una eficacia suficiente.

La presente invención tiene por objetivo reducir la toxicidad que presenta un problema en la quimioterapia actual, y lograr un tratamiento altamente efectivo.

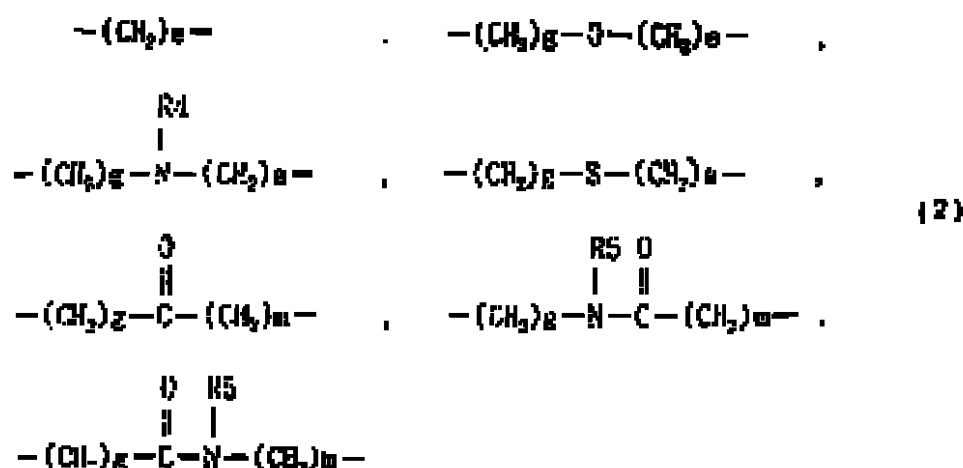
Por lo tanto, la presente invención provee una composición o combinación farmacéuticas de ingredientes activos, que comprenden:

a).- por lo menos uno de los derivados de benzamida representados por la fórmula (I):



en la cual A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido en el cual el/los sustituyente(s) para el grupo fenilo o para el grupo heterocíclico es(son): de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitró, un grupo ciano, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoroalquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo fenilo y un grupo heterocíclico;

X es un enlace o una parte que tiene una estructura seleccionada entre las ilustradas en la fórmula (2):



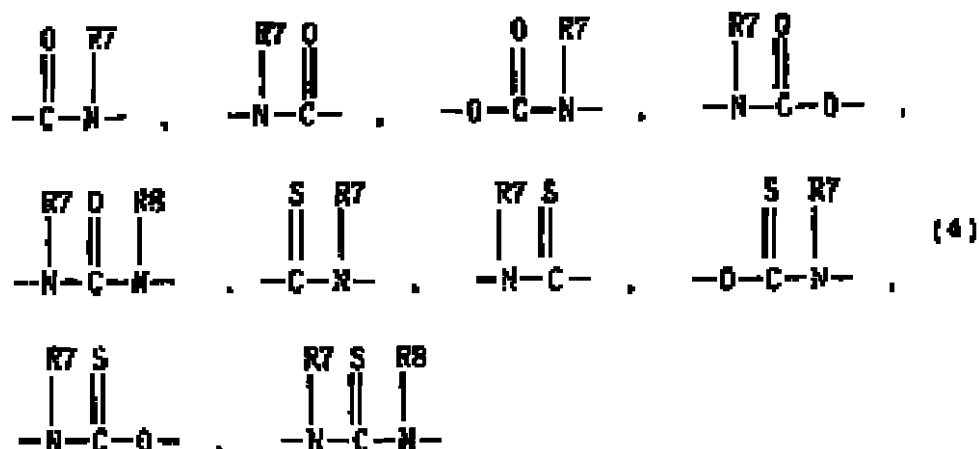
en la cual g es un número entero de 1 a 4; g y m son independientemente un número entero de 0 a 4; R4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos, o el grupo acilo representado por la fórmula (3):



en la cual R6 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoralquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo fenilo o un grupo heterocíclico; R5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos;

n es un número entero de 0 a 4, con la condición que cuando X es un enlace, n no es cero;

Q es una parte que tiene una estructura seleccionada entre aquellas ilustradas en la fórmula (4):



en la cual R7 y R8 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos;

R₁ y R₂ son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoralquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoralquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo o un grupo alcoxicarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos;

R3 es un grupo hidroxilo o un grupo amino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como sustancia inhibidora de HDAC, y:

b).- por lo menos otra sustancia como otra sustancia activa contra el cáncer, seleccionada en el grupo consistente en: cisplatino, etoposido, camptotecina, 5-fluoruracilo, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel, carboplatin, oxaliplatino, doxorubicina y vinblastina.

La presente invención provee además un kit para el tratamiento del cáncer que comprende una combinación farmacéutica caracterizada porque:

i).- por lo menos uno de dichos ingredientes (a), que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa,

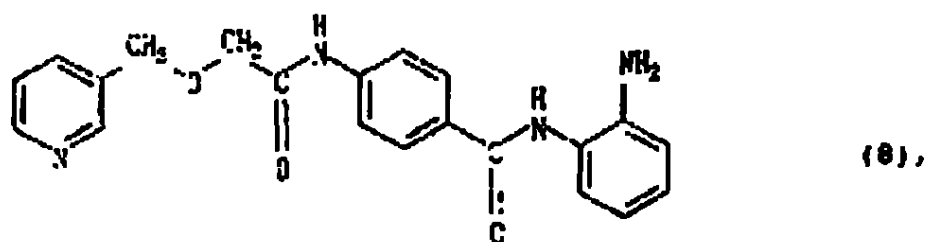
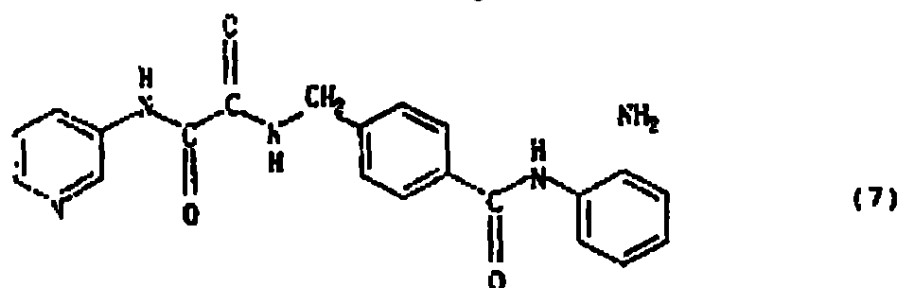
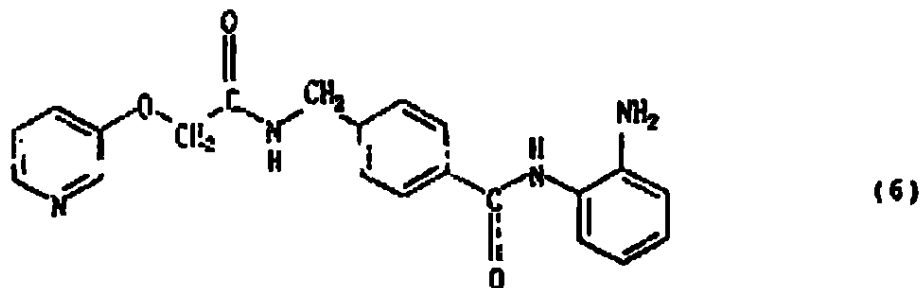
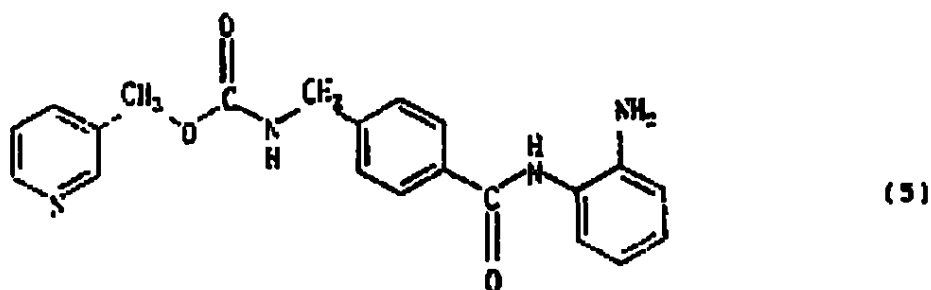
ii) y por lo menos uno de dichos ingredientes (b), que es otra sustancia anticáncer activa,

iii).- unas instrucciones para un programa de administración simultánea o secuencial (para la administración secuencial a un paciente en intervalos periódicos) de acuerdo con el tipo de cáncer.

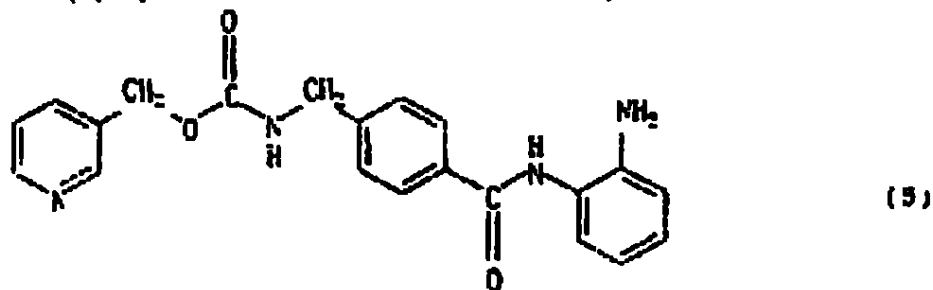
En la presente invención, la expresión "combinación farmacéutica se refiere a una combinación de un ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa y de un ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa, en donde el ingrediente (a) y el ingrediente (b) son administrados simultáneamente o a tiempos diferentes (o secuencialmente).

La presente invención incluye un método para el tratamiento del cáncer, que comprende la administración de dicho ingrediente (a) y de dicho ingrediente (b) a los pacientes, simultáneamente o a tiempos diferentes (o secuencialmente). En esta situación, una secuencia de administración de dicho ingrediente (a) y de dicho ingrediente (b), se selecciona con una clase de cáncer y clases de dicho ingrediente (a) y dicho ingrediente (b). Además, la presente invención también incluye la utilización de dicho ingrediente (a) y de dicho ingrediente (b) para producir una composición farmacéutica o una combinación de drogas de la presente invención para el tratamiento del cáncer, y la utilización de dicho ingrediente (a) y de dicho ingrediente (b) para producir el kit de la presente invención.

El derivado de benzamida que es la sustancia inhibidora de histona deacetilasa, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, es preferentemente seleccionado entre las siguientes fórmulas (5) a (8) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



Más preferentemente, que el derivado de benzamida está representado por la siguiente fórmula (5) o por la sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



En la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente cisplatino, y más preferentemente la combinación o composición es para el tratamiento del cáncer de colon, el cáncer pulmonar a las células no pequeñas, el cáncer de los ovarios o el cáncer pancreático.

Por otra parte, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente etoposide, y es más preferible que esta combinación o composición sea para el tratamiento del cáncer ovárico.

Además, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente camptotecina, y es más preferible que esta combinación o composición sea para el tratamiento del cáncer de colon, cáncer pulmonar a las células no pequeñas, cáncer ovárico o cáncer pancreático.

Además, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente 5-fluoruracilo, y es más preferible que esta combinación o composición sea para el tratamiento del cáncer de pecho o del cáncer de colon.

Además, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente gemcitabina, y es más preferible que esta combinación o composición sea para el tratamiento del cáncer pulmonar a las células no pequeñas, cáncer de colon, cáncer ovárico o cáncer pancreático.

Además, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente paclitaxel, y es más preferible que la combinación o composición sea para el tratamiento del cáncer de pecho, cáncer de próstata o cáncer ovárico.

Por otra parte, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente docetaxel, y es más preferible que esta combinación o composición

sea para el tratamiento del cáncer pulmonar a las células no pequeñas, cáncer de los ovarios, cáncer pancreático o cáncer de próstata.

Además, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente carboplatino, y es más preferible que esta combinación o composición sea para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer de los ovarios o cáncer pancreático.

Además, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente oxaliplatino, y es más preferible que esta combinación o composición sea para el tratamiento del cáncer de colon o cáncer ovárico.

Además, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente doxorubicina, y es más preferible que esta combinación o composición sea para el tratamiento del cáncer ovárico.

Además, en la combinación o composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente vinblastina, y es más preferible que esta combinación o composición sea para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas.

Además, la combinación farmacéutica en la presente invención es preferible en la cual dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa y dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa, que sea administrada secuencialmente a los pacientes.

En la combinación farmacéutica, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente paclitaxel, como su secuencia de

administración es preferible administrar: paclitaxel y después dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible que esta combinación farmacéutica sea para el tratamiento del cáncer de pecho o cáncer ovárico.

Además, de la combinación farmacéutica, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente cisplatino. Como su secuencia de administración es preferible administrar dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa, y después el cisplatino. Es más preferible la combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer pulmonar a las células no pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de colon o cáncer pancreático. O su secuencia de administración es preferentemente: cisplatino, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible la combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer de colon, cáncer pulmonar a las células no pequeñas, cáncer ovárico o cáncer pancreático.

Además, de la combinación farmacéutica, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa es preferentemente camptotecina. Como su secuencia de administración es preferible administrar dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa, y después camptotecina. Es más preferible la combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer pulmonar a las células no pequeñas. O su secuencia de administración es preferentemente: camptotecina, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible la combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer de colon, cáncer pulmonar a las células no pequeñas, cáncer ovárico o cáncer pancreático.

Además, de la combinación farmacéutica, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa, es preferentemente gemcitabina como su secuencia de administración es preferible administrar dicho ingrediente (a) que es una sustancia

inhibidora de histona deacetilasa, y después el gemcitabina. Es más preferible la combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer pulmonar a las células no pequeñas. O su secuencia de administración misma es preferentemente gemcitabina y después dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible la combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer de colon, cáncer pulmonar a las células no pequeñas, cáncer ovárico o cáncer pancreático.

Además, de la combinación farmacéutica, dicho Ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa, es preferentemente docetaxel, como su secuencia de administración, es preferible administrar docetaxel, y después dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible la combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer pulmonar a las células no pequeñas, cáncer ovárico, cáncer pancreático o cáncer prostático.

Además, de la combinación farmacéutica, dicho Ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa, es preferentemente carboplatino, como su secuencia de la administración es preferible administrar carboplatino, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible la combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer ovárico, cáncer pancreático o cáncer prostático.

Además, de la combinación farmacéutica, dicho Ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa, es preferentemente oxaliplatino. Como su secuencia de administración es preferible administrar oxaliplatino, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible la combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer del colon o del cáncer ovárico.

Además, de la combinación farmacéutica, dicho Ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa, es preferentemente doxorubicin. Como su secuencia de

administración de la misma es: doxorubicin, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible que esta combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer ovárico.

Además, de la combinación farmacéutica, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa, es preferentemente vinblastina. Como su secuencia de la administración es preferible administrar: vinblastina, y después dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible la combinación farmacéutica sea para el tratamiento del cáncer pulmonar a las células no pequeñas.

Además, de la combinación farmacéutica, dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa, es preferentemente 5-fluoruracilo. Como su secuencia de la administración es preferible administrara: 5-fluoruracilo, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa. Es más preferible la combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer del colon.

En la composición farmacéutica de la presente invención, dicho ingrediente (a) y dicho ingrediente (b) pueden ser integrados en la composición farmacéutica usando el compuesto per se que son dichos ingredientes activos, pueden ser integrados en la composición farmacéutica mediante la utilización de una preparación que contiene dicho ingrediente (a) como ingrediente activo, y una preparación que contiene dicho ingrediente (b) como ingrediente activo, o pueden ser integrados en la composición farmacéutica utilizando el compuesto per se que es el ingrediente (a) sea el ingrediente (b), y una preparación del otro preparada de antemano. Y, en la combinación farmacéutica de la presente invención, las preparaciones, preparadas usualmente por separado, es decir, una preparación que contiene dicho ingrediente (a) como ingrediente activo y una preparación que contiene dicho ingrediente (b) como ingrediente activo, son administradas simultáneamente o a tiempos diferentes (o consecutivamente).

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un gráfico que ilustra los fundamentos para la evaluación de la existencia de una acción sinérgica.

MEJOR MODO PARA LLEVAR LA INVENCION A LA PRÁCTICA

La presente invención se refiere a una composición o combinación farmacéutica que comprende un derivado de benzamida representado por la fórmula (1) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa y otra sustancia anti-cáncer activa.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "1 a 4 carbonos" se refiere a una cantidad de átomos de carbono para un único sustituyente individual, por ejemplo, para una sustitución dialquílica, significa 2 a 8 carbonos.

Un heterociclo en el compuesto representado por la fórmula (1) es un heterociclo monocíclico que tiene 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, de oxígeno o de azufre, o un heterociclo bicíclico-fusionado. El heterociclo monocíclico incluye piridina; pirazina; pirimidina; piridazina; tiofeno; furano; pirrol; pirazol; isoxazol; isotiazol; imidazol; oxazol; tiazol; piperidina; piperazina, piperolidina, quinuclidina, tetrahidrofurano, morfollina, tiomorfollina, y similares. El heterociclo bicíclico fusionado incluye: quinolina, isoquinolina, naftiridina; piridinas fusionadas tales como furopiridina, tienopiridina, pirolopiridina, oxazolopiridina, imidazolopiridina y tiazolopiridina; benzofurano, benzotiofeno; benzimidazol, y similares. Un halógeno pueda ser fluor, cloro, bromo o iodo. Un alquilo que tiene 1 a 4 carbonos incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo; y ter-butilo.

Un alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos incluye metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, aliloxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi y similares.

Un aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos incluye aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminopropilo, y similares. Un alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos incluye N-metilamino, N,N-dimetilamino, N,N-diethylamino, N-metil-N-etilamino, N,N-diisopropilamino, y similares. Un acilo que tiene 1 a 4 carbonos incluye acetilo, propanoilo, butanoilo, y similares. Un acilamino que tiene 1 a 4 carbonos incluye acetilamino, propanoilamino, butanoilamino, y similares. Un alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos incluye metiltio, etiltio, propiltio, y similares. Un perfluoralquilo que tiene 1 a 4 carbonos incluye trifluormetilo, pentafluormetilo, y similares. Un perfluoralquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos incluye trifluorometoxi, pentafluorotoxi, y similares. Un alcoxicarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos incluye metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. Un alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo y aquellos que tienen 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, fenilo y un heterociclo.

Una sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente (a), que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa de la presente invención, incluye las sales con un ácido inorgánico tal como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; y con un ácido orgánico tal como el ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido trifluoracético, ácido p-toluensulfónico y ácido metanosulfónico.

El ingrediente (a), que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa de la presente invención puede ser producido de acuerdo con el proceso de la Publicación de Patentes Japonesas sin Examinar (Kokai) No. 10-152462. Y, el ingrediente (b) que es otra sustancia anti-cáncer activa puede estar disponible en el comercio o puede ser producido mediante métodos conocidos.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención es útil para el tratamiento de cáncer. La composición en si misma puede ser usada en la

forma de una formulación farmacéutica general. Y de la combinación, los ingredientes (a) y (b) pueden ser usados en la forma de una composición farmacéutica general.

La composición farmacéutica que comprende los ingredientes activos (a) y (b) es preparada mediante un diluyente o excipiente de uso general tal como un relleno, diluyente, ligante, agente humectante, agente de desintegración, surfactante y lubricante. Y la combinación farmacéutica es preparada mediante ingredientes activos independientes, con un diluyente o excipiente de uso general tal como un relleno, diluyente, ligante, agente de humectación, agente de desintegración, surfactante y lubricante. La formulación farmacéutica puede tener una variedad de formas de dosificación tales como tabletas, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, granulados, cápsulas, inyectables (por ejemplo, solución, suspensión), y supositorios.

Para preparar las tabletas puede utilizarse una variedad de vehiculos bien conocidos en el arte. Un vehiculo de este tipo incluye excipientes tales como lactosa, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; ligantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetil celulosa, shellac, metil celulosa y polivinil pirrolidona; agentes de desintegración tales como almidón seco; alginato de sodio, agar en polvo, carmelosa de calcio, almidón y lactosa; retardadores de la desintegración tales como la sucrosa, manteca de cacao y aceite hidrogenado; promotores de la absorción tales como una base de amonio cuaternario y lauril sulfato de sodio; agentes humectantes tales como la glicerina y el almidón; adsorbentes tales como el almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal; y agentes de deslizamiento tales como el talco, los estearatos y el polietilenglicol. En caso de necesidad puede la tableta ser recubierta con un recubrimiento común; por ejemplo, tabletas recubiertas con azúcar, tabletas recubiertas con gelatina, tabletas con un recubrimiento entérico, tabletas recubiertas con una película, tabletas de doble capa y tabletas de múltiples capas.

En la formación de píldoras puede utilizarse una variedad de vehículos bien conocidos en el arte. Dichos vehículos incluyen excipientes tales como la celulosa cristalina, lactosa, almidón, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; ligantes tales como acacia en polvo, goma de tragacanto en polvo y gelatina; agentes de desintegración tales como la carmelosa de calcio y el agar.

Las cápsulas pueden ser preparadas mediante el mezclado de un ingrediente activo con una variedad de los vehículos anteriormente mencionados, como es usual, e introduciendo la mezcla resultante en por ejemplo una cápsula de gelatina dura o blanda, o similar.

Para la preparación de inyectables, soluciones, emulsiones y suspensiones, son esterilizados y preferentemente isotónicas con la sangre. Pueden ser preparadas mediante la utilización de los diluyentes de uso común en el arte; por ejemplo, agua, etanol, macrogol, propilenglicol, alcohol estearílico etoxilado, alcohol polioxestearílico y ésteres de ácidos grasos de polioxietilén sorbitano. La preparación farmacéutica puede contener el cloruro de sodio necesario para preparar una solución isotónica, glucosa o glicerina, como también los solubilizantes, amortiguadores, y agentes balsámicos, usuales.

Los supositorios pueden ser formados mediante una variedad de vehículos bien conocidos; por ejemplo glicérido semi-sintético, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores y polietilenglicol.

Por otra parte, la composición farmacéutica puede contener agentes colorantes, agentes de conservación, perfumes, agentes saborizantes, edulcorantes y/o otras drogas.

La relación volumétrica entre los ingrediente activo (b) y (a) a ser incluidos en la composición farmacéutica de la presente invención no está limitada, y es

adecuadamente seleccionada en un amplio rango de relaciones volumétricas. En el caso del cisplatino, la relación molar es de 0,001 a 10.000, preferentemente de 0,01 a 1.000, a 1, del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)). En el caso del etoposido, la relación molar es de 0,001 a 10.000, preferentemente de 0,01 a 1.000, a 1, del derivado de benzamida.

En el caso del camptotecina, la relación molar es de 0,00001 a 10, preferentemente de 0,0001 a 1, a 1 del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)). En el caso del 5-fluoruracilo, una relación molar es de 0,01 a 100.000, preferentemente de 0,1 a 10.000, a 1 del derivado de benzamida. En el caso del gemcitabine, una relación molar es de 0,00001 a 100, preferentemente de 0,0001 a 10, a 1 del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)). En el caso del paclitaxel, una relación molar es de 0,000001 a 0,01, preferentemente de 0,00001 a 0,001, a 1 del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)).

En el caso del docetaxel, una relación molar es de 0,0000001 a 1, preferentemente de 0,000001 a 0,1, a 1 del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)).

En el caso del carboplatino, una relación molar es de 0,001 a 10.000, preferentemente de 0,01 a 1.000, a 1 del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)).

En el caso del oxaliplatino, una relación molar es de 0,001 a 10.000, preferentemente de 0,01 a 1.000, a 1 del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)).

En el caso del doxorubicina, una relación molar es de 0,000001 a 1, preferentemente de 0,00001 a 0,1, a 1 del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)).

En el caso del vinblastina, una relación molar es de 0,000001 a 1, preferentemente de 0,00001 a 0,1, a 1 del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)).

La vía de administración de la composición o combinación farmacéutica no tiene limitación, y es seleccionada en función de la forma de su dosificación, edad del paciente, su sexo, la gravedad de la enfermedad y otras condiciones. Por ejemplo, es posible administrar oralmente tabletas, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas; los inyectables pueden ser administrados por vía intravenosa, solos o en combinación con un fluido de infusión usual tal como glucosa, aminoácidos, y similares, o, en caso de necesidad, por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa, a título de preparación individual. Los supositorios pueden ser administrados por vía intra-rectal.

La dosis de la composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede ser seleccionada, en función de la forma de su dosificación, edad del paciente, su sexo, y gravedad de la enfermedad, y de otras condiciones, como sea adecuado, y la cantidad de ingredientes activos en la composición puede estar en el rango general de 0,0001 a 1.000 mg por Kg. y por día. Es preferible que una forma unitaria de la dosificación pueda contener aproximadamente 0,001 a 1.000 mg del (de los) ingrediente(s) activo(s).

Además, en el caso de las combinaciones de drogas, la cantidad de ingrediente activo del derivado de benzamida (dicho ingrediente (a)) puede ser de aproximadamente 0,0001 a 1.000 mg por Kg. de peso corporal, como sea adecuado. En el caso del cisplatino, la cantidad puede ser de aproximadamente 0,01 a 50 mg por Kg. de peso corporal. En el caso del etoposido, la cantidad puede ser de aproximadamente 0,1 a 10 mg por Kg. de peso corporal. En el caso del camptotecina, la cantidad puede ser de aproximadamente 0,1 a 10 mg por Kg. de peso corporal.

En el caso del 5-fluorouracilo, la cantidad puede ser de aproximadamente 0,1 a 200 mg por Kg. de peso corporal.

En el caso del gemcitabina, la cantidad adecuada puede ser de aproximadamente 1 a 300 mg por Kg. de peso corporal.

En el caso del paclitaxel, la cantidad puede ser de aproximadamente 0,1 a 100 mg por Kg. de peso corporal.

En el caso del docetaxel, la cantidad puede ser de aproximadamente 0,1 a 50 mg por Kg. de peso corporal.

En el caso del carboplatino, la cantidad adecuada puede ser de aproximadamente 0,2 a 100 mg por Kg. de peso corporal.

En el caso del oxaliplatino, la cantidad adecuada puede ser de aproximadamente 0,1 a 50 mg por Kg. de peso corporal.

En el caso del doxorubicina, la cantidad adecuada puede ser de aproximadamente 0,1 a 50 mg por Kg. de peso corporal.

En el caso del vinblastin, la cantidad adecuada puede ser de aproximadamente 0,01 a 5 mg por Kg. de peso corporal.

Para la administración de las combinaciones farmacéuticas, en el caso de una administración simultánea, el primer ingrediente activo y el segundo ingrediente activo, son administrados sin ningún intervalo de tiempo. Cuando se administran drogas a tiempos diferentes (consecutivamente), es preferible administrar el primer ingrediente activo, seguidamente administrar el segundo ingrediente activo media día a 60 días después.

EJEMPLOS

1A1

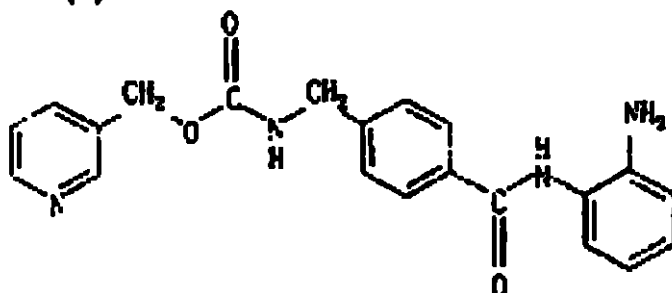
Seguidamente se explica la presente invención más específicamente, mediante Ejemplos.

Ejemplos. Confirmación del Efecto Sinérgico entre el Inhibidor de Histona Deacetilasa y Sustancias Anti-cáncer Activas Conocidas, sobre la Proliferación de las Células Cancerosas.

Los efectos sinérgicos en el uso combinado del inhibidor de histona deacetilasa de la presente invención y diversos tipos de sustancias anti-cáncer activas conocidas sobre diversos tipos de líneas de células cancerosas, han sido confirmados mediante los Ejemplos.

Sustancias Ensayadas

Como inhibidor de histona deacetilasa de la presente invención, se utilizó la N-(2-aminofenil) 4-[N-(piridin-3-ilmetoxicarbonil)aminometil] benzamida (MS-275) de la siguiente fórmula (5):



(5)

Además, y como sustancias anti-cáncer activas conocidas utilizadas en conjunción con el compuesto MS-275 anteriormente mencionado, se utilizaron el paclitaxel (PTX), camptotecina (CPT), etoposido (VP-16), cisplatino (CDDP), gemcitabina (GEM), 5-fluoruracilo (5-FU), docetaxel (DTX), carboplatino (CBDCA), oxaliplatino (OXP), doxorubicina (DOX), o vinblastina (VBL).

Células Cancerosas Tratadas

Como células cancerosas sometidas a ensayo fueron utilizadas las siguientes líneas de células:

Línea de células de cáncer de colon: HT-29 y/o HCT116;

Línea de células de cáncer pulmonar a células no pequeñas; NCI-H522, A549, Calu-1, Calu-3, NCI-H23, y/o NCI-H460;

Línea de células de cáncer ovárico: SK-OV-3 y/o OVCAR-3;

Línea de células de cáncer pancreático: PANC-1 y/o Capan-1;

Línea de células de cáncer de pecho: MCF-7 y/o T47D; Línea de células de cáncer de próstata: PC-3"

Métodos de Utilización Combinada

En los experimentos, para evaluar el efecto combinado del MS-275 que es un inhibidor de histona deacetilasa y de la otra sustancia anti-cáncer activa conocida, fueron medidos: (i) el efecto del MS-275 solo; (ii) el efecto de la otra sustancia anti-cáncer activa conocida, e: (iii) el efecto del MS-275 y otra sustancia anti-cáncer activa conocida. Para la medición del efecto combinado de (iii), se utilizaron los siguientes dos tipos de métodos.

Uso Combinado Simultáneo:

En este método, las células cancerosas utilizadas en el ensayo fueron sometidas a incubación durante 72 a 120 horas en un medio que contenía una mezcla de MS-275 y otra sustancia anti-cáncer activa conocida, después de lo cual se midieron las células cancerosas sobrevivientes.

Uso Combinado Consecutivo:

En este método, las células cancerosas utilizadas en el ensayo fueron sometidas a incubación durante 24 horas en un medio que contenía una de las sustancias ensayadas, el medio que contenía la sustancia ensayada fue aspirado en dicho momento, seguidamente las células fueron sometidas a incubación durante 24 horas en un medio que contenía la otra de las sustancias ensayadas, el medio que contenía dicha sustancia ensayada fue aspirado en dicho momento, y seguidamente las células fueron sometidas a incubación durante otras 72 horas en un medio que no

contenía las sustancias ensayadas, y a continuación se midieron las células cancerosas sobrevivientes. Obsérvese que en el uso combinado consecutivo, fueron implementados tanto el caso en el cual el MS-275 es hecho actuar durante las primeras 24 horas y la otra sustancia anti-cáncer activa conocida es hecha actuar durante las 24 horas subsiguientes, como también el caso en el cual se ha invertido este orden. Además, en el control de administración simple para el uso combinado, la sustancia ensayada fue dejada actuar durante solamente las 24 horas iniciales o durante las 24 horas subsiguientes. Durante otro periodo de 24 horas y durante las 72 horas finales, las células fueron sometidas a incubación en ausencia de la sustancia ensayada, después de lo cual se midieron las células cancerosas sobrevivientes.

Método de la Medición de las Células Cancerosas Supervivientes

Una vez terminado el tratamiento (incubación) anteriormente descrito de las células cancerosas con las sustancias ensayadas, se procedió a medir las células supervivientes, mediante uno de los dos métodos siguientes.

Ensayo con "Neutral Red"

Este método de medición se basa en la propiedad que solamente las células supervivientes pueden absorber el color Neutral Red, soluble en agua, y también abarca el tratamiento de las células cancerosas mediante una sustancia ensayada, anteriormente mencionada, en los pozos, adicionándose una solución de Neutral Red (1 mg/mL en PBS) a los pozos después de terminado el tratamiento (incubación), la incubación a 37°C durante una hora a efectos de hacer que las células absorban el Neutral Red. Se retira la solución por aspiración, y en los pozos se adiciona etanol al 100% y NaH_2PO_4 0,1M a efectos de extraer de las células el Neutral Red absorbido en ellas, después de lo cual se mide el Neutral Red extraído mediante una lectora de microplaca a 540 nm.

Ensayo con el MTS:

Este método es el método para investigar la capacidad de supervivencia de las células, basado en el hecho que el MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio) es metabolizado en forma de formazan por la dehidrogenasa de las mitocondrias presente en las células supervivientes. En este método el experimento se desarrolló utilizando un ensayo de proliferación de células en una sola solución acuosa, usando Cell Titer 96 (marca comercial), de Promega, siguiéndose las instrucciones que acompañan a los reactivos.

Relación Combinada de las Sustancias Ensayadas. y Evaluación del Sinergismo

La relación combinada de las sustancias ensayadas fue determinada como sigue: en el gráfico de la Figura 1, el eje de las abscisas indica el logaritmo (Log M) de las concentraciones de las sustancias ensayadas, y el eje de las ordenadas indica el índice relativo de supervivencia en el caso indexado con respecto al número de células cancerosas sometidas a ensayo sobrevivientes en el caso de una concentración cero de las sustancias ensayadas. Fueron preparados unos gráficos de la concentración de las sustancias ensayadas y de los índices relativos de supervivencia de las células cancerosas sometidas a ensayo en el caso de las sustancias ensayadas solas, y se determinaron las concentraciones CI_{50} de las sustancias ensayadas en el caso de los índices relativos de supervivencia del 50%.

Si los CI_{50} de las sustancias ensayadas A y B para las cuales se deseaba conocer la existencia de un efecto sinérgico son de 1 μM correspondiente al CI_{50} de la sustancia ensayada y de 0,01 μM correspondiente al CI_{50} de la sustancia ensayada B, y dado que el efecto anti-cáncer de la sustancia ensayada B es 100 veces la de la sustancia ensayada A, la relación combinada adoptada entre la sustancia ensayada A y la sustancia ensayada B es de 100:1. Esta relación es mantenida constante a través de las diversas concentraciones totales de las sustancias ensayadas. Sin embargo, el CI_{50} de una sustancia ensayada varía en función de las células cancerosas sometidas a ensayo, por lo que la relación combinada debe ser determinada para cada una de las sustancias ensayadas y para cada uno de los tipos de células cancerosas ensayadas.

En la Figura 1 se muestra la "curva de índices de concentración-supervivencia" de la sustancia ensayada A, mediante línea llena, mientras que la "curva de índices de concentración-supervivencia" de la sustancia ensayada B ha sido representada mediante la línea de puntos. Además, suponiendo que la sustancia ensayada A y la sustancia ensayada B son utilizadas en una relación

constante (por ejemplo, de 100:1), y con diversas concentraciones totales, y que el efecto combinado de las sustancias ensayadas es "aditivo", es posible descubrir la "curva de índices de concentración-supervivencia" para el caso del uso combinado, por cálculo. Por ejemplo, en la Figura 1, esto puede ser mostrado mediante una serie de puntos negros.

Por otra parte, es posible encontrar la "curva de índices de concentración-supervivencia" real a partir de los valores realmente medidos en el caso de la utilización de la sustancia ensayada A y de la sustancia ensayada B con una relación constante (por ejemplo, de 100:1) y a diversas concentraciones totales. Cuando la curva se halla presente en el lado izquierdo de la "curva de índices de concentración-supervivencia" obtenida mediante cálculo suponiendo "aditivo" tal como se muestra por ejemplo mediante la serie de cuadrados negros en la Figura 1, se considera que el efecto combinado de la sustancia ensayada A y de la sustancia ensayada B es "sinérgico". Por otra parte, cuando la "curva de índices de concentración-supervivencia" real se halla presente en el lado derecho con respecto a la "curva de índices de concentración-supervivencia" hallada mediante cálculo suponiendo "aditivo" tal como se muestra por ejemplo mediante la serie de triángulos negros en la Figura 1, se considera que el efecto combinado de la sustancia ensayada A y de la sustancia ensayada B es "antagonista".

En realidad, el índice de combinación (IC) es calculado a partir de los resultados de las mediciones, mediante el método descrito en Chou TC et al., *Adv. Enzyme Regul.*, 22: 27-55 (1984) (Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors (Análisis cuantitativo de las Relaciones entre Dosis y Efecto: los Efectos Combinados de Múltiples Drogas o Inhibidores de las Enzimas). En este caso, cuando el efecto combinado de la sustancia ensayada A y de sustancia ensayada B es aditivo, $IC = 1$. Cuando el IC es inferior a 1, el efecto es sinérgico, mientras que cuando el IC es superior a 1, el efecto es antagonista. Por otra parte, cuanto menor sea un valor inferior a 1, tanto

197

mayor será el "sinergismo", y cuanto mayor sea un valor superior a 1, tanto mayor será el "antagonismo".

Además, la relación entre el rango del valor de IC y el grado de sinergismo y antagonismo es expresada como sigue:

Tabla 1

Rango de valores de IC	Símbolo	Descripción
< 0,1	+++++	Muy fuertemente sinérgica
0,1 a 0,3	++++	Fuertemente sinérgica
0,3 a 0,7	+++	Sinérgica
0,7 a 0,85	++	Moderadamente sinérgica
0,85 a 0,9	+	Ligeramente sinérgica
0,9 a 1,1	±	Aditivo
1,1<	-	Antagonista

RESULTADOS

Las relaciones entre el M-275 y las otras sustancias anticáncer activas con respecto a las diferentes células cancerosas sometidas a ensayo en el caso del uso combinado simultáneo, son como sigue:

Tabla 2

Relación entre el MS-275 y Otras Sustancias Anticáncer Activas (X) en su Uso Combinado Simultáneo

Línea de células cancerosas		Tiempo (horas)	Relación (MS-275 : X)					
			PTX	CPT	VP-16	CDDP	GEM	5-FU
Cáncer de colon	HT-29	72		30:1		1:5	5 : 1	1:10
	HCT116	72		50:1	1:1	1: 10	100 : 1	1:10
Cáncer pulmonar a las células no pequeñas	NCI-H522	72	200 : 1				500 : 1	
		120	400 : 1				2.000:1	
	A549	72	100 : 1			1 : 10	40 : 1	
Cáncer ovárico	SK-OV-3	72	1.000:1	100:1	1:1	1 : 2		
		120	1.000:1	100:1	1:1	1 : 2		

	OVCAR-3	120	1.000:1	100:1	4:1	1:1	200:1	
Cáncer pancreático	PANC-1	72	2.000:1	200:1		1:1	200:1	1:1
		120	2.000:1	400:1		1:1	200:1	1:1
Cáncer de pecho	MCF-7	72	400:1					1:10
		120	400:1					1:10
Cáncer de próstata	PC-3	72	100:1		1:40			
		120	10:1		1:50			

Los resultados en el caso de la utilización combinada simultánea son como sigue:

Tabla 3:

Efecto Sinérgico en Uso Combinado del MS-275 y de Otras Sustancias Anticáncer
Activas en Uso Combinado Simultáneo

Cepa de células Cancerosas		Tiempo (horas)	Otra sustancia anticáncer activa					
			PTX	CPT	VP-16	CDDP	GEM	5-FU
Cáncer de colon	HT-29	72		-		-	-	-
		72						+++
	HCT116	72		-	-	-	-	-
Cáncer pulmonar de células no pequeñas	NCI-H522	72	-				±	
		120	-				-	
		72				±		
	A549	72	-			-	-	
		72				+++		
	Calu-1	72				+++		
	Calu-3	72				+++		
	A-427	72				-		
	NCI-H23	72				+++		
	NCI-H358	72				±		
	NCI-H460	72				+++		
Cáncer ovárico	Sk-Ov-3	72	-	-	+++	++		
		120	-	-	±	-		
	OVCAR-3	120	-	-	-	-	-	
Cáncer pancreático	PANC-1	72	-	+++		++	+++	-
		120	-	-		++	-	-
Cáncer de pecho	MCF-7	72						+++
		120	-					++
Cáncer de próstata	PC-3	72	-		-			
		120	++		-			

Tal como se explica en lo que precede, el efecto combinado de MS-275 y de otra sustancia anticáncer activa conocida: PTX, CPT, VP-16, GEM ó 5-FU, fue observado en células cancerosas específicas. Por otra parte, el efecto combinado de MS-275 y de CDDP fue observado en un amplio espectro de células cancerosas.

Además, los resultados en el caso del uso combinado consecutivo han sido mostrados en la Tabla 4 (uso combinado de MS-275 y PTX), Tabla 5 (uso combinado de MS-275 y GEM), Tabla 6 (uso combinado de MS-275 y CDDP), Tabla 7 (uso combinado de MS-275 y CPT), Tabla 8 (uso combinado de MS-275 y DTX), Tabla 9 (uso combinado de MS-275 y CBDCA), Tabla 10 (uso combinado de MS-275 y OXP), Tabla 11 (uso combinado de MS-275 y DOX), Tabla 12 (uso combinado de MS-275 y VBL); y Tabla 13 (uso combinado de MS-275 y 5-FU). Obsérvese que en dichas Tablas, la expresión "Relación 275:X" se refiere a la relación entre el MS-275 y la otra sustancia anticáncer activa (X), mientras que la expresión "275->X->f" indica el tratamiento mediante MS-275 en periodo inicial de tratamiento de 24 horas, tratamiento con la otra sustancia anticáncer activa en el siguiente periodo de tratamiento de 24 horas, seguido por incubación en un medio que no contiene la sustancia ensayada durante 72 horas. Por otra parte, la expresión "X->275->f" indica el tratamiento mediante la otra sustancia anticáncer activa en el periodo inicial de tratamiento de 24 horas, tratamiento con MS-275 en el siguiente periodo de tratamiento de 24 horas, seguido por incubación en un medio que no contiene la sustancia ensayada durante 72 horas. Además, los valores numéricos que muestran el efecto sinérgico, representan los valores de IC.

Tabla 4

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y PTX

Cepa de células cancerosas		Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden del uso combinado consecutivo	
				275->X->f	X->275->f
Cáncer Ovárico	SK-OV-3	24 + 24 + 72	1.000:1	1,1 < -	0,76 ++
Cáncer de Pecho	T-47D	24 + 24 + 72	1.000:1		0,71 ++

Tabla 5

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y GEM

Línea de células cancerosas		Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden del uso combinado consecutivo	
				275->X->f	X->275->f
Cáncer de colon	HT-29	24 + 24 + 72	200:1	1,1<-	0,48+++
Cáncer pulmonar de las células no pequeñas	NCI-H522	24 + 24 + 72	200:1	0,75++	1,1<-
	NCT-H522	24 + 24 + 72	3.000:1		0,77++
	A549	24 + 24 + 72	100:1	1,1<-	0,69+++
Cáncer ovárico	OVCAR-3	24 + 24 + 72	400:1	1,1<-	0,54+++
	SK-OV-3	24 + 24 + 72	5.000:1		0,58+++
Cáncer pancreático	PANC-1	24 + 24 + 72	50.000:1		0,59+++

Tabla 6

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y CDDP

Línea de células cancerosas		Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden de uso combinado consecutivo	
				275->X->f	X->275->f
Cáncer de colon	HCT116	24 + 24 + 72	1 : 8	0,63+++	0,95±
Cáncer pulmonar de las células no pequeñas	HT-29	24 + 24 + 72	4 : 1		0,89+
	NCI-H522	24 + 24 + 72	1 : 1	0,55++	0,69+++
	A549	24 + 24 + 72	1 : 4	0,66+++	0,42+++
Cáncer ovárico	SK-OV-3	24 + 24 + 72	1 : 1	0,43+++	0,57+++
	OVCAR-3	24 + 24 + 72	1 : 1	0,77++	0,61+++
Cáncer pancreático	PANC-1	24 + 24 + 72	8 : 1	0,96±	0,45+++
	Capan-1	24 + 24 + 72	1: 1	0,53+++	0,63+++

Tabla 7

201

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y CPT

Línea de células cancerosas		Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden de uso combinado consecutivo	
				275->X->f	X->275->f
Cáncer de colon	HCT116	24 + 24 + 72	100:1	0,91 ±	0,85 ±
Cáncer pulmonar de las células no pequeñas	NCI-H522	24 + 24 + 72	100:1	0,91 +++	0,91 ±
	A549	24 + 24 + 72	25:1	1,1<-	0,79 ++
Cáncer ovárico	OVCAR-3	24 + 24 + 72	200:1	1,05 ±	0,26 ++++
	SK-OV-3	24 + 24 + 72	2.000:1		0,72 ++
Cáncer pancreático	Capan-1	24 + 24 + 72	200:1	1,1<-	0,49 +++

Tabla 8

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y DTX (Docetaxel)

Línea de células cancerosas		Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden de uso combinado consecutivo	
				275->X->f	X->275->f
Cáncer pulmonar de las células no pequeñas	A549	24 + 24 + 72	10.000:1		0,87 +
Cáncer ovárico	SK-OV-3	24 + 24 + 72	20.000:1		0,87 +
Cáncer pancreático	Capan-1	24 + 24 + 72	3.000:1		0,87 +
Cáncer de próstata	PC-3	24 + 24 + 72	300:1		0,89 +

Tabla 9

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y CBDCA (Carboplatino)

Línea de células cancerosas		Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden de uso combinado consecutivo	
				275->X->f	X->275->f

292

Cáncer pulmonar de las células no pequeñas	A549	24 + 24 + 72	1:10		0,31 +++
	NCI-H522	24 + 24 + 72	1:2		0,86 +
Cáncer ovárico	SK-OV-3	24 + 24 + 72	3:2		0,59 +++
Cáncer pancreático	Capan-1	24 + 24 + 72	1:1		0,47 +++
	PANC-1	24 + 24 + 72	1:1		0,30 +++

Tabla 10

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y OXP (Oxaliplatino)

Línea de células cancerosas		Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden de uso combinado consecutivo	
				275->X->f	X->275->f
Cáncer de colon	HT-29	24 + 24 + 72	5:1		0,77 ++
Cáncer ovárico	SK-OV-3	24 + 24 + 72	2:1		0,83 ++

Tabla 11

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y DOX (Doxorubicin)

Línea de células cancerosas		Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden de uso combinado consecutivo	
				275->X->f	X->275->f
Cáncer ovárico	SK-OV-3	24 + 24 + 72	300:1		0,86 ±

Tabla 12

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y VBL (Vinblastin)

Línea de células cancerosas		Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden de uso combinado consecutivo	
				275->X->f	X->275->f
Cáncer pulmonar de las células no pequeñas	A549	24 + 24 + 72	300:1		0,89 ±

Tabla 13

Efecto Sinérgico en el Uso Combinado Consecutivo de MS-275 y 5-FU (5-fluoracilo)

Cepa de células cancerosas		Tiempo (horas)	Relación 275:X	Orden de uso combinado consecutivo	
				275->X->f	X->275->f
Cáncer de colon	HT-29	24 + 24 + 72	2:3		0,79 ++

En el caso de cada una de las sustancias anticáncer activas ensayadas, se observó un efecto sinérgico debido al uso combinado con el M-275.

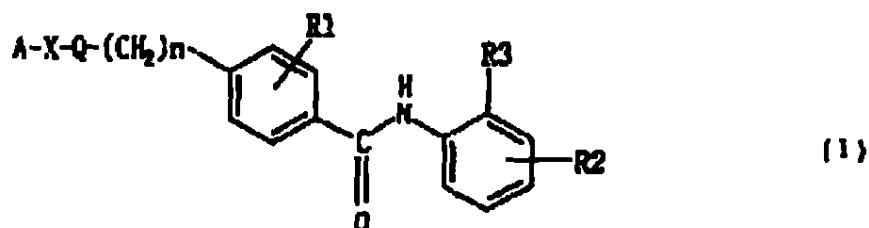
APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Tal como se explicó en lo que preceda, se observa un efecto sinérgico en los ensayos *in vitro* entre los inhibidores de histona deacetilasa representados por el MS-275 y otros tipos diversos de sustancias anticáncer activas conocidas, por lo que cabe tener la esperanza que también se obtendrá un efecto sinérgico en el tratamiento del cáncer en los pacientes humanos.

REIVINDICACIONES

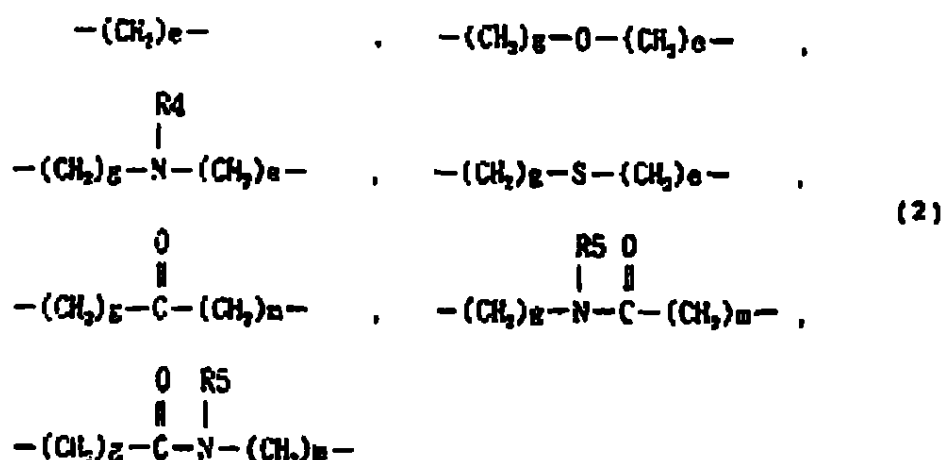
1.- Una composición o una combinación farmacéutica que comprende como ingredientes activos:

a).- por lo menos uno de los derivados de benzamida que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, representado por la siguiente fórmula (I):



en la cual A es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido en el cual el/los sustituyente(s) para el grupo fenilo o para el grupo heterocíclico es(son): de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo clano, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoralquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoralquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo fenilo y un grupo heterocíclico;

X es un enlace o una parte que tiene una estructura seleccionada entre las ilustradas en la fórmula (2):



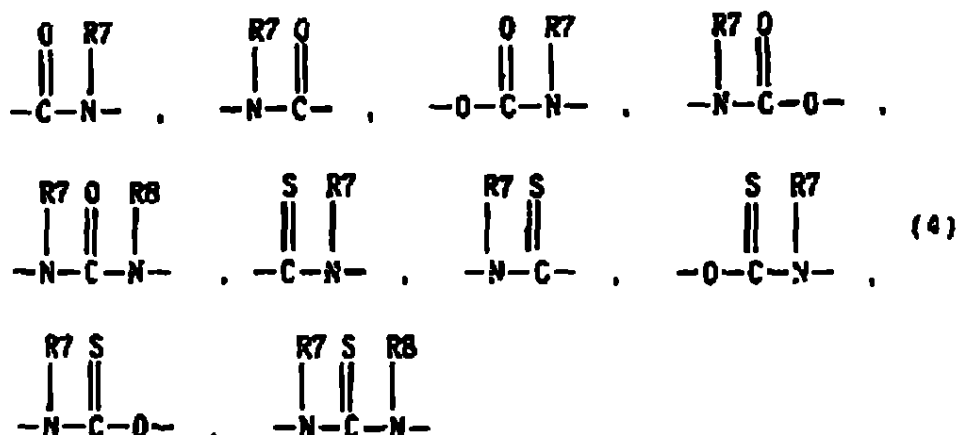
en la cual e es un número entero de 1 a 4; g y m son independientemente un número entero de 0 a 4; R4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos, o el grupo acilo representado por la fórmula (3):



en la cual R6 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoralquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo fenilo o un grupo heterocíclico; R5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos;

n es un número entero de 0 a 4, con la condición que cuando X es un enlace, n no es cero;

Q es una parte que tiene una estructura seleccionada entre aquellas ilustradas en la fórmula (4):



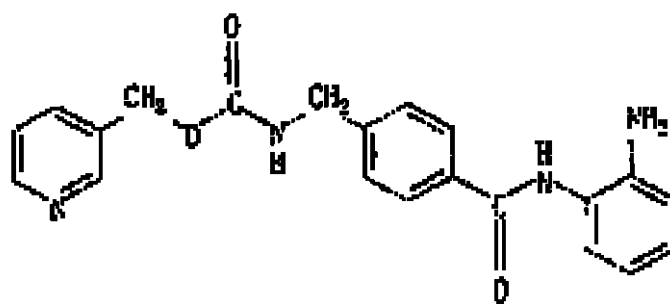
en la cual R7 y R8 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 4 carbonos;

R₁ y R₂ son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo aminoalquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo acilamino que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoralquilo que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo perfluoralquiloxi que tiene 1 a 4 carbonos, un grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo que tiene 1 a 4 carbonos;

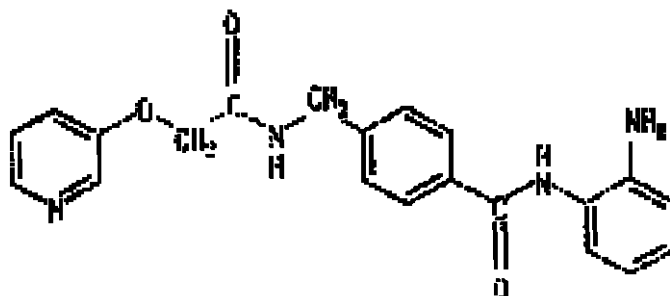
R3 es un grupo hidroxilo o un grupo amino, y:

b).- por lo menos una de las sustancias que es otra sustancia anticáncer activa, seleccionada en el grupo consistente en: cisplatino, etoposido, camptotecina, 5-fluoruracilo, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel, carboplatino, oxaliplatino, doxorubicina y vinblastina.

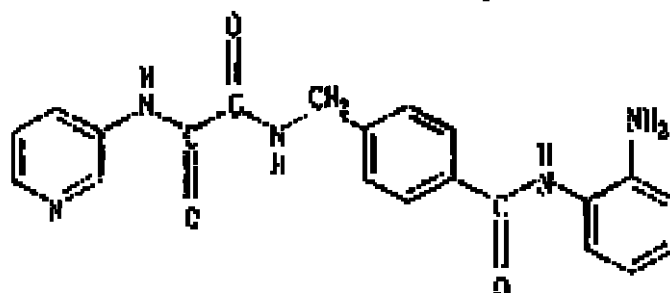
2.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicho derivado de benzamida es seleccionado entre las fórmulas (5) a (8) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



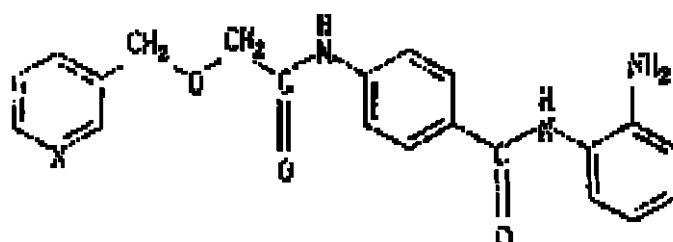
(5)



(6)

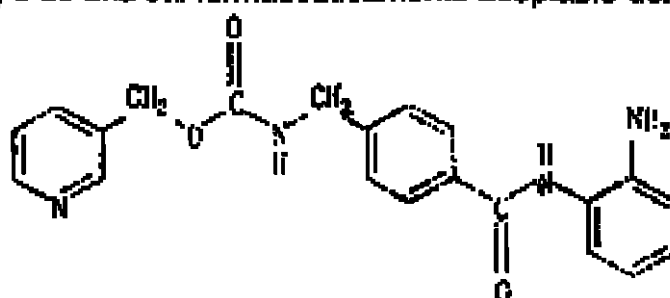


(7)



(8)

3.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en la cual dicho derivado de benzamida está representado por la fórmula (5) o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(5)

4.- Una composición o una combinación farmacéuticas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el cisplatino.

5.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer ovárico, cáncer de colon, o cáncer de páncreas.

6.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual una sustancia es seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el etoposido.

7.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, que es utilizada para el tratamiento del cáncer ovárico.

8.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el camptotecina.

9.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer ovárico, cáncer de colon, o cáncer de páncreas.

10.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el 5-fluoruracilo.

11.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que es utilizada para el tratamiento del cáncer de pecho o del cáncer de colon.

207

12.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es la gemcitabina.

13.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer ovárico, cáncer de colon, o cáncer de páncreas.

14.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el paclitaxel

15.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, que es utilizada para el tratamiento del cáncer de pecho, cáncer ovárico o cáncer de próstata.

16.-Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el docetaxel.

17.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer ovárico, cáncer de páncreas o cáncer prostático.

18.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el carboplatino.

19.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer ovárico o cáncer de páncreas.

20.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el oxaliplatino.

21.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, que es utilizada para el tratamiento del cáncer de colon o del cáncer ovárico.

22.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las cuales la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es la doxorubicina.

23.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, que es utilizada para el tratamiento del cáncer ovárico.

24.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las cuales la sustancia seleccionada entre un grupo de sustancias, consistente en dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es la vinblastina.

25.- Una composición o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 24, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas.

26.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual dicho ingrediente (a) que es una sustancia

Inhibidora de histona deacetilasa y dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, son administrados secuencialmente a los pacientes.

27.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el paclitaxel.

28.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, para la cual la secuencia de la administración es: paclitaxel, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

29.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, que es utilizada para el tratamiento del cáncer ovárico o del cáncer de pecho.

30.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el cisplatino.

31.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30, para la cual la secuencia de la administración es: dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa, y después el cisplatin.

32.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer ovárico, cáncer de colon o cáncer pancreático.

33.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30, para la cual la secuencia de la administración es: cisplatin, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

34.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de las células no pequeñas, cáncer ovárico, cáncer de colon o cáncer pancreático.

35.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es la camptotecina.

36.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 35, para la cual la secuencia de la administración es: dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa, y después la camptotecina.

37.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de célula no pequeña.

38.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30, para la cual la secuencia de la administración es: camptotecina, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

39.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 38, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de célula no pequeña, cáncer ovárico, cáncer de colon o cáncer pancreático.

40.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es la gemcitabina.

41.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 40, para la cual la secuencia de la administración es: dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa, y después la gemcitabina.

42.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 41, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de célula no pequeña.

43.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 40, para la cual la secuencia de la administración es: gemcitabina, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

44.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 43, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de célula no pequeña, cáncer ovárico, cáncer pancreático o cáncer de colon.

45.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el 5-fluoruracilo.

46.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 45, en la cual la secuencia de la administración es: 5-fluoruracilo y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

47.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 46, que es utilizada para el tratamiento del cáncer de colon.

48.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa es el docetaxel.

49.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 48, para la cual la secuencia de la administración es: docetaxel, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

50.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 49, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de célula no pequeña, cáncer ovárico, cáncer pancreático o cáncer prostático.

51.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el carboplatino.

52.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 51, en la cual la secuencia de la administración es: carboplatino, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

53.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 52, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de célula no pequeña, cáncer ovárico o cáncer pancreático.

54.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es el oxaliplatino.

55.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 54, para la cual la secuencia de la administración es: oxaliplatino, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.—

56.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 55, que es utilizada para el tratamiento del cáncer de colon o cáncer ovárico.

57.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, es la doxorubicina.

58.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 57, para la cual la secuencia de la administración es: doxorubicina, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

59.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 58, que es utilizada para el tratamiento del cáncer ovárico.

60.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en la cual dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa es el vinblastina.

61.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 60, para la cual la secuencia de la administración es: vinblastina, y seguidamente dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa.

62.- Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 61, que es utilizada para el tratamiento del cáncer pulmonar de célula no pequeña.

63.- Un kit para el tratamiento del cáncer, que comprende una combinación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 62, caracterizado porque:

(i).- por lo menos uno de dichos ingredientes, (a), que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa

(ii) por lo menos uno de dichos ingredientes, (b), que es otra sustancia anticáncer activa,

(iii).- las instrucciones para la secuencia de la administración, simultánea o secuencial (para la administración secuencial a un paciente en intervalos periódicos), de acuerdo con el tipo de cáncer,

64. Una combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 A 25, en la cual dicho ingrediente (a) que es una sustancia inhibidora de histona deacetilasa y dicho ingrediente (b) que es otra sustancia anticáncer activa, son administrados secuencialmente a los pacientes.

p: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

ID 527

RESUMEN

Una droga anticáncer que tiene un efecto sinérgico gracias a la utilización combinada de un derivado de histona deacetilasa tal como la N-(2-aminofenil)-4-[N-(piridin-3-ilmetoxycarbonil) amino metil] benzamida (S-275) y otra sustancia anticáncer activa.

2/12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

BIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 93,047
FECHA : JULIO 17 DE 2004

00000 CONSIGNACION 00000

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CIVILTER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55272324	17/07/2004	30,150,000.00

10000 CONCEPTO 10000

CANT. IDENTIFICADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03	CAMBIO DE NOMBRADURA Y MODIFICA 12 MARCAS Y LEYAS COMERCIALES	95,000.00
	TOTAL :	95,000.00

SRI: JUVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cob 06367 841 0026