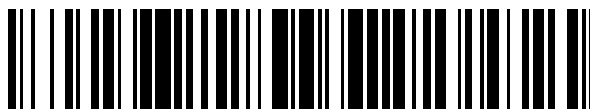


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 779 975**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2015 PCT/US2015/014843**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15120289**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2015 E 15746033 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2020 EP 3102232**

54 Título: **Métodos y composiciones para tratar el crecimiento celular anormal**

30 Prioridad:

07.02.2014 US 201461937253 P

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

21.08.2020

73 Titular/es:

**VERASTEM, INC. (100.0%)
117 Kendrick Street Suite 500
Needham, MA 02494, US**

72 Inventor/es:

**XU, QUNLI;
PACHTER, JONATHAN A. y
TAM, WINNIE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 779 975 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

Métodos y composiciones para tratar el crecimiento celular anormal

5 Antecedentes de la invención

Evidencia convincente sugiere que la quinasa de adhesión focal (FAK), una tirosina quinasa citoplasmática no receptora, juega un papel esencial en las vías de transducción de señales de la matriz celular (Clark and Brugge 1995, Science 268: 233-239) y su activación aberrante está asociada con un aumento en el potencial metastásico de los tumores (Owens et al. 1995, Cancer Research 55: 2752-2755). Los inhibidores selectivos de ciertas tirosina quinasas no receptoras, como FAK (quinasa de adhesión focal), lck, src, abl o serina/treonina quinasas (por ejemplo, quinasas dependientes de ciclina), son útiles en el tratamiento del crecimiento celular anormal, en particular el cáncer, en mamíferos. FAK también se conoce como la proteína-tirosina quinasa 2, PTK2. Por lo tanto, son deseables los compuestos, combinaciones de compuestos, composiciones y métodos para inhibir FAK en un sujeto. Se ha reportado que la expresión y/o actividad de FAK está sobreexpresada en una variedad de tumores malignos, incluidos los cánceres de tiroides, próstata, cuello uterino, colon, recto, epitelio oral, ovario y mama.

Los componentes de la vía de transducción de señales Ras/Raf/MEK/ERK también representan oportunidades para el tratamiento del crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer. Las proteínas MEK son los principales objetivos corriente abajo de Raf. La familia de genes MEK consta de cinco genes: MEK1, MEK2, MEK3, MEK4 y MEK5. Las proteínas MEK pertenecen a una familia de quinasas de doble especificidad que tienen actividad serina/treonina y tirosina quinasa. Los inhibidores de MEK han mostrado un beneficio terapéutico potencial, por ejemplo, para inhibir el crecimiento tumoral humano en xenoinjertos de ratones inmunodeprimidos (Yeh, T. et al, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, Abs 3889). La vía MEK/ERK también se ha implicado en la autorrenovación de las células madre cancerosas en el cáncer de mama y próstata (Balko et al, Cancer Research 2013; Rybak et al, PLoS One 2013).

Resumen de la invención

Los solicitantes han descubierto ciertas combinaciones (por ejemplo, una combinación como se describe aquí, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK), que puede usarse, por ejemplo, para tratar el crecimiento celular anormal, como el cáncer, en humanos.

En un aspecto, la presente invención comprende un inhibidor de FAK VS-6063, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de tratamiento de un sujeto que tiene cáncer en combinación con un inhibidor de MEK seleccionado del grupo que consiste en GDC-0623, cobimetinib, trametinib, pimasetrib, AZD6244, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el cáncer se selecciona de mesotelioma y cáncer de mama. En algunas realizaciones, el inhibidor de FAK o el inhibidor de MEK se administra por vía oral (por ejemplo, el inhibidor de FAK y el inhibidor de MEK se administran por vía oral).

En algunas realizaciones, el sujeto es un humano.

En algunas realizaciones, VS-6063, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra de 10 a 2000 mg, 50 a 1500 mg, 100 a 1000 mg, 500 a 1000 mg, o 700 a 900 mg, por día. En algunas realizaciones, VS-6063, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra de 10 a 1000 mg, 50 a 750 mg, 100 a 750 mg, 250 a 500 mg, o 300 a 500 mg, dos veces al día. En algunas realizaciones, VS-6063, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una cantidad de al menos 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 500, 750 u 800 mg/día. En algunas realizaciones, VS-6063, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una cantidad de al menos 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 400 mg/dos veces al día. En algunas realizaciones, VS-6063, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una cantidad de 1500, 1000, 800 o menos mg/día. En algunas realizaciones, VS-6063, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una cantidad de 750, 500, 400 o menos mg/dos veces al día. En algunas realizaciones, VS-6063, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica tal como en una forma de dosificación oral). En algunas realizaciones, VS-6063, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en la composición (por ejemplo, una composición farmacéutica tal como en una forma de dosificación oral) que comprende 5 a 30 %, 10 a 30 %, 10 a 20 %, 12 a 15 %, 13 % en peso de VS-6063, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por peso de la composición.

En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es trametinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es GDC-0623, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es cobimetinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es AZD6244, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es pimasetrib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el pimasetrib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra entre 1 a 500 mg, 1 a 250 mg, 1 a 100 mg, 1 a 75 mg, 5 a 500 mg, 5 a 250 mg, 5 a 100 mg, 5 a 75 mg, 10 a 500 mg, 10 a 250 mg, 10 a 100 mg, 10 a 75 mg, por día. En algunas realizaciones, el pimasetrib, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, se administra al menos 1, 5, 10, 25 o 50 mg/día. En algunas realizaciones, el pimasertib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra 150, 100, 60 o menos mg/día. En algunas realizaciones, el pimasertib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una composición (por ejemplo, una forma de dosificación oral).

El cáncer se selecciona de mesotelioma (por ejemplo, mesotelioma pleural maligno, por ejemplo, mesotelioma pleural maligno extirpable quirúrgicamente) y cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo).

En algunas realizaciones, el inhibidor de FAK y el inhibidor de MEK se administran en cantidades (por ejemplo, dosis) que dan como resultado un efecto sinérgico (por ejemplo, terapéutico).

En algunas realizaciones, la administración se realiza en combinación con la administración de un agente adicional (por ejemplo, terapéutico contra el cáncer, por ejemplo, una norma de tratamiento terapéutico contra el cáncer, por ejemplo, taxano, por ejemplo, paclitaxel). En algunas realizaciones, el agente adicional es una terapia contra el cáncer (por ejemplo, una terapia de primera línea, tratamiento estándar de atención). En algunas realizaciones, la terapia contra el cáncer es quimioterapia, terapias direccionadas (por ejemplo, terapias con anticuerpos), inmunoterapia o terapia hormonal. En algunas realizaciones, la terapia contra el cáncer comprende la administración de un agente antiinflamatorio, agente analgésico o agente antiemético.

En algunas realizaciones, VS-6063 se administra simultáneamente, en la misma o en composiciones separadas, o secuencialmente con el inhibidor de MEK.

En un aspecto, la presente invención comprende una composición o forma de dosificación que comprende VS-6063 y un inhibidor de MEK, en donde los inhibidores están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable, para uso simultáneo, separado o secuencial.

En algunas realizaciones, los inhibidores están presentes en una proporción sinérgica.

En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK se selecciona del grupo que consiste en GDC-0623, cobimetinib, trametinib, pimasertib y AZD6244, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En algunas realizaciones, VS-6063, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a 400 o menos mg/dos veces al día.

En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es trametinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es GDC-0623, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es cobimetinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es AZD6244, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es pimasertib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el pimasertib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a 60 mg o menos/día.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1A y 1B muestran gráficos de ejemplo de viabilidad celular de mesotelioma con concentraciones crecientes de VS-6063, un inhibidor de FAK de ejemplo, con y sin trametinib, un inhibidor de MEK de ejemplo.

La figura 2 muestra gráficos de ejemplo de viabilidad celular de mesotelioma con concentraciones crecientes de VS-6063, un inhibidor de FAK de ejemplo, con y sin GDC-6023, un inhibidor de MEK de ejemplo.

La figura 3 muestra gráficos de ejemplo de viabilidad de células de mesotelioma con concentraciones crecientes de VS-6063, un inhibidor de FAK de ejemplo, con y sin cobimetinib, un inhibidor de MEK de ejemplo.

La figura 4 muestra gráficos de ejemplo de viabilidad de células de mesotelioma con concentraciones crecientes de VS-6063, un inhibidor de FAK de ejemplo, con y sin pimasertib, un inhibidor de MEK de ejemplo.

La figura 5 muestra gráficos de ejemplo de viabilidad celular de mesotelioma con concentraciones crecientes de VS-6063, un inhibidor de FAK de ejemplo, con y sin AZD6244, un inhibidor de MEK de ejemplo.

La figura 6 muestra análisis de índice de combinación de ejemplo para VS-6063, un inhibidor de FAK de ejemplo, con GDC-0623, cobimetinib, AZD-6244, pimasertib y trametinib en células de mesotelioma.

La figura 7 muestra gráficos de ejemplo de viabilidad celular de cáncer de mama con concentraciones crecientes de VS-6063, un inhibidor de FAK de ejemplo, con y sin GDC-6023, un inhibidor de MEK de ejemplo.

La figura 8 muestra gráficos de ejemplo de viabilidad celular de cáncer de mama con concentraciones crecientes de VS-6063, un inhibidor de FAK de ejemplo, con y sin cobimetinib, un inhibidor de MEK de ejemplo.

5 La figura 9 muestra gráficos de ejemplo de viabilidad celular de cáncer de mama con concentraciones crecientes de VS-6063, un inhibidor de FAK de ejemplo, con y sin trametinib, un inhibidor de MEK de ejemplo.

La figura 10 muestra gráficos de ejemplo de viabilidad de células de cáncer de mama con concentraciones crecientes de VS-6063, un inhibidor de FAK de ejemplo, con y sin pimasetib, un inhibidor de MEK de ejemplo.

10 La figura 11 muestra análisis de índice de combinación de ejemplo para VS-6063, un inhibidor de FAK de ejemplo, con GDC-0623, cobimetinib, trametinib y pimasetib en células de cáncer de mama.

La figura 12 muestra gráficos de ejemplo de viabilidad de células madre cancerosas con concentraciones crecientes de AZD6244, un inhibidor de MEK de ejemplo.

15 La figura 13 muestra posibles vías en las que los inhibidores de FAK y MEK pueden interactuar.

Descripción detallada de la invención

20 Esta divulgación no está limitada en su aplicación a los detalles de los métodos y composiciones descritos aquí. Además, la fraseología y terminología utilizadas aquí tienen fines descriptivos y no deben considerarse limitantes.

Definiciones

25 Como se usa aquí, los artículos "un/una" se refieren a uno o más de uno (por ejemplo, al menos uno) del objeto gramatical del artículo.

30 "Alrededor de" y "aproximadamente" generalmente significará un grado aceptable de error para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las medidas. Los grados de error de ejemplo están dentro del 20 por ciento (%), típicamente, dentro del 10 %, y más típicamente, dentro del 5 % de un valor dado o intervalo de valores.

35 Como se usa aquí, una cantidad de un compuesto o combinación efectiva para tratar un trastorno (por ejemplo, un trastorno como se describe aquí), "cantidad terapéuticamente efectiva", "cantidad efectiva" o "curso efectivo" se refiere a una cantidad del compuesto o combinación que es eficaz, tras la administración de dosis únicas o múltiples a un sujeto, en el tratamiento de un sujeto, o en la curación, alivio, mitigación o mejora de un sujeto con un trastorno (por ejemplo, un trastorno como se describe aquí) más allá de lo esperado en la ausencia de dicho tratamiento (por ejemplo, tratamiento con placebo).

40 El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a un compuesto o portador (por ejemplo, excipiente) que puede administrarse a un sujeto, junto con un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK, un inhibidor de MEK), y que no destruye la actividad farmacológica de los mismos y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

45 El término "sales farmacéuticamente aceptables", como se usa aquí, se refiere a derivados de un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK, un inhibidor de MEK), en donde el compuesto se modifica convirtiendo una unidad estructural ácido o base existente a su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no limitándose a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la divulgación incluyen las sales no tóxicas convencionales de un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK, un inhibidor de MEK), formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la divulgación se pueden sintetizar a partir de un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK, un inhibidor de MEK), que contiene una unidad estructural básica o ácida por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

60 La expresión "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto, por ejemplo, un inhibidor de FAK, un inhibidor de MEK, que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un agente terapéutico. Los derivados y profármacos particularmente favorecidos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK, un inhibidor de MEK) cuando dichos compuestos se administran a un mamífero (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que mejoran la administración de un compuesto descrito aquí

(por ejemplo, un inhibidor de FAK, un inhibidor de MEK) a un compartimento biológico, por ejemplo, en relación con la distribución general de un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK, un inhibidor de MEK). Los profármacos preferidos incluyen derivados donde un grupo que mejora la solubilidad acuosa o el transporte activo a través de la membrana intestinal se adjunta a la estructura de las fórmulas de los compuestos descritos aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK, un inhibidor de MEK).

El término "forma de dosificación oral", como se usa aquí, se refiere a una composición o medio usado para administrar un agente, por ejemplo, VS-6063, a un sujeto. Típicamente, una forma de dosificación oral se administra por vía oral, sin embargo, la "forma de dosificación oral" está destinada a cubrir cualquier sustancia que se administre a un sujeto y se absorba a través de una membrana, por ejemplo, una membrana mucosa, del tracto gastrointestinal, incluyendo, por ejemplo, la boca, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso y colon. Por ejemplo, la "forma de dosificación oral" cubre una solución que se administra a través de un tubo de alimentación al estómago.

El término "tratar" o "tratamiento", como se usa aquí, se refiere a la aplicación o administración de un compuesto, solo o en combinación con, un agente adicional a un sujeto, por ejemplo, un sujeto que tiene un trastorno (por ejemplo, un trastorno como se describe aquí), un síntoma de un trastorno o una predisposición hacia un trastorno, con el propósito de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, recuperar, mejorar o afectar el trastorno.

Como se usa aquí, la expresión "efecto sinérgico" se refiere a un efecto mayor que aditivo (por ejemplo, efecto terapéutico) de dos o más compuestos o composiciones. Un efecto sinérgico ejemplar incluye la administración de una cantidad de un inhibidor de FAK (por ejemplo, VS-6063 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) usado (por ejemplo, administrado) en combinación con una cantidad de un inhibidor de MEK (por ejemplo, pimasetib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que da como resultado un efecto terapéutico que es mayor que el efecto terapéutico aditivo de cada inhibidor usado solo.

Como se usa aquí, el término "sujeto" pretende incluir animales humanos y no humanos. Los sujetos humanos de ejemplo incluyen un sujeto humano que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito aquí. El término "animales no humanos" de la invención incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, como primates no humanos, animales domésticos y/o útiles en la agricultura, por ejemplo, oveja, perro, gato, vaca, cerdo, etc.

Combinaciones

Aquí se describen combinaciones de un inhibidor de FAK y un inhibidor de MEK (es decir, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK), y métodos para tratar el crecimiento celular anormal, por ejemplo, cáncer, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK.

La expresión "en combinación con" y los términos "coadministración", "coadministrar" o "coprovisión", tal como se usan aquí en el contexto de la administración de un compuesto descrito aquí o una terapia descrita aquí, significa que dos (o más) compuestos o terapias diferentes se administran al sujeto durante el curso de la aflicción del sujeto con la enfermedad o trastorno (por ejemplo, una enfermedad o trastorno como se describe aquí, por ejemplo, cáncer), por ejemplo, se administran al sujeto dos (o más) compuestos o terapias diferentes después de que el sujeto ha sido diagnosticado con la enfermedad o trastorno (por ejemplo, una enfermedad o trastorno como se describe aquí, por ejemplo, cáncer) y antes de que la enfermedad o trastorno haya sido curado o eliminado o el tratamiento haya cesado por otras razones. En algunas realizaciones, la administración de un compuesto o terapia todavía ocurre cuando comienza la administración del segundo, de modo que hay una superposición en términos de administración. En ocasiones, esto se denomina "administración simultánea" o "administración concurrente". En otras realizaciones, la administración de un compuesto o terapia finaliza antes de que comience la administración del otro compuesto o terapia. En algunas realizaciones de cualquier caso, el tratamiento (por ejemplo, la administración del compuesto, composición o terapia) es más eficaz debido a la administración combinada. Por ejemplo, el segundo compuesto o terapia es más efectivo, por ejemplo, se ve un efecto equivalente con menos del segundo compuesto o terapia, o el segundo compuesto o terapia reduce los síntomas en mayor medida, que lo que se vería si el segundo compuesto o la terapia se administra en ausencia del primer compuesto o terapia, o la situación análoga se observa con el primer compuesto o terapia. En algunas realizaciones, la administración es tal, que la reducción en un síntoma u otro parámetro relacionado con el trastorno es mayor de lo que se observaría con un compuesto o terapia administrado en ausencia del otro. El efecto de los dos compuestos o terapias puede ser parcialmente aditivo, totalmente aditivo o más que aditivo (por ejemplo, sinérgico). La administración puede ser tal que el primer compuesto o terapia administrada aún sea detectable cuando se administra el segundo.

En algunas realizaciones, el primer compuesto o terapia y el segundo compuesto o terapia pueden administrarse simultáneamente (por ejemplo, al mismo tiempo), en las mismas composiciones o en composiciones separadas, o secuencialmente. La administración secuencial se refiere a la administración de un compuesto o terapia antes (por ejemplo, inmediatamente antes, menos de 5, 10, 15, 30, 45, 60 minutos; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96 o más horas; 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más días; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más semanas antes) de la administración de un compuesto o terapia adicional, por ejemplo, secundario. El orden de administración del primer o segundo compuesto o terapia también se puede revertir.

5

10

15

Compuesto VS-6063

Un ejemplo de un inhibidor de FAK es el compuesto VS-6063 (por ejemplo, base libre VS-6063):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, hidrocloruro de VS-6063), como se divulga en el documento US 7,928,109. VS-6063 también se conoce como defactinib o PF-04554878.

25

35

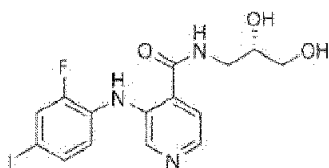
40

Los ejemplos de inhibidores de MEK incluyen:

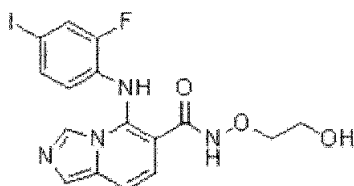
- Trametinib (también conocido como Mekinst, GSK1120212)



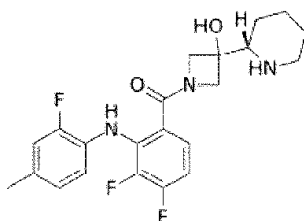
- Pimasertib (también conocido como AS703026, MSC1936369B):



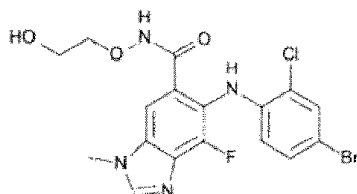
• GDC-0623 es un inhibidor selectivo de MEK con potencial actividad antineoplásica. El inhibidor de MEK GDC-0623 inhibe específicamente la proteína quinasa quinasa activada por mitógeno (MEK o MAP/ERK quinasa), lo que resulta en la inhibición de la señalización celular mediada por el factor de crecimiento y la proliferación de células tumorales. MEK es un componente clave de la vía de señalización RAS/RAF/MEK/ERK que regula el crecimiento celular; la activación constitutiva de esta vía se ha implicado en muchos tipos de cáncer. Hatzivassiliou et al, Nature 2013, 501 (7466), 232-6.



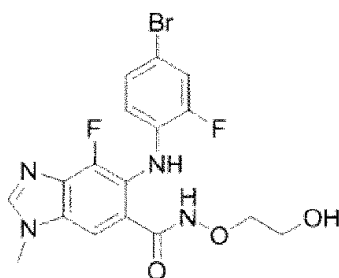
• Cobimetinib (también conocido como GDC-0973, XL-518)



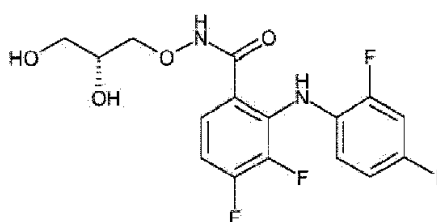
• Selumetinib (también conocido como AZD6244, ARRY-142886)



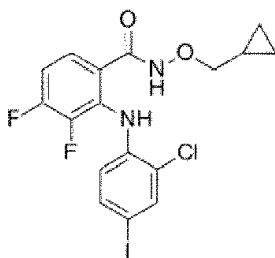
• MEK162 (también conocido como ARRY-162, ARRY-438162)



PD-325901



CI-1040



En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es Pimasertib (también conocido como AS703026, MSC1936369B). En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es Trametinib (también conocido como Mekinst, GSK1120212). En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es GDC-0623. En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es AZD6244. En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es Cobimetinib (también conocido como GDC-0973, XL-518). En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es Selumetinib (también conocido como AZD6244, ARRY-142886). En algunas realizaciones, el inhibidor de MEK es MEK162 (también conocido como ARRY-162, ARRY-438162).

Enfermedades y trastornos

Crecimiento celular anormal

El crecimiento celular anormal, como se usa aquí y, a menos que se indique lo contrario, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que se proliferan, por ejemplo, mediante la expresión de una tirosina quinasa mutada o la sobreexpresión de un receptor de tirosina quinasa; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas, por ejemplo, en las que se produce la activación aberrante de la tirosina quinasa; (3) cualquier tumor que se prolifere, por ejemplo, por tirosina quinasa receptoras; (4) cualquier tumor que se prolifere, por ejemplo, por activación aberrante de serina/treonina quinasa; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas, por ejemplo, en las que se produce la activación aberrante de serina/treonina quinasa. El crecimiento celular anormal puede referirse al crecimiento celular en células epiteliales (por ejemplo, carcinomas, adenocarcinomas); mesenquimales (por ejemplo, sarcomas (por ejemplo, leiomioma, sarcoma de Ewing)); hematopoyéticas (por ejemplo, linfomas, leucemias, mielodisplásicas (por ejemplo, premalignos)); u otras células (por ejemplo, melanoma, mesotelioma y otros tumores de origen desconocido).

Trastornos neoplásicos

El crecimiento celular anormal puede referirse a un trastorno neoplásico. Un "trastorno neoplásico" es una enfermedad o trastorno caracterizado por células que tienen la capacidad de crecimiento autónomo o replicación, por ejemplo, un estado o condición anormal caracterizado por crecimiento celular proliferativo. Una masa anormal de tejido como resultado del crecimiento o división celular anormal, o una "neoplasia", puede ser benigna, premaligna (carcinoma in situ) o maligna (cáncer).

Los trastornos neoplásicos de ejemplo incluyen: carcinoma, sarcoma, trastornos metastásicos (por ejemplo, tumores que se originan en la próstata, colon, pulmón, mama e hígado), trastornos neoplásicos hematopoyéticos, por ejemplo, leucemias, tumores metastásicos. El tratamiento con el compuesto puede ser en una cantidad efectiva para mejorar al menos un síntoma del trastorno neoplásico, por ejemplo, la proliferación celular reducida, la masa tumoral reducida, etc.

Cáncer

Los métodos descritos aquí pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento del cáncer, incluidos, por ejemplo, tumores sólidos, tumores de tejidos blandos y metástasis de los mismos. Los métodos divulgados también son útiles en el tratamiento de cánceres no sólidos. Los tumores sólidos de ejemplo incluyen tumores malignos (por ejemplo, sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas) de los diversos sistemas de órganos, como los de pulmón, mama, linfoides, tractos gastrointestinales (por ejemplo, colon) y genitourinarios (por ejemplo, tumores renales, uroteliales o testiculares), faringe, próstata y ovario. Los adenocarcinomas de ejemplo incluyen cánceres colorrectales, carcinoma de células renales, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), carcinoma de células no pequeñas del pulmón, pancreático (por ejemplo, adenocarcinoma de páncreas metastásico) y cáncer del intestino delgado.

El cáncer puede incluir mesotelioma; neurofibromatosis; por ejemplo, neurofibromatosis tipo 2, neurofibromatosis tipo 1; cáncer renal; cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de hígado; cáncer de tiroides; ovárico; cáncer de mama; un tumor del sistema nervioso; schwannoma; meningioma; schwannomatosis; neuroma acústico; carcinoma adenoide quístico; ependimoma; tumores ependimarios, o cualquier otro tumor que exhiba

disminución de la expresión y/o mutación de merlin, y/o eliminación y/o hipermetilación del promotor del gen NF-2. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer renal.

5 El cáncer puede incluir cánceres caracterizados porque comprenden células madre cancerosas, células mesenquimatosas asociadas al cáncer o células cancerosas iniciadoras de tumores. El cáncer puede incluir cánceres que se han caracterizado por estar enriquecidos con células madre cancerosas, células mesenquimales asociadas al cáncer o células cancerosas iniciadoras de tumores (por ejemplo, un tumor enriquecido con células que han sufrido una transición epitelial a mesenquimal o un tumor metastásico).

10 El cáncer puede ser un tumor primario, es decir, ubicado en el sitio anatómico de inicio del crecimiento tumoral. El cáncer también puede ser metastásico, es decir, que aparece al menos en un segundo sitio anatómico distinto del sitio anatómico de inicio del crecimiento tumoral. El cáncer puede ser un cáncer recurrente, es decir, cáncer que regresa después del tratamiento y después de un período de tiempo en el que el cáncer era indetectable. El cáncer recurrente puede localizarse de manera anatómica localmente al tumor original, por ejemplo, anatómicamente cerca del tumor original; regionalmente al tumor original, por ejemplo, en un ganglio linfático ubicado cerca del tumor original; o distante al tumor original, por ejemplo, anatómicamente en una región remota del tumor original.

15 El cáncer también puede incluir, por ejemplo, pero no limitándose a, cánceres epiteliales, mama, pulmón, pancreático, colorrectal (por ejemplo, colorrectal metastásico, por ejemplo, mutado metastásico de K Ras), próstata, cabeza y cuello, melanoma (por ejemplo, N Ras mutado avanzado localmente o melanoma cutáneo maligno metastásico), leucemia mielógena aguda y glioblastoma. Los cánceres de mama de ejemplo incluyen cáncer de seno triple negativo, cáncer de seno tipo basal, cáncer de mama bajo en claudina, cáncer invasivo, inflamatorio, metaplásico y avanzado Her-2 positivo o ER positivo resistente a la terapia.

25 Otros cánceres, incluyen pero no se limitan a, cáncer de cerebro, abdomen, esófago, gastrointestinal, glioma, hepático, lengua, neuroblastoma, osteosarcoma, ovario, retinoblastoma, tumor de Wilm, mieloma múltiple, piel, linfoma, sangre y cáncer de médula ósea (por ejemplo, neoplasias hematológicas avanzadas, leucemia, por ejemplo, leucemia mieloide aguda (por ejemplo, primaria o secundaria), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia de células T, neoplasias hematológicas, trastornos mieloproliferativos avanzados, síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple de recidiva o refractario, trastornos mieloprolíticos avanzados), retina, vejiga, cervical, riñón, endometrio, meningioma, linfoma, piel, útero, pulmón, pulmón de células no pequeñas, carcinoma nasofaríngeo, neuroblastoma, tumor sólido, neoplasia hematológica, carcinoma de células escamosas, testicular, tiroides, mesotelioma, vulva cerebral, sarcoma, intestino, oral, endocrino, salival, seminoma espermatocítico, carcinoma medular esporádico de tiroides, células no proliferantes testiculares, cánceres relacionados con mastocitos malignos, linfoma no Hodgkin y
35 linfoma difuso de células B grandes.

Cánceres de ejemplo incluyen: leucemia linfoblástica aguda, adulta; leucemia linfoblástica aguda, infantil; leucemia mieloide aguda, adulta; carcinoma adrenocortical; carcinoma adrenocortical, infantil; linfoma relacionado con el SIDA; malignidades relacionadas con el SIDA; cáncer anal; astrocitoma cerebeloso, infantil; astrocitoma cerebral, infantil;
40 cáncer de conducto biliar, extrahepático; cáncer de vejiga; cáncer de vejiga, infantil; cáncer de hueso, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno; glioma del tallo cerebral, infantil; tumor cerebral, adulto; tumor cerebral, glioma del tallo cerebral, infantil; tumor cerebral, astrocitoma cerebeloso, infantil; tumor cerebral, astrocitoma cerebral/glioma maligno, infantil; tumor cerebral,ependimoma, infantil; tumor cerebral, meduloblastoma, infantil; tumor cerebral, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, infantil; tumor cerebral, vía visual y glioma hipotalámico, infantil; tumor cerebral, infantil (otros); cáncer de mama; cáncer de mama y embarazo; cáncer de mama, infantil; cáncer de mama, masculino; adenomas bronquiales/carcinoides, infantil; tumor carcinoide, infantil; tumor carcinoide, gastrointestinal; carcinoma, adrenocortical; carcinoma, célula de islote; carcinoma de primacia desconocida; linfoma del sistema nervioso central, primario; astrocitoma cerebeloso, infantil; astrocitoma cerebral/glioma maligno, infantil; cáncer de cuello uterino; cánceres infantiles; leucemia linfocítica crónica; leucemia mielógena crónica; trastornos mieloproliferativos crónicos; sarcoma de células claras de vainas tendinosas; cáncer de colon; cáncer colorrectal, infantil; linfoma cutáneo de células T; cáncer endometrial; endimoma, infantil; cáncer epitelial de ovario; cáncer de esófago; cáncer de esófago, infantil; familia de tumores de Ewing; tumor extracraneal de células germinales, infantil; tumor extragonadal de células germinales; cáncer de conducto biliar extrahepático; cáncer de ojo, melanoma intraocular; cáncer de ojo, retinoblastoma; cáncer de vesícula biliar; cáncer gástrico (estómago);
55 cáncer gástrico (estómago), infantil; tumor carcinoide gastrointestinal; tumor de células germinales, extracraneal, infantil; tumor de células germinales, extragonadal; tumor de células germinales, ovario; tumor trofoblástico gestacional; glioma, tallo cerebral infantil; glioma, vía visual infantil e hipotalámico; leucemia de células vellosas; cáncer de cabeza y cuello; cáncer hepatocelular (hígado), adulto (primario); cáncer hepatocelular (hígado), infantil (primario); linfoma de Hodgkin, adulto; linfoma de Hodgkin, infantil; linfoma de Hodgkin durante el embarazo; cáncer de hipofaringe; glioma de vía hipotalámica y visual, infantil; melanoma intraocular; carcinoma de células de islotes (páncreas endocrino); sarcoma de Kaposi; cáncer de riñón; cáncer de laringe; cáncer de laringe, infantil; leucemia, linfoblástica aguda, adultos; leucemia, linfoblástica aguda, infantil; leucemia, mieloide aguda, adultos; leucemia, mieloide aguda, infantil; leucemia, linfocítica crónica; leucemia, mieloide crónica; leucemia, células vellosas; cáncer de labio y cavidad oral; cáncer de hígado, adulto (primario); cáncer de hígado, infantil (primario); cáncer de pulmón, células no pequeñas; cáncer de pulmón, células pequeñas; leucemia linfoblástica, aguda adulta; leucemia linfoblástica, aguda infantil; leucemia linfocítica, crónica; linfoma, relacionado con el SIDA; linfoma, sistema nervioso central (primario);

linfoma, células T cutáneas; linfoma, Hodgkin, adulto; linfoma, Hodgkin, infantil; linfoma, Hodgkin, durante el embarazo; linfoma, no Hodgkin, adulto; linfoma, no Hodgkin, infantil; linfoma no Hodgkin, durante el embarazo; linfoma, sistema nervioso central primario; macroglobulinemia, Waldenstrom; cáncer de mama masculino; mesotelioma maligno, adulto; mesotelioma maligno, infantil; timoma maligno; meduloblastoma, infantil; melanoma; melanoma, intraocular; carcinoma de células de Merkel; mesotelioma, maligno; cáncer escamoso de cuello metastásico con primario oculto; síndrome de neoplasia endocrina múltiple, infantil; mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas; micosis fungoide; síndromes mielodisplásicos; leucemia mielógena, crónica; leucemia mieloide, aguda infantil; mieloma múltiple; trastornos mieloproliferativos, crónicos; cáncer de cavidad nasal y seno paranasal; cáncer nasofaríngeo; cáncer nasofaríngeo, infantil; neuroblastoma; linfoma no Hodgkin, adulto; linfoma no Hodgkin, infantil; linfoma no Hodgkin durante el embarazo; cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer oral, infantil; cavidad oral y cáncer de labio; cáncer orofaríngeo; osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno de hueso; cáncer de ovario, infantil; cáncer epitelial de ovario; tumor de células germinales de ovario; tumor de ovario con bajo potencial maligno; cáncer de páncreas; cáncer de páncreas, infantil; cáncer de páncreas, células de islotes; cáncer de seno paranasal y de cavidad nasal; cáncer de paratiroides; cáncer de pene; feocromocitoma; tumores neuroectodérmicos primitivos pineales y supratentoriales, infantil; tumor pituitario; neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple; blastoma pleuropulmonar; embarazo y cáncer de mama; embarazo y linfoma de Hodgkin; embarazo y linfoma no Hodgkin; linfoma primario del sistema nervioso central; cáncer primario de hígado, adulto; cáncer primario de hígado, infantil; cáncer de próstata; cáncer de recto; cáncer de células renales (riñón); cáncer de células renales, infantil; pelvis renal y uréter, cáncer de células transicionales; retinoblastoma; rhabdomyosarcoma, infantil; cáncer de glándulas salivales; cáncer de glándulas salivales, infantil; sarcoma, familia de tumores de Ewing; sarcoma de Kaposi; sarcoma (osteosarcoma)/histiocitoma fibroso maligno de hueso; sarcoma, rhabdomyosarcoma, infantil; sarcoma, tejido blando, adulto; sarcoma, tejido blando, infantil; síndrome de Sezary; cáncer de piel; cáncer de piel, infantil; cáncer de piel (melanoma); carcinoma de piel, células de Merkel; cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de intestino delgado; sarcoma de tejido blando, adulto; sarcoma de tejido blando, infantil; cáncer escamoso de cuello con oculto primario, metastásico; cáncer de estómago (gástrico); cáncer de estómago (gástrico), infantil; tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, infantil; linfoma de células T, cutáneo; cáncer testicular; timoma, infantil; timoma, maligno; cáncer de tiroides; cáncer de tiroides, infantil; cáncer de células transicionales de la pelvis renal y uréter; tumor trofoblástico, gestacional; sitio primario desconocido, cáncer de, infantil; cánceres inusuales de la infancia; uréter y pelvis renal, cáncer de células transicionales; cáncer de uretra; sarcoma uterino; cáncer vaginal; vía visual y glioma hipotalámico, infantil; cáncer de vulva; macroglobulinemia de Waldenstrom; y tumor de Wilms. Las metástasis de los cánceres mencionados anteriormente también pueden tratarse y/o prevenirse de acuerdo con los métodos descritos aquí.

En algunas realizaciones, el tumor es un tumor sólido. En algunas realizaciones, el tumor sólido está localmente avanzado o metastásico. En algunas realizaciones, el tumor sólido es refractario (por ejemplo, resistente) después de la terapia estándar.

Los métodos descritos aquí pueden reducir, mejorar o eliminar por completo el trastorno y/o sus síntomas asociados, para evitar que empeore, ralentizar la tasa de progresión o minimizar la tasa de recurrencia del trastorno una vez que se ha eliminado inicialmente (es decir, para evitar una recidiva). Una dosis adecuada y un régimen terapéutico pueden variar dependiendo de los compuestos específicos, combinaciones y/o composiciones farmacéuticas usadas y el modo de administración de los compuestos, combinaciones y/o composiciones farmacéuticas. En algunas realizaciones, el método aumenta la duración promedio de supervivencia, aumenta la duración promedio de supervivencia libre de progresión, y/o reduce la tasa de recurrencia, de sujetos tratados con las combinaciones descritas aquí de una manera estadísticamente significativa.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), por ejemplo, NSCLC mutante KRAS; cáncer metastásico), cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer de ovario de bajo grado no extirpable, cáncer de ovario avanzado o metastásico), cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo (por ejemplo, cáncer de seno que no expresa los genes para el receptor de estrógeno, receptor de progesterona y Her2/neu)), cáncer uterino, carcinoma de trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (CNS), linfoma primario del CNS, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, mesotelioma (por ejemplo, mesotelioma pleural maligno, por ejemplo, mesotelioma pleural maligno extirpable quirúrgicamente) o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En algunas realizaciones, el cáncer es metastásico. En algunas realizaciones, el crecimiento celular anormal es localmente recurrente (por ejemplo, el sujeto tiene una enfermedad localmente recurrente, por ejemplo, cáncer).

Aquí se describen administraciones únicas y múltiples de una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación como se describe aquí, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK. Las combinaciones,

por ejemplo, una combinación como se describe aquí, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK, se pueden administrar a intervalos regulares, dependiendo de la naturaleza, la gravedad y el alcance de la condición del sujeto. En algunas realizaciones, una combinación como se describe aquí, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK, se administra en una dosis única. En algunas realizaciones, una combinación como se describe aquí, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK, se administra en múltiples dosis. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación como se describe aquí, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK, puede administrarse por vía oral y periódicamente a intervalos regulares (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces cada 1, 2, 3, 4, 5 o 6 días, o cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 semanas, o cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 meses o más).

En algunas realizaciones, una combinación como se describe aquí, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK, se administra a un intervalo predeterminado (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces cada 1, 2, 3, 4, 5 o 6 días, o cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 semanas, o cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 meses o más).

Terapias combinadas contra el cáncer

En algunas realizaciones, los métodos y composiciones descritos aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK) se administra junto con una terapia adicional (por ejemplo, tratamiento contra el cáncer). En una realización, se puede administrar una mezcla de uno o más compuestos o composiciones farmacéuticas con la combinación descrita aquí, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK, a un sujeto que lo necesite. En otra realización más, uno o más compuestos o composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) pueden administrarse con la combinación descrita aquí, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK, para el tratamiento o la prevención de diversas enfermedades, que incluyen, por ejemplo, cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardiovascular, coagulación de la sangre, inflamación, enrojecimiento, obesidad, envejecimiento, estrés, etc. En diversas realizaciones, las terapias combinadas que comprenden un compuesto o composición farmacéutica descrita aquí pueden referirse a (1) composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos en combinación con la combinación aquí descrita, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK; y (2) coadministración de uno o más compuestos o composiciones farmacéuticas descritas aquí con la combinación descrita aquí, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK, en el que el compuesto o la composición farmacéutica descritos aquí no se han formulado en las mismas composiciones. En algunas realizaciones, las combinaciones descritas aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK) se administra con un tratamiento adicional (por ejemplo, un tratamiento adicional contra el cáncer). En algunas realizaciones, el tratamiento adicional (por ejemplo, un tratamiento adicional contra el cáncer) puede administrarse simultáneamente (por ejemplo, al mismo tiempo), en las mismas composiciones o en composiciones separadas, o secuencialmente. La administración secuencial se refiere a la administración de un tratamiento antes (por ejemplo, inmediatamente antes, menos de 5, 10, 15, 30, 45, 60 minutos; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96 o más horas; 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más días; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más semanas antes) de la administración de un tratamiento adicional, por ejemplo, secundario (por ejemplo, un compuesto o terapia). El orden de administración del primer o segundo compuesto o terapia también se puede revertir.

Los tratamientos de ejemplo contra el cáncer incluyen, por ejemplo: quimioterapia, terapias direccionadas tales como terapias con anticuerpos, inmunoterapia y terapia hormonal. A continuación, se proporcionan ejemplos de cada uno de estos tratamientos.

Quimioterapia

En algunas realizaciones, una combinación descrita aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK) se administra con una quimioterapia. La quimioterapia es el tratamiento del cáncer con fármacos que pueden destruir las células cancerosas. La "quimioterapia" generalmente se refiere a fármacos citotóxicos que afectan a las células que se dividen rápidamente en general, en contraste con la terapia direccionada. Los fármacos de quimioterapia interfieren con la división celular de diversas maneras posibles, por ejemplo, con la duplicación del ADN o la separación de los cromosomas recién formados. La mayoría de las formas de quimioterapia se dirigen a todas las células que se dividen rápidamente y no son específicas para las células cancerosas, aunque cierto grado de especificidad puede provenir de la incapacidad de muchas células cancerosas para reparar el daño del ADN, mientras que las células normales generalmente pueden hacerlo.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos utilizados en la terapia contra el cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, ácido fólico, purina y derivados de pirimidina) y agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, platino, sulfonatos de alquilo, hidrazinas, triazenos, aziridinas, veneno del huso, agentes citotóxicos, inhibidores de topoisomerasa y otros). Agentes de ejemplo incluyen Aclarubicina, Actinomicina, Alitretinón, Altretamina, Aminopterina, ácido Aminolevulínico, Amrubicina, Amsacrina, Anagrelida, trióxido de Arsénico, Asparaginasa, Atrasentan, Belotecan, Bexaroteno, endamustina, Bleomicina, Bortezomib, Busulfan, Camptotecina, Capecitabina, Carboplatina, Carboquona, Carmofur, Carmustina, Celecoxib, Clorambucil, Clormetina, Cisplatina, Cladribina, Clotarabina, Crisantaspasa, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Dactinomicina, Daunorubicina, Decitabina, Demecolcina, Docetaxel, Doxorubicina, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitrucina, Enocitabina, Epirubicina,

Estramustina, Etoposida, Floxuridina, Fludarabina, Fluorouracilo (5FU), Fotemustina, Gemcitabina, implantes de Gliadel, Hidroxicarbamida, Hidroxiurea, Idarubicina, Ifosfamida, Irinotecan, Irofulven, Ixabepilona, Larotaxel, Leucovorina, doxorubicina Liposomal, daunorubicina Liposomal, Lonidamina, Lomustina, Lucantona, Manosulfan, Masoprocol, Melfalan, Mercaptopurina, Mesna, Metotrexato aminolevulinato de metilo, Mitobronitol, Mitoguazona, Mitotano, Mitomicina, Mitoxantrona, Nedaplatina, Nimustina, Oblimersen, Omacetaxina, Ortataxel, Oxaliplatina, Paclitaxel, Pegaspargaso, Pemetrexed, Pentostatina, Pirarubicina, Rubitecan, Sapacitabina, Semustina, ceradenovec Sitimagena, Estrataplina, Estreptozocina, Talaporfin, Tegafur-uracilo, Temoporfin, Temozolomida, Tenipósido, Tesetaxel, Testolactona, Tetránitrato, Tiotepa, Tiazofurina, Tioguanina, Tipifarnib, Topotecán, Trabectedina, Triaziquona, Trietilenomelamina, Triplatina, Tretinoína, Treosulfán, Trofosfamida, Uramustina, Valrubicina, Verteporfin, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinflunina, Vinorelbina, Vorinostat, Zorubicina y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos aquí.

Debido a que algunos fármacos funcionan mejor juntos que solos, a menudo se administran dos o más fármacos al mismo tiempo o de forma secuencial. A menudo, dos o más agentes de quimioterapia se usan como quimioterapia combinada. En algunas realizaciones, los agentes de quimioterapia (incluida la quimioterapia combinada) se pueden usar en combinación con una combinación descrita aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK).

Terapia direccionada

En algunas realizaciones, una combinación descrita aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK) se administra con una terapia direccionada. La terapia direccionada constituye el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de las células cancerosas. Los fármacos de moléculas pequeñas de terapia direccionada son generalmente inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o de otro modo críticas dentro de la célula cancerosa. Los ejemplos más destacados son los inhibidores de tirosina quinasa como Axitinib, Bosutinib, Cediranib, desatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib y Vandetanib, y también los inhibidores de quinasa dependientes de ciclina como Alvocidib y Seliciclib. La terapia con anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se enlaza específicamente a una proteína en la superficie de las células cancerosas. Ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) típicamente usado en el cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y Tositumomab típicamente usado en una variedad de neoplasias malignas de células B. Otros anticuerpos de ejemplo incluyen Ctuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab y Gemtuzumab. Las proteínas de fusión de ejemplo incluyen Aflibercept y Denileukin difitox. En algunas realizaciones, la terapia direccionada puede usarse en combinación con una combinación descrita aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK).

La terapia direccionada también puede involucrar péptidos pequeños como "dispositivos direccionales" que pueden enlazarse a los receptores de la superficie celular o matriz extracelular afectada que rodea el tumor. Los radionúclidos que están unidos a estos péptidos (por ejemplo, RGDs) eventualmente matan la célula cancerosa si el nucleído se desintegra en las proximidades de la célula. Un ejemplo de dicha terapia incluye BEXXAR®.

Inmunoterapia

En algunas realizaciones, una combinación descrita aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK) se administra con una inmunoterapia. La inmunoterapia contra el cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir al propio sistema inmunitario del paciente a combatir el tumor. Los métodos contemporáneos para generar una respuesta inmune contra los tumores incluyen la inmunoterapia intravesicular con BCG para el cáncer de vejiga superficial y el uso de interferones y otras citocinas para inducir una respuesta inmune en sujetos con carcinoma de células renales y melanoma.

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas puede considerarse una forma de inmunoterapia, ya que las células inmunes del donante a menudo atacan el tumor en un efecto de injerto contra tumor. En algunas realizaciones, los agentes de inmunoterapia se pueden usar en combinación con una combinación como se describe aquí, por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK.

Terapia hormonal

En algunas realizaciones, una combinación descrita aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK) se administra con una terapia hormonal. El crecimiento de algunos cánceres puede inhibirse al proporcionar o bloquear ciertas hormonas. Los ejemplos comunes de tumores sensibles a las hormonas incluyen ciertos tipos de cáncer de mama y próstata. Eliminar o bloquear el estrógeno o la testosterona es a menudo un tratamiento adicional importante. En ciertos tipos de cáncer, la administración de agonistas hormonales, como los progestágenos, puede ser terapéuticamente beneficiosa. En algunas realizaciones, los agentes de terapia hormonal pueden usarse en combinación con una combinación descrita aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK).

Radioterapia

Las combinaciones descritas aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK) se pueden usar en combinación con energía o partícula dirigida, o tratamientos con radioisótopos, por ejemplo, radioterapias, por ejemplo, radioterapia oncológica, para el tratamiento de enfermedades proliferativas, por ejemplo, cáncer, por ejemplo, cáncer asociado con células madre cancerosas. Las combinaciones descritas aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK) pueden administrarse a un sujeto simultánea o secuencialmente junto con la energía o partícula dirigida, o tratamientos con radioisótopos. Por ejemplo, las combinaciones descritas aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK) se pueden administrar antes, durante o después de la energía o partícula dirigida, o el tratamiento con radioisótopos, o una combinación de los mismos. La terapia de energía o partícula dirigida puede comprender irradiación corporal total, irradiación corporal local o irradiación puntual. La energía o partícula dirigida puede originarse de un acelerador, sincrotrón, reacción nuclear, tubo de vacío, láser o de un radioisótopo. La terapia puede comprender radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia, radioterapia de fuente sellada, terapia de radioisótopos sistémicos o radioterapia de fuente no sellada. La terapia puede comprender la ingestión o la colocación cerca de un radioisótopo, por ejemplo, yodo radioactivo, cobalto, cesio, potasio, bromo, flúor, carbono. La radiación de haz externo puede comprender la exposición a partículas alfa dirigidas, electrones (por ejemplo, partículas beta), protones, neutrones, positrones o fotones (por ejemplo, fotones de ondas de radio, ondas milimétricas, microondas, infrarrojos, visibles, ultravioleta, rayos X o rayos gamma). La radiación puede dirigirse a cualquier porción del sujeto que necesite tratamiento.

Cirugía

Las combinaciones descritas aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK) se pueden usar en combinación con cirugía, por ejemplo, exploración quirúrgica, intervención, biopsia, para el tratamiento de enfermedades proliferativas, por ejemplo, cáncer, por ejemplo, cáncer asociado con células madre cancerosas. Las combinaciones descritas aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK) pueden administrarse a un sujeto simultánea o secuencialmente junto con la cirugía. Por ejemplo, las combinaciones descritas aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK) se pueden administrar antes (preoperatorio), durante o después (postoperatorio) de la cirugía, o una combinación de los mismos. La cirugía puede ser una biopsia durante la cual se recolectan una o más células para su posterior análisis. La biopsia se puede lograr, por ejemplo, con un bisturí, una aguja, un catéter, un endoscopio, una espátula o tijeras. La biopsia puede ser una biopsia por escisión, una biopsia por incisión, una biopsia central o una biopsia con aguja, por ejemplo, una biopsia por aspiración con aguja. La cirugía puede implicar la extracción de tejidos localizados sospechosos o identificados como cancerosos. Por ejemplo, el procedimiento puede involucrar la extirpación de una lesión cancerosa, bulto, pólipo o lunar. El procedimiento puede implicar la eliminación de grandes cantidades de tejido, como mama, hueso, piel, grasa o músculo. El procedimiento puede implicar la extracción de parte de o la totalidad de un órgano o nódulo, por ejemplo, pulmón, garganta, lengua, vejiga, cuello uterino, ovario, testículo, ganglio linfático, hígado, páncreas, cerebro, ojo, riñón, vesícula biliar, estómago, colon, recto o intestino. En una realización, el cáncer es cáncer de mama, por ejemplo, cáncer de mama triple negativo, y la cirugía es una mastectomía o tumorectomía.

Agentes antiinflamatorios

Una combinación descrita aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK) se puede administrar con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios pueden incluir, pero no limitándose a, agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, Salicilatos (Aspirina (ácido acetilsalicílico), Diflunisal, Salsalato), derivados del ácido Propiónico (Ibuprofeno, Naproxeno, Fenoprofeno, Ketoprofeno, Flurbiprofeno, Oxaprozina, Loxoprofeno), derivados del ácido Acético (Indometacina, Sulindac, Etodolac, Ketorolac, Diclofenaco, Nabumetona), derivados del ácido Enólico (Oxicam) (Piroxicam, Meloxicam, Tenoxicam, Droxicam, Lornoxicam, Isoxicam), derivados del ácido Fenámico (Fenamatos) (ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico), inhibidores selectivos de COX-2 (Coxibs) (Celecoxib), Sulfonanilidas (Nimesulida). Esteroides (por ejemplo, Hidrocortisona (Cortisol), acetato de Cortisona, Prednisona, Prednisolona, Metilprednisolona, Dexametasona, Betametasona, Triamcinolona, Beclometasona, acetato de Fludrocortisona, acetato de Desoxicorticosterona, Aldosterona).

Agentes analgésicos

Los analgésicos pueden incluir, pero no limitándose a, opiáceos (por ejemplo, morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, dihidromorfina, petidina, buprenorfina, tramadol, venlafaxina), paracetamol y agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, Salicilatos (Aspirina (ácido acetilsalicílico), Diflunisal, Salsalato), derivados del ácido Propiónico (ibuprofeno, Naproxeno, Fenoprofeno, Ketoprofeno, Flurbiprofeno, Oxaprozina, Loxoprofeno), derivados del ácido Acético (Indometacina, Sulindac, Etodolaco, Ketorolaco, Diclofenaco, Nabumetona) derivados de ácido Enólico (Oxicam) (Piroxicam, Meloxicam, Tenoxicam, Droxicam, Lornoxicam, Isoxicam), derivados del ácido Fenámico (Fenamatos) (ácido Mefenámico, ácido Meclofenámico, ácido Flufenámico, ácido Tolfenámico), inhibidores selectivos de COX-2 (Coxibs) (Celecoxib), Sulfonanilidas (Nimesulida).

Agentes antieméticos

Una combinación descrita aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK en combinación con un inhibidor de MEK) se puede administrar con un agente antiemético. Los agentes antieméticos pueden incluir, pero no limitándose a, antagonistas del receptor 5-HT₃ (Dolasetron (Anzemet), Granisetron (Kytril, Sancuso), Ondansetron (Zofran), Tropisetron (Navoban), Palonosetron (Aloxi), Mirtazapina (Remeron)), antagonistas de la Dopamina (Domperidona, Olanzapina, Droperidol, Haloperidol, Clorpromazina, Prometazina, Proclorperazina, Metoclopramida (Reglan), Alizaprida, Proclorperazina (Compazina, Estemzina, Buccastem, Estemetil, Fenofil), antagonista del receptor de NK1 (Aprepitant (Emend), antihistaminas (Ciclizina, Difenhidramina (Benadryl), Dimenhidrinato (Gravol, Dramamina), Meclozina (Bonina, Antivert), Prometazina (Pentazina, Fenegan, Promacot), Hidroxizina, benzodiazapinas (Lorazepam, Midazolam), Anticolinérgicos (hioscina), esteroides (Dexametasona).

Administración y dosificación

Las combinaciones de esta invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, tópica, rectal o mediante un reservorio implantado, preferiblemente por administración oral o administración por inyección. En algunos casos, el pH de la composición (por ejemplo, composición farmacéutica) puede ajustarse con ácidos, bases o reguladores farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad o eficacia de la composición.

En algunas realizaciones, al sujeto se le administra la composición (por ejemplo, composición farmacéutica) por vía oral. En algunas realizaciones, la composición (por ejemplo, composición farmacéutica) se administra por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no limitándose a, tabletas o cápsulas de gel líquido, jarabes, emulsiones y suspensiones acuosas. Los geles líquidos pueden incluir gelatinas, plastificantes y/u opacificadores, según sea necesario para lograr una consistencia adecuada y pueden estar recubiertos con recubrimientos entéricos que están aprobados para su uso, por ejemplo, lacas. Se pueden agregar agentes espesantes adicionales, por ejemplo, gomas, por ejemplo, goma de xantano, almidones, por ejemplo, almidón de maíz o gluten para lograr una consistencia deseada de la composición (por ejemplo, composición farmacéutica) cuando se usa como una dosificación oral. Si se desea, se pueden agregar ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

En algunas realizaciones, al sujeto se le administra la composición (por ejemplo, composición farmacéutica) en una forma adecuada para administración oral tal como una tableta, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución y suspensión. La composición (por ejemplo, composición farmacéutica) puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender, además de un compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK (por ejemplo, VS-6063 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo); un inhibidor de MEK (por ejemplo, pimasetrib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo)), un portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente puede comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, estabilizantes, diluyentes, aglomerantes y lubricantes. Además, la tableta puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores y/o adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas de ejemplo incluyen tabletas comprimidas (por ejemplo, tabletas directamente comprimidas), por ejemplo, que comprenden un inhibidor de FAK (por ejemplo, VS-6063 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo); o un inhibidor de MEK (por ejemplo, pimasetrib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

También se proporcionan tabletas que comprenden el ingrediente activo o terapéutico (por ejemplo, el compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK (por ejemplo, VS-6063 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo); un inhibidor de MEK (por ejemplo, pimasetrib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo))). Además de los ingredientes activos o terapéuticos, las tabletas pueden contener una serie de materiales inertes, como los portadores. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser líquidos estériles, como agua y aceites, incluidos los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, como aceite de cacahuete, aceite de sésamo y similares. Las soluciones salinas y la dextrosa acuosa también se pueden emplear como portadores líquidos. Las formas de dosificación oral para su uso de acuerdo con la presente invención, por lo tanto, pueden formularse de manera convencional usando uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares, que facilitan el procesamiento de los ingredientes activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente.

Los excipientes pueden impartir buenas características de flujo de polvo y de compresión al material que se está comprimiendo. Se describen ejemplos de excipientes, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (5ª edición), editado por Raymond C Rowe, Paul J. Sheskey y Sian C. Owen; Editorial: Pharmaceutical Press.

Para la administración oral, los ingredientes activos, por ejemplo, el compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK (por ejemplo, VS-6063 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo); un inhibidor de MEK (por ejemplo, pimasetrib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo)), puede formularse fácilmente combinando los ingredientes activos con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos portadores permiten que los ingredientes activos de la invención se formulen como tabletas, píldoras, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones, polvos o gránulos, suspensiones o soluciones en agua o medios no acuosos, y similares, para

la ingestión oral por un sujeto. Las preparaciones farmacológicas para uso oral se pueden hacer usando un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares adecuados si se desea, para obtener, por ejemplo, tabletas. Los excipientes adecuados tales como diluyentes, aglomerantes o desintegrantes pueden ser deseables.

La dosificación puede variar dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden ser elegidas por el médico individual en vista de la condición del paciente. (Ver, por ejemplo, Fingl, et al., 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics"). Se pueden requerir dosis más altas o bajas que las mencionadas anteriormente. La dosificación específica y los regímenes de tratamiento para cualquier sujeto en particular dependerán de una variedad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, género, dieta, tiempo de administración, rata de excreción, combinación de fármacos, la gravedad y el curso de la enfermedad, afección o síntomas, la disposición del sujeto a la enfermedad, afección o síntomas y el criterio del médico tratante. Un curso de terapia puede comprender una o más administraciones separadas de un compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK, un inhibidor de MEK). Un curso de terapia puede comprender uno o más ciclos de un compuesto como se describe aquí (por ejemplo, un inhibidor de FAK, un inhibidor de MEK).

En algunas realizaciones, un ciclo, como se usa aquí en el contexto de un ciclo de administración de un fármaco, se refiere a un período de tiempo durante el cual se administra un fármaco a un paciente. Por ejemplo, si un fármaco se administra durante un ciclo de 21 días, la administración periódica, por ejemplo, diaria o dos veces al día, se administra durante 21 días. Un fármaco puede administrarse durante más de un ciclo. Los períodos de descanso pueden interponerse entre ciclos. Un ciclo de descanso puede ser de 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 horas, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días o 1, 2, 3, 4 o más semanas de duración.

Si se desea, las formas de dosificación oral pueden presentarse en un paquete o dispositivo dispensador, como un kit aprobado por la FDA, que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo. El paquete puede, por ejemplo, comprender una lámina de metal o plástico, tal como un paquete de blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración. El paquete o dispensador también puede ir acompañado de un aviso asociado con el contenedor en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma de las composiciones o administración humana o veterinaria. Dicha notificación, por ejemplo, puede ser de etiquetado aprobado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, para fármacos recetados o de un folleto de producto aprobado.

Ejemplos

La divulgación se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de las reivindicaciones.

Materiales y métodos

Líneas celulares: las líneas celulares de cáncer se compraron de American Type Culture Collection (Manassas, VA) y se cultivaron bajo las condiciones de cultivo estándar recomendadas por ATCC. Mero-41 (línea celular de mesotelioma) se adquirió de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) y se cultivó bajo las condiciones de cultivo estándar recomendadas por ECACC. MDA-MB-231 (línea celular de cáncer de mama triple negativo) se cultivaron bajo las condiciones de cultivo estándar recomendadas por ECACC. TOV-21G (línea celular de carcinoma de células claras de ovario) se cultivaron bajo las condiciones de cultivo estándar recomendadas por ECACC. Los medios de crecimiento para todas las líneas celulares se complementaron con penicilina (100 unidades/ml)/estreptomicina (100 µg/ml). El medio incluía una mezcla 1:1 de medio MCDB 105 ((+ 1.5 g/L de bicarbonato de sodio): Medio 199 (+ 2.2 g/L de bicarbonato de sodio); FBS al 15 %.

A. Formato de pantalla de combinación:

Se usó un formato de matriz 9x9 completo para evaluar el efecto de combinación entre VS-6063 e inhibidores de MEK a través de un amplio intervalo de concentración y proporciones de dosis. Los compuestos se usaron a la concentración máxima de 10 µM en una dilución doble. El paclitaxel se dosificó a la concentración máxima 1µM en una dilución 3 veces.

B. Ensayos

Se usó un ensayo 'sobre Matrigel' (MoT) donde las células se propagaron en un cultivo tridimensional. Las células se sembraron sobre una capa base densa de Matrigel (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ), diluida 1:1 con medio de cultivo. Las preparaciones de células individuales se resuspendieron en Matrigel diluido (1:50 en medio de cultivo) y se sembraron para cubrir la capa base de Matrigel. Esto aseguró que las células de cáncer de ovario estuvieran rodeadas de componentes de la matriz extracelular (ECM), de los cuales el colágeno y la laminina son los principales componentes de Matrigel. Las células se sembraron en una densidad de 500 células por pozo en placas de fijación ultrabajas negras de 384 pozos con fondo transparente (Corning, Tewksbury MA). Veinticuatro horas después de la

incubación, las células se trataron con VS-6063 a diversas concentraciones, o una combinación de VS-6063 e inhibidor de MEK a diversas concentraciones. La supervivencia/proliferación celular se evaluó mediante el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI). Se obtuvieron una lectura T_0 (cuando se añadió el compuesto) y una lectura T_{96} (96 horas de incubación con los compuestos) usando Envision 2104 Multilabel Reader (PerkinElmer, Boston, MA).

C. Métodos analíticos combinados

Los efectos de combinación se evaluaron comparando la viabilidad/inhibición promedio con tres modelos de referencia nula diferentes derivados de las actividades de agente único.

Modelo de independencia de Bliss

El modelo de independencia de Bliss predice los efectos de interacción con la suposición de que los agentes individuales actúan de una manera mutuamente no exclusiva y cada agente contribuye independientemente al efecto resultante (Bliss et al, 1939). El efecto de aditividad esperado es la expectativa estadística para el efecto combinado de inhibidores independientes: Matemáticamente, Bliss (F_u) = $F_{UA1} \times F_{UA2}$, donde F_{UA1} y F_{UA2} son la fracción no afectada cuando se tratan con los compuestos A1 y A2, respectivamente.

Modelo de agente individual más alto (HSA)/Modelo de no interacción de Gaddum

El modelo de no interacción de Gaddum establece que los agentes individuales deben necesariamente ayudarse mutuamente si el efecto de una combinación excede a cualquiera de los agentes individuales (Berenbaum et al, 1989). Matemáticamente, HSA (F_a) = $\max(F_{aA1}, F_{aA2})$, donde F_{aA1} y F_{aA2} son la fracción afectada cuando se tratan con los compuestos A1 y A2, respectivamente.

Modelo de aditividad de Loewe

El modelo de aditividad de Loewe supone que dos inhibidores actúan sobre un objetivo a través de un mecanismo similar y que los inhibidores difieren solo en potencias (Fitzgerald et al, 2006). El efecto de combinación sobre el modelo de aditividad de Loewe se puede considerar como una disminución en la dosis efectiva total del fármaco en combinación en comparación con la de los agentes individuales requeridos para lograr un nivel de efecto dado. La sinergia se puede medir en términos de índice de combinación, $CI = D_{A1}/d_{A1} + D_{A2}/d_{A2}$ donde D_{A1} y D_{A2} son las dosis combinadas de los compuestos A1 y A2; d_{A1} y d_{A2} son las dosis de agente individual de los compuestos A1 y A2 en la misma fracción afectada alcanzada por las dosis de combinación, $CI < 1$ para combinaciones sinérgicas y $CI > 1$ para combinaciones antagonistas. Loewe (F_a) es la fracción afectada que satisface $(D_{A1}/d_{A1(Loewe)}) + (D_{A2}/d_{A2(Loewe)}) = 1$ donde $d_{A1(Loewe)}$ y $d_{A2(Loewe)}$ son la concentración efectiva en Loewe (F_a) del compuestos de agente único A1 y A2.

Resultados

Las Figuras 1 a 12 muestran gráficos y análisis de ejemplo de la viabilidad celular de células de mesotelioma y cáncer de mama en presencia de un inhibidor de FAK de ejemplo VS-6063 con y sin inhibidores de MEK de ejemplo GDC-0623, cobimetinib, AZD-6244, pimasertib y trametinib. Los gráficos comparativos de viabilidad en presencia y ausencia de inhibidores de MEK sugieren un efecto más que aditivo (por ejemplo, un efecto sinérgico) de la combinación de un inhibidor de FAK, por ejemplo, VS-6063, y un inhibidor de MEK (por ejemplo, GDC-0623, cobimetinib, AZD-6244, pimasertib y trametinib). Se incluyen gráficos que modelan los efectos de combinación (por ejemplo, modelo de independencia de Bliss, modelo de agente individual más alto (HSA) y modelo de aditividad de Loewe) que muestran cómo la actividad (por ejemplo, efecto sobre la viabilidad celular) de la combinación dada de inhibidores de FAK y MEK aparecerían en la gráfica con base en un efecto aditivo de inhibición de los dos inhibidores.

Referencias

1. Bliss, C. (1939). The toxicity of poisons applied jointly. *Annals of Applied Biology*, 26:585-615
2. Berenbaum, M.C. (1989). What is synergy? *Pharmacology Review*, 41:93-141
3. Fitzgerald, J.B. et. al. (2006). System biology and combination therapy in the quest for clinical efficacy. *Nature Chemical Biology*, 2:458 -466

REIVINDICACIONES

1. Inhibidor de FAK VS-6063, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de tratamiento de un sujeto que tiene cáncer en combinación con un inhibidor de MEK seleccionado del grupo que consiste en pimasertib, GDC-0623, cobimetinib, trametinib y AZD6244, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el cáncer se selecciona de mesotelioma y cáncer de mama.
2. El inhibidor de FAK para uso de la reivindicación 1, en donde el sujeto es un humano.
3. El inhibidor de FAK para uso de la reivindicación 1, en donde el inhibidor de FAK y/o el inhibidor de MEK se administra por vía oral.
4. El inhibidor de FAK para uso de la reivindicación 1, en donde VS-6063, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es
 - a) administrado a desde 10 a 2000 mg, 50 a 1500 mg, 100 a 1000 mg, 500 a 1000 mg, o 700 a 900 mg, por día; o
 - b) administrado a desde 10 a 1000 mg, 50 a 750 mg, 100 a 750 mg, 250 a 500 mg o 300 a 500 mg, dos veces al día; o
 - c) administrado en una cantidad de al menos 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 500, 750 u 800 mg/día; o
 - d) administrado en una cantidad de al menos 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 400 mg/dos veces al día; o
 - e) administrado en una cantidad de 1500, 1000, 800 o menos mg/día; o
 - f) administrado en una cantidad de 750, 500, 400 o menos mg/dos veces al día.
5. El inhibidor de FAK para uso de la reivindicación 1, en donde VS-6063, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una composición.
6. El inhibidor de FAK para uso de la reivindicación 5, en donde la composición:
 - a) es una composición farmacéutica, opcionalmente una forma de dosificación oral; y/o
 - b) comprende 5 a 30 %, 10 a 30 %, 10 a 20 %, 12 a 15 %, 13 % en peso de VS-6063, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por peso de la composición.
7. El inhibidor de FAK para uso de la reivindicación 1, en donde el inhibidor de MEK es pimasertib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y es:
 - a) administrado a entre 1 a 500 mg, 1 a 250 mg, 1 a 100 mg, 1 a 75 mg, 5 a 500 mg, 5 a 250 mg, 5 a 100 mg, 5 a 75 mg, 10 a 500 mg, 10 a 250 mg, 10 a 100 mg, 10 a 75 mg, por día; o
 - b) administrado al menos 1, 5, 10, 25 o 50 mg/día; o
 - c) administrado 150, 100, 60 o menos mg/día.
8. El inhibidor de FAK para uso de la reivindicación 1, en donde el inhibidor de MEK es pimasertib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se administra como una composición (por ejemplo, una forma de dosificación oral).
9. El inhibidor de FAK para uso de la reivindicación 1, en donde el inhibidor de FAK y el inhibidor de MEK se administran en cantidades (por ejemplo, dosis) que dan como resultado un efecto sinérgico (por ejemplo, terapéutico).
10. El inhibidor de FAK para uso de la reivindicación 1, en donde la administración se realiza en combinación con la administración de un agente adicional (por ejemplo, agente terapéutico contra el cáncer, por ejemplo, un estándar de atención terapéutica contra el cáncer, por ejemplo, taxano, por ejemplo, paclitaxel).
11. El inhibidor de FAK para uso de la reivindicación 10, en donde el agente adicional es una terapia contra el cáncer (por ejemplo, una terapia de primera línea, tratamiento de atención estándar), opcionalmente en donde la terapia contra el cáncer es quimioterapia, terapias direccionadas (por ejemplo, terapias con anticuerpos), inmunoterapia o terapia hormonal, o en donde la terapia contra el cáncer comprende la administración de un agente antiinflamatorio, agente analgésico o agente antiemético.

12. El inhibidor de FAK para uso de la reivindicación 1, en donde VS-6063 se administra simultáneamente, en la misma o en composiciones separadas, o secuencialmente con el inhibidor de MEK.
- 5 13. Una composición o forma de dosificación que comprende el inhibidor de FAK VS-6063 y un inhibidor de MEK, en donde los inhibidores están presentes en cada caso en forma libre o en forma de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable, para uso simultáneo, separado o secuencial, opcionalmente en donde los inhibidores están presentes en una proporción sinérgica.
- 10 14. La composición o forma de dosificación de la reivindicación 13, en donde el inhibidor de MEK se selecciona del grupo que consiste en pimasertib, GDC-0623, cobimetinib, trametinib y AZD6244, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
15. La composición o forma de dosificación de la reivindicación 13, en donde:
- 15 a) VS-6063, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a 400 o menos mg/dos veces al día; y/o
- b) el inhibidor de MEK es pimasertib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en donde pimasertib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a 60 o menos mg/día.

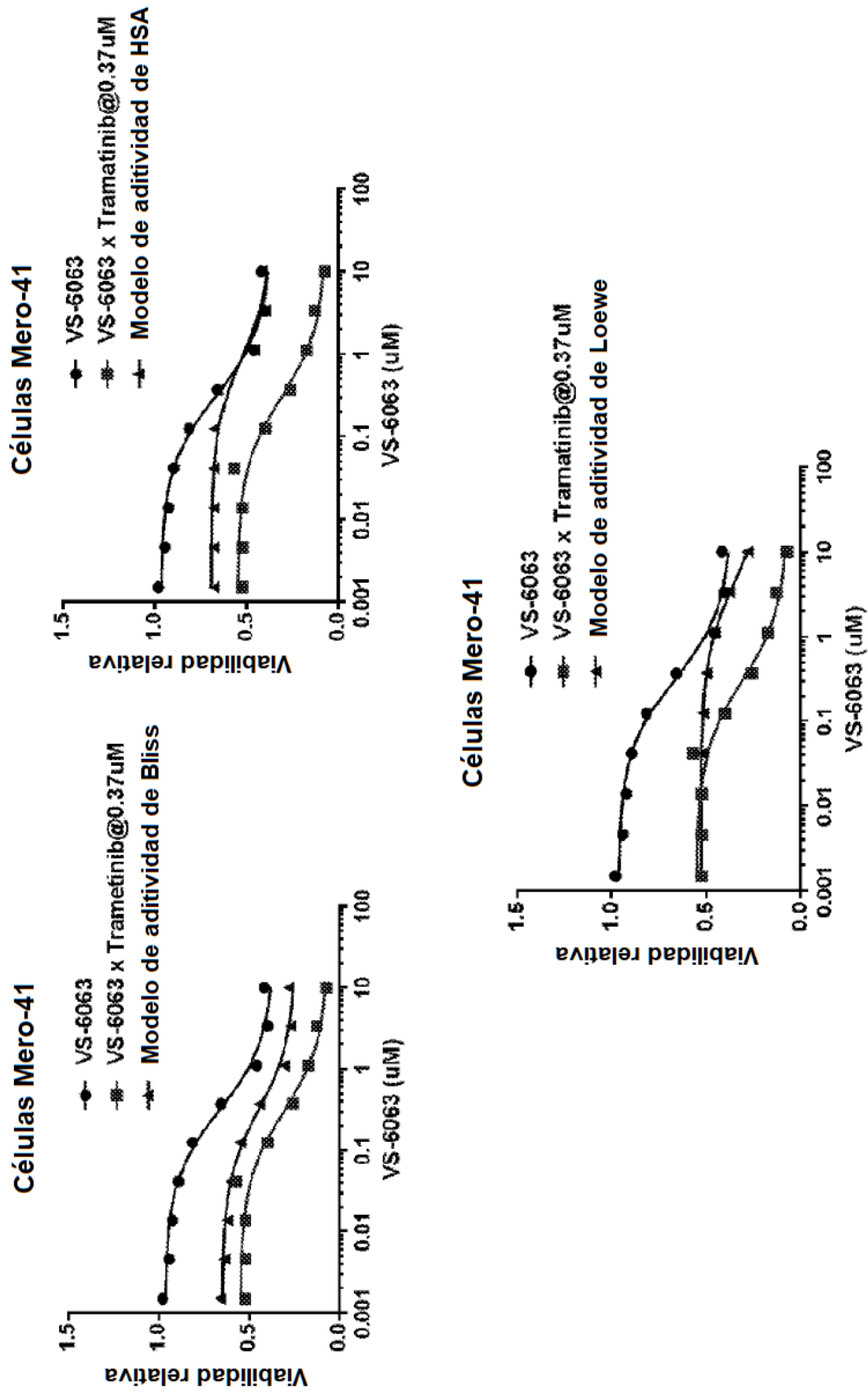
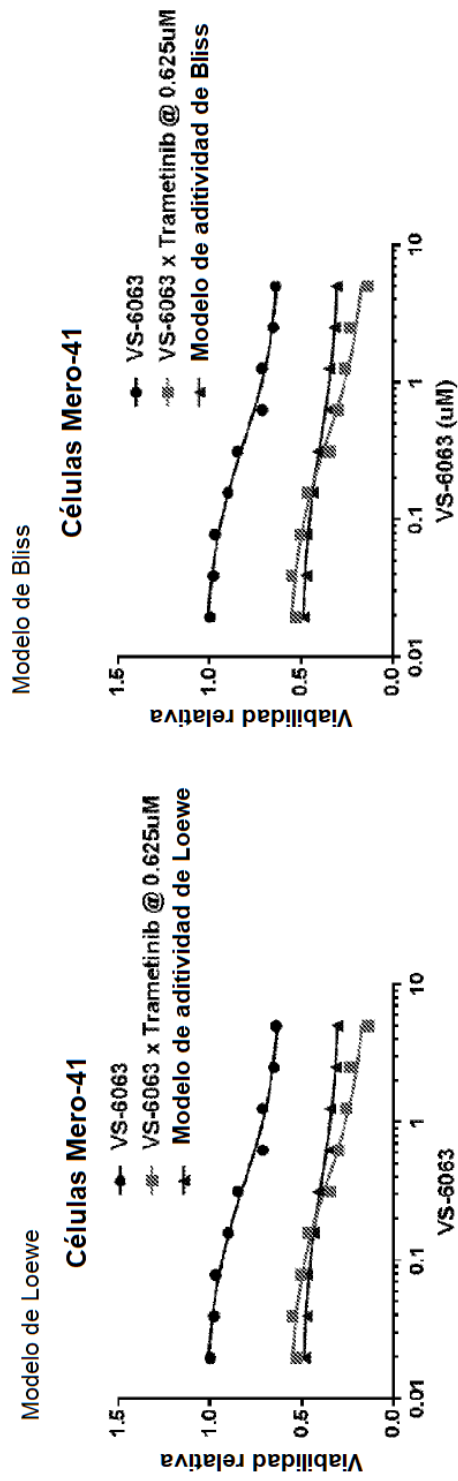


Fig. 1A

Trametinib



Modelo de HSA

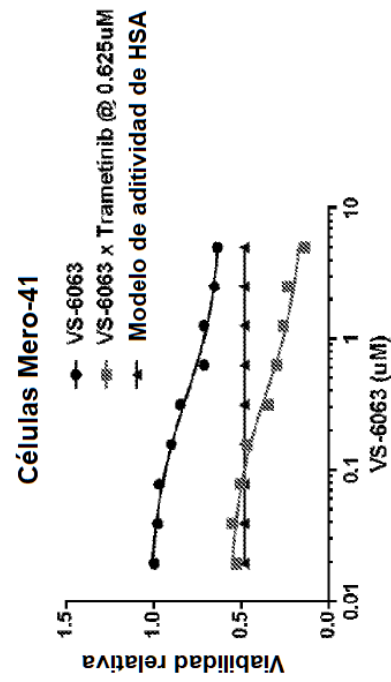


Fig.1B

GDC-0623

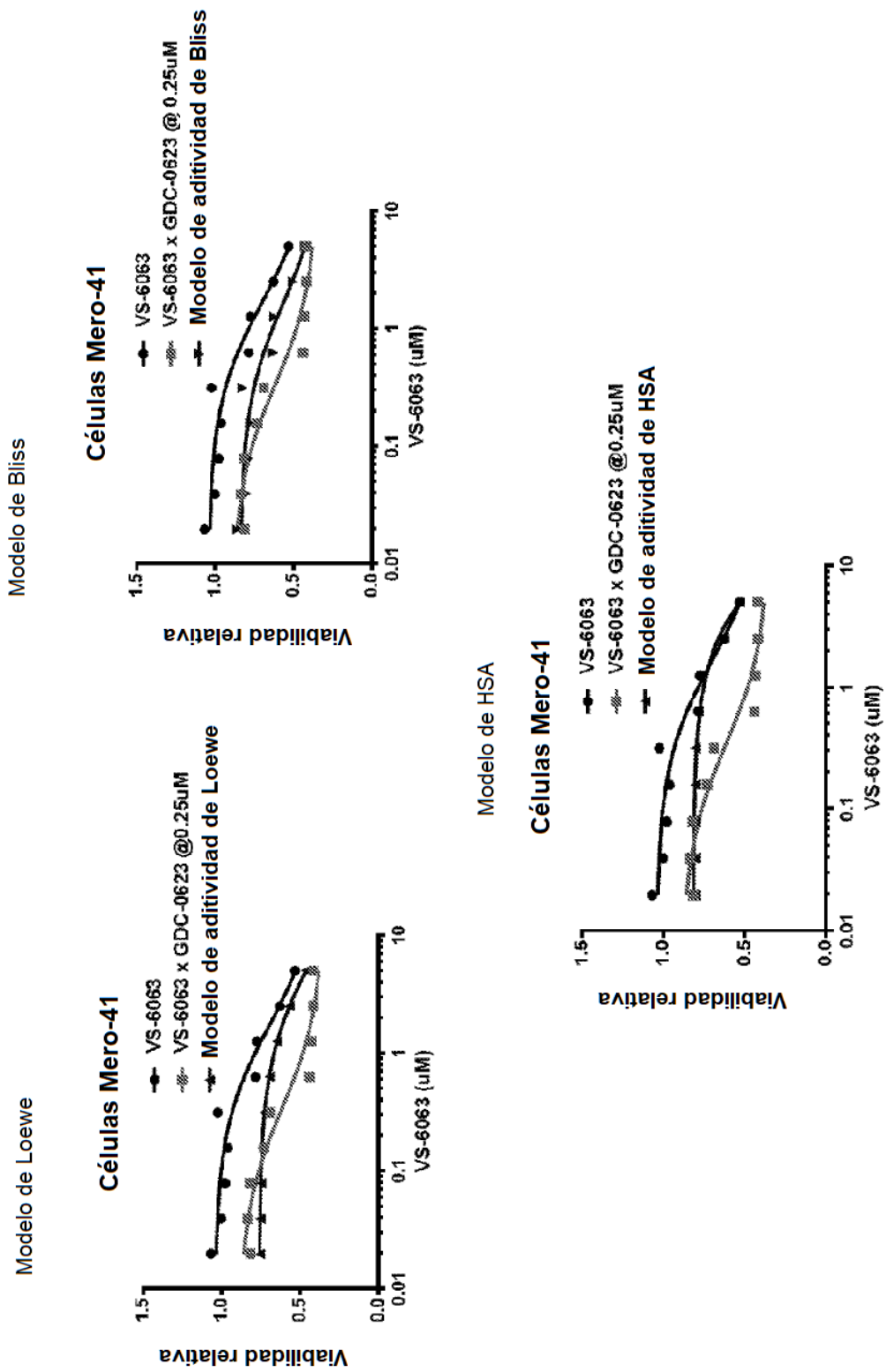


Fig. 2

Cobimetinib

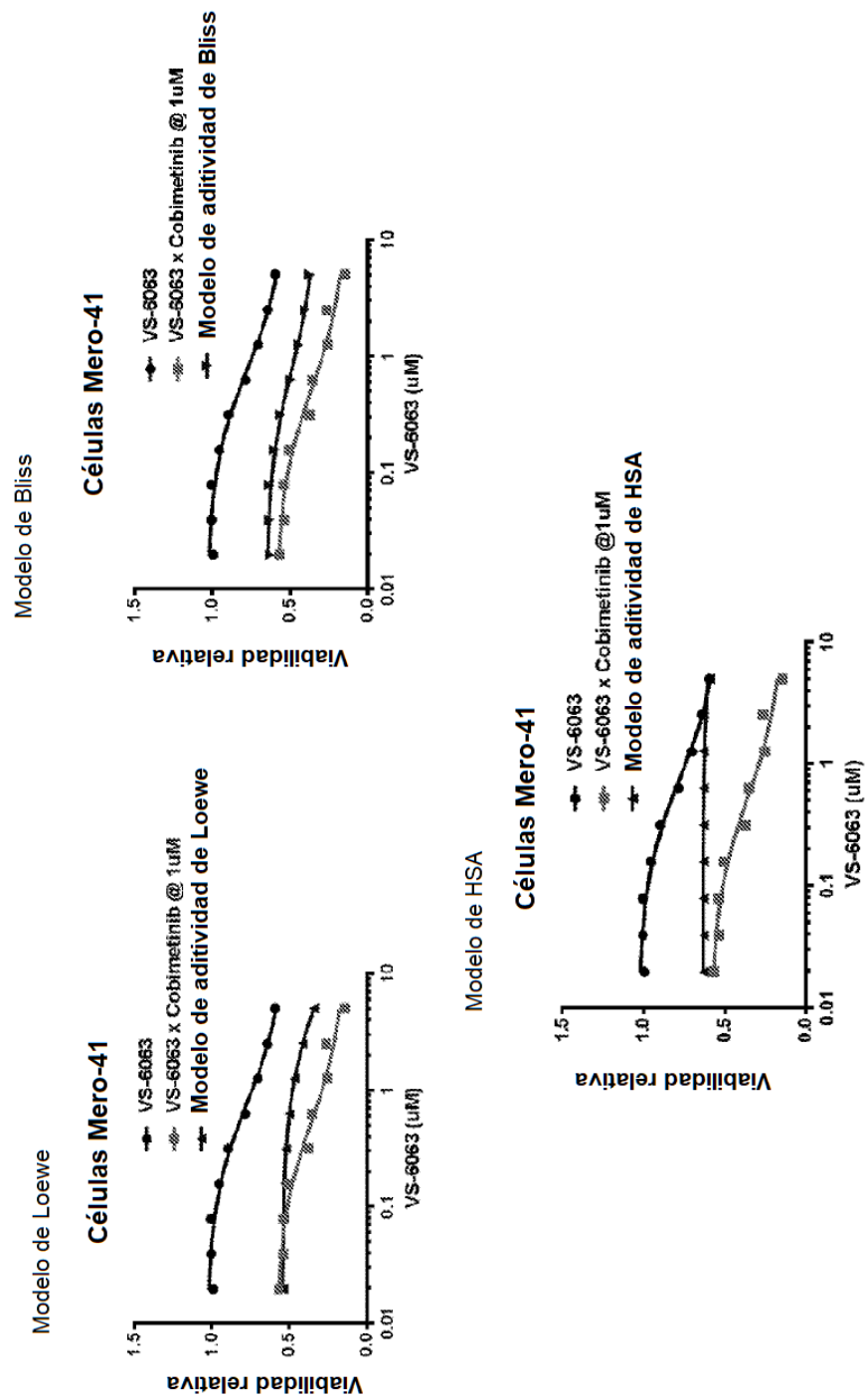


Fig. 3

Pimasertib

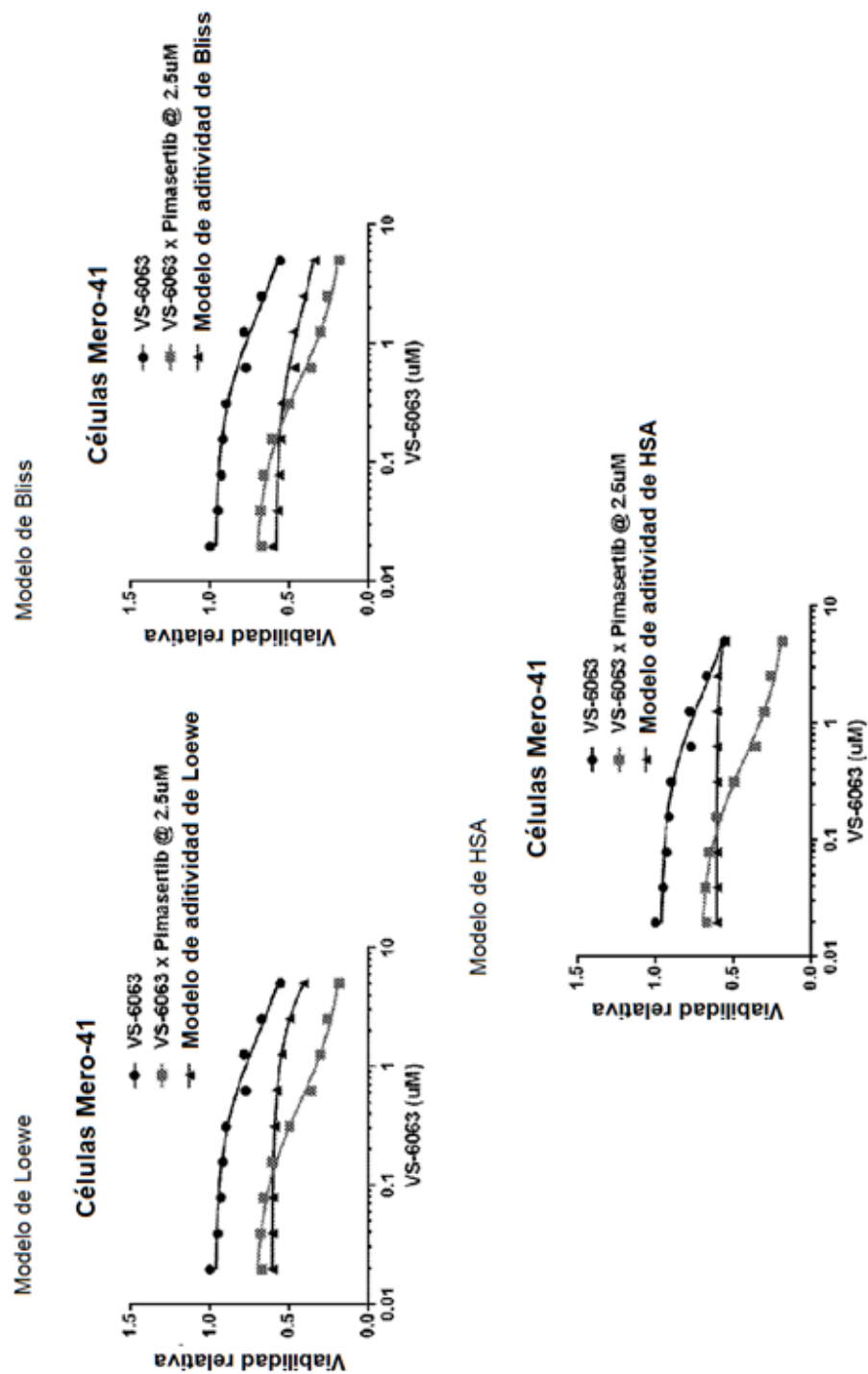


Fig. 4

AZD-6244

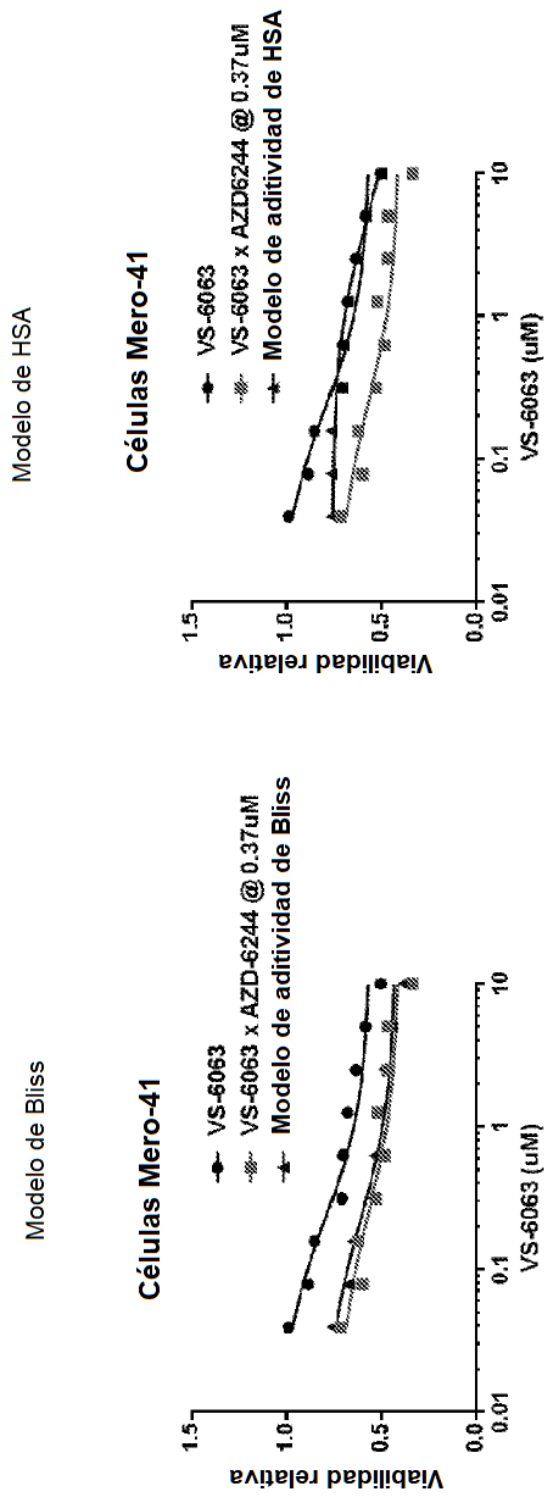


Fig. 5

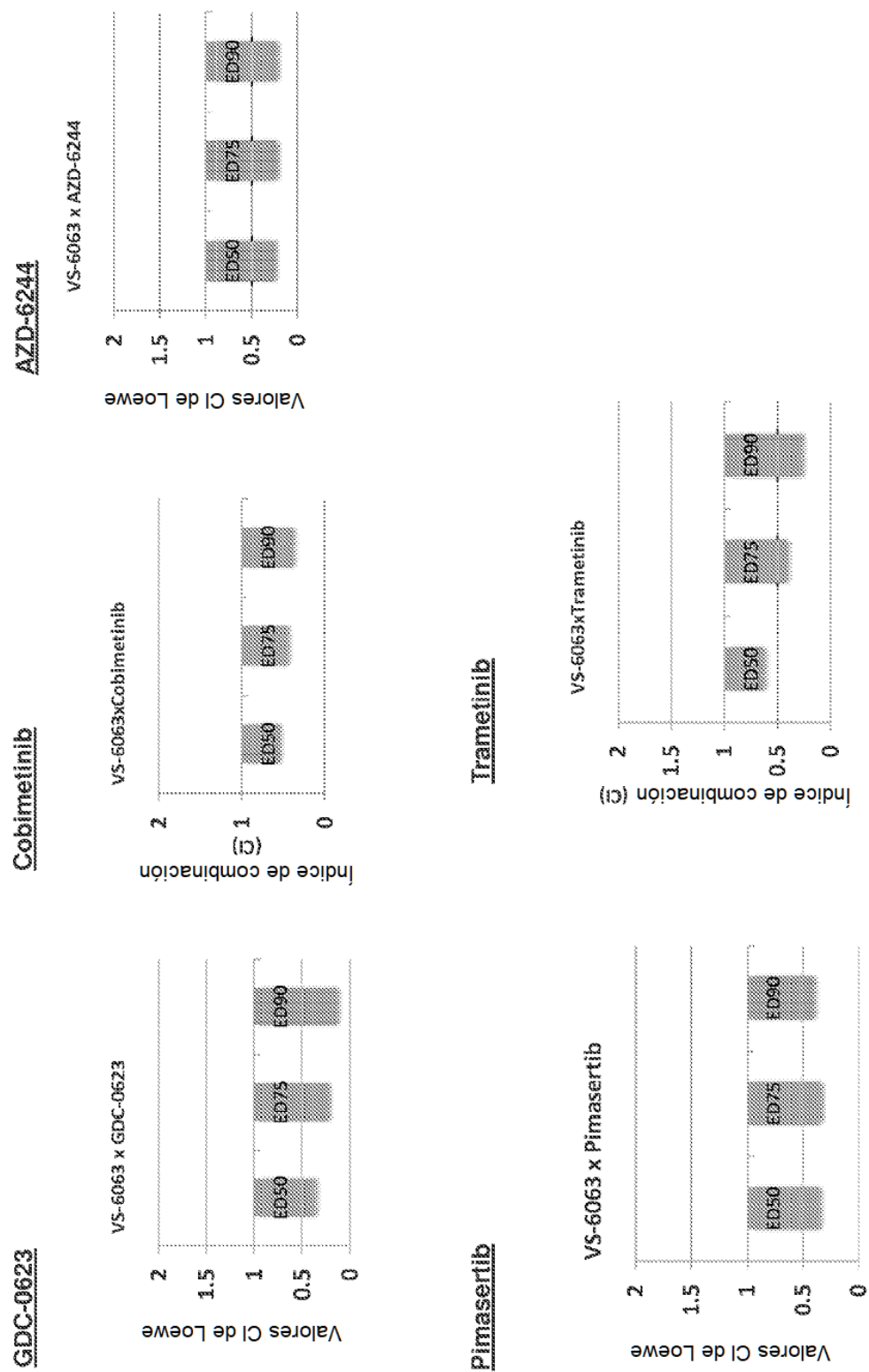


Fig. 6

GDC-0623

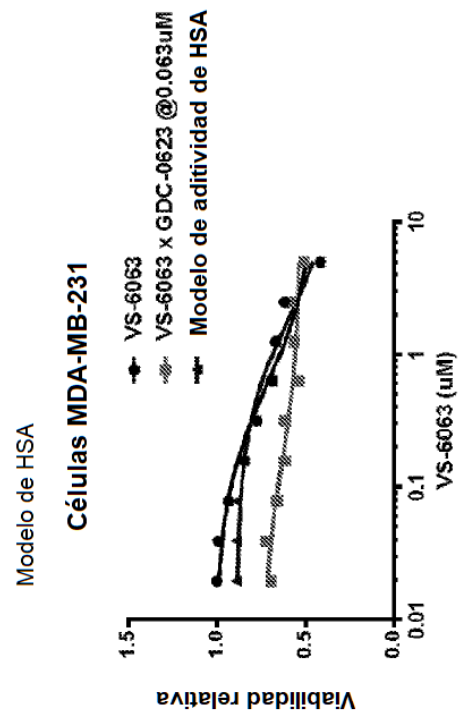
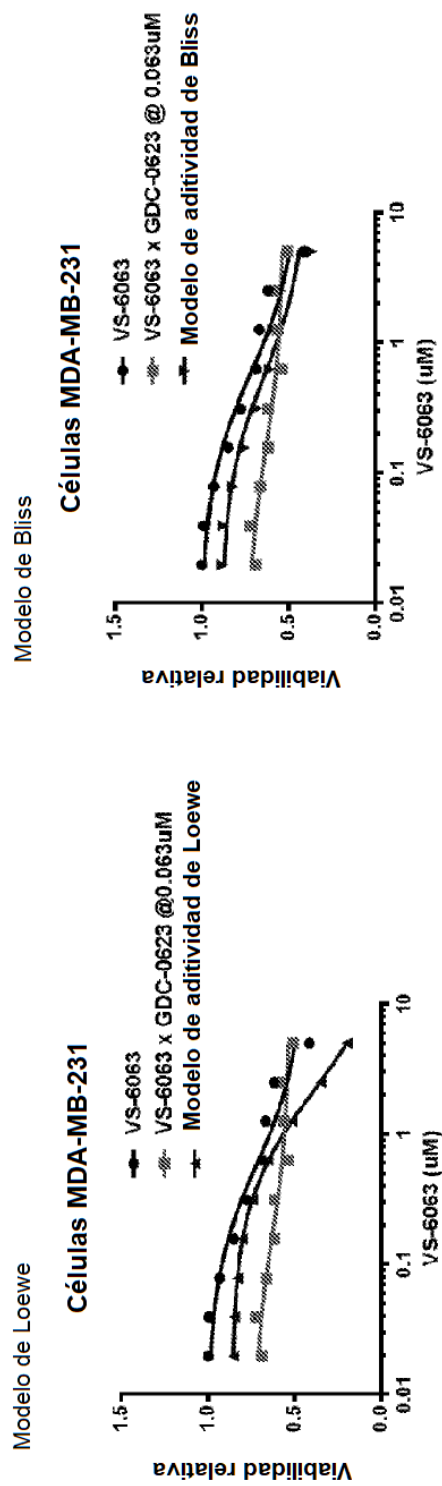


Fig. 7

Cobimetinib

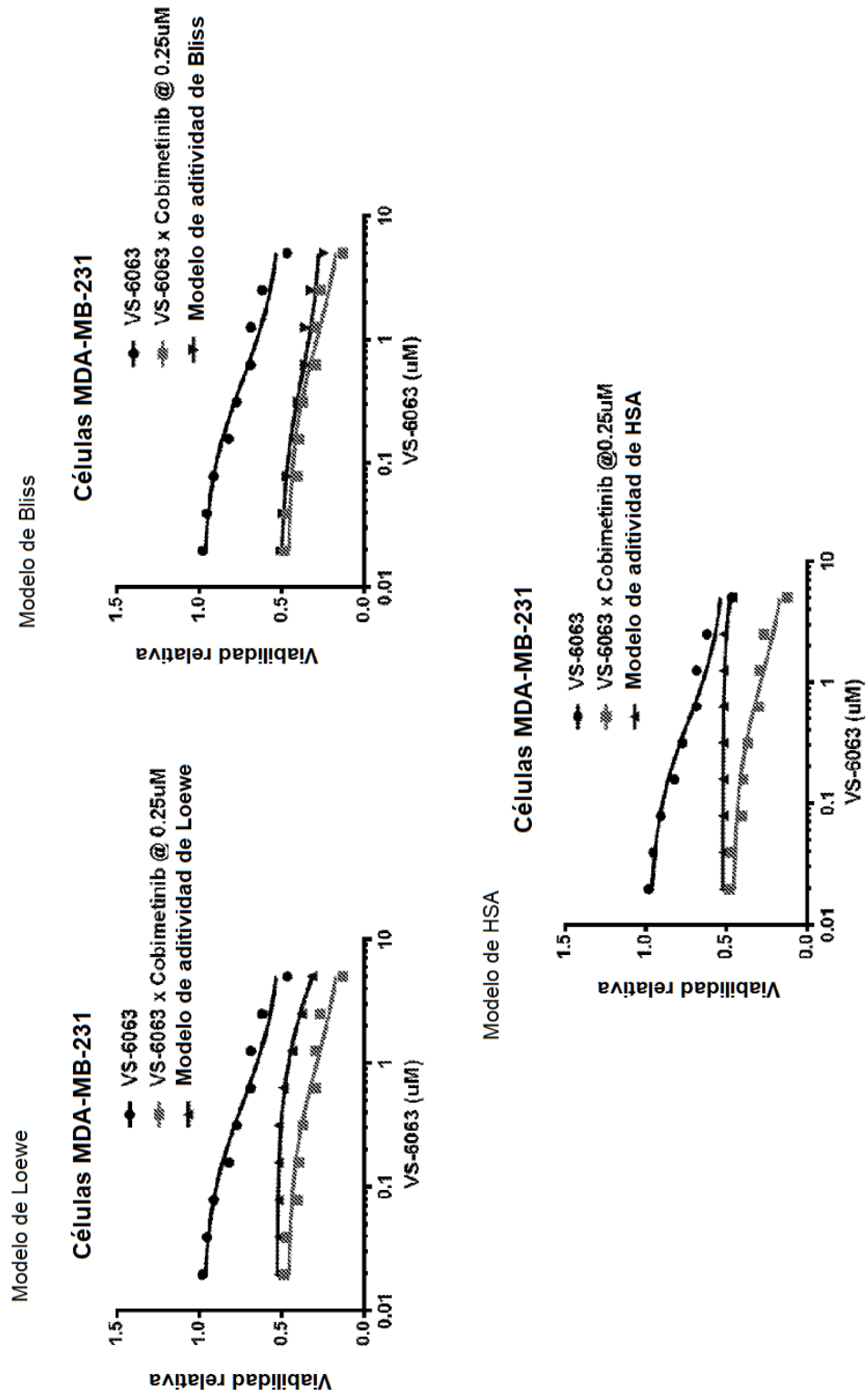


Fig. 8

Trametinib

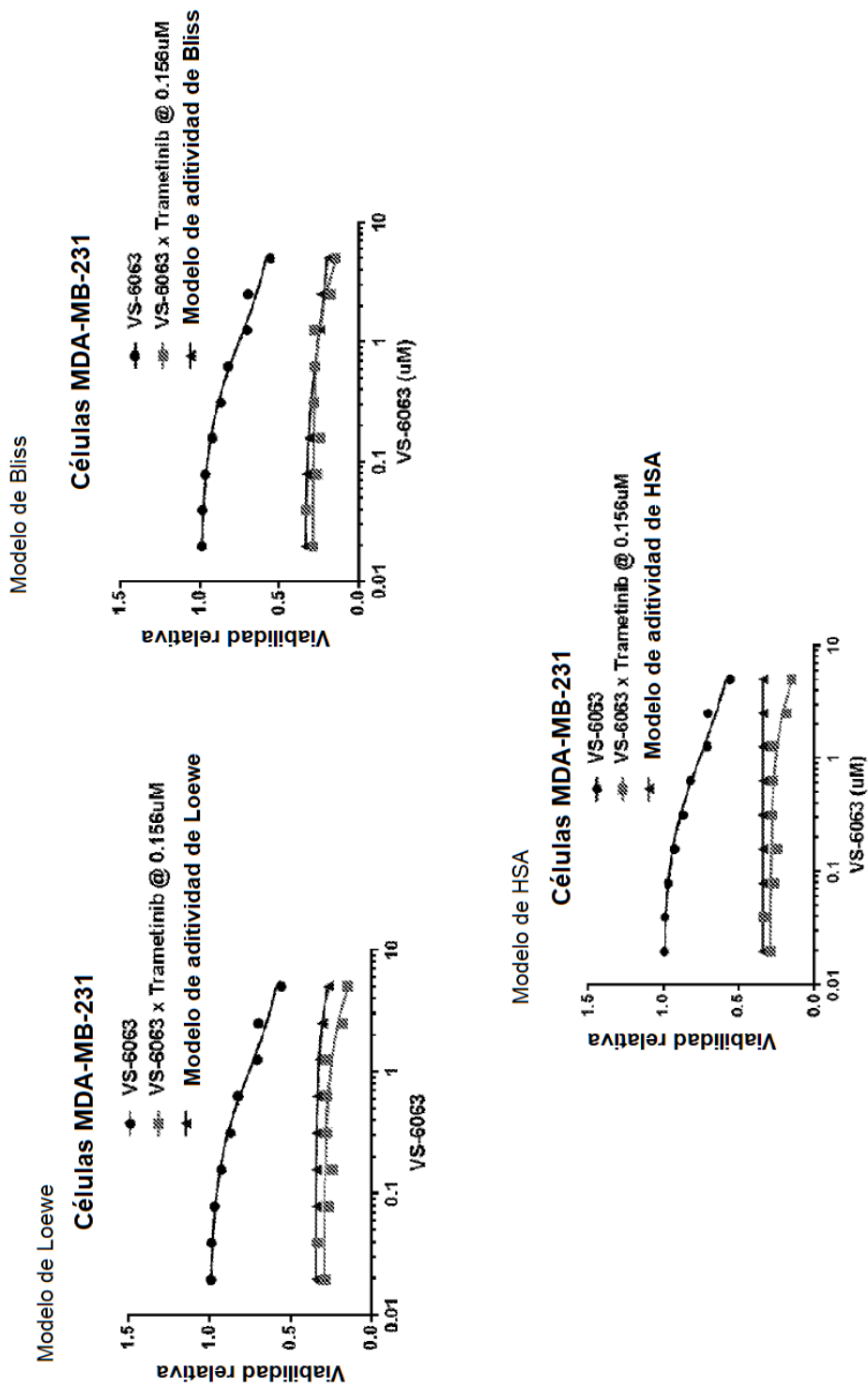


Fig. 9

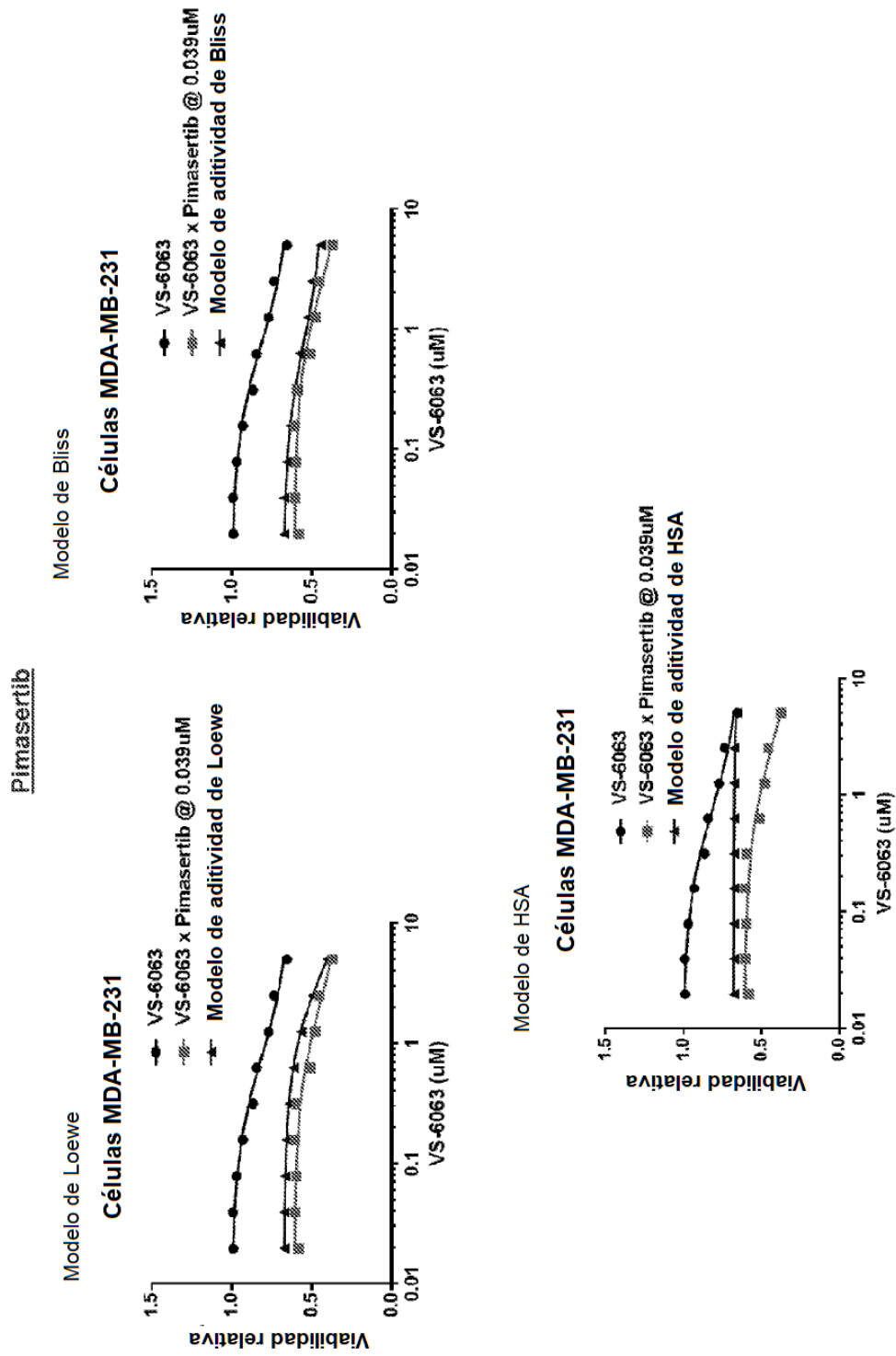


Fig. 10

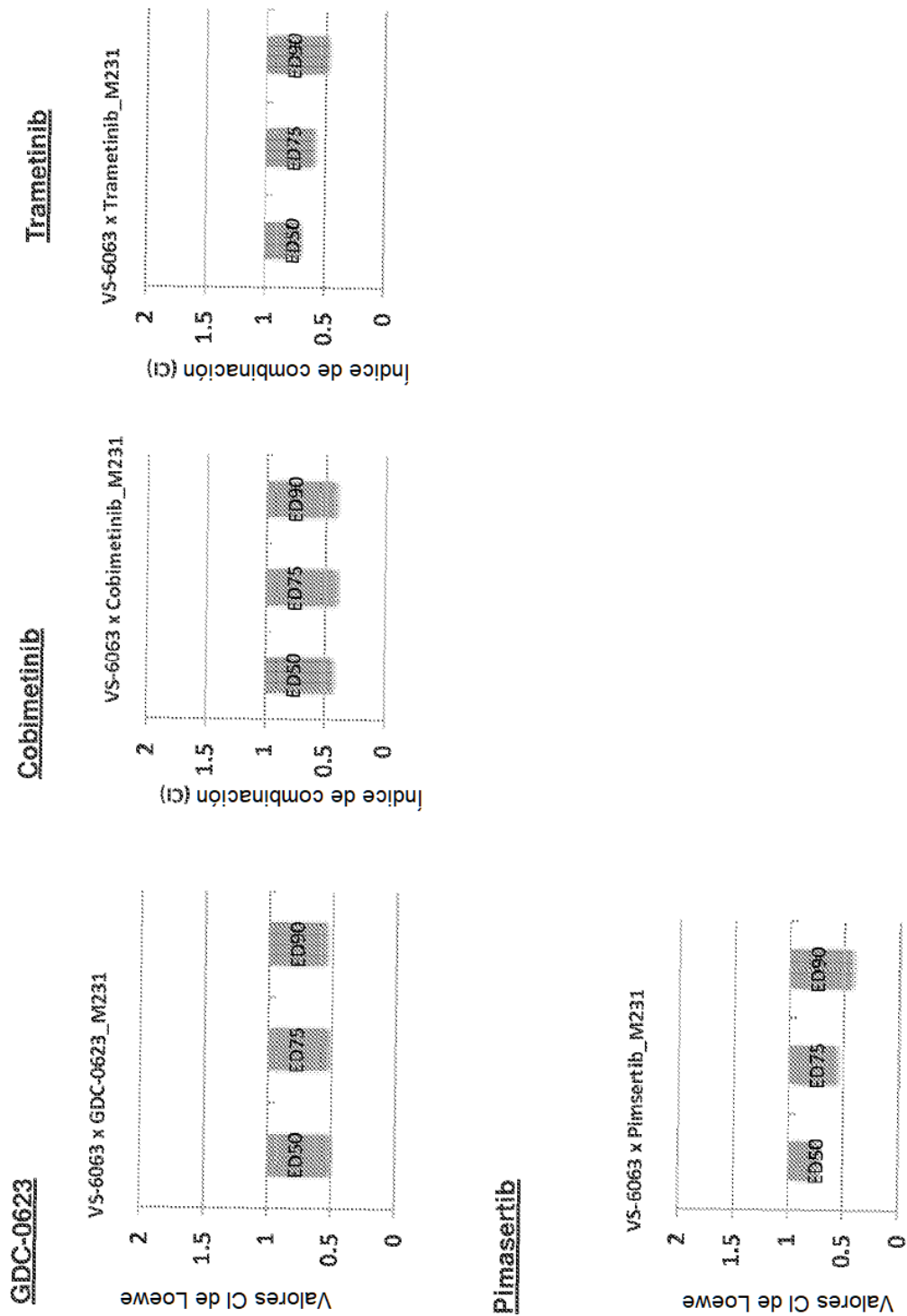


Fig. 11

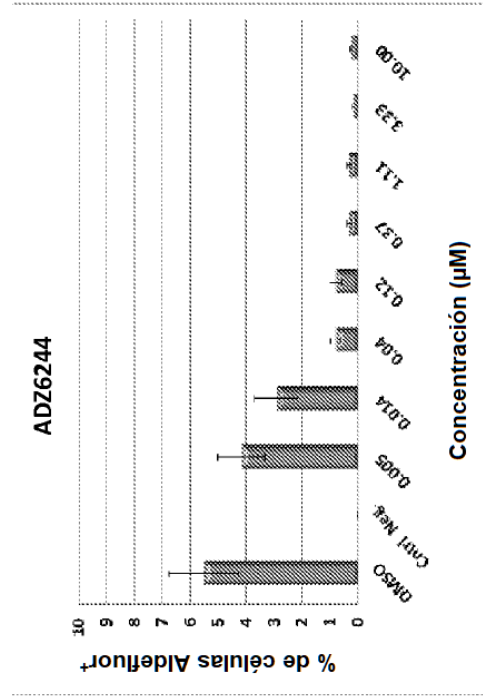
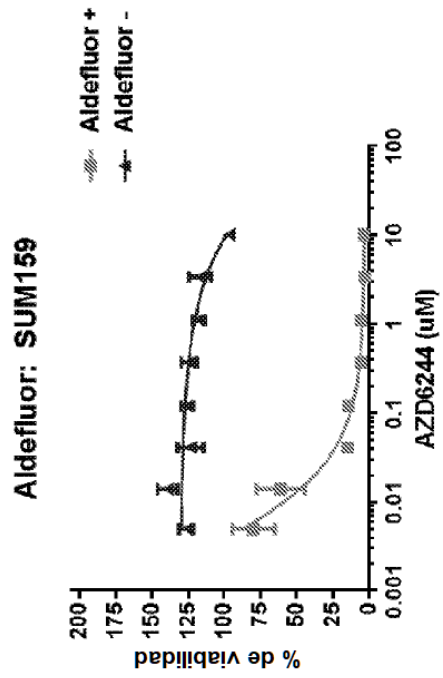


Fig. 12

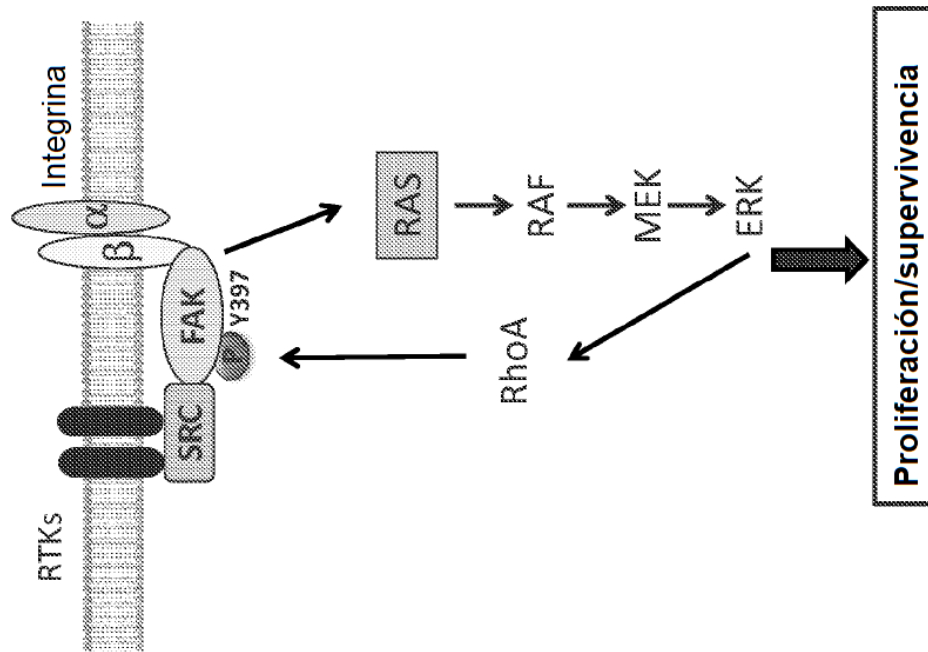


Fig. 13