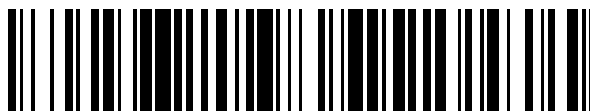


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 730**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (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: **26.11.2013** **PCT/US2013/071816**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2014** **WO14085371**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2013** **E 13857873 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018** **EP 2925299**

54 Título: **Composición farmacéutica novedosa**

30 Prioridad:

30.11.2012 US 201261731597 P

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

19.10.2018

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

CAMPBELL, GOSSETT y
HENRIQUEZ, FRANCISCO

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 686 730 T3

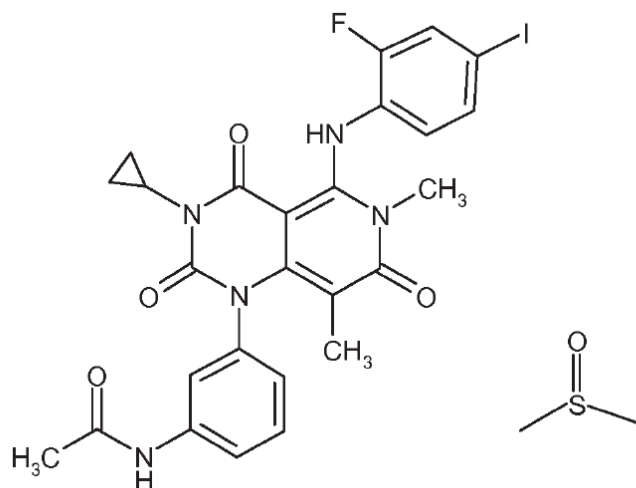
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Composición farmacéutica novedosa

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un polvo para solución oral (POS) que comprende solvato de dimetilsulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, representado por la siguiente fórmula (I), conocido como dimetilsulfóxido de trametinib, Mekinist® dimetilsulfóxido, GSK1120212B y en adelante también denominado Compuesto A:



(Compuesto A).

Antecedentes de la invención

- 10 N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, como el compuesto no solvatado (en lo sucesivo Compuesto B) es un compuesto que se divulga y reivindica, junto con sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, que son útiles como un inhibidor de la actividad de MEK, particularmente en el tratamiento de cáncer, en la Solicitud Internacional No. PCT/JP2005/011082, que tiene una fecha de presentación Internacional, de 10 de junio de 2005; Publicación Internacional Número WO 2005/121142 y una fecha de publicación internacional de 22 de diciembre de 2005. El compuesto B es el compuesto del Ejemplo 4-1. El compuesto B se puede preparar como se describe en la Solicitud Internacional No. PCT/JP2005/011082. El Compuesto B puede prepararse como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos No. US 2006/0014768, Publicada el 19 de Enero de 2006. El compuesto B es el compuesto del Ejemplo 4-1.

- 20 De manera adecuada, el Compuesto B se encuentra en la forma de un solvato de sulfóxido de dimetilo, o el Compuesto A o dimetilsulfóxido de trametinib. De aquí en adelante, "trametinib" significa dimetilsulfóxido de trametinib. De manera adecuada, el Compuesto B se encuentra en la forma de un solvato seleccionado de entre: hidrato, ácido acético, etanol, nitrometano, clorobenceno, 1-pentanol, alcohol isopropílico, etilenglicol y 3-metil-1-butanol. Solvatos y formas de sal se pueden preparar por un experto en la técnica, por ejemplo a partir de la descripción en la Solicitud Internacional No. PCT/JP2005/011082 o la publicación de patente de Estados Unidos No. US 2006/0014768. El Compuesto A se prepara en el Ejemplo 4-149 de Publicación de Patente de Estados Unidos No. US2006/0014768.

Las formas de dosificación farmacéutica oral sólida son formas de medicamentos populares y útiles para dispensar compuestos farmacéuticamente activos. Una variedad de tales formas son conocidas, incluyendo tabletas, cápsulas, gránulos, pastillas, y polvos.

- 30 Sin embargo, la formulación de una forma de dosificación farmacéutica oral sólida aceptable a escala comercial no es sencilla. Cuando se administra in vivo, cada compuesto farmacéutico actúa únicamente en lo que respecta a niveles terapéuticos del fármaco. Además, los compuestos farmacéuticamente activos, particularmente compuestos antineoplásicos, se asocian a menudo con efectos secundarios indeseables, tales como toxicidad (por ejemplo, genotoxicidad, teratogenicidad) y manifestaciones físicas o psicológicas indeseables. Además de equilibrar las propiedades químicas únicas del fármaco con aquellas de los excipientes, el fármaco debe administrarse en una cantidad específica que es suficiente para proporcionar el nivel terapéutico del fármaco deseado, pero menos que la cantidad que presenta un perfil de efectos secundarios inaceptables, o dentro de la ventana terapéutica para ese fármaco particular. Por otra parte, la formulación y el proceso de fabricación deben ser tales como para proporcionar una forma de dosificación integral que mantiene su integridad hasta ser utilizada. La forma de dosificación también debe poseer propiedades de disolución y desintegración aceptables a fin de proporcionar el perfil deseado en uso.

Los compuestos farmacéuticamente activos con baja solubilidad y/o en forma de solvato pueden presentar retos particulares en la preparación de formas de dosificación de alta calidad. Estos desafíos incluyen la exposición insuficiente e inconsistente tras la administración y desolvatación in vivo que libera el compuesto no solvatado que puede exhibir propiedades farmacodinámicas pobres.

- 5 El compuesto A está siendo evaluado en múltiples tipos de tumores y ha demostrado actividad antitumoral en sujetos con un melanoma metastásico positivo para la mutación BRAF V600 en un estudio reciente de fase III. El compuesto A se está desarrollando actualmente, tanto como monoterapia y en combinación con otros medicamentos contra el cáncer que incluye fármacos citotóxicos e inhibidores específicos de moléculas pequeñas. El documento US2012/196879 divulga una combinación que comprende solvato de dimetil sulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida con inhibidor de BRAf N-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-10 tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzenesulfonamida y composiciones que comprende estos agentes. Una Solicitud de Nuevo Fármaco (NDA) se ha presentado a la FDA para la aprobación de tabletas de 0.5 mg, 1.0 mg y 2.0 mg del compuesto A. Las formas de dosificación sólida del Compuesto A, y, específicamente, tabletas de 0.5 mg, 1.0 mg y 2.0 mg, se divulgan y reivindican en la Solicitud Internacional No. PCT/US2011/066021, que tiene una fecha de presentación internacional del 20 de diciembre de 2011; Publicación Internacional No. WO 2012/088033 y una fecha de Publicación Internacional del 28 de junio de 2012.

- 20 Aunque las tabletas divulgadas son aceptables para su uso en adultos, las tabletas no son preferidas para la administración del Compuesto A a niños o personas que tienen dificultad para tragar tabletas. En poblaciones pediátricas, a menudo se desea que el fármaco esté disponible como un polvo para su reconstitución en una suspensión oral o solución. Tal polvo requiere un intento de mezclar diversos excipientes con la sustancia activa en seco con el fin de proporcionar una mezcla en polvo con buenas propiedades de flujo y uniformidad de contenido.

- 25 Existen varios retos adicionales en relación con el uso del Compuesto A en una formulación pediátrica. Por ejemplo, la naturaleza del fármaco favorece la conversión del solvato de dimetilsulfóxido a la forma desolvatada en condiciones de alta humedad o en un entorno acuoso tal que las formulaciones estándar fallan para proporcionar la estabilidad física adecuada y solubilidad acuosa. Además, el Compuesto A es muy sensible a la luz y, por lo tanto, el envasado es una preocupación para la estabilidad de la forma de dosificación. Además, se ha encontrado que el fármaco tiene un sabor amargo.

- 30 La materialización significativa de estos asuntos tendrá un efecto adverso en la administración in vivo del Compuesto A.

Sería deseable proporcionar el Compuesto A en una formulación adecuada para la administración a una población pediátrica.

Resumen de la invención

- 35 La presente invención se refiere a un polvo para solución oral (POS) del Compuesto A adaptado para su reconstitución con agua. Esta invención también se relaciona con una formulación de solución acuosa preparada; particularmente se relaciona con una formulación farmacéutica oral estable, que comprende el Compuesto A mezclado con un vehículo acuoso. Adicionalmente, también se describe el método de preparación de estas formulaciones.

La presente invención proporciona un polvo para solución oral o una formulación de mezcla directa en polvo que comprende:

- 40 a) una cantidad de un fármaco, que es solvato de dimetilsulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, y un solubilizante; en donde,

b) el solubilizante es:

(i) una combinación de hidroxipropil B-Ciclodextrina e hipromelosa o,

(ii) una combinación de sulfobutiléter B-Ciclodextrina e hipromelosa.

- 45 La distribución del tamaño de partícula del fármaco (es decir, solvato de dimetil sulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida) presente en el polvo para la solución oral o la formulación de la mezcla directa en polvo puede ser tal que al menos 90 % de las partículas del fármaco son de 1 a 20 micrómetros, de manera adecuada de 2.2 a 10.5 micrómetros.

Realizaciones adicionales de la invención son como se describe en las reivindicaciones.

- 50 La invención también proporciona un polvo para solución oral con la siguiente composición:

INGREDIENTES	FORMULA UNITARIA (g/botella) (% p/p)
DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIB, SUSTANCIA ACTIVA MICRONIZADA	0.00564 (0.043%)
Hidroxipropil B-Ciclodextrina (Cavitron)	10.0000 (75.440%)
Monohidrato de ácido cítrico	0.6500 (4.904%)
Fosfato de Sodio, Dibásico, Anhidro	0.5500 (4.149%)
Polvo de sucralosa	1.4000 (10.562%)
Hipromelosa	0.1400 (1.056%)
Metilparabeno	0.0800 (0.604%)
Sorbato de potasio	0.2000 (1.509%)
Sabor a fresa	0.2300 (1.735%)

La presente invención proporciona además una solución oral que comprende:

a) una cantidad de un fármaco, que es solvato de dimetil sulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, un solubilizante y un vehículo acuoso:

en donde,

b) el solubilizantes es una combinación de hidroxipropil B-ciclodextrina e hipromelosa;

o una combinación de sulfobutiléter B-ciclodextrina e hipromelosa.

Breve descripción de los dibujos

FIGURA 1: La Figura 1 representa la solubilidad acuosa del trametinib en presencia de diversos solubilizantes.

FIGURA 2: La Figura 2 representa el perfil de concentración como una función del tiempo y la concentración de Cavitron a partir de la concentración inicial de 1 mg/mL de trametinib.

FIGURA 3: La Figura 3 representa el efecto de la HPMC y de diversos solubilizantes sobre la solubilidad acuosa del trametinib a partir de la concentración inicial de 1 mg/mL de trametinib.

FIGURA 4: La Figura 4 representa el perfil de solubilidad del Compuesto B a 0.05 mg/mL utilizando diversos solubilizantes en función del tiempo.

FIGURA 5: La Figura 5 representa los valores de la distancia entre el activo y el placebo correspondiente de las soluciones de trametinib con diferentes sistemas de saborizantes y sus índices de discriminación.

Descripción detallada

En una realización, la presente invención está dirigida a formas de dosificación farmacéuticas orales que contienen el Compuesto A, de manera adecuada las formas de dosificación son formas en polvo, de manera adecuada las formas de dosificación se producen a escala comercial. Estas formas de polvo ayudan a proporcionar un tratamiento seguro y eficaz.

En una realización, la presente invención está dirigida a una formulación acuosa preparada, de manera adecuada a una formulación farmacéutica acuosa oral estable, que comprende el Compuesto A mezclado con excipientes y un vehículo acuoso. Estas formas acuosas preparadas ayudan a proporcionar un tratamiento seguro y eficaz.

Como se utiliza en la presente, el término "polvo para solución oral (POS)" significa una formulación farmacéutica que contiene excipientes farmacéuticos y el Compuesto A.

La mezcla directa del polvo del Compuesto A con excipientes se denomina polvo para solución oral (POS). Antes de la administración, el POS se reconstituye con un vehículo acuoso para formar una solución clara o ligeramente coloreada. La solución se dosifica con base en el peso corporal o área de superficie corporal del paciente.

Se ha encontrado que el Compuesto A puede sufrir de foto-inestabilidad. El potencial de llegar a niveles inaceptables de foto-degradación es de particular importancia ya que los productos de degradación foto-catalizada pueden ser potencialmente tóxicos.

5 En una realización, la presente invención está dirigida a polvo para solución oral (POS) que contiene el Compuesto A en una cantidad seleccionada a partir de: 0.1% en peso aproximadamente, de manera adecuada menos de 0.1% en peso, de manera adecuada 0.043% en peso aproximadamente. Estas formulaciones ayudan a proporcionar un tratamiento seguro y eficaz.

10 En una realización, la presente invención está dirigida a polvo para solución oral (POS) que contiene el Compuesto A en donde la proporción de solubilizante al Compuesto A es mayor que 100 a 1, de manera adecuada mayor que 1000 a 1, de manera adecuada mayor de 1500 a 1, de manera adecuada 1771 a 1 aproximadamente. Estas formulaciones ayudan a proporcionar un tratamiento seguro y eficaz.

15 Se ha encontrado que el Compuesto A puede someterse a desolvatación durante el manejo y formulación lo que resulta en la formación de un Compuesto B no solvatado. El Compuesto B es mucho menos soluble que el Compuesto A, lo cual afecta negativamente su farmacodinamia cuando se libera desde una composición farmacéutica. De manera adecuada, las formulaciones de la presente invención contienen una cantidad de compuesto B desolvatado que no supera el 30%, de forma adecuada no supera el 25%, de forma adecuada no excede el 20%, de forma adecuada no supera el 15%, de manera adecuada no supera el 10%, de manera adecuada no excede el 5%, de manera adecuada no supera el 2%, en comparación con el Compuesto A. Tales formulaciones ayudan a proporcionar un tratamiento seguro y eficaz.

20 Se ha encontrado que el Compuesto A puede exhibir exposición y absorción pobres tras la administración *in vivo*. De manera adecuada, el polvo para la solución oral (POS) de la presente invención contiene al Compuesto A micronizado donde al menos el 90% de las partículas del Compuesto A tienen de 1 a 20 micrómetros, de manera adecuada de 2.2 a 10.5 micrómetros, tales formulaciones proporcionan un perfil aceptable de exposición/absorción. De manera adecuada, el polvo para solución oral (POS) de la presente invención contiene el Compuesto A micronizado donde al menos 50% de las partículas del Compuesto A son de 1 a 6 micrómetros, de manera adecuada de 1.5 a 4.3 micrómetros, tales formulaciones proporcionan un perfil aceptable de exposición/absorción. De manera adecuada, el polvo para solución oral (POS) de la presente invención contiene el Compuesto A micronizado donde al menos el 10% de las partículas del Compuesto A son de 0.01 a 3.0 micrómetros, de manera adecuada de 0.77 a 1.3 micrómetros, tales formulaciones proporcionan un perfil aceptable de exposición/absorción. Tales formulaciones ayudan a proporcionar un tratamiento seguro y eficaz.

En una realización, la distribución de tamaño de partículas de partículas no micronizadas del compuesto A en el polvo actualmente inventado para solución oral (POS) es que el 90% de las partículas del Compuesto A no sean mayores de 140 micrómetros, de manera adecuada 120 micrómetros o menos. Tales formulaciones proporcionan un perfil aceptable de exposición/absorción. Tales formulaciones ayudan a proporcionar un tratamiento seguro y eficaz.

35 Como se utiliza en la presente, el término "propiedades mejoradas" y derivados del mismo, contempla varias ventajas al perfil farmacocinético de la liberación *in vivo* del Compuesto A a partir un POS que usa un aspecto de la presente invención en comparación con una formulación que no utiliza ese aspecto de la presente invención, de manera adecuada la formulación se produce a una escala comercial. Ejemplos de propiedades mejoradas incluyen: biodisponibilidad oral aumentada, estabilidad física y química mejorada, foto-estabilidad mejorada, un perfil farmacocinético consistente, un perfil farmacocinético mejorado, una tasa de disolución consistente y una formulación farmacéutica oral estable cuando el POS se mezcla con un vehículo acuoso.

Tal como se utiliza en la presente, el término "fármaco" o "ingrediente activo" y derivados de los mismos, a menos que se defina lo contrario, se refiere al Compuesto A o dimetilsulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida.

45 Como se utiliza en la presente, el término "Compuesto B" y derivados del mismo, se refiere a N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, como el compuesto libre o sin sal y no solvatado. El Compuesto B también se refiere a la cantidad de compuesto libre o sin sal y no solvatado en una cantidad del Compuesto A.

50 El término a "escala comercial" y sus derivados, como se utiliza en la presente se refiere a la preparación a una escala por lotes de más de 20 kg del POS aproximadamente, de manera adecuada superior a 50 kg, de manera adecuada más de 75 kg o un tamaño de lote adecuado para preparar al menos 10,000 dosis del POS aproximadamente, de manera adecuada al menos 25,000 dosis, de manera adecuada al menos 50,000 dosis.

55 El término "cantidad efectiva" y derivados del mismo, significa la cantidad de un fármaco o ingrediente activo que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, resulta en tratamiento mejorado, curación, prevención, o mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces

para mejorar la función fisiológica normal.

El término "coadministración" como se utiliza en la presente, se refiere a bien sea administración simultánea o cualquier manera de administración secuencial separada de una forma de dosificación farmacéutica oral líquida o sólida que contiene el Compuesto A, y un agente o agentes activos adicionales, conocidos por ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo quimioterapia y tratamiento con radiación. El término agente o agentes activos adicionales, como se usa en la presente, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente en necesidad de tratamiento contra el cáncer. Como se usa en la presente, "agente o agentes activos adicionales" se usa indistintamente con un agente o agentes antineoplásicos adicionales. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en una proximidad estrecha de tiempo entre sí. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por inyección y otro compuesto puede administrarse por vía oral. De manera adecuada, la "coadministración" consistirá esencialmente en una forma de dosificación farmacéutica oral líquida que contiene el compuesto A y una segunda forma de dosificación farmacéutica que contiene un agente activo adicional. De manera adecuada, la "coadministración" consistirá esencialmente en una forma de dosificación farmacéutica oral líquida que contiene el compuesto A y una segunda forma de dosificación farmacéutica que contiene un agente activo adicional, y una tercera forma de dosificación farmacéutica que contiene otro agente activo adicional.

Típicamente, cualquier agente antineoplásico que tiene actividad frente a un tumor susceptible que es tratado puede coadministrarse en el tratamiento contra cáncer en la presente invención. Ejemplos de tales agentes se pueden encontrar en "Cancer Principles and Practice of Oncology", VT Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona de habilidad normal en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a agentes antimicrotúbulos tales como diterpenoides y alcaloides vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas, y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores de la topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la vía de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de la tirosina quinasa no receptora; agentes de inmunoterapia; agentes proapoptóticos; inhibidores de señalización del ciclo celular; inhibidores del proteasoma; e inhibidores del metabolismo de cáncer.

Ejemplos de un agente o agentes activos adicionales (agente antineoplásico) para usar en combinación o coadministrar con una forma de dosificación farmacéutica actualmente inventada, son agentes quimioterapéuticos.

Agentes antimitóticos o antimicrotúbulos son agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Ejemplos de agentes antimicrotúbulos incluyen, pero no se limitan a, diterpenoides y alcaloides vinca.

Los diterpenoides, que se derivan de fuentes naturales, son agentes anticancerígenos específicos a fase que operan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad de β-tubulina de los microtúbulos, mediante la unión con esta proteína. El desmontaje de la proteína ocurre a continuación de que se inhibe la mitosis, siendo detenida y conduciendo a la muerte celular. Ejemplos de diterpenoides incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y su análogo docetaxel.

Paclitaxel, 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona-4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto diterpeno natural aislado del árbol *Taxus brevifolia* tejo del Pacífico y está disponible comercialmente como una disolución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia taxano de terpenos. El paclitaxel ha sido aprobado para uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario refractario y cáncer de mama en los Estados Unidos.

Docetaxel, éster (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, N-ter-butilo, 13-éster con trihidrato de 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato; está disponible comercialmente como una solución inyectable como TAXOTERE®. Docetaxel está indicado para el tratamiento contra el cáncer de mama. Es un derivado semisintético del paclitaxel, a saber, preparado con un precursor natural, 10-deacetil-baccatin III, extraído de las agujas del árbol tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis de docetaxel es la neutropenia.

Los alcaloides vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta de vincapervinca. Los alcaloides vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular mediante la unión específica a tubulina. En consecuencia, la molécula de tubulina fijada no puede polimerizarse en microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase con la posterior muerte celular. Ejemplos de alcaloides Vinca incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina, y vinorelbina.

La vinblastina, sulfato de vincalucoblastina, está comercialmente disponible como Velban® como una solución inyectable. Aunque, tiene una posible indicación como una terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, se indica principalmente para el tratamiento de cáncer testicular y diversos linfomas que incluyen la enfermedad de

Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de vinblastina.

La vincristina, vincaleucoblastina, 22-oxo-, sulfato, está comercialmente disponible como ONCOVIN® como una solución inyectable. La vincristina se indica para el tratamiento de leucemias agudas y también ha encontrado uso en regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no de Hodgkin. La alopecia y efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de vincristina y en menor medida ocurren efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, 3',4'-didehidro-4'-deoxi-C'-norvincaleucoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroxi-butanodioato (1:2) (sal)], disponible comercialmente como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide vinca semisintético. La vinorelbina está indicada como un único agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama avanzado y cáncer de próstata refractario hormonal. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de dosis más común de vinorelbina.

Los complejos de coordinación de platino son agentes anticáncer que no son específicos de la fase, que son interactivos con ADN. Los complejos de platino entran a las células tumorales, experimentan acución y forman enlaces cruzados intra e inter cadenas con el ADN causando efectos biológicos adversos para el tumor. Ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino y carboplatino.

Cisplatino, cis-diaminodicloroplatino, está comercialmente disponible como PLATINOL® como una solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente para el tratamiento del cáncer testicular metastásico y cáncer de ovario y cáncer de vejiga avanzado. Los principales efectos secundarios limitantes de dosis de cisplatino son la nefrotoxicidad, que puede ser controlada por hidratación y diuresis, y ototoxicidad.

Carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible comercialmente como PARAPLATIN® como una solución inyectable. Carboplatino está indicado fundamentalmente como primera y segunda línea de tratamiento del carcinoma de ovario avanzado. La supresión de la médula ósea es la toxicidad limitante de dosis de carboplatino.

Agentes alquilantes son agentes anticáncer no específicos de fase y electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, mediante alquilación a ADN a través de fracciones nucleofílicas de la molécula de ADN tales como grupos de fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo, y imidazol. Tal alquilación altera la función del ácido nucleico lo que lleva a la muerte celular. Ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no están limitados a, mostazas de nitrógeno tales como ciclofosfamida, melfalán, y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina.

Ciclofosfamida, 2-óxido monohidrato de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina, está disponible comercialmente como una solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como un único agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple, y leucemias. La alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia son los efectos secundarios limitantes más comunes de las dosis de la ciclofosfamida.

Melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está comercialmente disponible como una solución inyectable o comprimidos como Alkeran®. Melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y carcinoma epitelial no resecable del ovario. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante más común de las dosis de melfalán.

Clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está comercialmente disponible como comprimidos de LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia linfática crónica y los linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante, y enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante más común de las dosis de clorambucilo.

Busulfán, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está comercialmente disponible como comprimidos de MYLERAN®. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia mielógena crónica. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante más común de las dosis de busulfán.

Carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está comercialmente disponible como viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como un único agente o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, y linfomas no de Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante más común de las dosis de carmustina.

Dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está comercialmente disponible como viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para la segunda línea de tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes más comunes de las dosis de dacarbazina.

Los agentes antineoplásicos antibióticos son agentes no específicos de fase, que se unen o se intercalan con el ADN. Por lo general, tal acción resulta en complejos estables de ADN o en la ruptura de la cadena, lo que altera la función normal de los ácidos nucleicos que llevan a la muerte celular. Ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero no están limitados a, actinomicinas tales como dactinomicina, antraciclinas tales como daunorrubicina y doxorrubicina; y bleomicinas.

Dactinomicina, también conocido como Actinomicina D, está comercialmente disponible en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento de tumor de Wilm y rhabdomyosarcoma. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes más comunes de las dosis de dactinomicina.

Daunorrubicina, clorhidrato de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacendiona, está comercialmente disponible como una forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o como un inyectable como CERUBIDINE®. La daunorrubicina está indicada para la inducción de remisión en el tratamiento de leucemia no linfocítica aguda y sarcoma de Kaposi asociado con VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante más común de las dosis de daunorrubicina.

Doxorrubicina, clorhidrato de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacendiona, está disponible comercialmente como una forma inyectable como adriamicina RUBEX® o RDF®. La doxorrubicina está indicada principalmente para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, pero es también un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante más común de las dosis de doxorrubicina.

Bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopéptidos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está comercialmente disponible como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como un tratamiento paliativo, como un único agente o en combinación con otros agentes, de carcinoma de células escamosas, linfomas, y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonares y cutáneas son los efectos secundarios limitantes más comunes de las dosis de bleomicina.

Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero no están limitados a, epipodofilotoxinas.

Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de la fase derivados de la planta de mandrágora. Las epipodofilotoxinas típicamente afectan a células en las fases S y G₂ del ciclo celular al formar un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN causando la ruptura de la cadena de ADN. Las cadenas rotas se acumulan y sucede la muerte celular. Ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a etopósido y tenipósido.

Etopósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-etilideno- β -D-glucopiranosida], está disponible comercialmente como una solución inyectable o cápsulas como VePESID® y se conoce comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como un único agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de cáncer testicular y cáncer pulmonar de células no pequeñas. La mielosupresión es el efecto secundario más común de etopósido. La incidencia de la leucopenia tiende a ser más severa que la trombocitopenia.

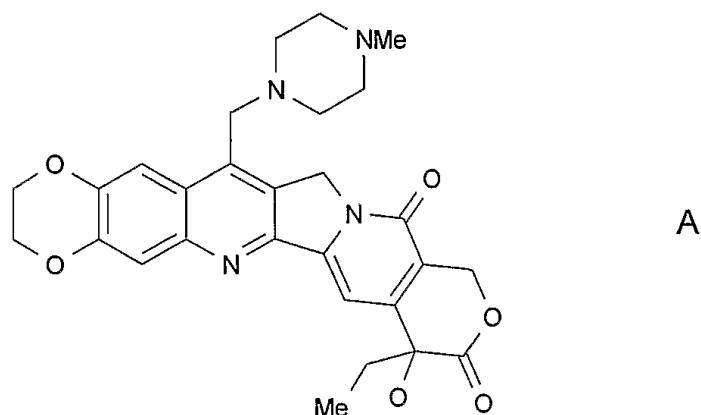
Tenipósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-tenilideno- β -D-glucopiranosida], está comercialmente disponible como una solución inyectable como VUMON® y se conoce comúnmente como VM-26. El tenipósido está indicado como un único agente solo o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante más común de las dosis de tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.

Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos a fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular mediante inhibición de la síntesis de ADN o mediante la inhibición de la síntesis de base de purina o pirimidina y limitando así la síntesis del ADN. En consecuencia, la fase S no procede y sigue la muerte celular. Ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero no están limitados a, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, y gemcitabina.

5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H) pirimidindiona, está comercialmente disponible como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora en ambos ARN y ADN. El resultado típicamente es muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como un único agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y mucositis son efectos secundarios limitantes de las dosis de 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro-desoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

Citarabina, 4-amino-1- β -D-arabinofuranosil-2 (1H)-pirimidinona, está disponible comercialmente como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina exhibe especificidad de fase celular en la fase S al inhibir la elongación de la cadena de ADN mediante la incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como un único agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2', 2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

- 5 Mercaptopurina, monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S al inhibir la síntesis de ADN por un mecanismo aún sin especificar. La mercaptopurina está indicada como un único agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. La mielosupresión y mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de mercaptopurina en dosis altas. Un análogo de mercaptopurina útil es azatioprina.
- 10 Tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S al inhibir la síntesis de ADN mediante un mecanismo aún sin especificar. La tioguanina está indicada como un único agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, que incluye leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante más común de dosis de la administración de tioguanina. Sin embargo, los efectos secundarios gastrointestinales ocurren y pueden ser limitantes de dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina, y cladribina.
- 15 La gemcitabina, monohidrocloreto de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (β-isómero), está disponible comercialmente como GEMZAR®. La gemcitabina exhibe especificidad de fase celular en la fase S y mediante el bloqueo de la progresión de las células a través de la barrera G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y solo en el tratamiento de cáncer de páncreas localmente avanzado. La mielosupresión, que incluye leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común en la administración de gemcitabina.
- 20 Metotrexato, ácido N-[4[[2,4-diamino-6-pteridinil]metil] metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible comercialmente como metotrexato sódico. El metotrexato presenta efectos de fase celular específicamente en la fase S mediante la inhibición de la síntesis de ADN, reparación y/o replicación a través de la inhibición de la reductasa de ácido dihidrofólico que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como un único agente o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento del coriocarcinoma,
- 25 leucemia meníngea, linfoma no Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis son los efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.
- 30 Camptotecinas, que incluyen, camptotecina y derivados de camptotecina están disponibles o en desarrollo como inhibidores de la topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la topoisomerasa I. Ejemplos de camptotecinas incluyen, pero no se limitan a irinotecan, topotecan, y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina descritas a continuación.
- 35 HCl de irinotecán, hidrocloreto de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonilo]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H, 12H)-diona, está disponible comercialmente como solución inyectable de CAMPTOSAR®.
- 40 El irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo topoisomerasa I-ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de rupturas irreparables en la doble cadena causadas por la interacción del complejo ternario topoisomerasa I: ADN: irinotecan o SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico de colon o recto. Los efectos secundarios limitantes de las dosis de HCl de irinotecán son mielosupresión, que incluye neutropenia y efectos GI, que incluyen diarrea.
- 45 HCl de topotecán, monohidrocloreto de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente como la solución inyectable de HYCAMTIN®. El topotecán es un derivado de camptotecina que se une al complejo de topoisomerasa I-ADN y previene la reparación de las hebras rotas aisladas causada por la Topoisomerasa I en respuesta a la tensión de giro del ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico de cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de ovario. El efecto secundario limitante de las dosis de HCl de topotecan es mielosupresión, principalmente neutropenia.
- 50 También de interés, es el derivado de camptotecina de la Fórmula A a continuación, que incluye la forma de mezcla racémica (R,S) así como los enantiómeros R y S:



conocido por el nombre químico "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20(R,S)-camptotecina (mezcla racémica) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20(R)-camptotecina (enantiómero R) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20(S)-camptotecina (enantiómero S). Tal compuesto así como compuestos relacionados se describen, incluyendo métodos de fabricación, en las patentes de EE. UU N° 6,063,923; 5,342,947; 5,559,235; y 5,491,237.

Las hormonas y análogos hormonales son compuestos útiles para el tratamiento de cánceres en los que existe una relación entre la hormona y el crecimiento y/o falta de crecimiento del cáncer. Ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en el tratamiento del cáncer incluyen, pero no se limitan a, adrenocorticosteroides tales como prednisona y prednisolona que son útiles en el tratamiento del linfoma maligno y leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de la aromatasa tales como anastrozol, letrozol, vorazol, y exemestano útiles en el tratamiento del carcinoma adrenocortical y carcinoma de mama dependiente de hormonas que contienen receptores de estrógenos; progestrinas tales como acetato de megestrol útiles en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas y carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas tales como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento de carcinoma prostático e hipertrofia prostática benigna; antiestrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM), tales como los descritos en las patentes de EE. UU N° 5,681,835; 5,877,219; y 6,207,716, útiles en el tratamiento de carcinoma de mama dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimulan la liberación de la hormona luteinizante (LH) y/o hormona estimulante de folículos (FSH) para el tratamiento de carcinoma prostático, por ejemplo, agonistas de LHRH y antagonistas tales como acetato de goserelina y luprolida.

Los inhibidores de la vía de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que produce un cambio intracelular. Como se usa en la presente este cambio es la proliferación o diferenciación celular. Inhibidores de transducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores de las tirosina quinasas receptoras, tirosina quinasas no receptoras, bloqueadores de dominios SH2/SH3, quinasas de serina/treonina, quinasas de la fosfatidilinositol-3, señalización de mioinositol, y oncogenes Ras.

Varias proteínas tirosina quinasas catalizan la fosforilación de residuos tirosilo específicos en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Tales proteínas tirosina quinasas pueden clasificarse ampliamente como quinasas receptoras o no receptoras.

Los receptores de tirosina quinasas son proteínas de transmembrana que tienen un dominio de unión a ligando extracelular, un dominio de transmembrana, y un dominio de tirosina quinasa. Las tirosina quinasas receptoras están implicadas en la regulación del crecimiento celular y generalmente se denominan receptores de factor de crecimiento. La activación inapropiada o no controlada de muchas de estas quinasas, es decir, la actividad aberrante del receptor de factor de crecimiento de quinasas, por ejemplo por sobreexpresión o mutación, se ha mostrado resulta en un crecimiento celular descontrolado. Por consiguiente, la actividad aberrante de tales quinasas se ha relacionado con el crecimiento de tejido maligno. En consecuencia, los inhibidores de tales quinasas podrían proporcionar métodos de tratamiento contra el cáncer. Los receptores del factor de crecimiento incluyen, por ejemplo, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), erbB2, erbB4, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), tirosina quinasa con dominios de homología factor de crecimiento tipo inmunoglobulina y epidérmico (TIE-2), receptor del factor-I de crecimiento de insulina (IGF1), factor de estimulación de colonias de macrófagos (cfms), BTK, cKit, cMet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB, y TrkC), receptores de efrina (EPH), y el protooncogén RET. Varios inhibidores de receptores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de la tirosina quinasa y oligonucleótidos anti-sentido. Receptores del factor de crecimiento y agentes que inhiben la función del receptor de factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(6):803-818; Shawveret et al., *DDT* Vol 2, No. 2, febrero de 1997; y Loftis, F.J. et al., "Growth factor receptors as targets", "New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy", ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC Press 1994,

Londres.

Las tirosina quinasas, que no son quinasas receptoras de factor de crecimiento se denominan tirosina quinasas no receptoras. Las tirosina quinasas no receptoras para uso en la presente invención, que son dianas o dianas potenciales de fármacos anticancerígenos, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, CABL, FAK (quinasa de adhesión focal), tirosina quinasa de Brutons y Bcr -Abl. Tales quinasas no receptoras y agentes que inhiben la función de las tirosina quinasas no receptoras se describen en Sinh, S. y Corey, S.J. (1999), *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research*, 8 (5): 465-80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S. (1997), *Annual Review of Immunology* 15: 371-404.

Los bloqueadores de dominios SH2/SH3 son agentes que alteran la unión de dominios SH2 o SH3 en una variedad de enzimas o proteínas adaptadoras que incluyen, la subunidad PI3-K p85, quinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (She, Crk, Nek, Grb2) y Ras-GAP. Se discuten los dominios SH2/SH3 como dianas para fármacos anticancerígenos en Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 34(3) 125-32.

Los inhibidores de la serina/treonina quinasas incluyendo bloqueadores de la cascada de quinasas MAP que incluyen bloqueadores de las quinasas Raf (rafk), quinasa regulada por el mitógeno o por un agente extracelular (MEKs), quinasa regulada por un agente extracelular (ERKs); y bloqueadores de las proteínas quinasas de la familia C, que incluyen bloqueadores de PKCs (alfa, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). La familia de quinasas Ikb (IKKa, IKKb), La familia de quinasas PKB, miembros de la familia de quinasas akt, receptores de quinasas PDK1 y TGF beta. Tales serina/treonina quinasas e inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*, 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A., y Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107; Massagué, J., Weis-García, F. (1996), *Cancer Surveys*, 27: 41-64; Philip, PA, y Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*, 78: 3-27, Lackey, K. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; Patente de EE. UU No. 6,268,391; Pearce, LR et al., *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (2010) 11, 9-22; y Martínez-lacaci, L, et al., *Int. J. Cancer* (2000), 88 (1), 44-52.

De manera adecuada, el compuesto farmacéuticamente activo de la invención se utiliza en combinación con un inhibidor de B-Raf. De manera adecuada, N-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobencenosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se describe y reivindica, en la Solicitud Internacional N° PCT/US2009/042682, que tiene una fecha de presentación internacional del 4 de mayo de 2009, la descripción completa de la cual se incorpora aquí como referencia. Se puede preparar N-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobencenosulfonamida como se describe en la Solicitud Internacional N° PCT/US2009/042682.

De manera adecuada, el compuesto farmacéuticamente activo de la divulgación se utiliza en combinación con un inhibidor de Akt. De manera adecuada, N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furancarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se describe y reivindica en la Solicitud Internacional No PCT/ US2008/053269, que tiene una fecha de presentación internacional de febrero 7 de 2008; Publicación Internacional Número WO 2008/098104 y una fecha de Publicación Internacional, de 14 de agosto de 2008. N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furancarboxamida es el compuesto del Ejemplo 224 y se puede preparar como se describe en la Solicitud Internacional No. PCT/US2008/053269.

De manera adecuada, el compuesto farmacéuticamente activo de la divulgación se utiliza en combinación con un inhibidor de Akt. De manera adecuada, N-((1S)-2-amino-1-[(3-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se describe y reivindica en la Solicitud Internacional No PCT/ US2008/053269, que tiene una fecha de presentación internacional de febrero 7 de 2008; Publicación Internacional Número WO 2008/098104 y una fecha de la Publicación Internacional, de 14 de agosto de 2008. N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida es el compuesto del Ejemplo 96 y se puede preparar como se describe en la Solicitud Internacional No. PCT/US2008/053269. De manera adecuada, N- ((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida está en la forma de una sal clorhidrato. La forma de sal se puede preparar por un experto en la técnica a partir de la descripción en la Solicitud Internacional No. PCT/US2010/022323, que tiene una fecha de presentación internacional de 28 de enero de 2010.

Los inhibidores de los miembros de la familia fosfatidilinositol-3 quinasa incluyendo los bloqueadores de la PI3-quinasa, ATM, DNA-PK, y Ku también pueden ser útiles en la presente divulgación. Tales quinasas se analizan en Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*, 8 (3) 412-8; Canman, CE, Lim, DS (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301 a 3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 29 (7): 935-8; y Zhong, H. et al., *Cancer Res.* (2000), 60(6), 1541-1545.

También de interés en la presente divulgación son los inhibidores de la señalización del Mioinositol, tal como los bloqueadores de la fosfolipasa C y los análogos de Mioinositol. Tales inhibidores de señal se describen en Powis, G., y Kozikowski A. (1994) "New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy", ed. Paul Workman y David Kerr, CRC Press 1994, Londres.

Otro grupo de inhibidores de la vía de transducción de señales son inhibidores del oncogén Ras. Tales inhibidores

incluyen inhibidores de la farnesiltransferasa, transferasa de geranilo-geranilo, y proteasas CAAX así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha mostrado que tales inhibidores bloquean la activación de Ras en células que contienen ras mutante de tipo silvestre, actuando de este modo como agentes antiproliferación. La inhibición del oncogén Ras se discute en Scharovsky, OG, Rozados, VR, Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*, 7(4), 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*, 9 (2) 99-102; y *Biochim. Biophys. Acta*, (1989) 1423 (3):19-30.

Como se mencionó anteriormente, los anticuerpos antagonistas a la unión del ligando al receptor de quinasa también pueden servir como inhibidores de la señal de transducción. Este grupo de inhibidores de la vía de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados al dominio de unión a ligandos extracelulares de las tirosina quinasas receptoras. Por ejemplo el anticuerpo específico Imclone C225 EGFR (ver Green, M.C. "Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors", *Cancer Treat Rev.* (2000), 26 (4), 269-286); anticuerpo erbB2 Herceptin®; y anticuerpo específico 2CB VEGFR2 (ver Brekken, R.A. et al., "Selective inhibition of VEGFR2 activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice", *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

Inhibidores de la angiogénesis de quinasas no receptoras también pueden ser útiles en la presente divulgación. Los inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE2 se discuten anteriormente con respecto a inhibidores de la transducción de señales (ambos receptores son tirosina quinasas receptoras). La angiogénesis en general está ligada a la señalización de erbB2/EGFR puesto que se ha mostrado que los inhibidores de erbB2 y EGFR inhiben la angiogénesis, principalmente la expresión de VEGF. Por consiguiente, inhibidores de las tirosina quinasas no receptoras se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente divulgación. Por ejemplo, los anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen VEGFR (la tirosina quinasa receptora), pero se unen al ligando; inhibidores de moléculas pequeñas de integrina (alfav beta3) que inhibirán la angiogénesis; endostatina y angiostatina (no-RTK) también pueden resultar útiles en combinación con los compuestos divulgados.

Agentes utilizados en regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de la Fórmula (I). Existe un número de estrategias inmunológicas para generar una respuesta inmune. Estas estrategias están generalmente en el ámbito de vacunas tumorales. La eficacia de los enfoques inmunológicos puede mejorarse en gran medida a través de la inhibición combinada de las vías de señalización utilizando un inhibidor de moléculas pequeñas. La discusión del enfoque de vacunas inmunológicas/tumorales contra erbB2 / EGFR se encuentra en Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576; y Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J y Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

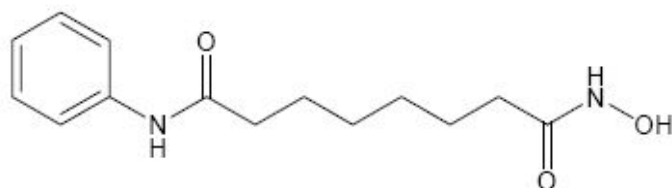
Los agentes usados en los regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido bcl-2) también se pueden utilizar en la combinación de la presente divulgación. Miembros de la familia Bcl-2 de proteínas bloquean la apoptosis. Por lo tanto, el aumento de bcl-2 se ha ligado con quimiorresistencia. Los estudios han demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula los miembros anti-apoptóticos de la familia Bcl-2 (es decir, mcl-1). Por lo tanto, las estrategias diseñadas para disminuir la expresión de bcl-2 en tumores han demostrado beneficio clínico a saber oligonucleótido antisentido G3139 bcl-2 de Genta. Tales estrategias proapoptóticas que utilizan la estrategia de oligonucleótidos de antisentido para bcl-2 se discuten en Water JS et al. (2000), *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823; y Kitada S. (1994), *Antisense Res. Dev.* 4: 71-79.

Inhibidores de señalización del ciclo celular inhiben las moléculas involucradas en el control del ciclo celular. Una familia de proteínas quinasas llamada quinasas dependientes de ciclina (CDK) y su interacción con una familia de proteínas denominada ciclinas controla la progresión a través del ciclo celular eucariota. La activación e inactivación de coordenadas de diferentes complejos de ciclina/CDK es necesaria para la progresión normal a través del ciclo celular. Varios inhibidores de señalización del ciclo celular están en desarrollo. Por ejemplo, ejemplos de quinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4, y CDK6 e inhibidores para las mismas se describen en, por ejemplo, Rosania et al., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000), 10(2):215-230. Además, p21 WAF1/CIP1 ha sido descrito como un inhibidor potente y universal de quinasas dependientes de ciclina (CDKs) (Ball et al., *Progress in Cell Cycle Res.*, 3:125(1997)). Compuestos que son conocidos para inducir la expresión de p21 WAF1/CIP1 han sido implicados en la supresión de la proliferación celular y por tener actividad de supresión tumoral (Richon et al., *Proc. Nat Acad. Sci. U.S.A.* 97(18): 10014-10019 (2000)), y se incluyen como inhibidores de señalización del ciclo celular. Inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) están implicados en la activación transcripcional de p21WAF1/CIP1 (Vigushin et al., *Anticancer Drugs*, 13 (1):1-13 (Enero 2002)), y son inhibidores adecuados de señalización del ciclo celular para su uso en la presente.

Ejemplos de tales inhibidores de HDAC incluyen:

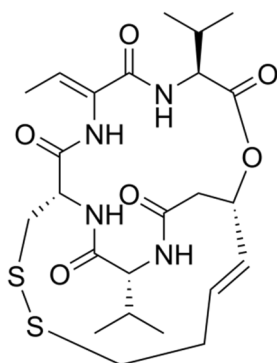
1. Vorinostat, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Marks et al., *Nature Biotechnology* 25, 84 a 90 (2007); Stenger, *Community Oncology* 4, 384-386 (2007).

Vorinostat tiene la siguiente estructura química y nombre:



N-hidroxi-N'-fenil-octanodiamida

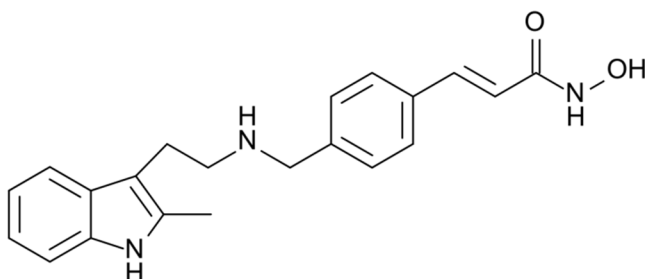
2. Romidepsin, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Vinodhkumar et al., *Biomedicine & Pharmacotherapy* 62 (2008) 85-93. Romidepsin tiene la siguiente estructura química y nombre:



5

(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-etilideno-4,21-di(propan-2-il)-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetrazabicyclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentona

3. Panobinostat, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. *Drugs of the Future* 32 (4): 315-322 (2007). Panobinostat tiene la siguiente estructura química y nombre.

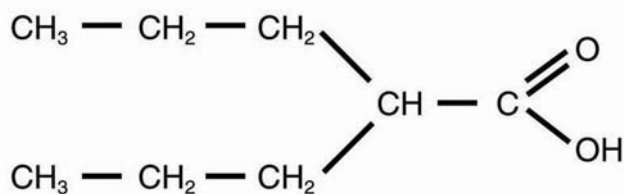


10

(2E)-N-hidroxi-3-[4-({[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino}-metil)fenil]acrilamida

4. Ácido valproico, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Gottlicher et al., *EMBO J.* 20(24): 6969-6978 (2001).

El ácido valproico tiene la siguiente estructura química y nombre:

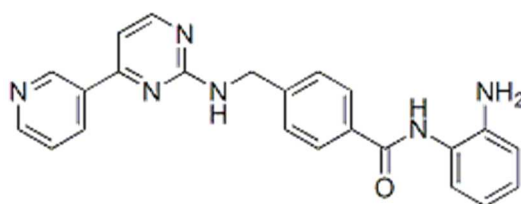


15

Ácido 2-propilpentanoico

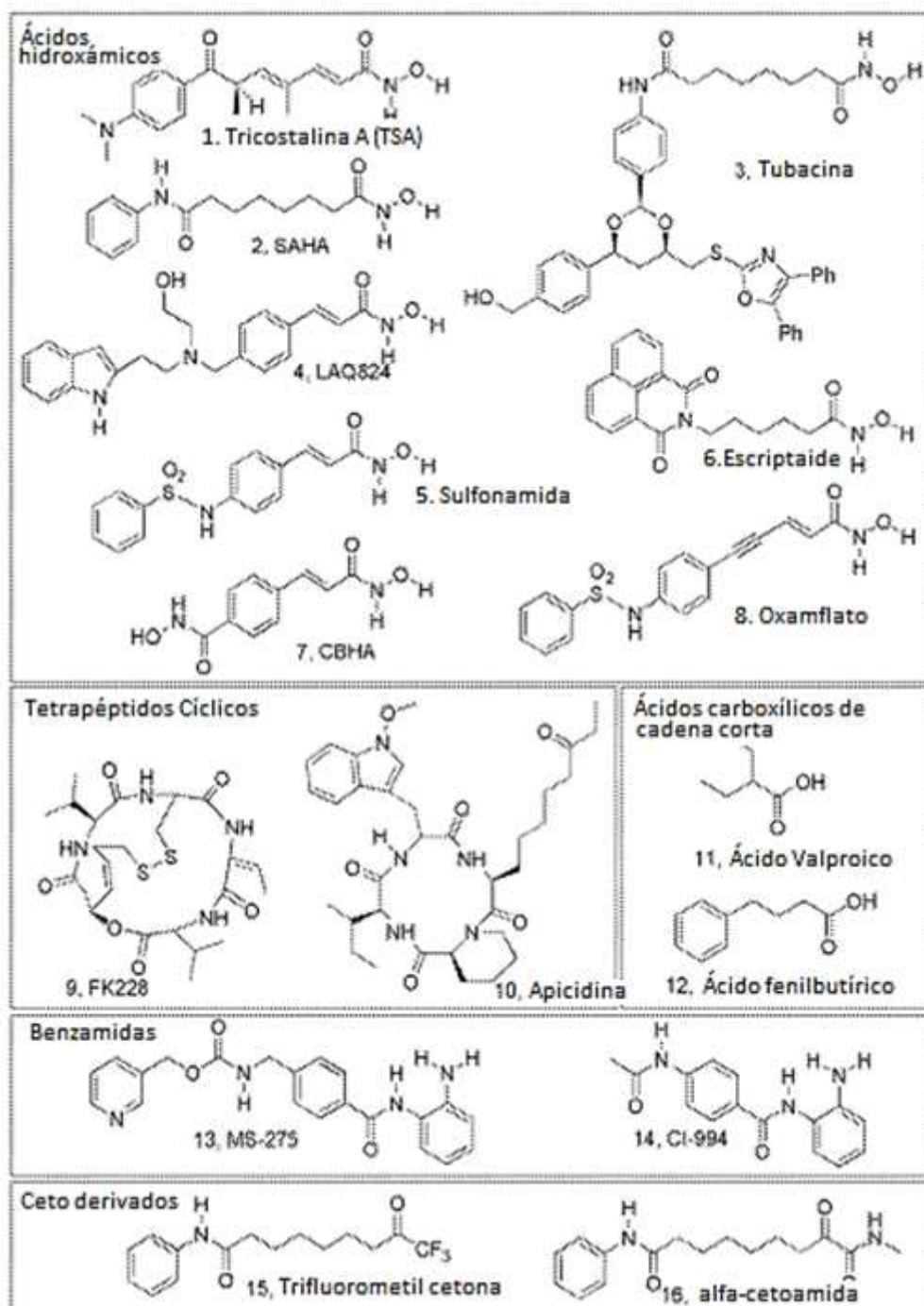
5. Mocetinostat (MGCD0103), incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Balasubramanian et al., *Cancer Letters* 280: 211-221 (2009).

Mocetinostat tiene la siguiente estructura química y nombre.



N-(2-aminofenil)-4-[[[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]metil]benzamida

Otros ejemplos de tales inhibidores de HDAC se incluyen en Bertrand, *European Journal of Medicinal Chemistry* 45 (2010), 2095-2116, en particular los compuestos de la Tabla 3 el mismo, como se indica a continuación.

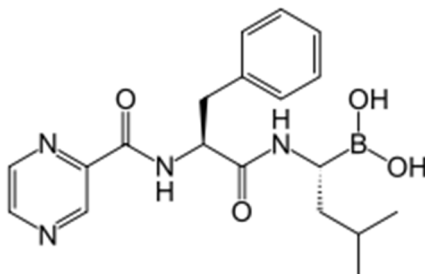


Los inhibidores de proteasoma son fármacos que bloquean la acción de proteasomas, complejos celulares que

descomponen proteínas, como la proteína p53. Varios inhibidores de proteasoma se comercializan o están en estudio para el tratamiento del cáncer. Inhibidores de proteasoma adecuados para uso en la presente incluyen:

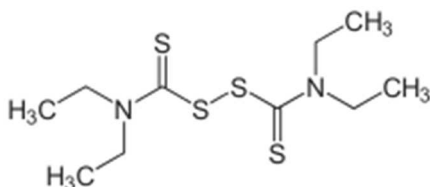
1. Bortezomib (Velcade®), incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Adams J, M Kauffman (2004), *Cancer Invest* 22 (2): 304-11.

5 Bortezomib tiene la siguiente estructura química y nombre:



ácido [(1R)-3-metil-1-((2S)-3-fenil-2-[(pirazin-2-ilcarbonil)amino]-propanoil)amino)butil]borónico

2. Disulfiram, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Bouma et al. (1998), *J. Antimicrob. Chemother.* 42 (6): 817-20. Disulfiram tiene la siguiente estructura química y nombre.

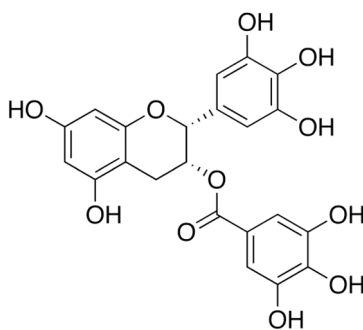


10

1,1",1",1'''-[disulfanodiilbis(carbonotioilnitrilo)]tetraetano

3. Galato de epigallocatequina (EGCG), incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Williamson et al. (diciembre de 2006), *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 118 (6): 1369-1374.

Galato de epigallocatequina tiene la siguiente estructura química y nombre.

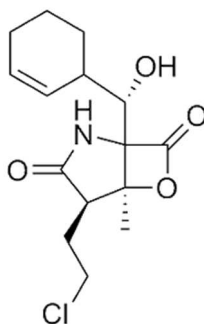


15

[(2R,3R) -5,7-dihidroxi-2-(3,4,5-trihidroxifenil)croman-3-il]-3,4,5-trihidroxibenzoato

4. Salinosporamida A, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Feling et al. (2003), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 42(3): 355-7.

20 Salinosporamida A tiene la siguiente estructura química y nombre.



(4R,5S)-4-(2-cloroetil)-1-((1S)-ciclohex-2-enil(hidroxi)metil)-5-metil-6-oxa-2-azabicyclo-3.2.0-heptano-3,7-diona

Inhibidores del metabolismo de cáncer - Muchas células tumorales muestran un metabolismo marcadamente diferente a aquel de tejidos normales. Por ejemplo, la tasa de glucólisis, el proceso metabólico que convierte la glucosa en piruvato, se incrementa, y el piruvato generado se reduce a lactato, en lugar de ser oxidado adicionalmente en la mitocondria a través del ciclo de ácido tricarboxílico (TCA). Este efecto a menudo se observa bajo condiciones aeróbicas y se conoce como el Efecto Warburg.

Lactato deshidrogenasa A (LDH-A), una isoforma de lactato deshidrogenasa expresada en células musculares, desempeña un papel fundamental en el metabolismo de células tumorales mediante la realización de la reducción de piruvato a lactato, el cual luego puede ser exportada fuera de la célula. Se ha mostrado que la enzima ha aumentado en muchos tipos de tumores. La alteración del metabolismo de la glucosa descrita en el efecto de Warburg es crítica para el crecimiento y la proliferación de las células de cáncer y la desactivación de LDH-A usando ARN-i conduce a una reducción en la proliferación celular y el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto.

D. A. Tennant et al., *Nature Reviews*, 2010, 267;

P. Leder et al., *Cancer Cell*, 2006, 9, 425.

Inhibidores del metabolismo de cáncer, incluyendo inhibidores de la LDH-A, son adecuados para uso en combinación con las formulaciones de esta divulgación.

Ejemplos de los solubilizantes, agentes tensoactivos, reguladores, conservadores, edulcorantes, sabores y se entienden en la técnica, tales componentes se describen generalmente, por ejemplo, en "Martindale: The Extra Pharmacopoeia", Pharmaceutical Press, Londres (1993); y Martin (ed.), "Remington's Pharmaceutical Sciences", y el "Handbook of Pharmaceutical Excipients".

Como se utiliza en la presente, "solubilizante" es una sustancia (líquido o sólido) que ayuda a mantener el fármaco uniformemente disperso y disuelto en solución. Un solubilizante evita la recristalización y precipitación del fármaco disuelto fuera de la solución. Para su uso en la presente invención, solubilizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, hipromelosa, polivinilpirrolidona, sulfobutil-éter-B-ciclodextrina (Captisol) e hidroxipropil-B-ciclodextrina (Cavitron). También se puede utilizar una combinación de solubilizantes. Por ejemplo, hipromelosa e hidroxipropil-B-ciclodextrina dieron buena solubilidad acuosa del Compuesto A. El polietilenglicol, y propilenglicol se encontraron en desventaja debido a la solubilidad acuosa muy baja del compuesto A en estos solubilizantes. De manera adecuada, la cantidad de solubilizante en una formulación de acuerdo con la invención será seleccionada a partir de: 30 a 95% aproximadamente; de manera adecuada 50 a 80% aproximadamente, de manera adecuada 65 a 75% aproximadamente, en peso del producto final. De manera adecuada, la cantidad de solubilizante en una formulación de acuerdo con la invención será seleccionada a partir de: 30% aproximadamente; de manera adecuada 35% aproximadamente, de manera adecuada 40% aproximadamente, de manera adecuada 45% aproximadamente, de manera adecuada 50% aproximadamente, de manera adecuada 55% aproximadamente, de manera adecuada 60% aproximadamente, de manera adecuada 65% aproximadamente, de manera adecuada 70% aproximadamente, de manera adecuada 75% aproximadamente, de manera adecuada 80% aproximadamente, de manera adecuada 85% aproximadamente, de manera adecuada 90% aproximadamente, y de manera adecuada 95% aproximadamente, en peso del producto final.

Como se utiliza en la presente, "tensoactivo" es un agente tensoactivo que disminuye la tensión de superficie de un líquido, la tensión interfacial entre dos líquidos, y la tensión interfacial entre un líquido y un sólido, aumentando así la humectabilidad de las partículas de fármaco, facilitando su disolución. Por ejemplo, tensoactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, hipromelosa (HPMC), polisorbato 80, polisorbato 20, y lauril sulfato de sodio (SLS). El tensoactivo preferido es hipromelosa ya que, en este caso, se encontró que actúa como un tensoactivo y un solubilizante. De manera adecuada, la cantidad de tensoactivo en una formulación de acuerdo con la invención será seleccionada a partir de: 0 a 5% aproximadamente; de manera adecuada 0.5 a 4% aproximadamente, de manera adecuada 0.5 a 2% aproximadamente, en peso del producto final. De manera adecuada cuando está presente, la cantidad de tensoactivo en una formulación de acuerdo con la invención será seleccionada a partir de: 0.5% aproximadamente; de manera adecuada 1% aproximadamente, de manera adecuada 1.5% aproximadamente, en peso del producto final.

- Como se utiliza en la presente, "regulador" es una mezcla de un ácido débil y su base conjugada o una base débil y su ácido conjugado que se usa para resistir el cambio en pH mediante la adición de una pequeña cantidad de ácido o base. Reguladores adecuados para uso en la presente incluyen monohidrato de ácido cítrico y fosfato sódico, dibásico, anhídrido o una combinación de los mismos. De manera adecuada, la cantidad de edulcorante en una formulación de acuerdo con la invención será seleccionada a partir de: 5 a 25% aproximadamente; de manera adecuada 8 a 20% aproximadamente, de manera adecuada 10 a 20% aproximadamente, en peso del producto final. De manera adecuada, la cantidad de regulador total en una formulación de acuerdo con la invención será seleccionada a partir de: 5% aproximadamente; de manera adecuada 10% aproximadamente, de manera adecuada 15% aproximadamente, de manera adecuada 20% aproximadamente, en peso del producto final.
- Como se utiliza en la presente, "conservador" se usa para prevenir el crecimiento de bacterias y/u hongos en la formulación líquida. Por ejemplo, conservadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, parabenos (metilo, etilo, propilo, y butilo), sal de sodio de parabeno, sorbato de potasio, benzoato de sodio, y ácido sórbico. De manera adecuada, se seleccionará la cantidad total de conservador en una formulación de acuerdo con la invención a partir de: 0.5 a 4% aproximadamente; de manera adecuada 1 a 3% aproximadamente, de manera adecuada 1 a 2.5% aproximadamente, en peso del producto final. De manera adecuada, la cantidad de conservador total en una formulación de acuerdo con la invención será seleccionada a partir de: 0.5% aproximadamente; de manera adecuada 1% aproximadamente, de manera adecuada 1.5% aproximadamente, de manera adecuada 2% aproximadamente, en peso del producto final.
- Como se utiliza en la presente, "edulcorante" es una sustancia (sólido o líquido) que se utiliza para mejorar la palatabilidad de la formulación. Por ejemplo, los edulcorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, xilitab, xilitol, manitol, sacarosa, sucralosa, sacarina, amonio y glicerrinato de sodio, aspartame, y sorbitol. De manera adecuada, la cantidad de edulcorante en una formulación de acuerdo con la invención será seleccionada a partir de: 5 a 25% aproximadamente; de manera adecuada 8 a 20% aproximadamente, de manera adecuada 10 a 20% aproximadamente, en peso del producto final. De manera adecuada, la cantidad de edulcorante en una formulación de acuerdo con la invención será seleccionada a partir de: 5% aproximadamente; de manera adecuada 10% aproximadamente, de manera adecuada 15% aproximadamente, de manera adecuada 20% aproximadamente, en peso del producto final.
- Como se utiliza en la presente, "sabor" es una sustancia (líquida o sólida) que proporciona un sabor y aroma distinto a la formulación. Los sabores también ayudan a mejorar la palatabilidad de la formulación. De manera adecuada, el sabor es sabor a fresa. De manera adecuada, se seleccionará la cantidad de sabor en una formulación de acuerdo con la invención a partir de: 0.5 a 4% aproximadamente; de manera adecuada 1 a 3% aproximadamente, de manera adecuada 1 a 2.5% aproximadamente, en peso del producto final. De manera adecuada, se seleccionará la cantidad de sabor en una formulación de acuerdo con la invención a partir de: 0.5% aproximadamente; de manera adecuada 1% aproximadamente, de manera adecuada 1.5% aproximadamente, de manera adecuada 2% aproximadamente, en peso del producto final.
- Como se utiliza en la presente "vehículo" es un uso líquido para reconstituir un polvo en una suspensión o solución oral. El vehículo debe ser compatible con la formulación de modo que la estabilidad pueda lograrse y mantenerse. Por ejemplo, vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua purificada, agua estéril para inyección, y agua estéril para irrigación. Según una realización, el vehículo es agua purificada o estéril.
- 40 Solubilidad de trametinib**
- La solubilidad acuosa del trametinib añadido en hidroxipropil-B-ciclodextrina (Cavitron), sulfobutil-éter-B-ciclodextrina (Captisol), polietilenglicol (PEG), y la formulación de propilenglicol se muestra en la Figura 1. Cavitron exhibió la mayor solubilidad seguido por Captisol. Trametinib generalmente no fue soluble en PEG o solución de propilenglicol.
- Concentración de trametinib**
- 45** El efecto de la concentración de cavitron y el tiempo en la solubilidad de trametinib, se muestra en la Figura 2. En este experimento la concentración inicial del trametinib fue 1 mg/ml y después de cinco días la concentración de trametinib se reduce a ~ 7-10% de la concentración inicial. Los resultados en la Figura 2 indican que, bajo las condiciones utilizadas en la misma, cuando la concentración de partida del compuesto B es de ~0.05 mg/mL, una cantidad no significativa del fármaco se precipitará fuera de la solución.
- 50 Adición de HPMC**
- La Figura 3 demuestra que la presencia de HPMC en una solución de Cavitron aumenta la estabilidad de la solución de trametinib mediante la inhibición de la precipitación del trametinib fuera de la solución.
- Perfil de solubilidad de trametinib**
- 55** La Figura 4 muestra el perfil de solubilidad de trametinib en soluciones de cavitron y captisol como una función del tiempo. Ambos agentes solubilizantes fueron capaces de mantener la solubilidad y estabilizar la solución durante 30 días en condiciones de almacenamiento de 25 °C y una humedad relativa del 60%.

Posteriormente, las pruebas de eficacia antimicrobiana mostraron que Cavitron, en presencia de trametinib, promueve el crecimiento de hongos (moho) y requiere mayores niveles de conservadores para estabilidad microbiana.

Adición de saborizante

- El sabor de trametinib ha sido resumido por ser amargo. La percepción del sabor de una formulación en solución fue evaluada por la lengua electrónica Astree® (e-lengua). Las e-lengua mide y mapea la repartición relativa y la proximidad del sabor entre una formulación de suspensión activa y su placebo correspondiente. Las mediciones de e-lengua son analizadas por análisis de componentes principales (PCA). Se supone que el placebo representa el perfil de sabor ideal "objetivo", ya que el componente activo amargo no está presente. Por lo tanto, el enmascaramiento de la amargura o proximidad del sabor se cuantifica mediante la distancia euclídea entre las formulaciones activa y de placebo en el mapa PCA, con una distancia menor que indica un saborizante que actúa mejor enmascarando y por tanto acercando el sabor o "huella digital" del activo y del placebo. El índice de discriminación (DI en %) tiene en cuenta la diferencia entre el centro de gravedad de la salida de los sensores para cada par de formulación, así como la dispersión dentro de la salida de sensores para las formulaciones. Cuanto mayor sea el valor de índice de discriminación (más cerca de 100%), menos similitud entre las formulaciones y menos enmascaramiento se produjo.
- Cinco diferentes sabores (fresa, vainilla, limón, uva y cereza) se pusieron a prueba al 0.3% en la formulación de la solución de dimetilsulfóxido de trametinib y de su placebo correspondiente para medir su eficiencia de enmascarado. Los resultados se muestran en la Figura 5. No todos los sabores disminuyeron la distancia de la solución no enmascarada de dimetilsulfóxido de trametinib. Específicamente, las formulaciones 4 (sabor a limón) y 5 (sabor a uva) mostraron un aumento tanto en la distancia como el índice de discriminación y por tanto se consideran menos eficaces para enmascarar el sabor de la solución. Las formulaciones 1 (fresa), 2 (vainilla), y 6 (cereza) mostraron valores de distancia menores e índices de discriminación comparables con la formulación sin sabor (FO), lo que indica una mejora en el sabor de la solución activa. El índice de discriminación para las formulaciones F1, F2, F6 es menos de 20% lo que indica una similitud en la efectividad del enmascaramiento del sabor de estas tres formulaciones. En base a estos resultados los sabores pueden clasificarse en términos de eficacia de enmascaramiento para solución dimetilsulfóxido de trametinib como Vainilla > Cereza > Fresa. El sabor a fresa tiene una ventaja agregada, debido a su alto aroma. La evaluación humana del sabor se evaluó en un estudio de biodisponibilidad relativa a través de un cuestionario y la respuesta general fue que la formulación es aceptable y el sabor no es amargo.

- En una realización, se proporciona una formulación de mezcla en polvo directa que comprende <1.0% en peso, preferiblemente menos de 0.04% en peso de dimetilsulfóxido de N-(3-{3-ciclopropil-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il}fenil) acetamida micronizada, 50.0 a 80.0% en peso de sulfobutil-éter-B-ciclodextrina como un solubilizante, alrededor de 4.9% en peso de ácido cítrico y aproximadamente 4.2% en peso de fosfato de sodio como reguladores, 5.0 a 15.0% en peso de sucralosa como un edulcorante, 0.2 a 2.0% en peso de metilparabeno como un conservador antimicrobiano, 1.0 a 3.0% en peso de sorbato de potasio como un conservador antimicrobiano y 1.0 a 5.0% en peso de sabor a fresa.

- Los componentes de la mezcla directa del polvo pueden combinarse en cualquier orden, ya sea individualmente o con dos o más componentes de la mezcla que es premezclada. De acuerdo con una realización, sulfobutil-éter-B-ciclodextrina y la sucralosa se combinan y se mezclan previamente en seco antes de la combinación con otros ingredientes. De acuerdo con una realización, todos los excipientes se mezclan juntos y luego el ingrediente farmacéutico activo (API) se coloca entre las dos mitades de la mezcla premezclada.

- En una realización de referencia, se proporciona una solución oral que comprende dimetilsulfóxido de 5 N-(3-{3-ciclopropil-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il}fenil) acetamida, sulfobutil-éter-B-ciclodextrina como un solubilizante, ácido cítrico y fosfato de sodio como reguladores, metilparabeno y sorbato de potasio como un conservador antimicrobiano, sucralosa como un edulcorante, sabor a fresa, y agua.

- En una realización, se proporciona una solución oral que comprende dimetilsulfóxido de 5 N-(3-{3-ciclopropil-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il}fenil) acetamida, sulfobutil-éter-B-ciclodextrina como un solubilizante, ácido cítrico y fosfato de sodio como reguladores, hipromelosa como un solubilizante y tensoactivo, metilparabeno y sorbato de potasio como un conservador antimicrobiano, sucralosa como un edulcorante, sabor a fresa, y agua.

- El polvo inventado para solución oral (POS) puede administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar o prevenir un estado patológico, por ejemplo, como se describe en la Solicitud Internacional anteriormente mencionada No PCT/JP2005/ 011082, y la Publicación de Patente de Estados Unidos No US 2006/0014768.

- Un método de esta invención de inhibir la actividad de MEK en los seres humanos comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal actividad una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación de una mezcla directa del polvo de la presente invención.

La invención también proporciona el uso del Compuesto A en la fabricación de una formulación de mezcla directa del polvo de la presente invención.

La invención también proporciona el uso del Compuesto A en la fabricación de una formulación de mezcla directa del polvo de la presente invención para uso en el tratamiento de cáncer.

La divulgación también proporciona el uso del Compuesto A en la fabricación de una formulación de mezcla directa del polvo de la presente invención para uso en la inhibición de MEK.

- 5 La presente divulgación también proporciona una formulación de mezcla directa del polvo para el uso como un inhibidor MEK que comprende el Compuesto A y un vehículo farmacéuticamente aceptable de la presente invención.

La presente divulgación también proporciona una formulación de mezcla directa del polvo para el uso en el tratamiento de cáncer que comprende el Compuesto A y un vehículo farmacéuticamente aceptable de la presente invención.

- 10 La presente divulgación también proporciona una formulación de mezcla directa del polvo para el uso en la inhibición de MEK que comprende el Compuesto A y un vehículo farmacéuticamente aceptable de la presente invención.

Todos los excipientes utilizados en el presente documento son excipientes de calidad farmacéutica estándar disponibles de numerosos fabricantes bien conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplos

- 15 Como se utilizan en la presente los símbolos y convenciones utilizados en estos procesos, esquemas, y ejemplos son consistentes con aquellos utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados).

Ejemplo de referencia 1

Preparación de la Formulación

- 20 (i) Mezcla en polvo de Trametinib para la formulación de reconstitución (Ejemplo, tamaño del lote 10,000 gramos)

- 25 Un proceso de fabricación secundaria de cuatro pasos se usó para el polvo para la reconstitución en una formulación de solución que incluye, mezclado, molienda, mezclado y llenado. La primera etapa del proceso fue el mezclado, durante esta fase del proceso todos los excipientes se tamizaron a través de un tamiz malla 20 y el trametinib se tamizó a través de un tamiz malla 35 y transfirió a un mezclador adecuado tal como un mezclador Servolift de balde de 50L. Todos los materiales con excepción de trametinib se mezclaron durante 10 minutos a 20 +/- 3 rpm. La segunda etapa del proceso fue la molienda, esta operación unitaria fue utilizada para remover los grumos y disminuir la distribución del tamaño de partícula usando un equipo de mezcla Quadro® Co-mil® ensamblado con un tamiz Conidur 032C (2A032C02916) a 2000 rpm. En el tercer paso, el material libre de grumos se colocó de nuevo en el mezclador y se mezcló a 20 +/- 3 rpm durante 10 minutos. Posteriormente, se añade trametinib entre las dos mitades de la mezcla y se mezclaron durante 40 minutos a 20 +/- 3 rpm para lograr una distribución uniforme del fármaco y los excipientes.

El proceso del Ejemplo de referencia 1 dio como resultado una composición que tiene la siguiente composición mostrada en la Tabla 1.

La cantidad objetivo 13.126 gramos de polvo se diseña para ser reconstituida con 90 ml de vehículo (agua esterilizada o purificada) para alcanzar una concentración final del Compuesto B) de 0.05 mg/ml.

- 35 Tabla 1

INGREDIENTES	FÓRMULA UNITARIA (g/botella) (% p/p)	FUNCIÓN
DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIB, SUSTANCIA ACTIVA MICRONIZADA	0.00564 (0.043%)	Sustancia activa
Sulfobutil-éter-B-ciclodextrina (Captisol)	10.0000 (76.187%)	Solubilizante
Monohidrato de ácido cítrico	0.6500 (4.952%)	Regulador
Fosfato de sodio, dibásico, anhidro	0.5500 (4.190%)	Regulador
Polvo de sucralosa	1.4000 (10.666%)	Edulcorante
Metilparabeno	0.0800 (0.609%)	Conservador

Sorbato de Potasio	0.2100 (1.600%)	Conservador
Sabor a fresa	0.2300 (1.752%)	Sabor
Total	13.12600	
VEHÍCULO DE RECONSTITUCIÓN		
Agua Purificada	90 mL	Vehículo

Ejemplo de referencia 2

Preparación de la formulación

5 Tabla 2 representa una formulación cualitativamente similar al Ejemplo de referencia 1. Ambas formulaciones se fabricaron usando las mismas operaciones unitarias y parámetros de procesamiento. En el Ejemplo de referencia 2 Captisol se sustituye con Cavitron.

El proceso del Ejemplo de referencia 2 resultó en una formulación que tiene la composición mostrada en la Tabla 2.

Tabla 2

INGREDIENTES	FÓRMULA UNITARIA (g/botella) (% p/p)	FUNCIÓN
DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIB, SUSTANCIA ACTIVA MICRONIZADA	0.00564 (0.043%)	Sustancia activa
Hidroxipropil-B-ciclodextrina (Cavitron)	10.0000 (76.187%)	Solubilizante
Monohidrato de ácido cítrico	0.6500 (4.952%)	Regulador
Fosfato de sodio, dibásico, anhidro	0.5500 (4.190%)	Regulador
Polvo de sucralosa	1.4000 (10.666%)	Edulcorante
Metilparabeno	0.0800 (0.609%)	Conservador
Sorbato de Potasio	0.2100 (1.600%)	Conservador
Sabor a fresa	0.2300 (1.752%)	Sabor
Total	13.12600	
VEHÍCULO DE RECONSTITUCIÓN		
Agua Purificada	90 mL	Vehículo

10 Ejemplo 3

Preparación de la Formulación

La Tabla 3 representa una formulación cualitativamente similar al Ejemplo de referencia 1. Ambas formulaciones se fabricaron usando las mismas operaciones unitarias y parámetros de procesamiento. En el Ejemplo 3 el Captisol se sustituye con Cavitron e Hipromelosa (HPMC).

15 El proceso del Ejemplo 3 resultó en una formulación que tiene la composición mostrada en la Tabla 3.

Tabla 3

INGREDIENTES	FÓRMULA UNITARIA (g/botella) (% p/p)	FUNCIÓN
DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIB, SUSTANCIA ACTIVA MICRONIZADA	0.00564 (0.043%)	Sustancia Activa
Hidroxipropil-B-ciclodextrina (Cavitron)	10.0000 (75.440%)	Solubilizante
Monohidrato de ácido cítrico	0.6500 (4.904%)	Regulador
Fosfato de sodio, dibásico, anhidro	0.5500 (4.149%)	Regulador
Polvo de sucralosa	1.4000 (10.562%)	Edulcorante
Hipromelosa	0.1400 (1.056%)	Conservador y tensoactivo
Metilparabeno	0.0800 (0.604%)	Conservador
Sorbato de Potasio	0.2000 (1.509%)	Conservador
Sabor a fresa	0.2300 (1.735%)	Sabor
Total	13.256	
VEHÍCULO DE RECONSTITUCIÓN		
Agua purificada	90 mL	Vehículo

Ejemplo de referencia 4

Preparación de la Formulación

- 5 La Tabla 4 representa una formulación cualitativamente similar al Ejemplo de referencia 1. Ambas formulaciones se fabricaron usando las mismas operaciones unitarias y parámetros de procesamiento. En el Ejemplo de referencia 4 no se utiliza conservador y el Captisol se reemplaza con 5g de Cavitron.

El proceso del Ejemplo de referencia 4 dio como resultado una formulación que tiene la composición mostrada en la Tabla 4.

10

Tabla 4

INGREDIENTES	FÓRMULA UNITARIA (g/botella) (% p/p)	FUNCIÓN
DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIB, SUSTANCIA ACTIVA MICRONIZADA	0.00564 (0.07125%)	Sustancia Activa
Sulfobutil-éter-B-ciclodextrina (Captisol)	5.0000 (63.16608%)	Solubilizante
Monohidrato de ácido cítrico	0.6500 (8.21159%)	Regulador
Fosfato de sodio, dibásico, anhidro	0.5500 (6.94826%)	Edulcorante
Polvo de sucralosa	1.4000 (17.6865%)	Edulcorante

ES 2 686 730 T3

Metilparabeno	0.0800 (1.01065%)	Conservador
Sabor a fresa	0.2300 (2.90563%)	Sabor
Total	7.91564	
VEHÍCULO DE RECONSTITUCIÓN		
Agua Purificada	90 mL	Vehículo

REIVINDICACIONES

1. Un polvo para solución oral o una formulación de mezcla directa en polvo que comprende:

a) una cantidad de un fármaco, que es solvato de dimetilsulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, y un solubilizante;

5 en donde,

b) el solubilizante es:

(i) una combinación de hidroxipropil-B-ciclodextrina e hipromelosa o,

(ii) una combinación de sulfobutil-éter-B-ciclodextrina e hipromelosa.

2. El polvo para solución oral o la formulación de mezcla directa en polvo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el solubilizante es una combinación de sulfobutil-éter-B-ciclodextrina e hipromelosa.

3. El polvo para solución oral o la formulación de mezcla directa en polvo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el solubilizante es una combinación de hidroxipropil B-ciclodextrina e hipromelosa.

4. El polvo para solución oral o la formulación de mezcla directa en polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la distribución del tamaño de partícula del fármaco es tal que al menos 90% de las partículas del fármaco son de 1 a 20 micrómetros, de manera adecuada de 2.2 a 10.5 micrómetros.

5. El polvo para solución oral o la formulación de mezcla directa en polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cantidad de fármaco es 0.1% p/p o menor que 0.1% p/p.

6. El polvo para solución oral o la formulación de mezcla directa en polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el solubilizante está presente en una cantidad de 30 a 95% en peso del producto final.

7. El polvo para solución oral o mezcla directa en polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación de solubilizante a fármaco es mayor que 100 a 1, de manera adecuada mayor que 1000 a 1, de manera adecuada mayor que 1500 a 1, de manera adecuada aproximadamente 1771 a 1.

8. El polvo para la solución oral o la formulación de mezcla directa en polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un regulador y edulcorante.

9. El polvo para solución oral con la siguiente composición:

INGREDIENTES	FORMULA UNITARIA (g/botella) (% p/p)
DIMETILSULFÓXIDO DE TRAMETINIB, SUSTANCIA ACTIVA MICRONIZADA	0.00564 (0.043%)
Hidroxipropil B-Ciclodextrina (Cavitron)	10.0000 (75.440%)
Monohidrato de ácido cítrico	0.6500 (4.904%)
Fosfato de Sodio, Dibásico, Anhidro	0.5500 (4.149%)
Polvo de sucralosa	1.4000 (10.562%)
Hipromelosa	0.1400 (1.056%)
Metilparabeno	0.0800 (0.604%)
Sorbato de potasio	0.2000 (1.509%)
Sabor a fresa	0.2300 (1.735%)

10. Una solución oral que comprende:

a) una cantidad de un fármaco, que es Solvato de dimetilsulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, un solubilizante y un vehículo acuoso:

en donde,

b) el solubilizante es una combinación de hidroxipropil B-ciclodextrina e hipromelosa;

o una combinación de sulfobutil-éter B-ciclodextrina e hipromelosa.

- 5 11. Una solución oral de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el solubilizante está presente en una cantidad de 30 a 95% en peso del producto final.
12. Una solución oral que comprende el polvo para solución oral o la formulación de mezcla directa en polvo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un vehículo acuoso.
13. La solución oral de acuerdo con la reivindicación 12 que comprende además un conservante, regulador, edulcorante, agente tensoactivo.
- 10 14. La solución oral de acuerdo con la reivindicación 13 que comprende además un sabor.
- 15 15. El polvo para la solución oral o la formulación de mezcla directa en polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la solución oral de acuerdo con la reivindicación 10, 11, 12, 13 o 14, en donde la cantidad de trametinib desolvatado no excede el 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% o 2%, cuando se compara con solvato de dimetil sulfóxido de trametinib.
16. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en el tratamiento de un cáncer en un humano, de manera adecuada en donde el cáncer es melanoma metastásico positivo para la mutación de BRAF V600.

FIGURA 1

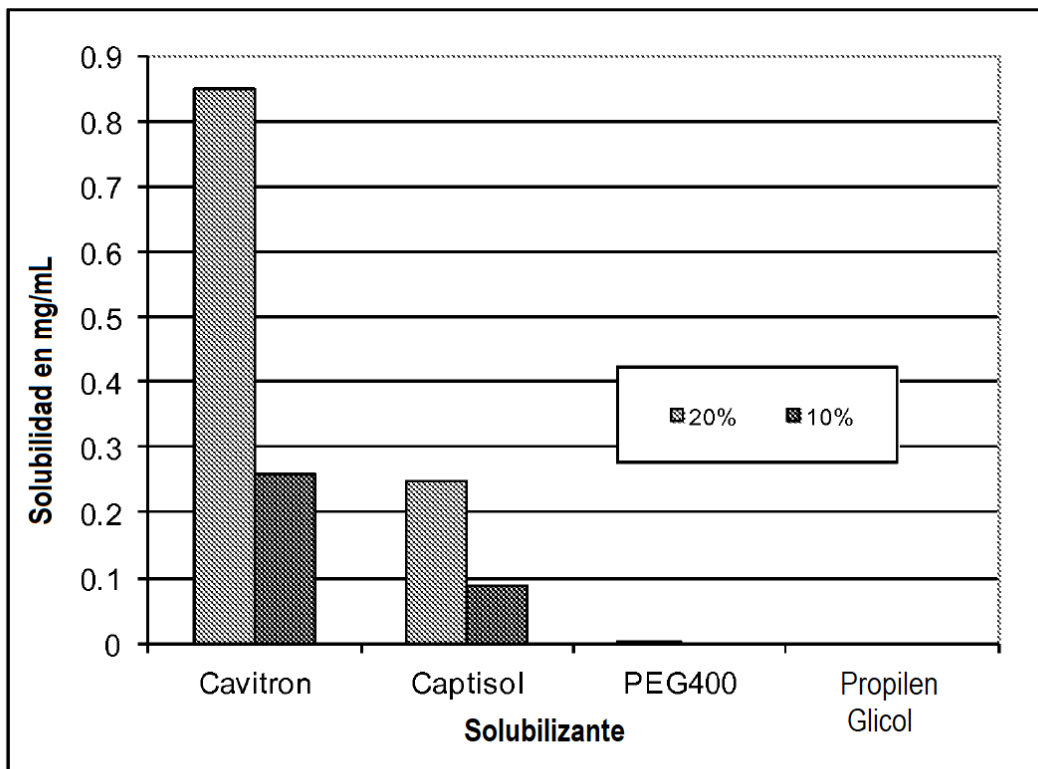


FIGURA 2

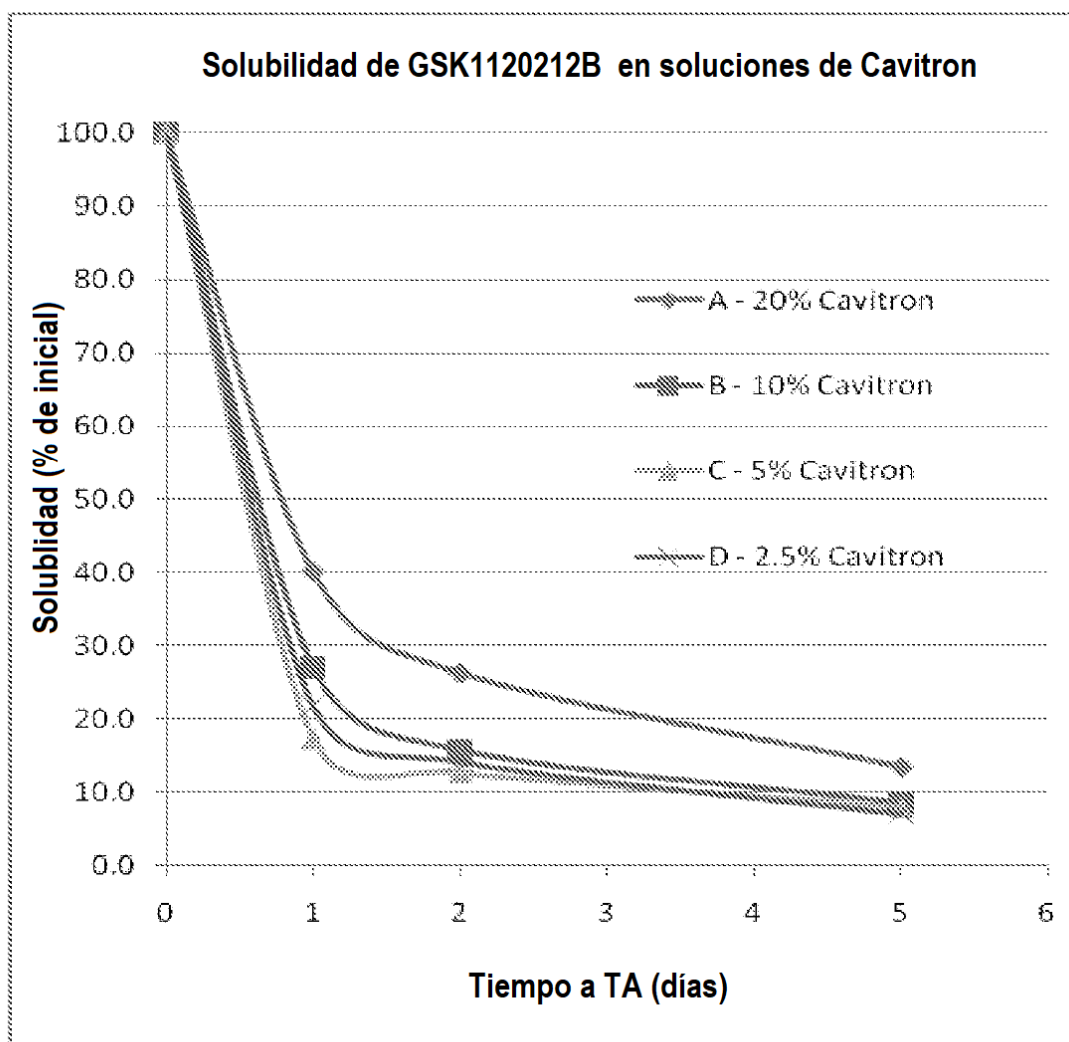


FIGURA 3

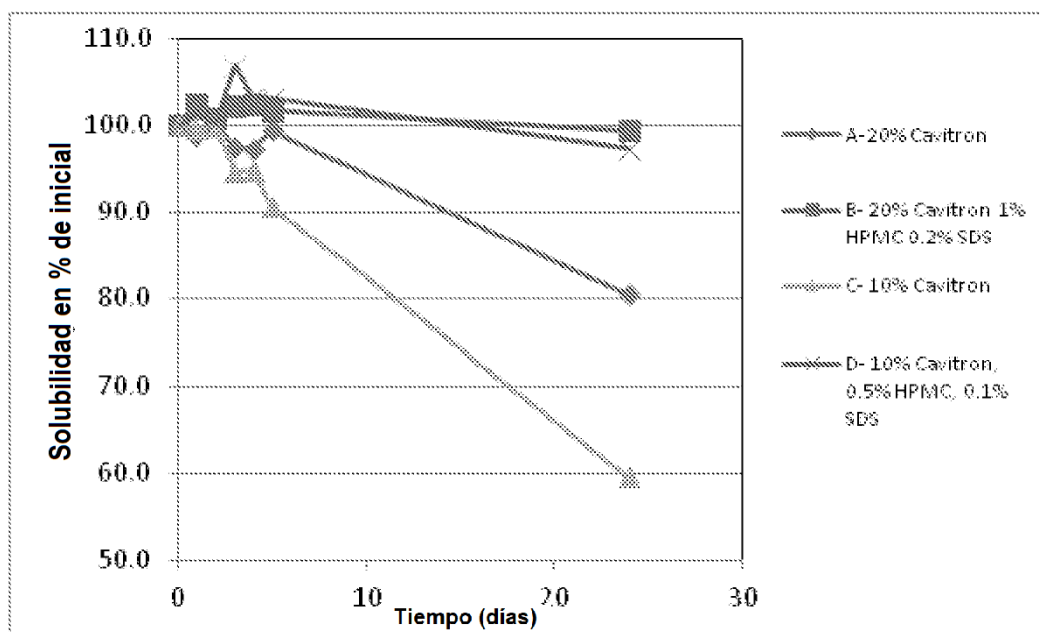


FIGURA 4

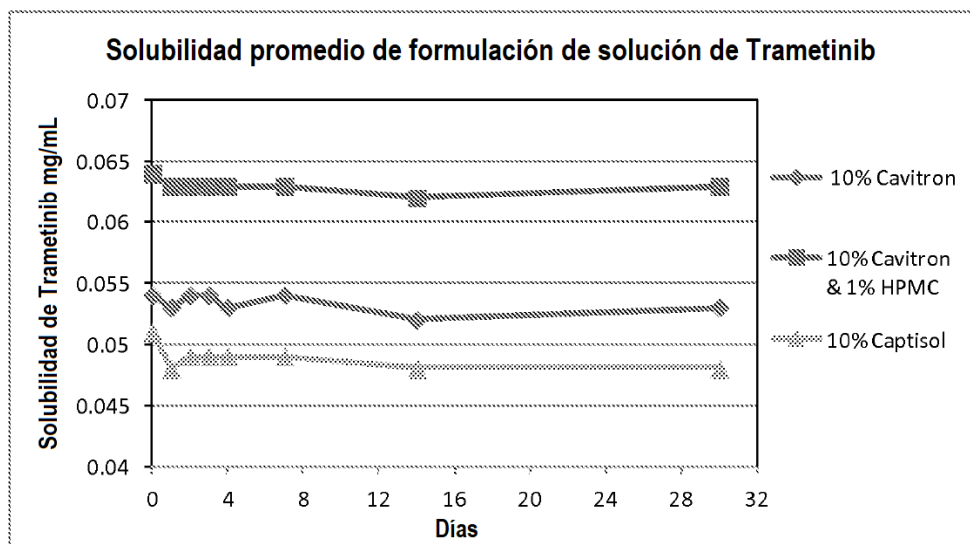


FIGURA 5

