

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 177**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2013 PCT/IB2013/060999**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14097125**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2013 E 13812167 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2934515**

54 Título: **Una combinación farmacéutica que comprende binimetinib**

30 Prioridad:
20.12.2012 US 201261740225 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2018

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:
**CAPONIGRO, GIORDANO;
DELACH, SCOTT;
DOSHI, SHIVANG;
HORN-SPIROHN, THOMAS y
KIM, SUNKYU**

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 676 177 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

Una combinación farmacéutica que comprende binimetinib

Campo de la invención

5 Una combinación de (a) un compuesto inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK4/6), o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y (b) un compuesto inhibidor de proteína quinasa activada por mitógeno (MEK), o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas. Esta invención también se refiere al uso de la combinación, en el manejo de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer.

Antecedentes de la invención.

10 El desarrollo tumoral está estrechamente relacionado con la alteración genética y la desregulación de las CDK y sus reguladores, lo que sugiere que los inhibidores de las CDK pueden ser útiles agentes terapéuticos contra el cáncer. De hecho, los primeros resultados sugieren que las células transformadas y las normales difieren en su requerimiento de, por ejemplo, ciclina D/CDK4/6, y que puede ser posible desarrollar nuevos agentes antineoplásicos desprovistos de la toxicidad general para el huésped observada con fármacos citotóxicos y citostáticos convencionales.

15 La función de las CDK es fosforilar y así activar o desactivar ciertas proteínas, que incluyen, por ejemplo, proteínas del retinoblastoma, láminas, histona H1 y componentes del huso mitótico. La etapa catalítica mediada por CDK implica una reacción de fosfotransferencia del ATP al sustrato de la enzima macromolecular. Se ha descubierto que varios grupos de compuestos (revisados en, por ejemplo, Fischer, P. M., Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2001, 4, 623–634) poseen propiedades antiproliferativas en virtud del antagonismo de ATP específico de CDK.

20 En el nivel molecular, la mediación de la actividad del complejo CDK/ciclina requiere una serie de eventos de fosforilación o desfosforilación estimulantes e inhibitorios. La fosforilación de CDK se realiza mediante un grupo de quinasas activadoras de CDK (CAK) y/o quinasas tales como wee1, Myt1 y Mik1. La desfosforilación se realiza mediante fosfatasas tales como cdc25 (a & c), pp2a o KAP.

25 La actividad del complejo CDK/ciclina puede estar regulada además por dos familias de inhibidores proteínicos celulares endógenos: la familia Kip/Cip, o la familia INK. Las proteínas INK se unen específicamente a CDK4 y CDK6. p16^{ink4} (también conocido como MTS1) es un potencial gen supresor tumoral que está mutado o eliminado en una gran cantidad de tipos de cáncer primarios. La familia Kip/Cip contiene proteínas tales como p21^{Cip1,Waf1}, p27^{Kip1} y p57^{Kip2}, donde p21 es inducido por p53 y puede inactivar el complejo CDK2/ciclina (E/A). Se han observado niveles atípicamente bajos de expresión de p27 en cáncer de mama, colon y próstata. Por el contrario, la sobreexpresión de ciclina E en tumores sólidos ha demostrado estar correlacionada con un mal pronóstico del paciente. La sobreexpresión de ciclina D1 se ha asociado con carcinomas esofágicos, de mama, escamosos y de pulmón de células no pequeñas.

35 Los roles fundamentales de las CDK y sus proteínas asociadas en la coordinación y el impulso del ciclo celular en las células en proliferación se han descrito anteriormente. También se han descrito algunas de las vías bioquímicas en las que las CDK juegan un rol clave. El desarrollo de monoterapias para el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como el cáncer, que usan productos terapéuticos dirigidos genéricamente a las CDK, o a CDK específicas, por lo tanto, es potencialmente muy deseable. En consecuencia, existe una necesidad continua de encontrar nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades humanas.

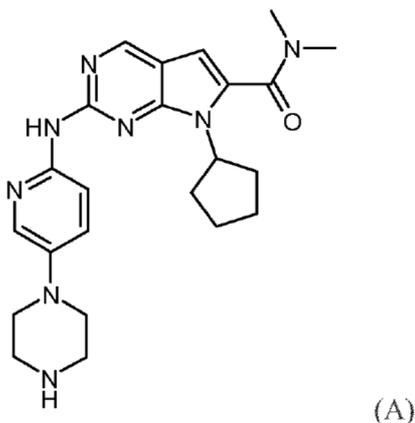
40 El compuesto inhibidor de CDK, dimetilamida del ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico (Compuesto A) se describe en la Solicitud PCT Nro. WO 2010/020675 como Ejemplo 74.

45 La señalización celular a través de los receptores del factor de crecimiento y las proteínas quinasas es un importante regulador del crecimiento, la proliferación y la diferenciación celulares. En el crecimiento celular normal, los factores de crecimiento, a través de la activación de receptor (es decir, PDGF [factor de crecimiento derivado de plaquetas] o EGF [factor de crecimiento epidérmico] y otros), activan las vías de la quinasa MAP (proteína activada por mitógenos). Una de las vías de la quinasa MAP más importantes y mejor comprendidas involucradas en el crecimiento celular normal y descontrolado es la vía de Ras/Raf quinasa. Res ligado a GTP (guanósil trifosfato) activo produce la activación y fosforilación indirecta de la quinasa Raf. Raf luego fosforila MEK1 y 2 en dos residuos serina (S218 y S222 para MEK1, y S222 y S226 para MEK2) (Ahn et al., Methods in Enzymology 2001, 332, 417–431). La MEK activada luego fosforila sus únicos sustratos conocidos, las quinasas MAP, ERK1 y 2. La fosforilación de ERK por MEK ocurre en Y204 y T202 para ERK1, e Y185 y T183 para ERK2 (Ahn et al., Methods in Enzymology 2001, 332, 417–431) La ERK fosforilada se dimeriza y luego se transloca al núcleo, donde se acumula (Khokhlatchev et al., Cell 1998, 93, 605–615). En el núcleo, ERK participa en varias funciones celulares importantes, que incluyen, sin limitación, transporte nuclear, transducción de señales, reparación de ADN, ensamblaje y translocación de nucleosomas y procesamiento y traducción de ARNm (Ahn et al., Molecular Cell 2000, 6, 1343–1354). En general, el tratamiento de células con factores de crecimiento conduce a la activación de ERK1 y 2, lo que produce la proliferación y, en algunos casos, la diferenciación (Lewis et al., Adv. Cancer Res. 1998, 74, 49–139).

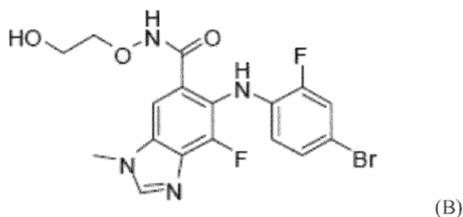
El compuesto inhibidor de MEK, (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, (COMPUESTO B) se describe en la Solicitud PCT Nro. WO 03/077914, y los métodos para su preparación se han descrito, por ejemplo, en el Ejemplo 18 de dicha solicitud.

Resumen de la invención.

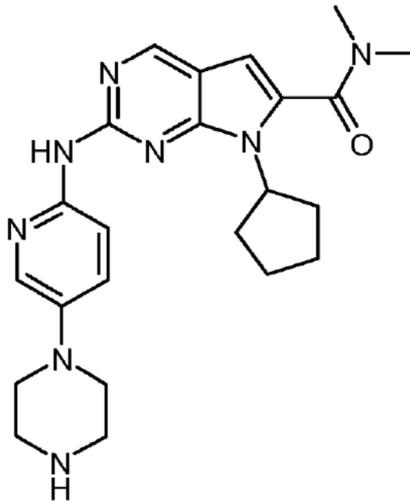
- 5 La invención proporciona una combinación que comprende un primer agente, Compuesto A, o sus sales farmacéuticas, que inhibe la vía de CDK4/6, y un segundo agente, Compuesto B, o sus sales farmacéuticas, que inhibe la vía de MEK. En otro aspecto, la invención proporciona combinaciones que incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer agente, Compuesto A, o sus sales farmacéuticas, un segundo agente, Compuesto B, o sus sales farmacéuticas, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 El primer agente, Compuesto A, se describe mediante la denominación química: dimetilamida del ácido 7-(ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico, y tiene la siguiente estructura (A):



- 15 El segundo agente, Compuesto B, se describe mediante la denominación química: (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, , y tiene la siguiente estructura (B):



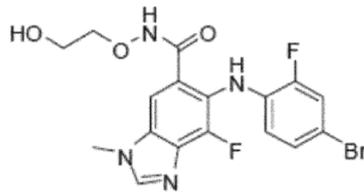
La presente invención, por lo tanto, proporciona una combinación que comprende un primer agente que es Compuesto A, de Fórmula A:



Fórmula A

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y

(b) un segundo agente, que es Compuesto B, de Fórmula B:



Fórmula B

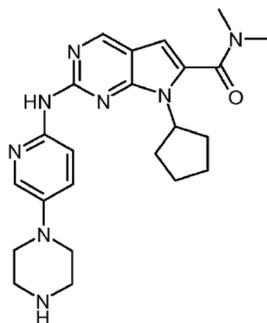
5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, la presente invención proporciona una combinación de un primer agente, Compuesto A o sus sales farmacéuticas, y un segundo agente, Compuesto B, o sus sales farmacéuticas, para el uso en el tratamiento de cáncer.

10 La divulgación además se refiere a un método para el uso en el tratamiento de cáncer, usando la combinación de un primer agente, Compuesto A, o sus sales farmacéuticas, y un segundo agente, Compuesto B, o sus sales farmacéuticas.

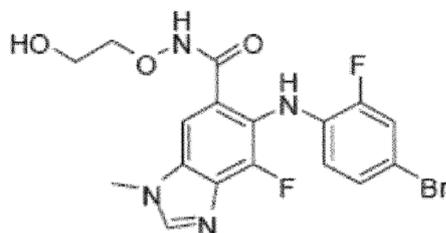
15 La presente invención además proporciona esta combinación para el uso en el tratamiento del cáncer, y esta combinación para el uso en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, como se describe en las reivindicaciones. Los ejemplos no limitativos de dichos tipos de cáncer incluyen cáncer de páncreas, cáncer de mama, linfoma de células del manto, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer de colon, cáncer de esófago, liposarcoma, mieloma múltiple, leucemia de células T, carcinoma de células renales, cáncer gástrico, carcinoma de células renales, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de colon o tumor rabdoide. En una forma de realización, dicho cáncer incluye los tipos de cáncer positivos para proteína de retinoblastoma (proteína supresora de tumor de retinoblastoma o pRb). Las combinaciones y composiciones anteriores pueden administrarse a un sistema que comprende células o tejidos, así como a un paciente humano o sujeto animal.

20 Por lo tanto, se proporciona además Compuesto A de Fórmula A:



Fórmula A

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de un cáncer de tumor sólido, en combinación con Compuesto B de Fórmula B:



Fórmula B

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 La presente invención además proporciona formas de realización adicionales como se describe en las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras.

Las Figuras 1A–1E muestran que la combinación del Compuesto A y Compuesto B produce un efecto sinérgico en la inhibición en diversos melanomas mutantes.

- 10 La Figura 2 muestra el crecimiento tumoral del xenoinjerto Hs 944.T tratado con el Compuesto A.

La Figura 3 muestra el crecimiento tumoral de xenoinjertos MEL–JUSO tratados con Compuesto A.

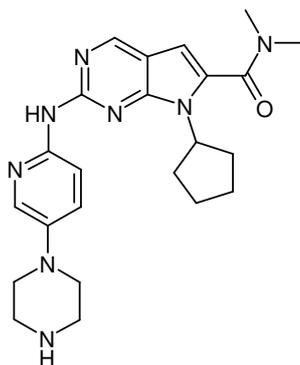
La Figura 4 muestra el crecimiento tumoral de xenoinjertos MEL–JUSO tratados con el Compuesto A

La Figura 5 muestra el crecimiento tumoral de xenoinjertos MEL–JUSO tratados con la combinación del Compuesto A y el Compuesto B.

- 15 Descripción detallada de la invención.

La invención proporciona una combinación que comprende un primer agente, Compuesto A, o sus sales farmacéuticas, que inhibe la vía de CDK4/6, y un segundo agente, Compuesto B, o sus sales farmacéuticas, que inhibe la vía de MEK. En otro aspecto, la invención proporciona combinaciones que incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer agente, compuesto A, o sus sales farmacéuticas, un segundo agente, Compuesto B, o sus sales farmacéuticas, y un portador farmacéuticamente aceptable.

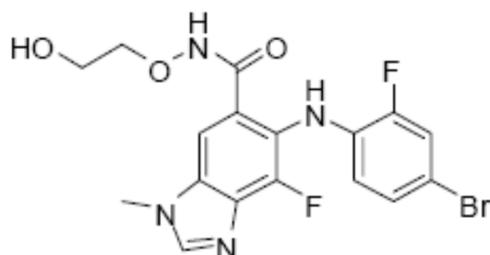
- 20 El compuesto A se describe por la denominación química: dimetilamida del ácido 7–ciclopentil–2–(5–piperazin–1–il–piridin–2–ilamino)–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidina–6–carboxílico, y tiene la siguiente estructura (A):



(A)

La sal preferida del Compuesto A es la sal de succinato.

- 25 El Compuesto B se describe mediante la denominación química: (2–hidroxietoxi)–amida del ácido 6–(4–bromo–2–fluorofenilamino)–7–fluoro–3–metil–3H–benzoimidazol–5–carboxílico, y tiene la siguiente estructura (B):



(B)

La combinación de Compuesto A y Compuesto B puede administrarse en forma simultánea, separada o secuencial. La combinación puede ser administrada en una sola forma de dosificación, o en formas de dosificación separadas.

5 El término "un inhibidor de MEK" se define en la presente memoria para referirse a un compuesto que se dirige a la actividad de quinasa de la quinasa MAP, MEK, o que disminuye o inhibe dicha actividad. Un objetivo de un inhibidor de MEK incluye, sin limitación, ERK. Un objetivo indirecto de un inhibidor de MEK incluye, sin limitación, ciclina D1.

El término "composición farmacéutica" se define en la presente memoria para referirse a una mezcla o solución que contiene por lo menos un agente terapéutico para ser administrado a un sujeto, por ejemplo, un mamífero o ser humano, a fin de prevenir o tratar una enfermedad o afección particular que afecta al mamífero o ser humano.

10 El término "farmacéuticamente aceptable" se define en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación, que, dentro del alcance del sólido criterio médico, son adecuados para el contacto con los tejidos de un sujeto, por ejemplo, un mamífero o ser humano, sin excesiva toxicidad, respuesta alérgica, irritación y otras complicaciones problemáticas, acorde con una relación de riesgo/beneficio razonable.

15 El término "administración conjunta" o "administración combinada" como se usa en este documento se define para abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y está destinado a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

20 El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en la presente memoria comprende un tratamiento que alivia, reduce o mejora por lo menos un síntoma en un sujeto, o que produce un retraso de la progresión de una enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento puede ser la disminución de uno o varios síntomas de un trastorno, o la erradicación completa de un trastorno, tal como el cáncer. Dentro del significado de la presente invención, el término "tratar" también denota detener, retrasar el inicio (es decir, el período anterior a la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o empeorar una enfermedad. El término "prevenir" o "prevención" como se usa en este documento comprende la prevención de por lo menos un síntoma asociado o causado por el estado, la enfermedad o el trastorno que se previene.

El término "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad clínicamente eficaz" de una combinación de agentes terapéuticos es una cantidad suficiente para proporcionar una mejora observable sobre los signos y síntomas clínicamente observables iniciales del trastorno tratado con la combinación.

30 El término "efecto sinérgico", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a la acción de dos agentes terapéuticos tales como, por ejemplo, el compuesto inhibidor de CDK, Compuesto A, y un compuesto inhibidor de MEK de Compuesto B, de modo de producir un efecto, por ejemplo, ralentizar la progresión sintomática de una enfermedad proliferativa, en particular, el cáncer, o sus síntomas, que es mayor que la simple adición de los efectos de cada fármaco administrado por sí mismo. Puede calcularse un efecto sinérgico, por ejemplo, usando métodos adecuados tales como la ecuación Sigmoide-Emax (Holford, N. H. G. y Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), la ecuación de la aditividad de Loewe (Loewe, S., y Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol., 114: 313-326 (1926)), y la ecuación de efecto de mediana (Chou, T. C. y Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)). Cada ecuación referida anteriormente se puede aplicar a datos experimentales para generar un gráfico correspondiente a fin de auxiliar en la evaluación de los efectos de la combinación de fármacos. Los gráficos correspondientes asociados con las ecuaciones mencionadas anteriormente son la curva de concentración y efecto, la curva de isoblograma y la curva de índice de combinación, respectivamente.

45 El término "sujeto" o "paciente" tal como se usa en el presente documento incluye animales, que pueden padecer o estar afectados por un cáncer o cualquier trastorno que implique, directa o indirectamente, un cáncer. Los ejemplos de sujetos incluyen mamíferos, por ejemplo, humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas y animales transgénicos no humanos. En la forma de realización preferida, el sujeto es un ser humano, por ejemplo, un ser humano que padece, que corre el riesgo de padecer, o que es potencialmente capaz de padecer cáncer.

El término "alrededor de" o "aproximadamente" tendrá el significado de estar dentro del 10%, más preferentemente dentro del 5%, de un valor o rango determinado.

Las enfermedades o afecciones tratadas por la presente invención incluyen, sin limitación, cáncer de mama (ER+, ER-), cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cabeza y/o cuello, o cáncer de vejiga, o en un sentido más amplio, cáncer renal, cerebral o gástrico; leucemias, hiperplasias, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de laringe, del sistema linfático, tracto genitourinario, huesos, próstata, pulmón de células no pequeñas, glioma, colorrectal; riñón, epidermis, hígado, esófago, hematopoyético, linfoma, mieloma, cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo, fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratoacantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi; leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes; y tumor rabdoide.

Las combinaciones y composiciones pueden administrarse a un sistema que comprende células o tejidos, así como a un paciente humano o sujeto animal.

15 La combinación y la composición de la presente invención pueden administrarse en diversas formas de dosificación y concentraciones, en cantidad farmacéuticamente eficaz o en cantidad clínicamente eficaz. Por ejemplo, para sujetos humanos, la combinación se puede administrar como 45 mg BID para el Compuesto B, y 200 mg QD, para el Compuesto A.

20 Las composiciones farmacéuticas para administración separada de ambos compañeros de combinación, o para la administración en una combinación fija, es decir, una única composición galénica que comprende la combinación, se pueden preparar de una manera conocida *per se*, y son aquellas adecuadas para la administración enteral, tal como oral o rectal, y la administración parenteral, a mamíferos (animales de sangre caliente), que incluyen seres humanos, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compañero de la combinación farmacológicamente activo solo, por ejemplo, como se indica con anterioridad, o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente, adecuados para la aplicación enteral o parenteral.

25 La nueva composición farmacéutica contiene o puede contener de alrededor de 0,1% a alrededor de 99,9%, preferentemente de alrededor de 1% a alrededor de 60%, de los agentes terapéuticos. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la terapia de combinación para la administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosificación unitarias, tales como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, o ampollas. Si no se indica lo contrario, estas se preparan de una manera conocida *per se*, por ejemplo, mediante diversos procesos convencionales de mezcla, trituración, compresión directa, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución, liofilización, o técnicas de fabricación fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Se apreciará que el contenido unitario de un compañero de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita en sí mismo constituir una cantidad eficaz, ya que puede alcanzarse la cantidad eficaz necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

Una forma de dosificación unitaria que contiene la combinación de agentes o agentes individuales de la combinación de agentes puede presentarse en forma de microcomprimidos incluidos dentro de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina. Para esto, se puede usar una cápsula de gelatina como se emplea en formulaciones farmacéuticas, tal como la cápsula de gelatina dura conocida como CAPSUGEL, disponible de Pfizer.

40 Las formas de dosificación unitaria de la presente invención pueden comprender adicionalmente portadores o excipientes convencionales adicionales utilizados para productos farmacéuticos. Los ejemplos de tales portadores incluyen, sin limitación, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, estabilizantes y rellenos, diluyentes, colorantes, saborizantes y conservantes. El experto en la técnica puede seleccionar uno o más de los portadores anteriormente mencionados con respecto a las propiedades particulares deseadas de la forma de dosificación mediante experimentación rutinaria y sin ninguna carga indebida. La cantidad de cada portador usado puede variar dentro de los rangos convencionales en la técnica. Las siguientes referencias divulgan técnicas y excipientes usados para formular formas de dosificación oral. Véase, por ejemplo, *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4ª edición, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); y Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2003).

50 Estos portadores convencionales adicionales opcionales se pueden incorporar en la forma de dosificación oral incorporando uno o más portadores convencionales en la mezcla inicial antes de la granulación o durante la granulación, o combinando uno o más portadores convencionales con gránulos que comprenden la combinación de agentes o agentes individuales de la combinación de agentes en la forma de dosificación oral. En la última forma de realización, la mezcla combinada puede mezclarse adicionalmente, por ejemplo, a través de un mezclador V, y subsiguientemente, puede comprimirse o moldearse como un comprimido, por ejemplo, un comprimido monolítico, puede ser encapsulada en una cápsula, o llenar un saché.

Los ejemplos de disgregantes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, almidones; arcillas; celulosas; alginatos; gomas; polímeros reticulados, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada o crospovidona, por ejemplo,

POLYPLASDONE XL de International Specialty Products (Wayne, NJ); carboximetilcelulosa sódica reticulada o croscarmelosa sódica, por ejemplo, AC-DI-SOL de FMC; y carboximetilcelulosa cálcica reticulada; polisacáridos de soja; y goma de guar. El disgregante puede estar presente en una cantidad de alrededor de 0% a alrededor de 10% en peso de la composición. En una forma de realización, el disgregante está presente en una cantidad de alrededor de 0,1% a alrededor de 5% en peso de composición.

Los ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, almidones; celulosas y sus derivados, por ejemplo, celulosa microcristalina, por ejemplo, AVICEL PH de FMC (Philadelphia, PA), hidroxipropil celulosa hidroxietil celulosa e hidroxilpropilmetil celulosa METHOCEL de Dow Chemical Corp. (Midland, MI); sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina. El aglutinante puede estar presente en una cantidad de alrededor de 0% a alrededor de 50%, por ejemplo, 2–20% en peso de la composición.

Ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables y deslizantes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, almidones, talco, fosfato de calcio tribásico, estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, polietilenglicol, celulosa en polvo y celulosa microcristalina. El lubricante puede presentarse en una cantidad de alrededor de 0% a alrededor de 10% en peso de la composición. En una forma de realización, el lubricante puede presentarse en una cantidad de alrededor de 0,1% a alrededor de 1,5% en peso de la composición. El deslizante puede presentarse en una cantidad de alrededor de 0,1% a alrededor de 10% en peso.

Los ejemplos de rellenos farmacéuticamente aceptables y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, azúcar glas, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, sorbitol, sacarosa y talco. El relleno y/o el diluyente, por ejemplo, pueden estar presentes en una cantidad de alrededor de 0% a alrededor de 80% en peso de la composición.

La dosificación óptima de cada compañero de combinación para el tratamiento de una enfermedad proliferativa se puede determinar empíricamente para cada individuo usando métodos conocidos, y dependerá de una diversidad de factores, que incluyen, sin limitación, el grado de avance de la enfermedad; la edad, el peso corporal, la salud general, el género y la dieta del individuo; el tiempo y la vía de administración; y otros medicamentos que el individuo esté tomando. Las dosificaciones óptimas se pueden establecer usando procedimientos y pruebas de rutina que son bien conocidos en la técnica.

La cantidad de cada compañero de combinación que puede combinarse con los materiales portadores para producir una única forma de dosificación variará de acuerdo con el individuo tratado y el modo particular de administración. En algunas formas de realización, las formas de dosificación unitarias que contienen la combinación de agentes como se describe en este documento contendrán las cantidades de cada agente de la combinación que se administran típicamente cuando los agentes se administran solos.

La frecuencia de dosificación puede variar de acuerdo con el compuesto usado y la afección particular por tratar o prevenir. En general, se prefiere el uso de la dosificación mínima suficiente para proporcionar una terapia eficaz. Los pacientes pueden ser generalmente monitorizados para establecer la eficacia terapéutica usando ensayos adecuados para la afección que se trata o previene, lo que será conocido para los expertos en la técnica.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1.

Los impulsores oncogénicos en una fracción considerable de melanomas son alelos mutantes de NRAS que codifican una de varias variantes en la posición Q61 en la proteína. De manera similar a los alelos activados de BRAF, estos alelos codifican formas constitutivamente activadas de la proteína que dirigen la señalización a través de la vía MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógenos). Una consecuencia de la activación de la señalización MAPK es la elevación de los niveles de ciclina D1 que ayudan a impulsar la progresión del ciclo celular. Por consiguiente, los inhibidores de las proteínas MEK1/2 que ocupan una posición central en la vía de MAPK han demostrado inhibir el crecimiento de líneas celulares mutantes NRAS y modelos de xenoinjerto de melanoma. Sobre la base de estas observaciones, se estudiaron los efectos de agente único y de combinación del Compuesto A y el inhibidor de MEK1/2 Compuesto B, sobre la proliferación *in vivo* del modelo de melanoma MEL-JUSO, que alberga alelos mutantes de NRAS. Como se muestra en la Tabla 1, el Compuesto A y el Compuesto B inhibieron el crecimiento tumoral como agentes únicos en melanomas mutantes NRAS. Además, la combinación del Compuesto A con el Compuesto B condujo a una mayor inhibición del crecimiento tumoral, en comparación con sus actividades como agentes únicos, lo que sugiere que la combinación puede producir mayores actividades antitumorales (Tabla 1). T/C% se define como la media de cambio en el volumen tumoral desde el momento del inicio del tratamiento hasta el final del estudio. El % de regresión es calculado como $100 \times \Delta T / T_{\text{inicial}}$ si $\Delta T < 0$. La regresión completa se define como tumor no palpable.

Tabla 1. Resultados resumidos de la eficacia de Compuesto A y Compuesto B en xenoinjertos MEL-JUSO.

Tratamiento	T/C (%)	Regresión (%)	Cambio en volumen tumoral (mm ³ , media ± SEM)	Cambio en peso corporal (% , media ± SEM)	Supervivencia
Vehículo	100		497 ± 67	-4,4 ± 2,1	6/6
Compuesto A [150 mg/kg qd]	32		157 ± 33	-3,9 ± 2,1	6/6
Compuesto A [250 mg/kg qd]	2		9 ± 11	-2,7 ± 1,6	6/6
Compuesto B [3,5 mg/kg bid]	12		59 ± 24	-0,3 ± 2,1	6/6
Compuesto A [150 mg/kg qd] + Compuesto B [3,5 mg/kg bid]		34	-42 ± 8	6,2 ± 2,0	6/6

La inhibición del crecimiento tumoral se indica mediante %T/C o % regresión. El Compuesto A, como agente único administrado en dosis de 150 mg/kg, qd, y 250 mg/kg, qd, inhibió el crecimiento tumoral del modelo mutante NRAS MEL-JUSO. El Compuesto B, como agente único administrado en una dosis de 3,5 mg/kg, bid, inhibió el crecimiento tumoral. La combinación del Compuesto A y el Compuesto B, en dosis de 150 mg/kg, qd, y 3,5 mg/kg, bid, respectivamente, produjo una regresión del 34%.

Ejemplo 2.

5 Se ensayaron tres líneas celulares de melanoma, MEL-JUSO, SK-MEL2 y Hs 944.T, que albergan la mutación activadora Q61X de NRAS, con el Compuesto A y el Compuesto B para medir su sensibilidad a los inhibidores. Como muestra la Tabla 2, cuando se mide mediante el ensayo de captación de BrdU, tanto el Compuesto A como el Compuesto B inhibieron el crecimiento de las tres líneas celulares, de modo de demostrar que los dos compuestos tienen actividades de agente único en las células.

Tabla 2. BrdU IC50 (µM) del Compuesto A y Compuesto B en células de melanoma con NRAS activado.

	BrdU IC50 (µM)	
	Compuesto A	Compuesto B
MEL-JUSO	0,36	0,024
SK-MEL2	0,75	0,99
Hs 944,T	3,83	0,554

10 A fin de determinar si la combinación del Compuesto A y el Compuesto B conduciría a una inhibición del crecimiento mejorada, las células MEL-JUSO, Hs 944.T, SK-MEL-2, SK-MEL-30 e IPC-298 se trataron con combinaciones del Compuesto A y Compuesto B, y se evaluaron para establecer las inhibiciones observadas para agentes individuales frente a las combinaciones. Las células MEL-JUSO y Hs 944.T se evalúan con ensayos CTG. Las células SK-MEL-2, SK-MEL-30 e IPC-298 se evalúan con ensayos sobre la base de la microscopía. Como se muestra en las Figuras 15 1A-1E, las 5 líneas celulares mostraron inhibiciones superiores a aquellas de la aditividad simple, tanto a través de cálculos de inhibición de exceso de ADD como de visualizaciones de isoblograma. La puntuación de sinergia de >2 indica inhibiciones de crecimiento más allá de la suma de las actividades de agente único. Las puntuaciones de sinergia sugieren que los dos agentes, cuando se combinan, pueden producir inhibiciones de crecimiento mayores que la suma de las actividades individuales del Compuesto A y el Compuesto B, y admiten una exploración adicional de la combinación en estudios *in vivo*.

Los puntajes de sinergia para las combinaciones:

Línea celular	Puntuación de sinergia
MEL-JUSO	7,63
Hs 944.T	2,12
SK-MEL-2	3,52
SK-MEL-30	2,39
IPC-298	3,12

Ejemplo 3.

Eficacia antitumoral del Compuesto A en los xenoinjertos de melanoma Hs 944.T y MEL-JUSO.

5 Como se muestra en la Figura 2 y en la Tabla 3, los animales tratados oralmente con el Compuesto A, en dosis de 150 o 250 mg/kg una vez por día, obtuvieron T/C = 36% o 19%, respectivamente, en un modelo de xenoinjerto Hs 944.T de ratón ($p < 0,05$ en comparación con los controles de vehículo).

Tabla 3. Resultados resumidos de la eficacia del Compuesto A en los xenoinjertos Hs 944.T en ratones lampiños (*nude*).

Tratamiento	T/C%	Cambio en volumen tumoral (mm ³ , media ± SEM)	Cambio en peso corporal (% , media ± SEM)	Supervivencia
Vehículo	100	242 ± 13	-10,3 ± 1,2	8/8
Compuesto A, 150 mg/kg qd	36	86 ± 17	-12,7 ± 2,1	5/8
Compuesto A, 250 mg/kg qd	19	45 ± 25	-19,7 ± 0,6	5/8
Tres animales de cada uno de los grupos de tratamiento con el Compuesto A 150 mg/kg y 250 mg/kg se clasificaron como muertes TR debido a criterios de pérdida de peso corporal, y se excluyeron del análisis de datos.				

10 Como se muestra en la Figura 3 y en la Tabla 4, los animales tratados oralmente con el Compuesto A, en dosis de 150 mg/kg una vez por día, obtuvieron 14% de regresiones tumorales en un modelo de xenoinjerto MEL-JUSO de ratón ($p < 0,05$ en comparación con los controles de vehículo).

Tabla 4. Resultados resumidos de la eficacia del Compuesto A en los xenoinjertos MEL-JUSO en ratones SCID-beige.

Tratamiento	T/C%	Cambio en volumen tumoral (mm ³ , media ± SEM)	Cambio en peso corporal (% , media ± SEM)	Supervivencia
Vehículo	100	254 ± 59	-16,2 ± 2,2	5/6
Compuesto A, 150 mg/kg qd	14% reg	-32 ± 14	-7,3 ± 1,2	6/6
Un animal tratado con vehículo se clasificó como muerte TR debido a criterios de pérdida de peso corporal, y se excluyó del análisis de datos.				

15

Ejemplo 4.

Eficacia antitumoral de la combinación de Compuesto A y Compuesto B en xenoinjertos MEL-JUSO.

20 Todos los tratamientos fueron bien tolerados por los animales, sin pérdida significativa de peso corporal observada durante el transcurso del estudio (Tabla 5). Como se muestra en la Figura 4, los animales tratados oralmente, una vez por día con el Compuesto A, en dosis de 75, 150 o 250 mg/kg una vez por día, obtuvieron actividad antitumoral relacionada con la dosis correspondiente a T/C = 47, 32 o 2%, respectivamente ($p < 0,05$ solo para el grupo de

5 tratamiento de Compuesto A, 250 mg/kg, en comparación con los controles de vehículo). Como se muestra en la Figura 5 y en la Tabla 5, los animales tratados oralmente, dos veces por día, con el Compuesto B, en dosis de 3,5 o 10 mg/kg dos veces por día, obtuvieron T/C = 12% o 38% de regresiones tumorales, respectivamente ($p < 0,05$ solo para el grupo de tratamiento de Compuesto B, 10 mg/kg, en comparación con los controles de vehículo). La combinación del Compuesto A en dosis de 150 mg/kg y el Compuesto B en dosis de 3,5 o 10 mg/kg obtuvo 34% y 54% de regresiones tumorales, respectivamente ($p > 0,05$ para los grupos de combinación en comparación con el Grupo B solo). Estos datos sugieren que el tratamiento de combinación del Compuesto A y Compuesto B puede conducir a una fuerte inhibición del crecimiento tumoral en el melanoma NRAS.

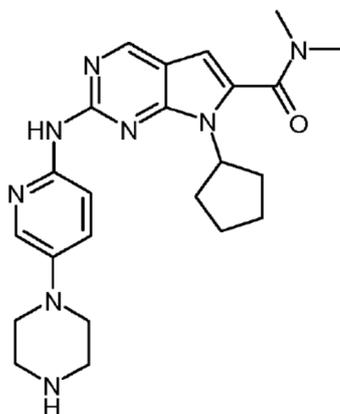
Tabla 5. Resultados resumidos de la eficacia del Compuesto A y el Compuesto B en xenoinjertos MEL–JUSO.

Tratamiento	T/C (%)	Regresión (%)	Cambio en volumen tumoral (mm ³ , media ± SEM)	Cambio en peso corporal (% , media ± SEM)	Supervivencia
Vehículo	100		497 ± 67	-4,4 ± 2,1	6/6
Compuesto A [75 mg/kg qd]	47		236 ± 32	-3,9 ± 1,5	6/6
Compuesto A [150 mg/kg qd]	32		157 ± 33	-3,9 ± 2,1	6/6
Compuesto A [250 mg/kg qd]	2		9 ± 11	-2,7 ± 1,6	6/6
Compuesto B [3,5 mg/kg bid]	12		59 ± 24	-0,3 ± 2,1	6/6
Compuesto B [10 mg/kg bid]		38	-47 ± 11	5,1 ± 1,1	6/6
Compuesto A [150 mg/kg qd] + Compuesto B [3,5 mg/kg bid]		34	-42 ± 8	6,2 ± 2,0	6/6
Compuesto A [150mg/kg qd] + Compuesto B [10 mg/kg bid]		54	-67 ± 9	8,5 ± 1,5	6/6

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende

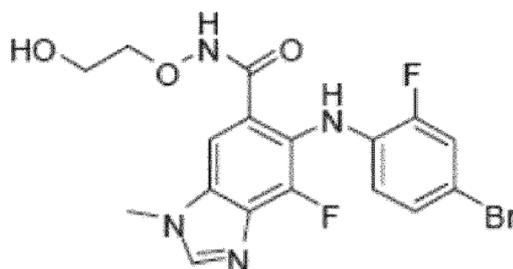
(a) un primer agente, Compuesto A, de Fórmula A:



Fórmula A

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y

(b) un segundo agente, Compuesto B, de Fórmula B:



Fórmula B

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en que comprende además uno o más excipientes.

10 3. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el primer agente es la sal de succinato del Compuesto A.

4. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación de Compuesto A y Compuesto B se administra en forma simultánea, separada o secuencial.

15 5. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación de Compuesto A y Compuesto B se administra en una forma de dosificación única.

6. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha combinación se administra en formas de dosificación separadas.

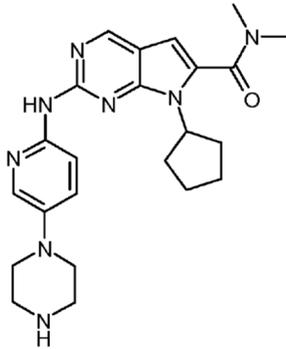
7. La combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1–3, para el uso en el tratamiento de cáncer.

8. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es un cáncer de tumor sólido.

20 9. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer de mama, linfoma de células del manto, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer de colon, cáncer de esófago, liposarcoma, mieloma múltiple, leucemia de células T, carcinoma de células renales, cáncer gástrico, carcinoma de células renales, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de colon o tumor rabdoide.

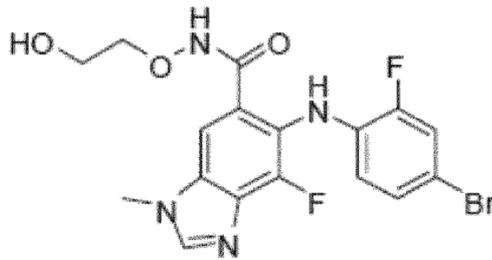
25 10. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer de mama o linfoma de células del manto.

11. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el cáncer es un linfoma.
 12. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el cáncer es un tumor rabdoide.
 13. Compuesto A de Fórmula A:



Fórmula A,

- 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el uso en el tratamiento de un cáncer de tumor sólido, en combinación con Compuesto B de Fórmula B



Fórmula B,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 14. Compuesto A para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer de mama, o linfoma de células del manto.
 15. Compuesto A para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el cáncer es linfoma o tumor rabdoide.

Figura 1A. Combinación Compuesto A + Compuesto B en MEL-JUSO

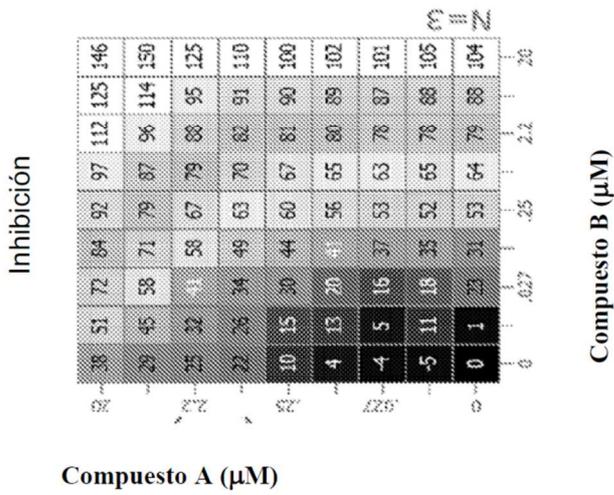
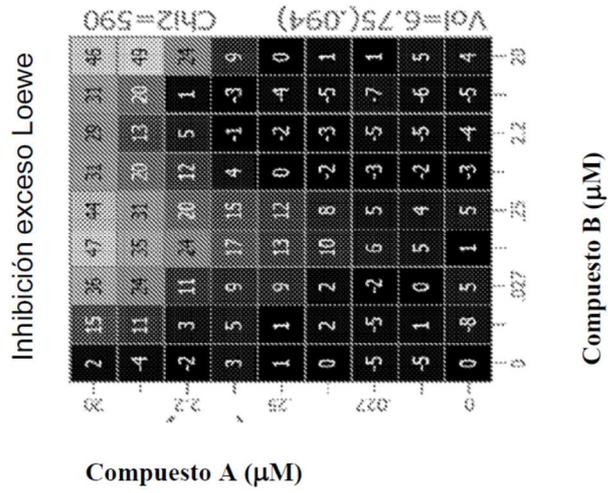
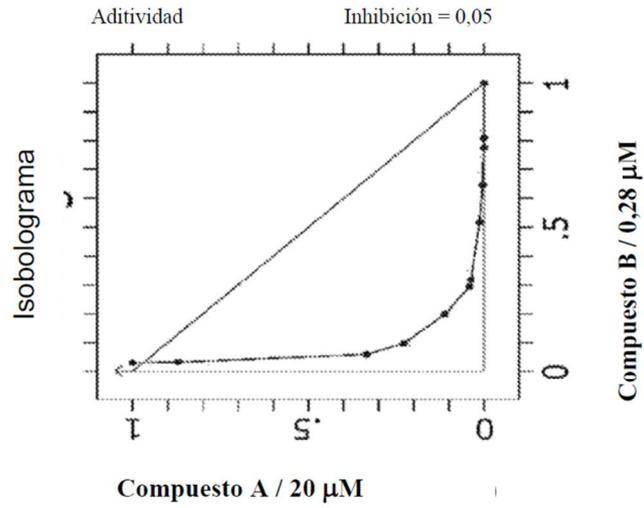


Figura 1B. Combinación Compuesto A + Compuesto B en Hs 944.T

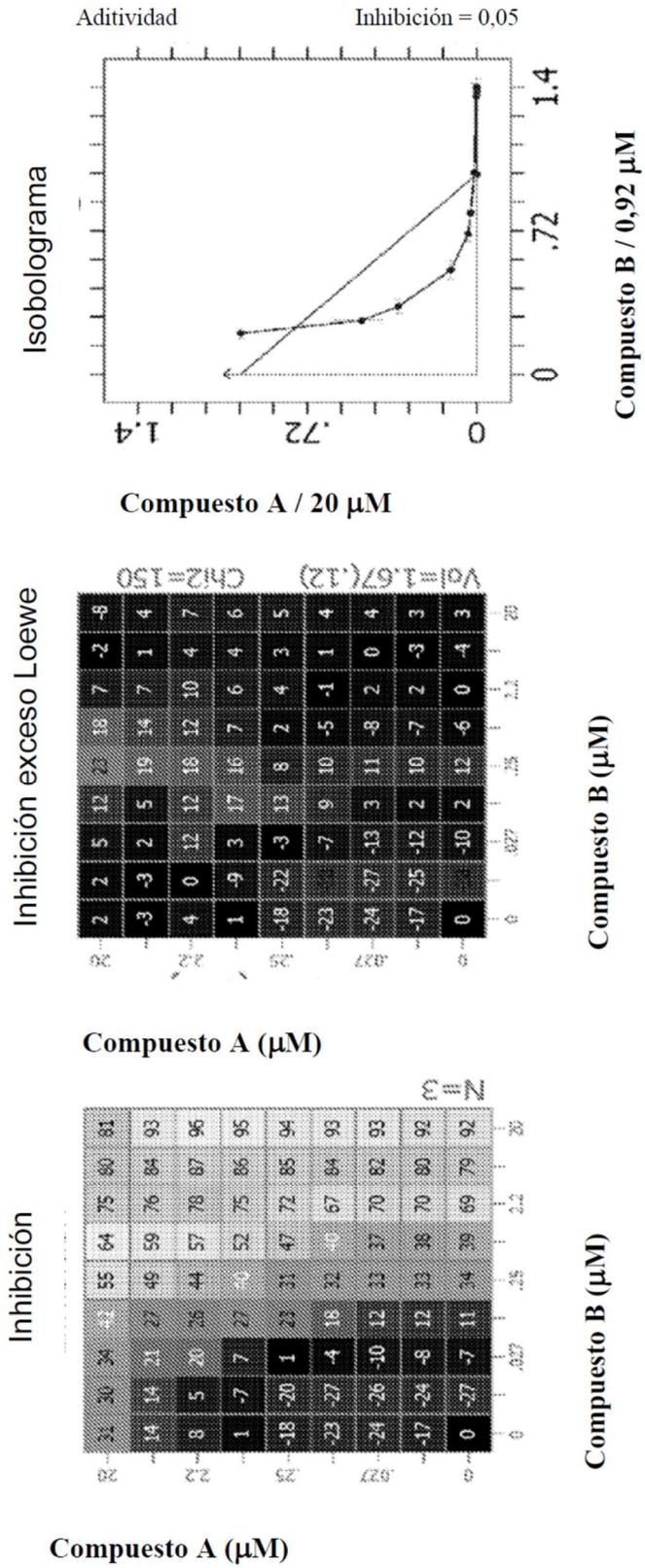


Figura 1C. Combinación Compuesto A + Compuesto B en SK-ME-2

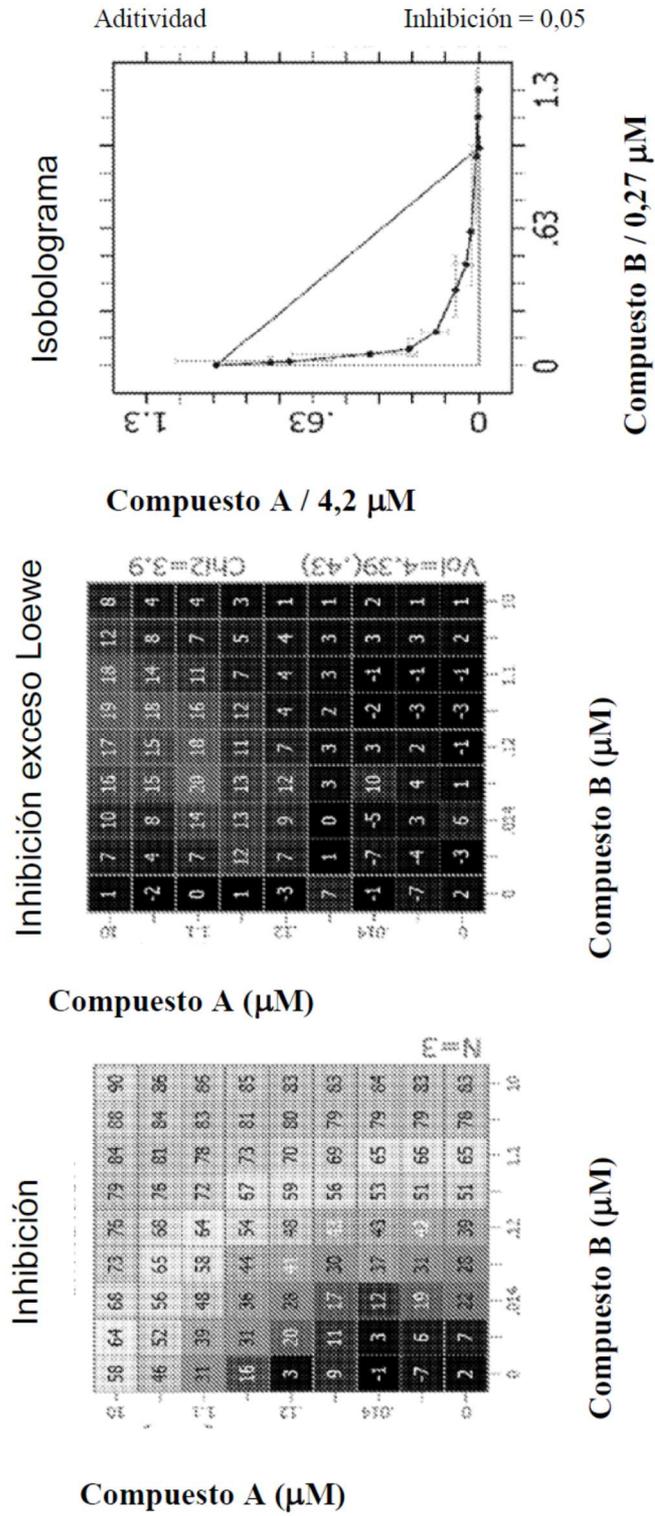


Figura 1D. Combinación Compuesto A + Compuesto B en SK-ME-30

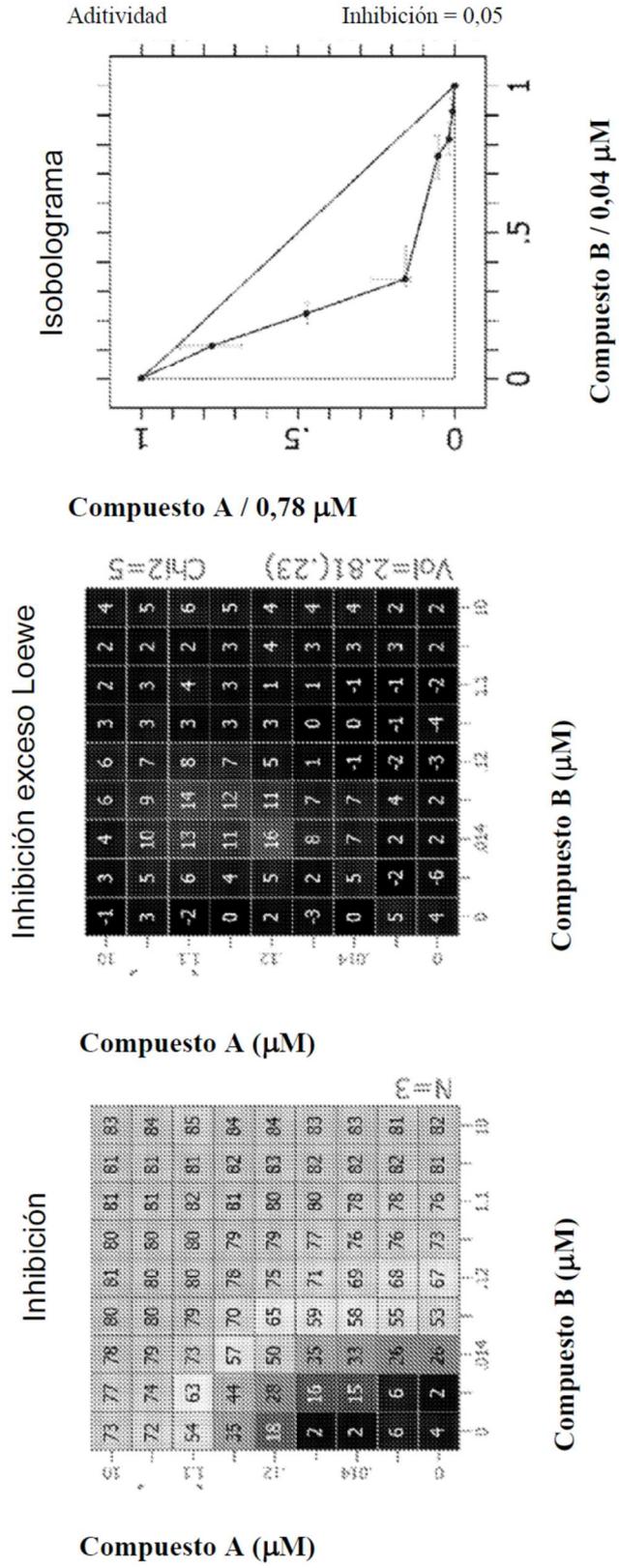


Figura 1E. Combinación Compuesto A + Compuesto B en IPC-298

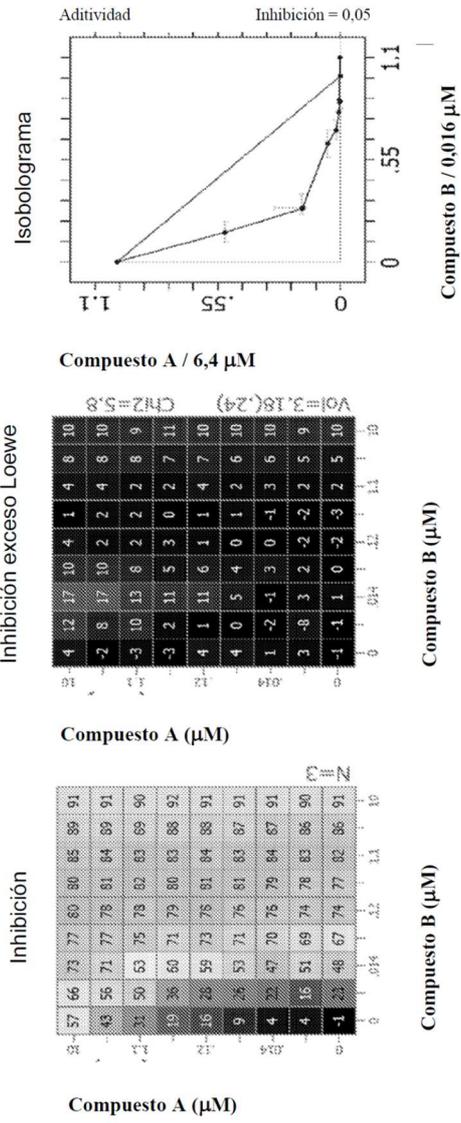


Figura 2. Crecimiento tumoral de xenoinjerto Hs 944.T tratado con Compuesto A

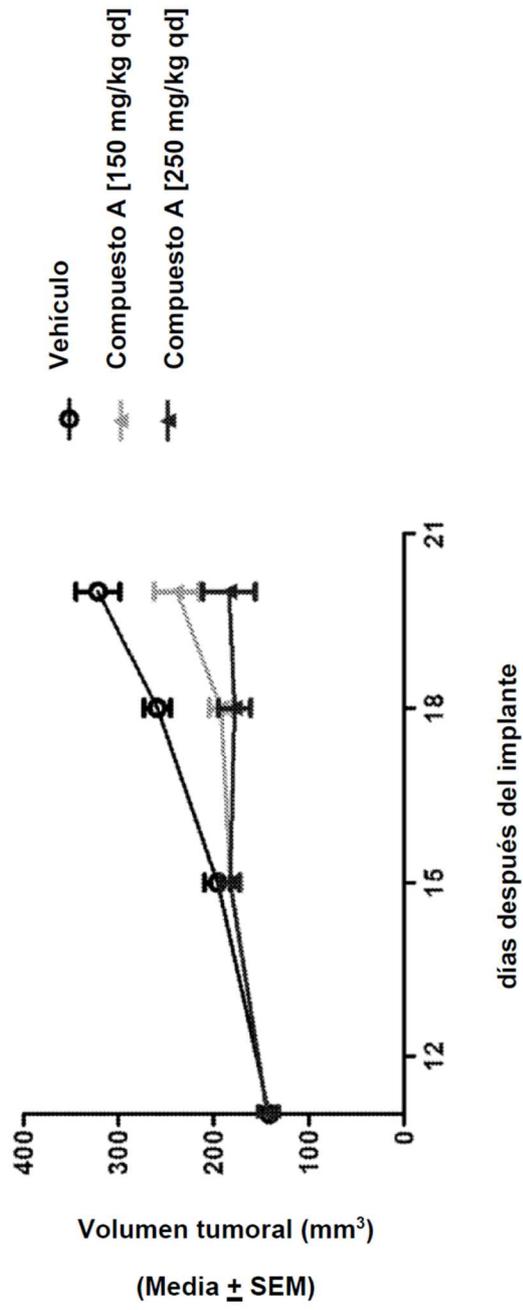


Figura 3. Crecimiento tumoral de xenoinjertos MEL-JUSO tratados con Compuesto A

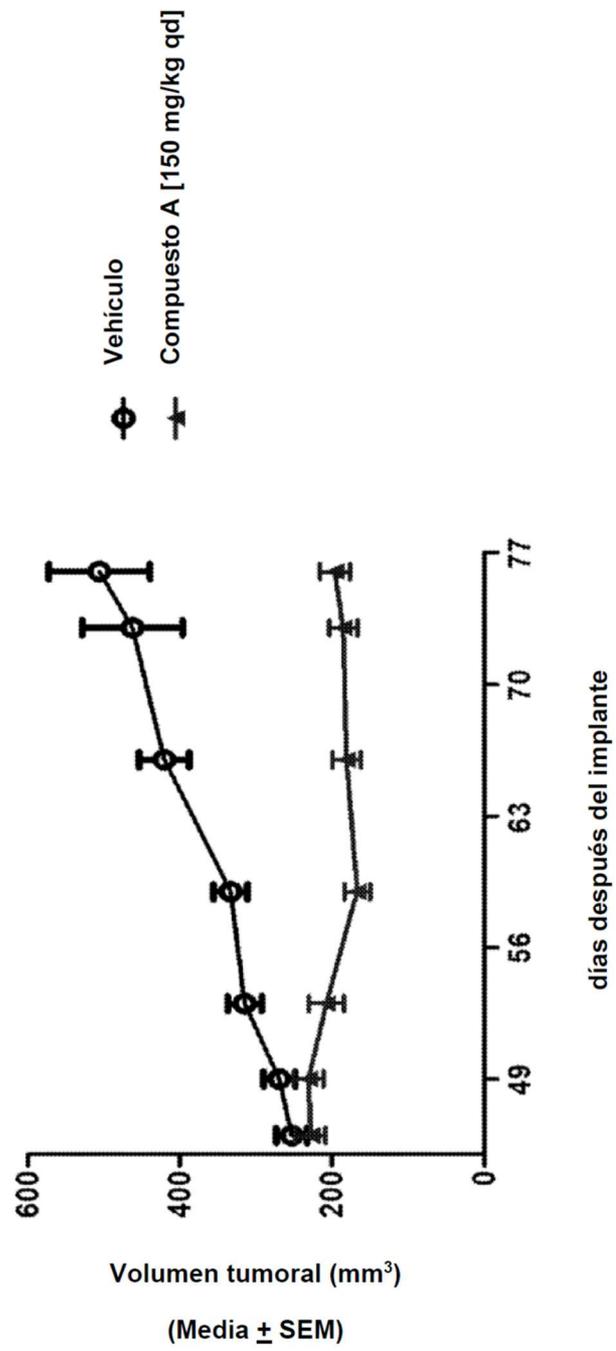


Figura 4. Crecimiento tumoral de xenoinjertos MEL-JUSO tratados con Compuesto A

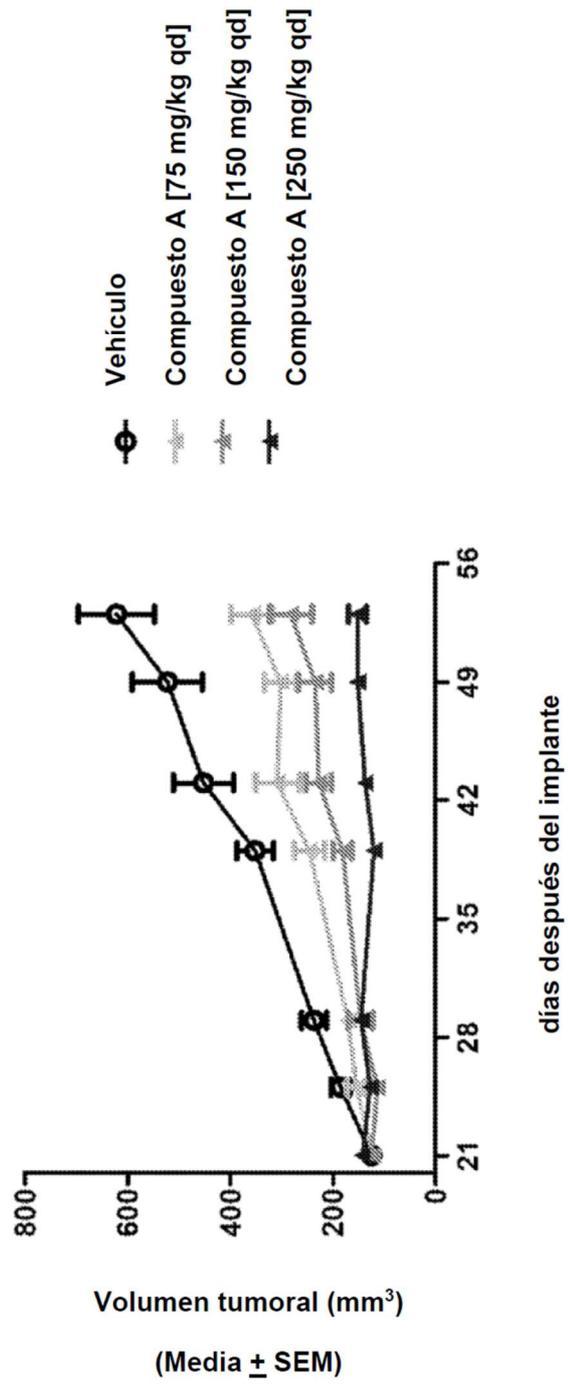


Figura 5. Crecimiento tumoral de xenoinjertos MEL-JUSO tratados con combinación de Compuesto A y Compuesto B

