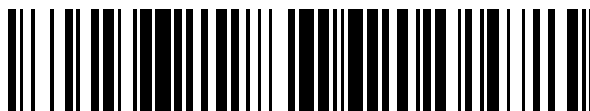


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 766 772**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/475 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2016 PCT/EP2016/072079**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.03.2017 WO17046403**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2016 E 16774881 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 3349799**

54 Título: **Combinaciones de un análogo de mitramicina y otro agente quimioterápico para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo**

30 Prioridad:

17.09.2015 EP 15185746

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.06.2020

73 Titular/es:

ENTRECHEM, S.L. (100.0%)
Edificio Científico Tecnológico Campus El
Cristo
33006 Oviedo, ES

72 Inventor/es:

PANDIELLA ALONSO, ATANASIO;
OCAÑA FERNÁNDEZ, ALBERTO y
MORÍS VARAS, FRANCISCO

74 Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

ES 2 766 772 T3

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

DESCRIPCIÓN

Combinaciones de un análogo de mitramicina y otro agente quimioterápico para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo

La presente descripción se refiere a una composición que comprende a) un análogo de mitramicina; y b) al menos un agente quimioterápico. La presente descripción se refiere adicionalmente al uso de dicha composición en la prevención y/o el tratamiento de cáncer de mama triple negativo. Además, la presente invención también da a conocer una composición farmacéutica que comprende la composición mencionada anteriormente y un método para su producción.

Antecedentes

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea tal como se demuestra a nivel genómico con la descripción de diferentes subtipos de cáncer de mama con evolución clínica independiente [Cancer Cell 2007; 11: 259-273, Cell 2011; 144: 646-674, Nature 2000; 406: 747-752, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2001; 98: 10869-10874]. Entre ellos, el cáncer de mama triple negativo (CMTN) se refiere a un cáncer de mama que carece de expresión detectable de receptores hormonales y no sin amplificación del gen Her2/neu (HER2). En particular, el CMTN se refiere a un cáncer de mama que carece de expresión del receptor de estrógenos (ER), del receptor de progesterona (PR) y del receptor de HER2 [Clin. Cancer Res. 2004; 10: 5367-5374].

El CMTN es una forma agresiva de cáncer de mama y representa el 15% de todos los tumores de mama. Usando análisis de expresión génica, se ha clasificado en siete subtipos con diferentes sensibilidades al tratamiento [J. Clin. Invest. (2011) 121:2750 - 2767; Clin. Cancer Res. (2013) 19:5533 - 5540]. Aunque la identificación de estos subtipos diferentes representa un gran avance en el cáncer, desafortunadamente la implementación de esta clasificación para fines terapéuticos es poco clara [J. Clin. Invest. (2011) 121:2750-2767]. Por tanto, las opciones terapéuticas disponibles para pacientes con CMTN se restringen al tratamiento convencional con quimioterapia, normalmente basada en compuestos basados en taxanos, alcaloides de vinca o platino, que probablemente sólo sean eficaces dentro de las limitaciones de tal quimioterapia en este tipo de tumor debido a sus tasas de proliferación rápidas y perturbaciones frecuentes en mecanismos de reparación del ADN [Nat. Rev. Clin. Oncol. (2010) 7:683 - 692]. Desafortunadamente, las recaídas son frecuentes, y la resistencia a los agentes quimioterápicos se encuentra a menudo en el entorno metastásico y el pronóstico de pacientes con CMTN es malo debido a las limitadas opciones terapéuticas y a la falta de fármacos selectivos específicos [J. Clin. Oncol. (2012) 30(15):1879 - 1887; Clin. Cancer Res. (2007) 13:4429 - 4434]. Estos hechos, junto con el conocimiento relativamente pobre de las alteraciones moleculares impulsoras presentes en el CMTN, han estimulado la identificación de redes de señalización anómalas que pueden ser farmacológicamente atacadas en el CMTN.

Recientemente, la mitramicina ha sido identificada como agente capaz de sensibilizar células de CMTN al efecto antitumoral de taxanos, al investigar iARNs para identificar agentes que potencian la actividad de paclitaxel en CMTN [Breast Cancer Res. (2010) 12:R41]. En este sentido, la mitramicina fue sinérgica con el paclitaxel en las dos líneas sensibles al paclitaxel MDA-MB-468 y MDA-MB-231 (valor de IC promedio de 0,66 y 0,54, respectivamente), y en la línea celular resistente al paclitaxel HDQP1 (valor de IC promedio de 0,87). Sin embargo, la mitramicina y el paclitaxel fueron antagonistas, valores de IC promedio significativamente > 1, en la reducción de la viabilidad celular a altas dosis eficaces del fármaco (CI₅₀ y CI₂₅) en las líneas cuya expresión está afectada por este fármaco incluyen diversos protooncogenes, proteínas implicadas en la angiogénesis o procesos antiapoptóticos, respuestas transcripcionales mediadas por p53, así como el gen 1 resistente a múltiples fármacos (MDR-1).

Mol. Cancer Ther. (2011) 10, B39 y Cancer Res. (2012) 72, P4-07-17 dan a conocer cada uno la actividad antitumoral del análogo de mitramicina EC8042 [en el presente documento dado a conocer como fórmula (I)] sobre el cáncer de mama triple negativo. El documento EP2457921 A2 da a conocer EC8042 para uso en el tratamiento de cáncer de mama.

Por tanto, el problema de la presente invención es proporcionar medios de prevención y/o tratamiento de CMTN mejorados, que proporcionen un efecto específico del tumor, antiproliferativo, sin efectos secundarios graves.

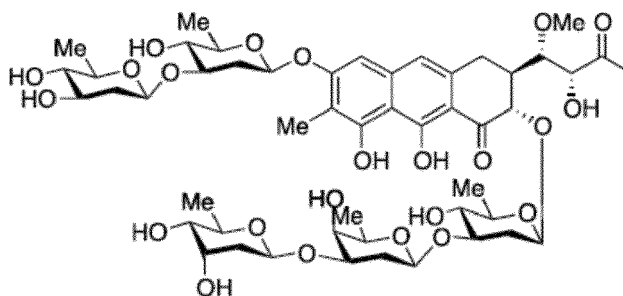
Breve descripción

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, tal como se da a conocer en las reivindicaciones 1 a 4. Además, la presente invención se refiere a dicha composición farmacéutica para uso como medicamento, tal

como se da a conocer en la reivindicación 5, a dicha composición farmacéutica para uso en la prevención y/o el tratamiento de cáncer de mama triple negativo en un paciente, tal como se da a conocer en la reivindicación 6, y a un método para producir dicha composición farmacéutica, tal como se da a conocer en la reivindicación 7. Además, la presente invención se refiere a un kit de componentes para uso en el tratamiento de cáncer de mama triple negativo, tal como se da a conocer en la reivindicación 8. Además, la presente invención se refiere a un compuesto o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo para uso en un método de tratamiento de cáncer de mama triple negativo, en el que dicho compuesto o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo, es para administración de manera simultánea con, de manera separada de o de manera secuencial con la administración de al menos un agente quimioterápico, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo, tal como se da a conocer en la reivindicación 9.

Se describe también en la presente descripción una composición que comprende:

a) un compuesto de fórmula (I),



Fórmula (I)

o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo; y

b) al menos un agente quimioterápico, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, el compuesto de fórmula (I) se denomina F(I).

En otra realización preferida de la presente descripción, el al menos un agente quimioterápico es un agente quimioterápico usado para el cáncer de mama, preferiblemente seleccionado entre agentes quimioterápicos antimetabólicos, agentes quimioterápicos análogos de nucleósidos o inhibidores de tirosina cinasa.

En aún otra realización preferida de la presente descripción, el al menos un agente quimioterápico es un agente quimioterápico antimetabólico seleccionado entre taxanos, más preferiblemente un agente quimioterápico antimetabólico seleccionado entre docetaxel, paclitaxel, ácido docosahexaenoico-paclitaxel, poliglutamato-paclitaxel y angiopep-paclitaxel.

En todavía otra realización preferida de la presente descripción, el al menos un agente quimioterápico es un agente quimioterápico análogo de nucleósido seleccionado entre gemcitabina, citarabina, fluorouracilo y vidarabina.

En una realización adicional preferida de la presente descripción, el al menos un agente quimioterápico es un inhibidor de tirosina cinasa seleccionado entre dasatinib, imatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib, bafetinib, gefitinib, erlotinib y sunitinib.

En una realización aún más preferida de la composición de la presente descripción, la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a al menos un, agente quimioterápico es de desde 1:0,01 hasta 1:500.

En una realización adicional preferida de la presente invención, el al menos un agente quimioterápico es vinorelbina, en la que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a vinorelbina es de 1:0,3.

La presente descripción también se refiere a una composición, tal como se describe en el presente documento, para uso como medicamento, preferiblemente en la prevención y/o el tratamiento de cáncer de mama, más preferiblemente cáncer de mama triple negativo, en un paciente.

Además, la presente descripción también se refiere a un uso de una composición, tal como se describe en el presente documento, en la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad, preferiblemente cáncer de mama, más preferiblemente cáncer de mama triple negativo.

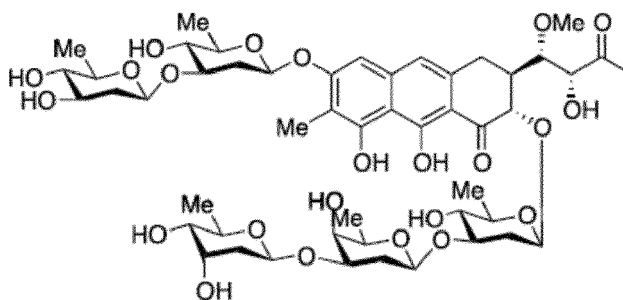
Además, la presente descripción se refiere a un método para producir una composición farmacéutica, tal como se describe en el presente documento, que comprende mezclar:

5 a) un compuesto de fórmula (I), o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo, tal como se describe en el presente documento; y

b) al menos un agente quimioterápico, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo.

10 Además, la presente descripción se refiere a un kit de componentes para uso en el tratamiento de cáncer de mama triple negativo que comprende:

a) un compuesto de fórmula (I),

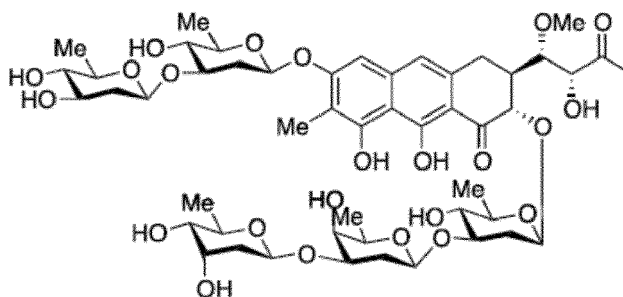


Fórmula (I)

15 o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo; y

b) al menos un agente quimioterápico, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo.

20 De manera adicional, la presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula (I),



Fórmula (I)

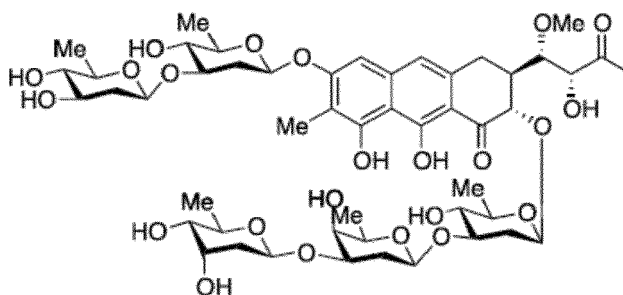
25 o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo; y

al menos un agente quimioterápico, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo,

30 para uso en un método de tratamiento de cáncer de mama triple negativo, en el que dicho compuesto de fórmula (I), o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo, y dicho al menos un agente quimioterápico, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo, se administran simultáneamente, de manera separada o de manera secuencial el uno del otro.

De manera análoga, la presente descripción se refiere a un método de administración de:

35 a) un compuesto de fórmula (I),



Fórmula (I)

o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo; y

5 b) al menos un agente quimioterápico, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo,

para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo, en el que dicho compuesto de fórmula (I), o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo, y dicho al menos un agente quimioterápico, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo se administran simultáneamente, de manera separada o de manera secuencial el uno del otro.

10 Una última realización de la descripción es proporcionar un método de prevención y/o tratamiento de pacientes que padecen cáncer de mama, preferiblemente cáncer de mama triple negativo, que comprende la administración a un paciente que lo necesita o a un sujeto con riesgo de padecer cáncer de mama, preferiblemente cáncer de mama triple negativo, de una dosis o cantidad eficaz de la combinación de compuestos activos de la descripción o de una
 15 composición que comprende los mismos, particularmente representada por la combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo, con al menos un agente quimioterápico, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo, en la que el al menos un agente quimioterápico es un agente quimioterápico antimitótico seleccionado entre taxanos, más preferiblemente seleccionado entre docetaxel, paclitaxel, ácido docosahexaenoico-paclitaxel, poliglutamato-paclitaxel y angiopep-paclitaxel, además preferiblemente docetaxel; un
 20 agente quimioterápico análogo de nucleósidos seleccionado entre gemcitabina, citarabina, fluorouracilo y vidarabina, más preferiblemente gemcitabina; o un inhibidor de tirosina cinasa seleccionado entre dasatinib, imatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib, bafetinib, gefitinib, erlotinib y sunitinib, más preferiblemente dasatinib.

Breve descripción de las figuras

25 **Figura 1.** Cl_{50} (nM) de F(I) en células de cáncer de mama triple negativo (CMTN) HCC-70, HCC-3153, BT549, MDA-MB-231 (MDAMB231), HCC-1937, HBL-100 (HBL100), HCC-1187 y HS578T, en oposición a las células que no son de cáncer de mama triple negativo (No CMTN) HCC1954, T47D, HCC1419, SKBR3, MCF7 y BT474.

30 **Figura 2.** Efecto de F(I) a lo largo del tiempo sobre el volumen del tumor de MDA-MB-231 (MDA-MB231) en ratones.

Figura 3. Efecto de F(I) a lo largo del tiempo sobre el peso corporal de ratones.

35 **Figura 4.** Efecto antiproliferativo sobre células A. MDA-MB-231 y B. HBL-100 (HBL100), medido como porcentaje de metabolismo de MTT (metabolización) con respecto a un control sin tratar (CTRL, para el cual los valores de absorbancia medios de las muestras sin tratar de cada línea celular se tomaron como el 100%) de F(I) (50 nM), gemcitabina (5 nM) y de la correspondiente combinación de los mismos [F(I)+gem.], parte superior; y F(I) (50 nM), docetaxel (2,5 nM) y la correspondiente combinación de los mismos [F(I)+doc.], parte inferior.

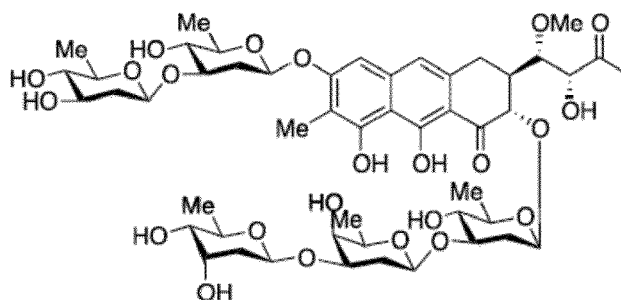
40 **Figura 5.** Efecto a lo largo del tiempo sobre el volumen del tumor MDA-MB-231 en ratones tratados con F(I) (12 mg/kg), docetaxel (15 mg/kg) y una combinación de los mismos [F(I) (12 mg/kg) + docetaxel (15 mg/kg)].

45 **Figura 6.** Efecto a lo largo del tiempo sobre el peso corporal de ratones tratados con F(I) (12 mg/kg), docetaxel (15 mg/kg) y una combinación de los mismos [F(I) (12 mg/kg) + docetaxel (15 mg/kg)].

Descripción detallada

La presente descripción se refiere a una composición que comprende:

50 a) un compuesto de fórmula (I),



Fórmula

(I)

o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo; y

- 5 b) al menos un agente quimioterápico, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo. Preferiblemente, dicha composición es una composición farmacéutica.

10 El compuesto de fórmula (I) también se conoce como demicarosil-3D-β-D-digitoxosil-mitramicina SK y se denomina en el presente documento F(I). El compuesto de fórmula (I) puede obtenerse a partir de bacterias modificadas genéticamente mediante biosíntesis combinatoria, específicamente mediante fermentación de *Streptomyces argillaceus* M3W1-pMP*3BII [J. Med. Chem. (2012) 55:5813 - 5825]. El compuesto de fórmula (I) está actualmente en desarrollo como antineoplásico debido al hecho de que inhibe los procesos de replicación y transcripción durante la biosíntesis macromolecular, en virtud de su afinidad hacia regiones de ADN ricas en GC ubicadas en el surco menor del ADN, especialmente el sitio de unión del factor de transcripción Sp1. Por consiguiente, las proteínas cuya expresión está afectada por este fármaco incluyen diversos protooncogenes, proteínas implicadas en la angiogénesis o procesos antiapoptóticos, respuestas transcripcionales mediadas por p53, así como el gen 1 resistente a múltiples fármacos (MDR-1). El compuesto de fórmula (I) es 10 veces menos tóxico que la mitramicina *in vivo*, y por tanto tiene una ventana terapéutica mayor mientras está activo tanto *in vitro* como en modelos de xenoinjerto de cáncer.

20 En otra realización preferida, la presente descripción comprende una composición, según cualquiera de lo anterior, en la que el al menos un agente quimioterápico es un agente quimioterápico adecuado para uso en el tratamiento de cáncer de mama. En una realización adicional preferida de la descripción, el al menos un agente quimioterápico se selecciona entre agentes quimioterápicos antimetabólicos, agentes quimioterápicos análogos de nucleósidos o inhibidores de tirosina cinasa.

En otras realizaciones preferidas de la presente descripción, la composición comprende al menos un agente quimioterápico, en la que dicho al menos un agente quimioterápico es:

- 30 a) un agente quimioterápico antimetabólico seleccionado entre taxanos y alcaloides de la vinca, más preferiblemente un agente quimioterápico antimetabólico seleccionado entre docetaxel, paclitaxel, vinorelbina, vinblastina, vindesina, vincristina, ácido docosahexaenoico-paclitaxel, poliglutamato-paclitaxel y angiopep-paclitaxel;

- 35 b) un agente quimioterápico análogo de nucleósido seleccionado entre gemcitabina, citarabina, fluorouracilo y vidarabina; y/o

c) un inhibidor de tirosina cinasa seleccionado entre dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib, bafetinib, imatinib, gefitinib, erlotinib y sunitinib.

40 En otra realización preferida, la presente descripción comprende una composición según cualquiera de lo anterior, en la que el al menos un agente quimioterápico es docetaxel o vinorelbina. En aún otra realización preferida, la presente descripción comprende una composición, según cualquiera de lo anterior, en la que el al menos un agente quimioterápico es gemcitabina. En todavía otra realización preferida, la presente descripción comprende una composición, según cualquiera de lo anterior, en la que el al menos un agente quimioterápico es dasatinib.

45 Incluso más preferiblemente, el al menos un agente quimioterápico, según cualquiera de lo anterior, se selecciona entre docetaxel, gemcitabina o dasatinib. Alternativamente, el al menos un agente quimioterápico, según cualquiera de lo anterior, también puede seleccionarse entre docetaxel o gemcitabina.

50 Por tanto, una realización preferida de la descripción se refiere a una composición que comprende:

a) un compuesto de fórmula (I); y

- 55 b) al menos un agente quimioterápico seleccionado entre docetaxel, paclitaxel, vinorelbina, vinblastina, vindesina, vincristina, ácido docosahexaenoico-paclitaxel, poliglutamato-paclitaxel, angiopep-paclitaxel, gemcitabina, citarabina,

flourouracilo, vidarabina, dasatinib, nilotinib, bosutinib o ponatinib.

Otra realización preferida de la descripción se refiere a una composición que comprende:

5 a) un compuesto de fórmula (I); y

b) al menos un agente quimioterápico seleccionado entre docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, citarabina, fluorouracilo, dasatinib o nilotinib, más preferiblemente docetaxel, gemcitabina, fluorouracilo, dasatinib o nilotinib, además preferiblemente docetaxel, gemcitabina o dasatinib.

10 En una realización particularmente preferida de la composición anterior de la descripción, la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto al al menos un, agente quimioterápico es de desde 1:0,01 hasta 1:500. Preferiblemente, la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto al al menos un, agente quimioterápico es de desde 1:0,05 hasta 1:200, más preferiblemente de 1:0,1 a 1:100, todavía más preferiblemente de 1:0,1 a 1:50. En una realización particularmente preferida de lo anterior, la presente descripción se refiere a una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos un agente quimioterápico, en la que dicho al menos un agente quimioterápico es:

20 a) el agente quimioterápico antimetabólico, docetaxel, en la que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a dicho agente quimioterápico antimetabólico es de desde 1:0,05 hasta 1:1, aún más preferiblemente de 1:0,1 a 1:0,5;

25 b) el agente quimioterápico análogo de nucleósido, gemcitabina, en la que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a dicho agente quimioterápico análogo de nucleósido es de desde 1:0,1 hasta 1:2, aún más preferiblemente de 1:0,1 a 1:1; y/o

c) el inhibidor de tirosina cinasa, dasatinib, en la que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a dicho inhibidor de tirosina cinasa es de desde 1:0,1 hasta 1:2, aún más preferiblemente de 1:0,1 a 1:1.

30 En otra realización particularmente preferida de lo anterior, la presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) y vinorelbina, en la que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a vinorelbina es de 1:0,3.

35 La composición de la presente descripción es preferiblemente una composición farmacéutica y más preferiblemente comprende un excipiente y/o portador, en la que el excipiente y/o portador se selecciona entre un diluyente, agente de carga, material de relleno, agente antiadherente, aglutinante, recubrimiento, colorante, disgregante, aroma, deslizante, lubricante, conservante, adsorbente, edulcorante o vehículo. Una composición de este tipo puede estar en forma cristalina, en polvo, granular, de sólido compactado, líquida, de disolución, de suspensión, de elixir, de jarabe, de emulsión, de pomada, de gel, de gotas, de nebulización, de vapor o de pulverización.

40 Además, la composición de la descripción está comprendida preferiblemente en un envase sellado, más preferiblemente un envase sellado seleccionado entre una cavidad/compartimento de un envase tipo blíster, una cápsula, una ampolla, una sobre, un frasco, un vial, una jeringa o un nebulizador o combinaciones de los mismos, más preferiblemente, dicho envase es una cavidad/compartimento de un envase tipo blíster, una cápsula, una ampolla, un frasco o una jeringa, además preferiblemente una cavidad/compartimento de un envase tipo blíster, una ampolla o un frasco, lo más preferiblemente una cavidad/compartimento de un envase tipo blíster.

45 La presente descripción también se refiere a una composición, según cualquiera de lo anterior, para uso como medicamento. Además, la presente descripción también se refiere a una composición, según cualquiera de lo anterior, para uso en la prevención y/o el tratamiento de cáncer de mama en un paciente. Dicho de otro modo, la presente descripción también se refiere al uso de una composición, según cualquiera de lo anterior, en la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de cáncer de mama. De manera análoga, la presente descripción también se refiere a un método de tratamiento de un paciente usando una composición, según cualquiera de lo anterior, más preferiblemente un método de tratamiento de cáncer de mama, aún más preferiblemente un método de tratamiento de cáncer de mama de una manera sinérgica. Preferiblemente, dicho cáncer de mama es cáncer de mama triple negativo (CMTN). El CMTN se refiere a un cáncer de mama que no expresa los genes para el receptor de estrógenos, el receptor de progesterona y Her2/neu. Un diagnóstico de este tipo puede hacerse de manera clínica.

60 La composición de la presente descripción puede administrarse según las razones molares anteriores, en la que la cantidad del compuesto de fórmula (I) está entre 0,01 y 1000 mg/kg de peso corporal/dosis, preferiblemente entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal/dosis, más preferiblemente entre 1 y 10 mg/kg de peso corporal/dosis. Dicha dosis puede administrarse (i) en una única dosis diaria, (ii) dividida en n dosis más pequeñas que se administran en n intervalos a lo largo del día, en donde n es un número entre 2 y 5, preferiblemente entre 2 y 3, o (iii) acumulada para m días, mediante lo cual dicha dosis acumulada se administra una vez cada m días, en donde m es un intervalo de entre 2 y 7 días, preferiblemente entre 3 y 5 días.

El paciente es preferiblemente un ser humano u otro mamífero, preferiblemente un paciente adulto humano, más preferiblemente un paciente adulto humano mujer.

5 La presente descripción también se refiere a un método para producir cualquier composición mencionada anteriormente, que comprende mezclar:

a) un compuesto de fórmula (I), o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo, según lo anterior; y

10 b) al menos un agente quimioterápico, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo.

Dicho método puede implicar de manera adicional una etapa de calentamiento, agitación, centrifugación y/o filtración con el fin de asegurar la homogeneidad de la mezcla resultante. Dicho método puede comprender de manera adicional una etapa de envasado, de manera que la composición mencionada anteriormente está comprendida en una cápsula, un comprimido, una píldora, una pastilla, una ampolla, un sobre, una jeringa, un cartucho, un nebulizador u otro envase.

15 Además, la presente descripción también se refiere a un kit de componentes para uso en el tratamiento de cáncer de mama triple negativo, preferiblemente de una manera sinérgica, que comprende:

20 a) un compuesto de fórmula (I), tal como se describe en lo anterior, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo; y

b) al menos un agente quimioterápico, tal como se describe en lo anterior, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo.

25 En el kit de componentes, dicho compuesto de fórmula (I) y dicho al menos un agente quimioterápico están comprendidos preferiblemente en composiciones y/o envases separados. Dichas composiciones son preferiblemente composiciones farmacéuticas y más preferiblemente cada una comprende independientemente un excipiente y/o portador, en las que el excipiente y/o portador se selecciona entre un diluyente, agente de carga, material de relleno, agente antiadherente, aglutinante, recubrimiento, colorante, disgregante, aroma, deslizante, lubricante, conservante, adsorbente, edulcorante o vehículo. Además, tales composiciones pueden estar en forma cristalina, en polvo, granular, de sólido compactado, líquida, de disolución, de suspensión, de elixir, de jarabe, de emulsión, de pomada, de gel, de gotas, de nebulización, de vapor o de pulverización. Dicho envase es preferiblemente un envase sellable seleccionado de una cavidad/compartimento de un envase tipo blíster, una cápsula, una ampolla, un sobre, un frasco, un vial, una jeringa o un nebulizador o combinaciones de los mismos, más preferiblemente, dicho envase es una cavidad/compartimento de un envase tipo blíster, una cápsula, una ampolla, un frasco o una jeringa, además preferiblemente una cavidad/compartimento de un envase tipo blíster, una ampolla o un frasco, lo más preferiblemente una cavidad/compartimento de un envase tipo blíster, en el que cuando el compuesto de fórmula (I) y el al menos un agente quimioterápico, o sales, cocrystalos o solvatos del mismo están comprendidos cada uno en cavidades/compartimentos separados de un envase tipo blíster, dichas cavidades/compartimentos separados forman parte del mismo envase tipo blíster o parte de diferentes envases tipo blíster.

45 Además, la presente descripción se refiere a un modo de administración que incluye un compuesto de fórmula (I), tal como se describe en lo anterior, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo; y

al menos un agente quimioterápico, tal como se describe en lo anterior, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo, para uso en un método de tratamiento de cáncer de mama triple negativo, preferiblemente de una manera sinérgica, en el que dicho compuesto de fórmula (I), o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo, y dicho al menos un agente quimioterápico, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo se administran simultáneamente, de manera separada o de manera secuencial el uno del otro.

De manera análoga, la presente descripción se refiere a un método de administración de:

55 a) un compuesto de fórmula (I), tal como se describe en lo anterior, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo; y

b) al menos un agente quimioterápico, tal como se describe en lo anterior, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo,

60 para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo, preferiblemente de una manera sinérgica, en el que dicho compuesto de fórmula (I), o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo, y dicho al menos un agente quimioterápico, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo se administran simultáneamente, de manera separada o de manera secuencial el uno del otro.

65 En el kit de componentes, el modo de administración y/o el método de administración de la presente descripción, el al menos un agente quimioterápico es un agente quimioterápico adecuado para uso en el tratamiento de cáncer de mama. En una realización adicional preferida del kit de componentes, del modo de administración y/o del método de

administración de la presente descripción, el al menos un agente quimioterápico se selecciona entre agentes quimioterápicos antimitóticos, agentes quimioterápicos análogos de nucleósido o inhibidores de tirosina cinasa.

5 En otras realizaciones preferidas del kit de componentes, del modo de administración y/o del método de administración de la presente descripción, el al menos un agente quimioterápico es:

10 a) un agente quimioterápico antimitótico seleccionado entre taxanos y alcaloides de la vinca, más preferiblemente un agente quimioterápico antimitótico seleccionado entre docetaxel, paclitaxel, vinorelbina, vinblastina, vindesina, vincristina, ácido docosahexaenoico-paclitaxel, poliglutamato-paclitaxel y angiopep-paclitaxel;

10 b) un agente quimioterápico análogo de nucleósido seleccionado entre gemcitabina, citarabina, fluorouracilo y vidarabina; y/o

15 c) un inhibidor de tirosina cinasa seleccionado entre dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib, bafetinib, imatinib, gefitinib, erlotinib y sunitinib.

20 En otra realización preferida de la presente descripción, el al menos un agente quimioterápico es docetaxel o vinorelbina. En aún otra realización preferida de la presente invención, según cualquiera de lo anterior, el al menos un agente quimioterápico es gemcitabina. En todavía otra realización preferida de la presente invención, según cualquiera de lo anterior, el al menos un agente quimioterápico es dasatinib.

25 Incluso más preferiblemente, el al menos un agente quimioterápico, según cualquiera de lo anterior, se selecciona entre docetaxel, gemcitabina o dasatinib. Alternativamente, el al menos un agente quimioterápico, según cualquiera de lo anterior, se selecciona entre docetaxel o gemcitabina.

30 Por tanto, una realización preferida se refiere al kit de componentes, al modo de administración y/o al método de administración de la presente descripción, en los que el al menos un agente quimioterápico se selecciona entre docetaxel, paclitaxel, vinorelbina, vinblastina, vindesina, vincristina, ácido docosahexaenoico-paclitaxel, poliglutamato-paclitaxel, angiopep-paclitaxel, gemcitabina, citarabina, fluorouracilo, vidarabina, dasatinib, nilotinib, bosutinib o ponatinib.

35 Otra realización preferida se refiere al kit de componentes, al modo de administración y/o al método de administración de la presente descripción, en los que el al menos un agente quimioterápico se selecciona entre docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, citarabina, fluorouracilo, dasatinib o nilotinib, más preferiblemente entre docetaxel, gemcitabina, fluorouracilo, dasatinib o nilotinib, además preferiblemente entre docetaxel, gemcitabina o dasatinib.

40 En una realización particularmente preferida del kit de componentes, del modo de administración y/o del método de administración de la presente descripción, la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto al al menos un agente quimioterápico es de desde 1:0,01 hasta 1:500. Preferiblemente, la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto al al menos un agente quimioterápico es de desde 1:0,05 hasta 1:200, más preferiblemente de 1:0,1 a 1:100, todavía más preferiblemente de 1:0,1 a 1:50. En una realización particularmente preferida del kit de componentes, del modo de administración y/o del método de administración de la presente descripción, el al menos un agente quimioterápico es:

45 a) el agente quimioterápico antimitótico, docetaxel, en el que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a dicho agente quimioterápico antimitótico es de desde 1:0,05 hasta 1:1, aún más preferiblemente de 1:0,1 a 1:0,5;

50 b) el agente quimioterápico análogo de nucleósido, gemcitabina, en el que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a dicho agente quimioterápico análogo de nucleósido es de desde 1:0,1 hasta 1:2, aún más preferiblemente de 1:0,1 a 1:1; y/o

55 c) el inhibidor de tirosina cinasa, dasatinib, en el que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a dicho inhibidor de tirosina cinasa es de desde 1:0,1 hasta 1:2, aún más preferiblemente de 1:0,1 a 1:1.

60 En otra realización particularmente preferida de lo anterior, la presente invención se refiere a un kit de componentes, y la presente descripción se refiere a un modo de administración y/o un método de administración que comprende un compuesto de fórmula (I) y vinorelbina, en los que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a vinorelbina es de 1:0,3.

Ejemplos de las composiciones de la presente descripción y procedimientos representativos para su aislamiento, uso y elaboración aparecen a continuación, pero no deben ser interpretados como limitantes de la descripción.

65

Ejemplos

l) Material y métodos

5 a) Reactivos y anticuerpos

Los medios de cultivo celular, el suero fetal bovino (FBS) y el éster etílico de tetrametilrodamina (TMRE) se compraron de Invitrogen (Gaithersburg, MD). El yoduro de propidio (PI) y el bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) fueron de Sigma Chemical (St Louis, MO, EE.UU.). Anexina V-FITC, Matrigel, Z-VAD-FMK, AC-IETD-AF y AC-DEVD-AFC se compraron de BD Biosciences (San José, CA, EE.UU.). El compuesto de fórmula (I), también denominado en el presente documento F(I), fue proporcionado por EntreChem S.L. (Oviedo, España) y se obtuvo según el procedimiento descrito en J. Med. Chem. (2012) 55:5813 - 5825. Docetaxel fue de Hospira UK Ltd (Warwickshire, Reino Unido). Vinorelbina fue de Pierre Fabre (Barcelona, España). Gemcitabina fue de Lilly (Madrid, España). Otros productos químicos genéricos fueron adquiridos de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EE.UU.), Roche Biochemicals o Merck (Darmstadt, Alemania).

15 b) Cultivo celular

Todas las líneas celulares se cultivaron a 37°C en una atmósfera humidificada en presencia de una mezcla de 5% de CO₂ y 95% de aire. Las células se hicieron crecer en medio DMEM o RPMI que contenía una alta concentración de glucosa (4.500 mg/litro) y antibióticos (penicilina a 100 mU/ml, estreptomycin a 100 µg/ml) y complementado con FBS al 10%. Las líneas celulares se proporcionaron por el Dr. J. Losada y el Dr. A. Balmain, (originalmente del laboratorio del Dr. J. W. Gray quien a su vez los obtuvo de la ATCC o del desarrollo de colecciones en los laboratorios del Dr. S. Etier y el Dr. A. Gazdar, para evitar errores que se producen cuando se obtienen a través de fuentes de "segunda mano") [Cancer Cell. (2006) 10:515 - 527]. Las identidades celulares se verificaron mediante análisis por STR [Oncogene (2014) 33:148 - 156].

25 c) Ensayos de proliferación celular, ciclo celular y apoptosis

30 Las células se sembraron en placa en placas de 24 pocillos a 10.000 - 20.000 células/pocillo y se cultivaron durante la noche en DMEM o RPMI + FBS al 10%. Al día siguiente, se reemplazó el medio con DMEM o RPMI conteniendo diferentes concentraciones de F(I). La proliferación celular se analizó 48 y 72 horas después mediante un ensayo basado en MTT tal como se describe en Cancer Res. (2005) 65:6801 - 6810. A menos que se indique lo contrario, los resultados se presentan como la media ± desviación estándar (DE) de cuatro réplicas de un experimento representativo que se repitió al menos tres veces.

Para determinar si las combinaciones de F(I) con dasatinib, docetaxel, vinorelbina o gemcitabina eran sinérgicas, aditivas o antagonistas, se usó el programa de software CalcuSyn v2.0 (Biosoft, Ferguson, MO) tal como se describe en Mol. Cancer Ther. (2012) 11:1342 - 1352. Los resultados se representan gráficamente como la media de valores ± DE cuatro réplicas de dos experimentos.

Para el análisis de los perfiles del ciclo celular, las células se trataron con F(I) durante 48 horas y posteriormente se recogieron agrupando juntas las células unidas y no unidas. Después del lavado con PBS, se fijaron las células y se permeabilizaron con etanol al 70% y enfriado con hielo durante la noche. Las células se centrifugaron, se resuspendieron en 500 µl de PBS que contenía 250 µg de ARNasa A libre de ADNasa (Sigma-Aldrich) y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadieron 2,5 µg de yoduro de propidio (PI; Sigma-Aldrich). Los análisis del contenido de ADN y del ciclo celular se realizaron usando un citómetro de flujo BD Accuri C6 y el software C6 (BD Biosciences).

50 d) Estudios de xenoinjerto

Los ratones se manipularon en una instalación para animales del CIC en Salamanca siguiendo las directrices legales. Se obtuvieron ratones hembra BALB/c nu/nu (7 semanas de edad) de Charles River Laboratories (Wilmington, MA, EE.UU.). Se inyectaron por vía subcutánea un total de 5x10⁶ células MDA-MB231 en 100 µl de DMEM y 100 µl de Matrigel (BD Biosciences) en el costado derecho e izquierdo de cada ratón. Cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de 100 mm³, los animales (n = 32) se aleatorizaron en cuatro grupos (con volúmenes del tumor promedio iguales) (vehículo n = 8, F(I) n = 8, docetaxel n = 8 y F(I) + docetaxel n = 8). Los ratones se trataron cada cuatro días por vía intravenosa con 12 mg/kg de F(I), y semanalmente por vía intraperitoneal con 15 mg/kg de docetaxel. Los diámetros de los tumores se midieron en serie mediante un compás calibrador dos veces por semana y se calcularon los volúmenes del tumor mediante la siguiente fórmula: volumen = anchura² x longitud/2. Los ratones se sacrificaron en el día 41. Para los análisis bioquímicos y de acumulación de fármacos, se obtuvieron muestras de tumor después del sacrificio de los animales por inhalación de CO₂ y 6 horas después de tratarse con los diferentes fármacos, e inmediatamente congelados en nitrógeno líquido. Los tumores se picaron, se lavaron con PBS y se homogeneizaron (Dispomix, L&M Biotech, Holly Springs, NC, EE.UU.) en tampón de lisis enfriado con hielo (1,5 ml/100 mg de tumor). Este homogeneizado se centrifugó a 10.000 xg durante 20 minutos a

4°C, y los sobrenadantes se transfirieron a tubos nuevos.

d) Análisis estadísticos

5 Las comparaciones de variables continuas entre dos grupos para los experimentos de modelo de tumor en ratones se realizaron usando una prueba t de Student bilateral. Se realizaron al menos dos experimentos independientes para los estudios *in vivo*. Se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando los valores de P eran menores de 0,05. Los datos estadísticos se presentan como la media \pm DE. Todos los datos se analizaron usando el software estadístico SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

10

II) Resultados

a) Ejemplo de referencia: efecto de F(I) sobre líneas celulares de CMTN.

15 Para analizar el posible efecto antineoplásico de F(I) sobre el CMTN, se evaluó su acción sobre un panel de ocho líneas celulares de CMTN representativas (HCC-70, HCC-3153, BT549, MDA-MB-231 (MDAMB231), HCC-1937, HBL-100 (HBL100), HCC-1187 y HS578T) usando el metabolismo de MTT como lectura del efecto de F(I) sobre el número de células. De manera adicional, se sometieron a prueba como controles un panel de seis líneas celulares no de CMTN representativas (HCC1954, T47D, HCC1419, SKBR3, MCF7 y BT474). Las células se sembraron en placa y se trataron durante 48 ó 72 horas con diferentes dosis de F(I). El tratamiento con F(I) disminuyó el metabolismo de MTT en todas las líneas celulares de CMTN estudiadas de una manera dependiente de la dosis y dependiente del tiempo. A las 72 horas de tratamiento, los valores de CI_{50} para F(I) en todas las líneas celulares era por debajo de 100 nM (figura 1), indicando que F(I) era un potente inhibidor del metabolismo de MTT en células de CMTN.

25

b) Ejemplo de referencia: efecto antitumoral *in vivo* de F(I).

30 El posible efecto antitumoral *in vivo* de F(I) se investigó a continuación. Los ratones inyectados con células MDA-MB231 en el cuerpo adiposo mamario caudal desarrollaron tumores en un plazo de dos semanas desde la fecha de inyección. Una vez que los tumores se establecieron y alcanzaron un volumen medio de 100 mm³, los ratones se aleatorizaron para recibir vehículo o F(I) (12 mg/kg) por vía intravenosa cada 3 días. Las mediciones farmacocinéticas de la concentración de F(I) en los tumores a las 6 horas después del último tratamiento indicaron que F(I) se acumuló a dosis mayores que las que se consideran activas *in vitro* (3,8 μ g/g y 2,2 μ g/g en dos tumores de dos ratones diferentes). El tratamiento con F(I) ejerció un efecto inhibitorio sobre el crecimiento del tumor (disminución en el crecimiento de tumores, figura 2) desarrollado a partir de células de CMTN implantadas en el tejido mamario de ratones. El peso corporal mostró una ligera disminución inicialmente en animales tratados con F(I), que se recuperó después (figura 3).

35

c) F(I) actúa de manera sinérgica con fármacos de tratamiento habitual *in vitro* e *in vivo*.

40

45 Para explorar si F(I) potenciaba la acción de los fármacos usados en la terapia de CMTN, se realizaron experimentos de combinación de fármacos, y los resultados se analizaron mediante el algoritmo de Chou y Talalay [Adv. Enzyme Regul. (1984) 22:27 - 55] que fue usado para determinar si una combinación de fármacos es sinérgica, aditiva o antagonista, o no tiene efecto. Los resultados se presentan en parte en las tablas 1 a 7, en las que Ref. se refiere a un ejemplo de referencia, Ej. se refiere a un ejemplo de la invención, IC se refiere al índice de combinación y d.e. se refiere a la desviación estándar de la media.

45

50 Los experimentos mencionados anteriormente indicaron que F(I) aumentó la acción de varios fármacos usados en el tratamiento de CMTN. En particular, F(I) favoreció la eficacia de taxanos *in vitro* e *in vivo*, y de gemcitabina *in vitro*, dos fármacos actualmente usados en el ámbito clínico en el tratamiento de CMTN. Además, se observó sinergia con docetaxel y gemcitabina (figuras 4A y 4B), mientras que la acción de vinorelbina no se vio aumentada de manera clara con F(I) excepto para una razón molar particular de cada fármaco mostrada en la tabla 4. La evaluación *in vivo* del efecto de F(I) en combinación con docetaxel también se realizó sobre tumores xenoinjertados con MDA-MB-231 en ratones (figura 5). Tal como se muestra en la figura 5, la combinación de F(I) tuvo un efecto antitumoral más fuerte que con los tratamientos individuales. Los pesos corporales de animales tratados con estos fármacos o su combinación no sufrieron modificación sustancial por los tratamientos (figura 6), sugiriendo que F(I), o bien solo, o bien en combinación con otros agentes quimioterápicos antineoplásicos, fue bien tolerado.

55

ES 2 766 772 T3

Tabla 1. Efecto de F(I), dasatinib y combinaciones de los mismos sobre la inhibición de la proliferación de células MDA-MB-231.

Tipo de ejemplo	Cantidad de fármaco				Metabolismo de MTT					
	F(I) (nM)	Dasatinib (μ M)	F(I) (nM) + dasatinib (μ M)	Razón F(I)/dasatinib	Ensayo 1			Ensayo 2		
					media (%)	d.e.	IC	media (%)	d.e.	IC
Ref.	0	0	0	-	100	0,048	-	100	0,031	-
Ref.	10	0	10	-	94,27	0,011	-	96,65	0,009	-
Ref.	50	0	50	-	70,05	0,007	-	59,26	0,049	-
Ref.	0	0,5	0 + 0,5	0	65,29	0,002	-	62,89	0,041	-
Ref.	10	0,5	10 + 0,5	0,02	59,97	0,027	0,76	57,95	0,035	0,55
Ref.	50	0,5	50 + 0,5	0,1	56,79	0,053	1,19	47,05	0,046	0,61
Ref.	0	1,0	0 + 1,0	0	59,58	0,008	-	63,07	0,013	-
Ej.	10	1,0	10 + 1,0	0,01	53,87	0,020	0,73	54,75	0,016	0,66
Ref.	50	1,0	50 + 1,0	0,05	50,31	0,034	0,97	41,79	0,033	0,51
Ref.	0	2,0	0 + 2,0	0	56,05	0,024	-	55,89	0,046	-
Ej.	10	2,0	10 + 2,0	0,005	52,88	0,018	1,19	54,16	0,022	1,09
Ref.	50	2,0	50 + 2,0	0,025	45,90	0,002	0,96	42,25	0,019	0,63

5 Tabla 2. Efecto de F(I), gemcitabina y combinaciones de los mismos sobre la inhibición de la proliferación de células MDA-MB-231.

Tipo de ejemplo	Cantidad de fármaco				Metabolismo de MTT					
	F(I) (nM)	Gemcitabina (nM)	F(I) (nM) + gemcitabina (nM)	Razón F(I)/gemcitabina	Ensayo 1			Ensayo 2		
					media (%)	d.e.	IC	media (%)	d.e.	IC
Ref.	0	0	0	-	100	0,025	-	100	0,034	-
Ref.	10	0	10	-	94,27	0,011	-	96,65	0,009	-
Ref.	50	0	50	-	70,05	0,007	-	59,26	0,049	-
Ref.	0	5	0 + 5	0	77,29	0,032	-	90,99	0,018	-
Ej.	10	5	10 + 5	2	75,60	0,035	1,33	82,08	0,015	0,93
Ej.	50	5	50 + 5	10	60,21	0,045	1,30	46,39	0,048	0,60
Ref.	0	10	0 + 10	0	67,76	0,029	-	84,33	0,018	-
Ej.	10	10	10 + 10	1	66,52	0,029	1,27	73,90	0,026	0,90
Ej.	50	10	50 + 10	5	45,10	0,020	0,77	42,39	0,037	0,61
Ref.	0	20	0 + 20	0	48,14	0,048	-	64,95	0,009	-
Ej.	10	20	10 + 20	0,5	42,39	0,024	0,67	59,89	0,014	0,83
Ej.	50	20	50 + 20	2,5	36,84	0,018	0,72	36,83	0,005	0,63

Tabla 3. Efecto de F(I), docetaxel y combinaciones de los mismos sobre la inhibición de la proliferación de células MDA-MB-231.

Tipo de ejemplo	Cantidad de fármaco				Metabolismo de MTT					
	F(I) (nM)	Docetaxel (nM)	F(I) (nM) + docetaxel (nM)	Razón F(I)/docetaxel	Ensayo 1			Ensayo 2		
					media (%)	d.e.	IC	media (%)	d.e.	IC
Ref.	0	0	0	-	100	0,049	-	100	0,012	-
Ref.	10	0	10	-	94,27	0,011	-	96,65	0,009	-
Ref.	50	0	50	-	70,05	0,007	-	59,26	0,049	-
Ref.	0	2,5	0 + 2,5	0	84,46	0,016	-	60,92	0,009	-
Ej.	10	2,5	10 + 2,5	4	84,27	0,003	1,72	61,36	0,042	0,56
Ej.	50	2,5	50 + 2,5	20	71,70	0,041	2,31	44,73	0,008	0,73
Ref.	0	5	0 + 5	0	69,03	0,015	-	51,36	0,020	-
Ej.	10	5	10 + 5	2	61,10	0,036	0,92	46,47	0,026	0,64
Ej.	50	5	50 + 5	10	50,47	0,014	1,12	36,82	0,014	0,78
Ref.	0	10	0 + 10	0	38,17	0,033	-	44,50	0,038	-
Ej.	10	10	10 + 10	0,5	33,20	0,017	0,76	40,67	0,007	1,02
Ej.	50	10	50 + 10	2,5	30,90	0,021	0,87	30,45	0,020	0,99

5 Tabla 4. Efecto de F(I), vinorelbina y combinaciones de los mismos sobre la inhibición de la proliferación de células MDA-MB-231.

Tipo de ejemplo	Cantidad de fármaco				Metabolismo de MTT					
	F(I) (nM)	Vinorelbina (nM)	F(I) (nM) + vinorelbina (nM)	Razón F(I)/vinorelbina	Ensayo 1			Ensayo 2		
					media (%)	d.e.	IC	media (%)	d.e.	IC
Ref.	0	0	0	-	100	0,044	-	100	0,012	-
Ref.	10	0	10	-	94,27	0,011	-	96,65	0,009	-
Ref.	50	0	50	-	70,05	0,007	-	59,26	0,049	-
Ref.	0	1	0 + 1	0	94,11	0,026	-	73,02	0,047	-
Ref.	10	1	10 + 1	10	90,82	0,008	2,80	72,02	0,016	1,09
Ref.	50	1	50 + 1	50	64,44	0,038	1,28	77,00	0,010	3,13
Ref.	0	3	0 + 3	0	84,61	0,009	-	71,99	0,020	-
Ej.	10	3	10 + 3	3,33	73,52	0,137	0,88	63,11	0,014	1,29
Ref.	50	3	50 + 3	16,6	62,30	0,039	1,32	75,78	0,023	5,25
Ref.	0	5	0 + 5	0	84,42	0,036	-	56,42	0,001	-
Ref.	10	5	10 + 5	2	73,29	0,028	1,19	56,25	0,004	1,19
Ref.	50	5	50 + 5	10	58,91	0,011	1,25	67,44	0,050	3,79

Tabla 5. Efecto de F(I), dasatinib y combinaciones de los mismos sobre la inhibición de la proliferación de células HBL-100.

Tipo de ejemplo	Cantidad de fármaco				Metabolismo de MTT					
	F(I) (nM)	Dasatinib (μ M)	F(I) (nM) + dasatinib (μ M)	Razón F(I)/dasatinib	Ensayo 1			Ensayo 2		
					media (%)	d.e.	IC	media (%)	d.e.	IC
Ref.	0	0	0	-	100	0,044	-	100	0,019	-
Ref.	10	0	10	-	85,52	0,005	-	99,53	0,006	-
Ref.	50	0	50	-	66,35	0,041	-	62,85	0,030	-
Ref.	0	0,5	0 + 0,5	0	61,25	0,019	-	65,30	0,021	-
Ref.	10	0,5	10 + 0,5	0,02	63,31	0,020	3,61	60,77	0,025	0,53
Ref.	50	0,5	50 + 0,5	0,1	59,33	0,004	2,10	52,37	0,015	0,65
Ref.	0	1,0	0 + 1,0	0	61,08	0,022	-	64,94	0,014	-
Ej.	10	1,0	10 + 1,0	0,01	60,23	0,015	1,52	59,09	0,050	0,72
Ref.	50	1,0	50 + 1,0	0,05	55,60	0,036	1,48	45,51	0,026	0,53
Ref.	0	2,0	0 + 2,0	0	58,58	0,019	-	58,48	0,025	-
Ej.	10	2,0	10 + 2,0	0,005	52,03	0,037	0,25	57,36	0,011	1,00
Ref.	50	2,0	50 + 2,0	0,025	51,46	0,005	1,10	45,78	0,011	0,60

5 Tabla 6. Efecto de F(I), gemcitabina y combinaciones de los mismos sobre la inhibición de la proliferación de células HBL-100.

Tipo de ejemplo	Cantidad de fármaco				Metabolismo de MTT					
	F(I) (nM)	Gemcitabina (nM)	F(I) (nM) + gemcitabina (nM)	Razón F(I)/gemcitabina	Ensayo 1			Ensayo 2		
					media (%)	d.e.	IC	media (%)	d.e.	IC
Ref.	0	0	0	-	100	0,044	-	100	0,019	-
Ref.	10	0	10	-	85,52	0,005	-	99,53	0,006	-
Ref.	50	0	50	-	66,35	0,041	-	62,85	0,030	-
Ref.	0	5	0 + 5	0	90,75	0,193	-	88,93	0,039	-
Ej.	10	5	10 + 5	2	95,70	0,037	24,21	86,28	0,009	0,75
Ej.	50	5	50 + 5	10	65,59	0,033	2,83	55,51	0,035	0,77
Ref.	0	10	0 + 10	0	85,93	0,040	-	83,52	0,030	-
Ej.	10	10	10 + 10	1	83,15	0,024	3,47	85,26	0,046	1,14
Ej.	50	10	50 + 10	5	59,86	0,049	2,14	50,34	0,033	0,84
Ref.	0	20	0 + 20	0	61,98	0,045	-	80,59	0,003	-
Ej.	10	20	10 + 20	0,5	62,46	0,010	1,20	68,21	0,023	1,11
Ej.	50	20	50 + 20	2,5	54,30	0,009	1,81	40,21	0,014	0,89

Tabla 7. Efecto de F(I), docetaxel y combinaciones de los mismos sobre la inhibición de la proliferación de células HBL-100.

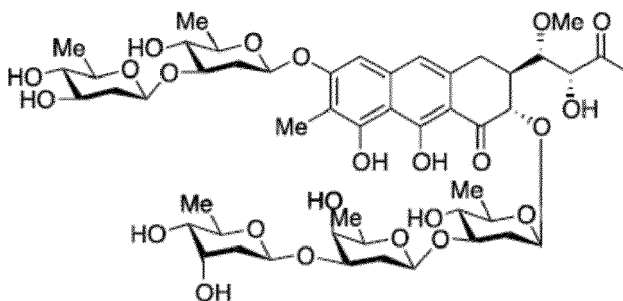
Tipo de ejemplo	Cantidad de fármaco				Metabolismo de MTT					
	F(I) (nM)	Docetaxel (nM)	F(I) (nM) + docetaxel (nM)	Razón F(I)/docetaxel	Ensayo 1			Ensayo 2		
					media (%)	d.e.	IC	media (%)	d.e.	IC
Ref.	0	0	0	-	100	0,044	-	100	0,019	-
Ref.	10	0	10	-	85,52	0,005	-	99,53	0,006	-
Ref.	50	0	50	-	66,35	0,041	-	62,85	0,030	-
Ref.	0	2,5	0 + 2,5	0	96,93	0,035	-	83,41	0,037	-
Ej.	10	2,5	10 + 2,5	4	91,79	0,023	8,20	85,06	0,017	0,84
Ej.	50	2,5	50 + 2,5	20	65,69	0,040	2,88	55,70	0,038	0,84
Ref.	0	5	0 + 5	0	85,11	0,005	-	70,61	0,042	-
Ej.	10	5	10 + 5	2	73,09	0,009	1,53	65,52	0,034	0,75
Ej.	50	5	50 + 5	10	60,73	0,004	2,35	48,41	0,029	0,92
Ref.	0	10	0 + 10	0	55,03	0,050	-	54,59	0,024	-
Ej.	10	10	10 + 10	0,5	53,50	0,007	0,98	54,42	0,028	1,05
Ej.	50	10	50 + 10	2,5	46,42	0,009	1,41	39,26	0,027	1,08

- 5 De manera global, la combinación de los análogos de mitramicina con agentes de quimioterapia según la presente descripción produjo un aumento sinérgico del efecto antitumoral en el tratamiento de CMTN, y tales combinaciones sinérgicas han demostrado ser estables en modelos *in vivo*, haciendo, de ese modo, que dichas combinaciones sinérgicas sean adecuadas para uso en el ámbito clínico y, por tanto, aplicables industrialmente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

5 a) un compuesto de fórmula (I),



Fórmula (I)

o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo; y

b) al menos un agente quimioterápico, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo, en la que dicho al menos un agente quimioterápico es:

i) el agente quimioterápico antimitótico, docetaxel, en la que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a dicho agente quimioterápico antimitótico es de desde 1:0,05 hasta 1:1;

ii) el agente quimioterápico análogo de nucleósido, gemcitabina, en la que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a dicho agente quimioterápico análogo de nucleósido es de desde 1:0,1 hasta 1:2;

iii) el inhibidor de tirosina cinasa, dasatinib, en la que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a dicho inhibidor de tirosina cinasa es de desde 1:0,1 hasta 1:2; y/o

iv) vinorelbina, en la que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a vinorelbina es de 1:0,3.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el al menos un agente quimioterápico es el agente quimioterápico antimitótico docetaxel.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el al menos un agente quimioterápico es el agente quimioterápico análogo de nucleósido gemcitabina.

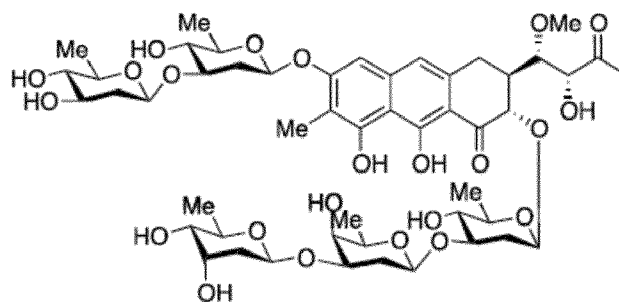
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el al menos un agente quimioterápico es el inhibidor de tirosina cinasa dasatinib.

5. La composición farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso como medicamento.

6. La composición farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en la prevención y/o el tratamiento de cáncer de mama triple negativo en un paciente.

7. Un método para producir una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende mezclar:

a) un compuesto de fórmula (I),



Fórmula (I)

o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo; y

5 b) al menos un agente quimioterápico, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo, en la que dicho al menos un agente quimioterápico es:

10 i) el agente quimioterápico antimetabólico, docetaxel, en la que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a dicho agente quimioterápico antimetabólico es de desde 1:0,05 hasta 1:1;

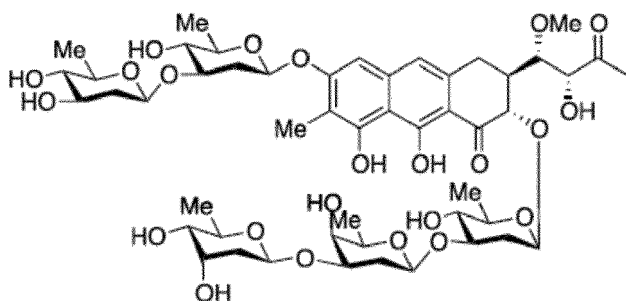
ii) el agente quimioterápico análogo de nucleósido, gemcitabina, en la que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a dicho agente quimioterápico análogo de nucleósido es de desde 1:0,1 hasta 1:2;

15 iii) el inhibidor de tirosina cinasa, dasatinib, en la que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a dicho inhibidor de tirosina cinasa es de desde 1:0,1 hasta 1:2; y/o

iv) vinorelbina, en la que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a vinorelbina es de 1:0,3.

20 8. Un kit de componentes para uso en el tratamiento de cáncer de mama triple negativo que comprende:

a) un compuesto de fórmula (I),



Fórmula (I)

25 o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo; y

30 b) al menos un agente quimioterápico, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo, en el que dicho al menos un agente quimioterápico es:

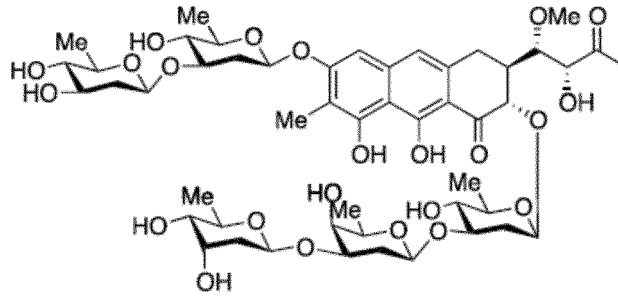
i) el agente quimioterápico antimetabólico, docetaxel, en el que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a dicho agente quimioterápico antimetabólico es de desde 1:0,05 hasta 1:1;

35 ii) el agente quimioterápico análogo de nucleósido, gemcitabina, en el que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a dicho agente quimioterápico análogo de nucleósido es de desde 1:0,1 hasta 1:2;

40 iii) el inhibidor de tirosina cinasa, dasatinib, en el que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a dicho inhibidor de tirosina cinasa es de desde 1:0,1 hasta 1:2; y/o

iv) vinorelbina, en el que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a vinorelbina es de 1:0,3.

45 9. Un compuesto de fórmula (I),



Fórmula (I)

5 o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo, para uso en un método de tratamiento de cáncer de mama triple negativo, en el que dicho compuesto de fórmula (I), o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo, es para administración de manera simultánea con, de manera separada de, o de manera secuencial con la administración de al menos un agente quimioterápico, o una sal, un cocrystal o un solvato del mismo, en el que dicho al menos un agente quimioterápico es:

- 10 i) el agente quimioterápico antimetabólico, docetaxel, en el que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a dicho agente quimioterápico antimetabólico es de desde 1:0,05 hasta 1:1;
- 15 ii) el agente quimioterápico análogo de nucleósido, gemcitabina, en el que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a dicho agente quimioterápico análogo de nucleósido es de desde 1:0,1 hasta 1:2;
- iii) el inhibidor de tirosina cinasa, dasatinib, en el que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a dicho inhibidor de tirosina cinasa es de desde 1:0,1 hasta 1:2; y/o
- iv) vinorelbina, en el que la razón molar del compuesto de fórmula (I) con respecto a vinorelbina es de 1:0,3.

Figura 1

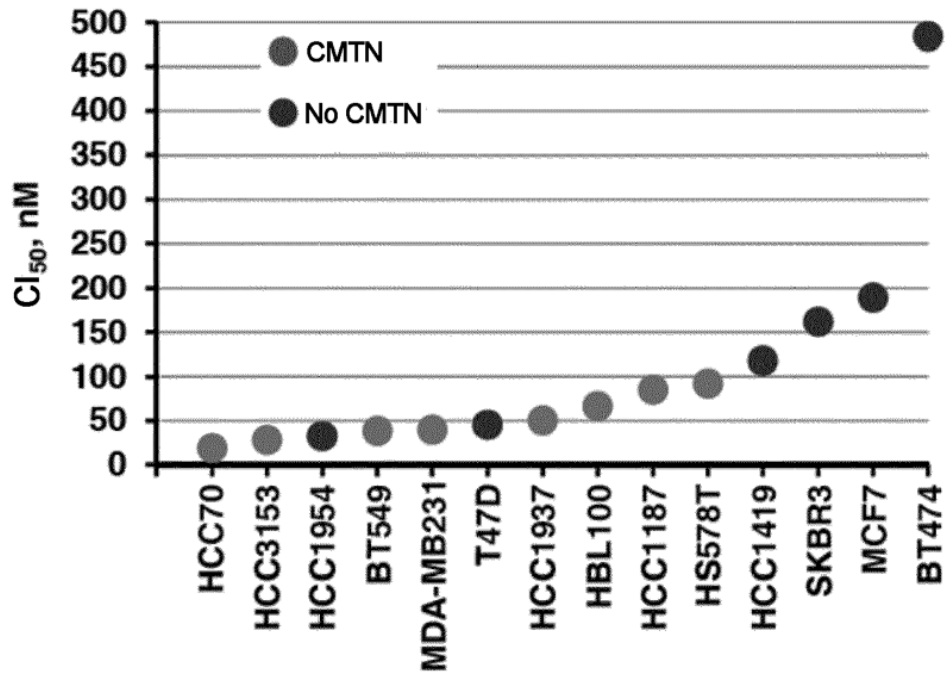


Figura 2

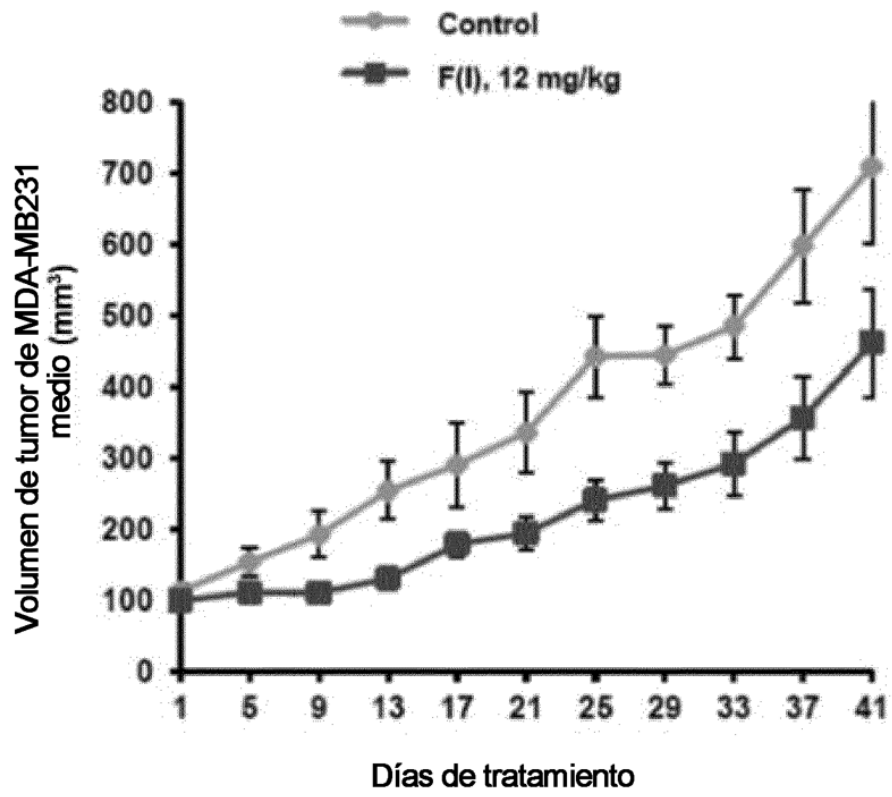


Figura 3

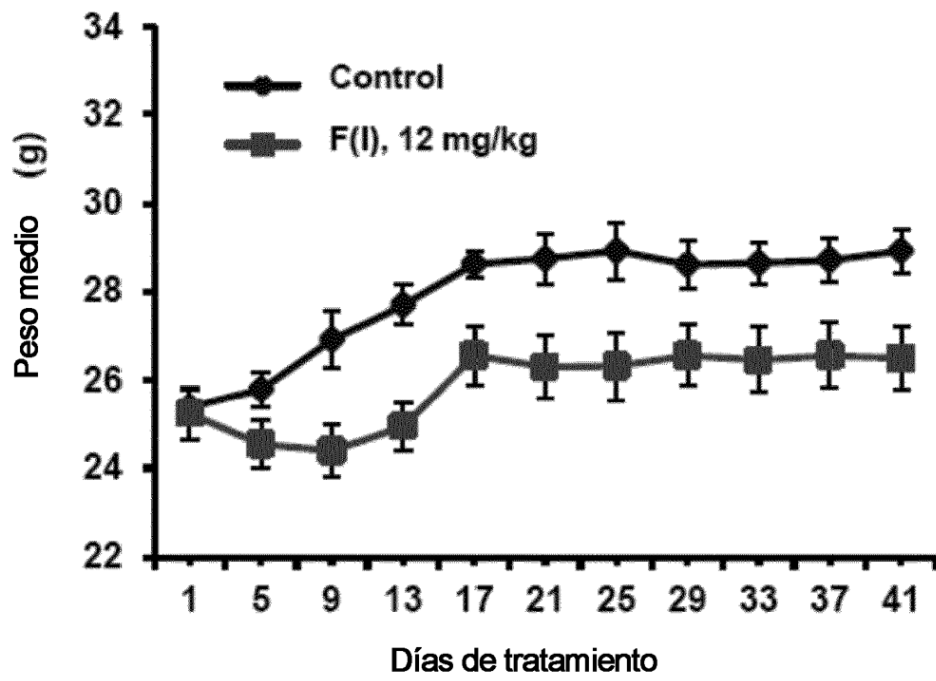


Figura 4

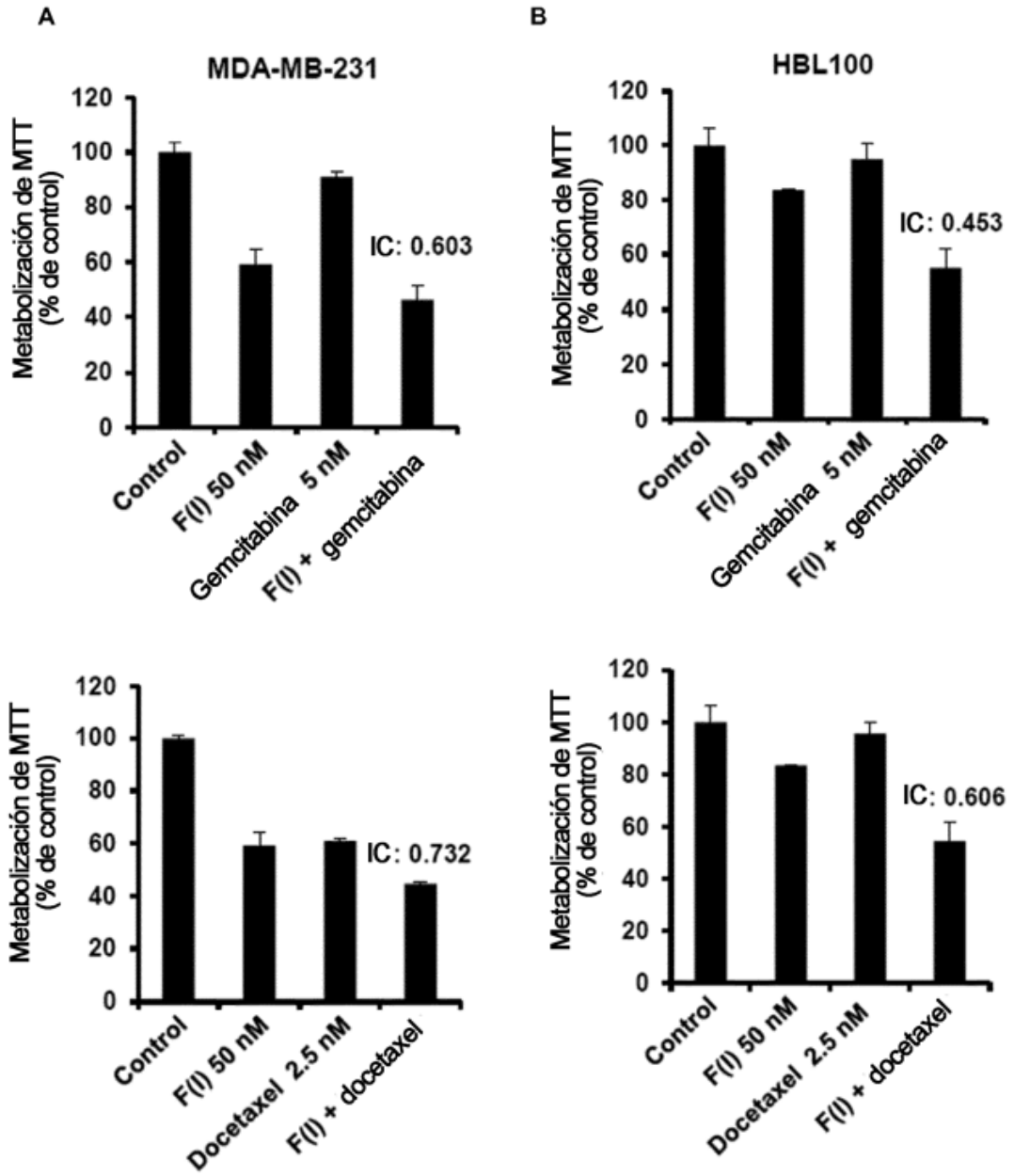


Figura 5

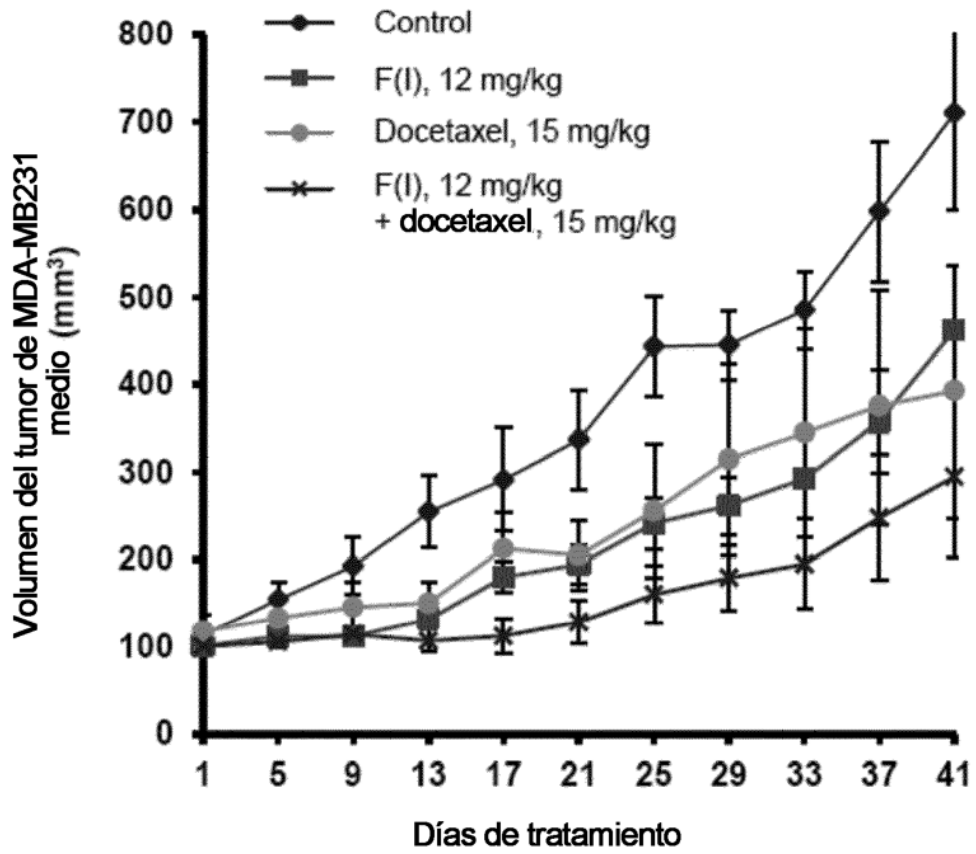
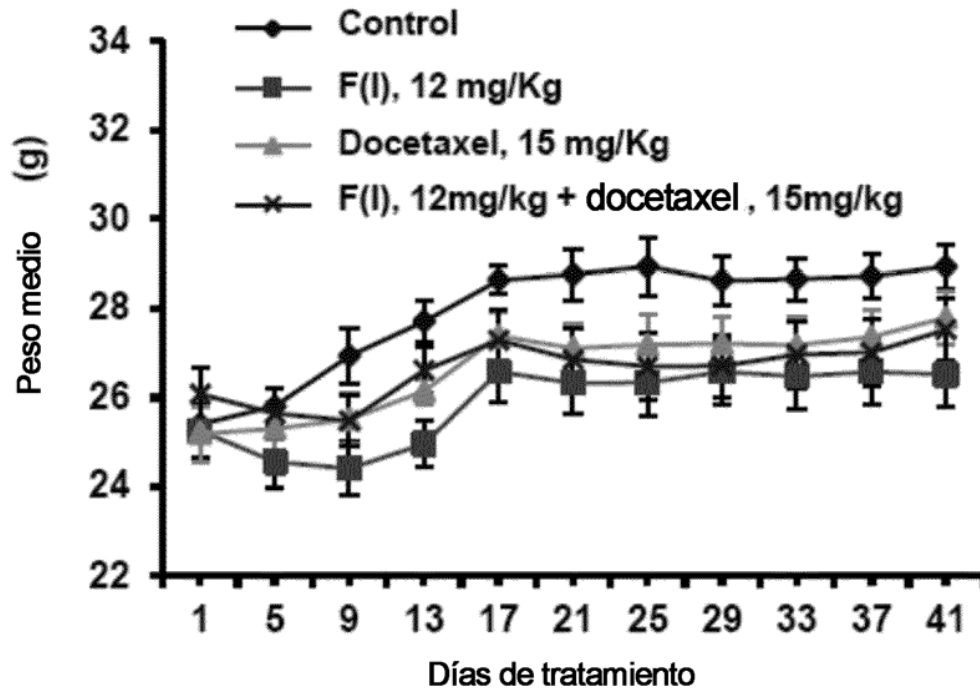


Figura 6



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

5

Documentos de patente citados en la descripción

- EP 2457921 A2 [0005]

10

Literatura no patente citada en la descripción

- *Cancer Cell*, 2007, vol. 11, 259-273 [0002]
- *Cell*, 2011, vol. 144, 646-674 [0002]
- *Nature*, 2000, vol. 406, 747-752 [0002]
- *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2001, vol. 98, 10869-10874 [0002]
- *Clin. Cancer Res.*, 2004, vol. 10, 5367-5374 [0002]
- *J. Clin. Invest.*, 2011, vol. 121, 2750-2767 [0003]
- *Clin. Cancer Res.*, 2013, vol. 19, 5533-5540 [0003]
- *J. Clin. Invest.*, 2011, vol. 121, 2750-2767 [0003]
- *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2010, vol. 7, 683-692 [0003]
- *J. Clin. Oncol.*, 2012, vol. 30 (15), 1879-1887 [0003]
- *Clin. Cancer Res.*, 2007, vol. 13, 4429-4434 [0003]
- *Breast Cancer Res.*, 2010, vol. 12, R41 [0004]
- *Mol. Cancer Ther.*, 2011, vol. 10, B39 [0005]
- *Cancer Res.*, 2012, vol. 72, 4-07, 17 [0005]
- *J. Med. Chem.*, 2012, vol. 55, 5813-5825 [0023] [0048]
- **DRS. J. LOSADA ; A. BALMAIN.** Dr. J. W. Gray's Laboratory who in turn obtained them from the ATCC or from collections development in the laboratories of Drs. S. Ethier and A. Gazdar, to avoid errors occurring when obtained through "second-hand" sources. *Cancer Cell.*, 2006, vol. 10, 515-527 [0049]
- *Oncogene*, 2014, vol. 33, 148-156 [0049]
- *Cancer Res.*, 2005, vol. 65, 6801-6810 [0050]
- *Mol. Cancer Ther.*, 2012, vol. 11 [0051]
- **CHOU ; TALALAY.** *Adv. Enzyme Regul.*, 1984, vol. 22, 27-55 [0057]