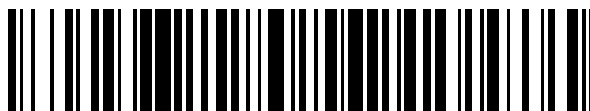


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 203**

51 Int. Cl.:

A61K 31/77 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2014** **PCT/EP2014/076063**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015** **WO15082384**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2014** **E 14808911 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020** **EP 3077004**

54 Título: **Tratamiento de combinación novedoso para leucemia mielógena aguda (LMA)**

30 Prioridad:

05.12.2013 US 201361912152 P

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

06.10.2020

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

HIGGINS, BRIAN;
PACKMAN, KATHRYN E. y
NICHOLS, GWEN

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 785 203 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

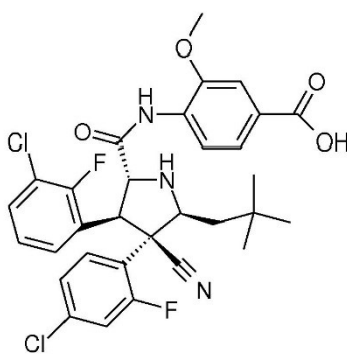
Tratamiento de combinación novedoso para leucemia mielógena aguda (LMA)

La presente invención se refiere a una politerapia para el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cáncer, en particular, leucemia mielógena aguda (LMA). Más en particular, la presente invención divulga combinaciones del tratamiento de base actual en la LMA, el compuesto citarabina (Ara-C), conjuntamente con un compuesto que actúa como inhibidor de la interacción MDM2-p53. De forma sorprendente, se descubrió que dichas combinaciones muestran un efecto más que aditivo (sinérgico).

p53 es una proteína supresora de tumores que desempeña un papel principal en la protección frente al desarrollo del cáncer. Protege la integridad celular y previene la propagación de clones de células permanentemente dañados por la inducción de la detención del crecimiento o apoptosis. A nivel molecular, p53 es un factor de transcripción que puede activar un panel de genes implicados en la regulación del ciclo celular y la apoptosis. p53 es un potente inhibidor del ciclo celular que está regulado estrechamente por MDM2 a nivel celular. MDM2 y p53 forman un bucle de autorregulación. MDM2 se puede unir a p53 e inhibir su capacidad de transactivar genes regulados por p53. Además, MDM2 media en la degradación dependiente de ubiquitina de p53. p53 puede activar la expresión del gen MDM2, elevando, por tanto, el nivel celular de la proteína MDM2. Este bucle de autorregulación garantiza que tanto MDM2 como p53 se mantengan a un bajo nivel en células en proliferación normal. MDM2 también es un cofactor para E2F, que desempeña un papel principal en la regulación del ciclo celular.

La proporción de MDM2 con respecto a p53 está regulada incorrectamente en muchos cánceres. Se ha demostrado que los defectos moleculares que se producen con frecuencia en el locus p16INK4/p19ARF, por ejemplo, afectan a la degradación de la proteína MDM2. La inhibición de la interacción MDM2-p53 en células tumorales con p53 funcional debe dar lugar a la acumulación de p53, detención del ciclo celular y/o apoptosis. Los antagonistas de MDM2, por lo tanto, pueden ofrecer un enfoque novedoso para el tratamiento del cáncer como agentes únicos o en combinación con un amplio espectro de otros tratamientos antitumorales. Se ha demostrado la viabilidad de esta estrategia por el uso de diferentes herramientas macromoleculares para la inhibición de la interacción MDM2-p53 (por ejemplo, anticuerpos, oligonucleótidos antisentido, péptidos). MDM2 también se une a E2F a través de una región de unión conservada como p53 y activa la transcripción dependiente de E2F de ciclina A, lo que sugiere que los antagonistas de MDM2 podrían tener efectos en células mutantes de p53 con señalización de p53 funcional.

Se ha demostrado que los inhibidores de la interacción MDM2-p53 inducen la apoptosis en la línea de células de LMA humana establecida MOLM-13, que sobreexpresa MDM2 (K. Kojima, *et al.*, *Blood* **2005**, 106(9):3150-9). Son conocidas otras combinaciones que implican antagonistas de MDM2 estructuralmente relacionados con Ara-C para tratar la LMA a partir de K. Yee, *Blood Journal* **2013**, 122 (21), página 498 y el documento US 2011/251252 A1. Ahora se ha descubierto que la combinación de compuestos de fórmula (I) conjuntamente con Ara-C proporciona efectos más que aditivos en el modelo de LMA MOLM-13 diseminada en ratones inmunodeficientes. Los compuestos de fórmula (I) y su preparación se divulgan en el documento WO2013/135648. Estos compuestos actúan como profármacos del compuesto



ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (en el presente documento, compuesto A).

El compuesto A se divulga, por ejemplo, en Q. Ding *et al.* *J. Med. Chem.* **2013**, 56 (14), páginas 5979-5983, patente de EE. UU. n.º 8.354.444 y el documento WO2011/098398.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un producto farmacéutico que comprende a) como primer componente un inhibidor de la interacción MDM2-p53 (también "inhibidor MDM2"); y b) como segundo componente citarabina; como una preparación combinada para el uso secuencial o simultáneo en el tratamiento de la leucemia mielógena aguda (LMA), en el que el inhibidor MDM2 es un compuesto de fórmula (I), en la que n es de 3 a 70, o un compuesto de fórmula (A) como se define en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

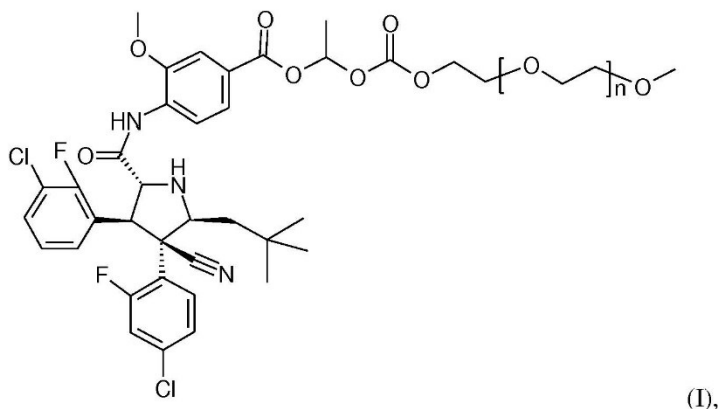
La presente invención se refiere además a un producto farmacéutico para su uso en un procedimiento de tratamiento de un paciente que padece LMA, que comprende administrar al paciente la combinación como se menciona anteriormente.

La presente invención también se refiere a un kit que comprende a) un primer componente que comprende, como agente activo, un inhibidor de la interacción MDM2-p53, que es un compuesto de fórmula (I), en la que n es de 3 a 70, o un compuesto de fórmula (A); y b) un segundo componente que comprende, como agente activo, el compuesto citarabina.

Además, la presente invención se refiere al uso de un inhibidor MDM2, que es un compuesto de fórmula (I), en la que n es de 3 a 70, o un compuesto de fórmula (A), y citarabina para el tratamiento de la LMA.

Aún otro aspecto de la presente invención es el uso de un inhibidor MDM2, que es un compuesto de fórmula (I), en la que n es de 3 a 70, o un compuesto de fórmula (A); y citarabina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la LMA.

En un modo de realización, el inhibidor de la interacción MDM2-p53 se selecciona de un compuesto de fórmula (I)



con lo que los compuestos de fórmula (I) se especifican adicionalmente en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

La **fig. 1** ilustra la eficacia antitumoral del compuesto I-B en combinación con citarabina en la masa tumoral en MOLM-13-luc.c4 (LMA) en ratones SCID beis por cuantificación de bioluminiscencia.

Descripción detallada de la invención

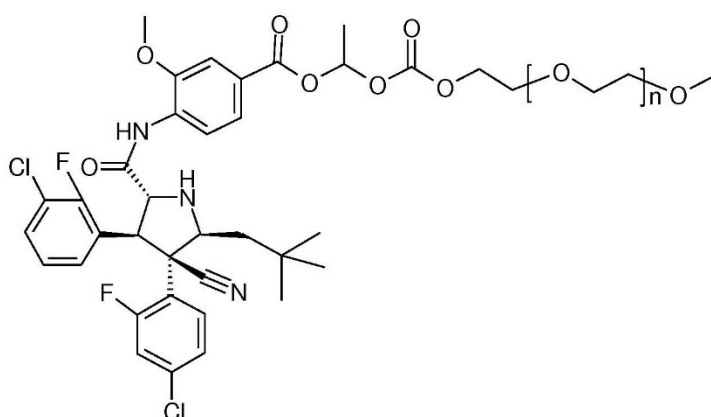
Los compuestos de fórmula (I), y, en particular, I-A e I-B como se divulga en el presente documento, son profármacos de polietilenglicol (PEG) del compuesto (A) que se sintetizaron para proporcionar la solubilidad requerida para una formulación intravenosa (i.v.) del compuesto (A) activo de la molécula original. Es deseable una formulación i.v. para mejorar la intolerancia gastrointestinal limitante de la dosis y la variabilidad en la exposición, así como para proporcionar una vía de administración aceptable para el tratamiento de neoplasias hemáticas y para su uso pediátrico.

Se compararon la actividad antitumoral de la administración i.v. una vez por semana del compuesto I-B y el compuesto (A) por vía oral (p.o.) como monoterapias y en combinación con el tratamiento de referencia para LMA, citarabina (Ara-C), en el modelo de MOLM-13. Ambos compuestos I-B y (A) produjeron un significativo incremento de la esperanza de vida (ILS) como monoterapias, con hasta un 37 % de ILS observado en comparación con los animales de control con vehículo. A pesar de la falta de actividad como monoterapia con Ara-C, prolongó significativamente la supervivencia en combinación con el compuesto I-B o (A), con un

máximo ILS de un 54 % o 68 % observado, respectivamente. El efecto sinérgico demostrado por los presentes datos sugiere que la combinación de la selección de MDM2-p53 con un inhibidor MDM2 y la inducción de la detención de la fase S con citarabina (Ara-C) puede ser una estrategia terapéutica eficaz para el tratamiento de la LMA. Estos datos también demuestran que la eficacia del compuesto (A) se puede mantener por el enfoque de profármacos que usa los compuestos de fórmula (I), y, en particular, I-A y/o I-B.

Por lo tanto, en un modo de realización, la presente invención se refiere a un producto farmacéutico que comprende a) como primer componente un inhibidor de la interacción MDM2-p53, que es un compuesto de fórmula (I), en la que n es de 3 a 70, o un compuesto de fórmula (A); y b) como segundo componente citarabina; como una preparación combinada para el uso secuencial o simultáneo en el tratamiento de la LMA.

En otro modo de realización, el inhibidor de la interacción MDM2-p53 se selecciona de un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que n es de 3 a 70.

En un modo de realización, n es de 30 a 60.

En otro modo de realización, n es de 40 a 50.

Aún en otro modo de realización, n es 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48 o 49.

En otro modo de realización, el compuesto de fórmula (I) es:

éster 1-mPEG-carboniloxi-etílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG, PM promedio, ~2000). Este compuesto se designa en el presente documento como compuesto I-A.

En otro modo de realización, el compuesto de fórmula (I) es:

éster 1-mPEG-carboniloxi-etílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG, PM promedio, ~2200). Este compuesto se designa en el presente documento como compuesto I-B.

Aún en otro modo de realización, el inhibidor MDM2 de acuerdo con la presente invención puede ser el compuesto (A). Dentro de este modo de realización, se proporciona preferentemente el compuesto (A) como preparación para administración por vía oral que comprende una dispersión sólida amorfa, preferentemente un polvo a granel microprecipitado (MBP), que comprende el compuesto (A), y un polímero que estabiliza el compuesto (A) en su forma amorfa, preferentemente HPMCAS. La preparación por vía oral se reconstituye de inmediato antes de su administración como una suspensión en Klucel/Tween. Se puede preparar el compuesto (A) de acuerdo con los procedimientos divulgados, por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 8.354.444 o el documento WO2011/098398. La selección de dosis en los estudios actuales se basó en dosis óptimas determinadas previamente para el compuesto (A) en ensayos preclínicos (animales) y clínicos (fase 1).

Los productos farmacéuticos o procedimientos de acuerdo con la presente invención son, en particular, útiles en el tratamiento o control de tumores hemáticos, tales como leucemias, y especialmente para el tratamiento

de la leucemia mielógena aguda (LMA). También pueden ser útiles en el tratamiento de otros trastornos proliferativos celulares provocados por la regulación errónea de la interacción MDM2-p53, tales como cáncer, más en particular, tumores sólidos, tales como, por ejemplo, mama, colon, pulmón, melanoma, próstata, riñón, cabeza y cuello o sarcoma.

5 En un modo de realización, la presente invención proporciona los presentes productos farmacéuticos y/o sus usos en procedimientos para el tratamiento de la leucemia mielógena aguda (LMA).

10 En otra divulgación, se proporcionan los presentes productos farmacéuticos y/o sus usos en procedimientos para el tratamiento de trastornos proliferativos celulares provocados por la regulación errónea de la interacción MDM2-p53, tales como cáncer, más en particular, tumores sólidos, tales como, por ejemplo, mama, colon, pulmón, melanoma, próstata, riñón, cabeza y cuello o sarcoma.

15 Las formulaciones de los compuestos de fórmula (I) incluyen las adecuadas para su administración oral, nasal y/o parenteral o intravenosa. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquier procedimiento bien conocido en la técnica de la farmacia.

20 En una divulgación, se proporciona el compuesto de fórmula (I) en una formulación liofilizada estable para su administración intravenosa, que comprende de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg de compuesto (I), de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 100 mM de un agente tamponador, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 125 mg de un agente de carga de liofilización y un generador de isotonicidad. La formulación resultante debe tener un pH de aproximadamente 5-7 por medio de ajuste con HCl o NaOH.

25 En otra divulgación, se disuelve el compuesto de fórmula (I) en cloruro de sodio al 0,9 % en agua estéril por agitación en vórtex, a continuación, se filtra a través de un filtro en un vial sellado con membrana de goma para su administración intravenosa.

30 El término "agente tamponador" como se usa en el presente documento indica un excipiente farmacéuticamente aceptable, que estabiliza el pH de una preparación farmacéutica. Los tampones adecuados son bien conocidos en la técnica y se pueden encontrar en la literatura. Los tampones farmacéuticamente aceptables preferentes comprenden, pero no se limitan a, tampones histidina, tampones citrato, tampones succinato, tampones acetato y tampones fosfato, especialmente, ácido succínico (20-35 50 mM) y ácido fosfórico (10-50 mM). Los tampones más preferentes comprenden citrato, L-histidina o mezclas de L-histidina y clorhidrato de L-histidina. Otro tampón preferente es tampón acetato. Independientemente del tampón usado, el pH se puede ajustar con un ácido o una base conocido en la técnica, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido cítrico, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

40 El "agente de carga" preferente es trehalosa dihidratada, pero también se pueden utilizar lactosa, sacarosa, sorbitol, glucosa, rafinosa, manitol, dextrano y aminoácidos de menor peso molecular, tales como glicina, valina y arginina, etc., y otros agentes de carga descritos en la literatura científica.

45 Como diluyentes para la solución formulada o solución reconstituida del polvo liofilizado también se pueden usar los siguientes diluyentes, tales como cloruro de sodio (0,9 %), dextrosa al 5 %, agua para inyectables, solución de lactato de Ringer o mitad de solución salina normal. Se ha de apreciar que el agente de carga también puede actuar como el agente de generación de isotonicidad.

50 La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del huésped que se esté tratando, así como del modo de administración particular. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una forma farmacéutica única, en general, será la cantidad de un compuesto de fórmula I que produce un efecto terapéutico. En general, de un cien por ciento, esta cantidad variará de 55 aproximadamente un 1 por ciento a aproximadamente un noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente un 5 por ciento a aproximadamente un 70 por ciento, lo más preferentemente de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente un 30 por ciento. Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen en 60 detalle, por ejemplo, en Ansel, Howard C., *et al.*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.* Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005.

65 Se adquirió citarabina de Hospira, Inc. Lake Forest, IL, 60045 EE. UU., como solución estéril (100 mg/ml) para su inyección intravenosa (i.v.).

Los compuestos de fórmula (I), así como citarabina, se administran en su cantidad terapéuticamente eficaz. Más en particular, los compuestos de fórmula (I), especialmente de fórmula I-A e I-B, se dosifican para administrar una cantidad terapéuticamente activa de compuesto A a un paciente. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención significa una cantidad de compuesto que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se esté tratando. La determinación de la cantidad de un profármaco, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), tal como I-A o I-B, para administrar una cantidad deseada de principio activo, por ejemplo, el compuesto A, a un paciente está dentro del trabajo rutinario de un experto en la técnica en las ciencias farmacéuticas. En un modo de realización de la presente invención, la dosis de profármaco de fórmula I-B de 437 mg/kg es equivalente a 100 mg/kg de inhibidor MDM2 original del compuesto (A), debido a un 22,88 % de carga de compuesto activo en el profármaco.

La cantidad o dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede variar dentro de amplios límites y se puede determinar de una manera conocida en la técnica. Dicha dosificación se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular, incluyendo el/los compuesto(s) específico(s) que se estén administrando, la vía de administración, la afección que se esté tratando, así como el paciente que se esté tratando. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a seres humanos adultos que pesen aproximadamente 70 kg, debe ser apropiada una dosificación diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, preferentemente de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 1600 mg del compuesto (A), aunque se puede sobrepasar el límite superior cuando se indique. La dosificación diaria se puede administrar como una dosis única o en dosis divididas, o para su administración parenteral; se puede administrar como infusión continua.

En un modo de realización, los presentes productos farmacéuticos comprenden compuestos de fórmula (I), caracterizados por que se dosifican de tal forma que administren el compuesto (A) en una cantidad de desde aproximadamente 50 a aproximadamente 3000 mg/día, o de aproximadamente 80 a aproximadamente 2500 mg/día, o de aproximadamente 80 a aproximadamente 1600 mg/día, o de aproximadamente 200 a aproximadamente 1600 mg/día, o de aproximadamente 400 a aproximadamente 1600 mg/día, o de aproximadamente 400 a aproximadamente 1200 mg/día, o de aproximadamente 400 a aproximadamente 1000 mg/día, o de aproximadamente 400 a aproximadamente 800 mg/día, o de aproximadamente 400 a aproximadamente 600 mg/día durante un periodo de administración de hasta aproximadamente 7 días, preferentemente de hasta aproximadamente 5 días, los días 1-7, o preferentemente los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de desde aproximadamente 21 a aproximadamente 23 días, preferentemente de hasta aproximadamente 23 días. La dosificación diaria, es decir, la cantidad de compuesto (A) expresada en mg/día, se puede administrar como una dosis única (cada día) o en dos dosis (dos veces al día). Cuando se administran dos dosis, se administran preferentemente en cantidades iguales, una vez por la mañana y otra vez por la tarde.

En otra divulgación, los presentes productos farmacéuticos comprenden compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, caracterizados por que se dosifican de tal forma que administren el compuesto A en una cantidad de aproximadamente 120 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día durante un periodo de administración de hasta 5 días, los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de 23 días. Las dosis se administran como una dosis única (cada día) o en dos dosis (dos veces al día). Dentro de este modo de realización, el compuesto I-B es preferente.

En otra divulgación, los presentes productos farmacéuticos comprenden compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, caracterizados por que se dosifican de tal forma que administren el compuesto A en una cantidad de desde aproximadamente 400 a aproximadamente 1200 mg/día durante un periodo de administración de hasta 5 días, los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de 23 días. Las dosis se administran como una dosis única (cada día) o en dos dosis (dos veces al día). Dentro de este modo de realización, el compuesto I-B es preferente.

En otra divulgación, los presentes productos farmacéuticos comprenden compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, caracterizados por que se dosifican de tal forma que administren el compuesto A en una cantidad de desde aproximadamente 400 a aproximadamente 800 mg/día durante un periodo de administración de hasta 5 días, los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de 23 días. Las dosis se administran como una dosis única (cada día) o en dos dosis (dos veces al día). Dentro de este modo de realización, el compuesto I-B es preferente.

En otra divulgación, los presentes productos farmacéuticos comprenden compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, caracterizados por que se dosifican de tal forma que administren el compuesto A en una cantidad de desde aproximadamente 400 a aproximadamente 600 mg/día durante un periodo de administración de hasta 5 días, los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de 23 días. Las dosis se administran como una dosis única (cada día) o en dos dosis (dos veces al día). Dentro de la presente divulgación, el compuesto I-B es preferente.

En otra divulgación, los presentes productos farmacéuticos comprenden compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, caracterizados por que se dosifican de tal forma que administren el compuesto A en una cantidad de aproximadamente 120 mg/día a aproximadamente 800 mg/día durante un periodo de administración de hasta 5 días, los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de 23 días. Las dosis se administran como una dosis única (cada día) o en dos dosis (dos veces al día). Dentro de la presente divulgación, el compuesto I-B es preferente.

En otra divulgación, los presentes productos farmacéuticos comprenden compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, caracterizados por que se dosifican de tal forma que administren el compuesto A en una cantidad de aproximadamente 120 mg/día a aproximadamente 600 mg/día durante un periodo de administración de hasta 5 días, los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de 23 días. Las dosis se administran como una dosis única (cada día) o en dos dosis (dos veces al día). Dentro de la presente divulgación, el compuesto I-B es preferente.

En otra divulgación, los presentes productos farmacéuticos comprenden compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, caracterizados por que se dosifican de tal forma que administren el compuesto A en una cantidad de aproximadamente 120 mg/día a aproximadamente 400 mg/día durante un periodo de administración de hasta 5 días, los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de 23 días. Las dosis se administran como una dosis única (cada día) o en dos dosis (dos veces al día). Dentro de la presente divulgación, el compuesto I-B es preferente.

En otra divulgación, los presentes productos farmacéuticos comprenden compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, caracterizados por que se dosifican de tal forma que administren el compuesto A en una cantidad de aproximadamente 120 mg/día durante un periodo de administración de hasta 5 días, los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de 23 días. Las dosis se administran como una dosis única (cada día) o en dos dosis (dos veces al día). Dentro de la presente divulgación, el compuesto I-B es preferente.

Una cantidad terapéuticamente eficaz (o "cantidad eficaz") de citarabina de acuerdo con la presente invención significa una cantidad eficaz para lograr el efecto sinérgico, es decir, más que aditivo como se demuestra por los datos divulgados en el presente documento (véase, por ejemplo, la fig. 1). Puesto que se usa citarabina como el tratamiento de base para la LMA desde hace muchos años, está disponible mucha información para el experto en la técnica, por ejemplo, un médico clínico, sobre las dosis eficaces y toleradas en seres humanos. Por ejemplo, se ha descubierto que se puede dosificar citarabina como agente único en el tratamiento de la LMA (pauta de inducción) en cantidades altas, tales como cantidades de hasta 3 g/m² (intravenosa) durante 2 horas cada 12 horas, días de 1 a 6. Una revisión sobre el uso de citarabina en el tratamiento de las leucemias se proporciona, por ejemplo, en "Nicholas D. Reese, Gary J. Schiller; *Curr Hematol Malign Rep*, **2013**, 8:141-148". En determinadas politerapias (por ejemplo, tratamiento de inducción de leucemia no linfocítica aguda), la dosis de citarabina normal en combinación con otros fármacos antineoplásicos es de 100 mg/m²/día por infusión i.v. continua (días 1-7) o 100 mg/m² i.v. cada 12 horas (días 1-7). (Véase, por ejemplo, www.hospira.com).

Por lo tanto, la presente divulgación proporciona un producto farmacéutico que comprende, a) como inhibidor MDM2, un compuesto de fórmula (I), I-A o I-B, en el que dicho compuesto se administra por vía intravenosa (i.v.) una o dos veces por día los días de 1 a 5, seguido de un periodo de descanso de 23 días, de un ciclo de tratamiento de 28 días; y b) como segundo componente una cantidad eficaz del compuesto citarabina; como una preparación combinada para el tratamiento simultáneo o secuencial del cáncer, preferentemente LMA. Dentro de la presente divulgación, son preferentes los compuestos I-A e I-B y se dosifican de tal forma que administren el compuesto (A) en una cantidad de desde aproximadamente 50 a aproximadamente 3000 mg/día, o de aproximadamente 80 a aproximadamente 2500 mg/día, o de aproximadamente 80 a aproximadamente 1600 mg/día, o de aproximadamente 200 a aproximadamente 1600 mg/día, o de aproximadamente 400 a aproximadamente 1600 mg/día, o de aproximadamente 400 a aproximadamente 1200 mg/día, o de aproximadamente 400 a aproximadamente 1000 mg/día, o de aproximadamente 400 a aproximadamente 800 mg/día, o de aproximadamente 400 a aproximadamente 600 mg/día. Las dosis se administran como una dosis única (cada día) o en dos dosis (dos veces al día). Dentro de la presente divulgación, el compuesto I-B es preferente. Además, dentro de la presente divulgación, los compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, se dosifican de tal forma que administren el compuesto A en una cantidad de aproximadamente 120 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día durante un periodo de administración de hasta 5 días, los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de 23 días; o

los compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, se dosifican de tal forma que administren el compuesto A en una cantidad de desde aproximadamente 400 a aproximadamente 1200 mg/día durante un periodo de administración de hasta 5 días, los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de 23 días; o

los compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, se dosifican de tal forma que administren el compuesto A en una cantidad de desde aproximadamente 400 a aproximadamente 800 mg/día durante un periodo de administración de hasta 5 días, los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de 23 días; o

los compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, se dosifican de tal forma que administren el compuesto A en una cantidad de desde aproximadamente 400 a aproximadamente 600 mg/día durante un periodo de administración de hasta 5 días, los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de 23 días; o

los compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, se dosifican de tal forma que administren el compuesto A en una cantidad de aproximadamente 120 mg/día a aproximadamente 800 mg/día durante un periodo de administración de hasta 5 días, los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de 23 días; o

los compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, se dosifican de tal forma que administren el compuesto A en una cantidad de aproximadamente 120 mg/día a aproximadamente 600 mg/día durante un periodo de administración de hasta 5 días, los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de 23 días; o

los compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, se dosifican de tal forma que administren el compuesto A en una cantidad de aproximadamente 120 mg/día a aproximadamente 400 mg/día durante un periodo de administración de hasta 5 días, los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de 23 días; o

los compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, se dosifican de tal forma que administren el compuesto A en una cantidad de aproximadamente 120 mg/día durante un periodo de administración de hasta 5 días, los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de 23 días; o

los compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, se dosifican dos veces por día (dos veces al día) como dosis de 600 mg para administrar una dosis diaria total de aproximadamente 1200 mg de compuesto (A) al paciente.

Además, dentro de las presentes divulgaciones y, si no se indica explícitamente de otro modo, las dosis se administran como una dosis única (cada día) o en dos dosis (dos veces al día), y el compuesto I-A o I-B es el compuesto preferente.

En otra divulgación, se combina citarabina con los compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, de acuerdo con las siguientes pautas como se requiera para dos poblaciones de pacientes específicos, es decir:

1) Pacientes con LMA recidivante/resistente al tratamiento o con LMA *de novo* que tengan rasgos característicos adversos según las recomendaciones de European LeukemiaNet; o pacientes que hayan tenido antecedentes de trastornos hemáticos que se hayan transformado en LMA. Dentro de la presente divulgación, se dosifica citarabina a 1 g/m² como una dosis única (cada día) durante 6 días como una infusión intravenosa (i.v.) de 1-3 horas.

2) Pacientes con rasgos característicos adversos según las recomendaciones de European LeukemiaNet que se consideren candidatos para el tratamiento de quimioterapia intensiva con dosis estándar de pautas de citarabina y antraciclina (daunorrubicina o idarrubicina) ("pauta de inducción 7+3"). Dentro de este modo de realización, se dosifica citarabina a 100-200 mg/m² por día durante 7 días como una infusión intravenosa continua + de 45 a 60 mg/m² de daunorrubicina; o + 12 mg/m² de idarrubicina por vía intravenosa por día durante 3 días.

Dentro de cualquiera de los aspectos 1) o 2) anteriores, se dosifican los compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, como se define anteriormente en el presente documento. Además, dentro de cualquiera de los aspectos 1) o 2) anteriores, los compuestos de fórmula (I), I-A o I-B, se dosifican de tal forma que administren el compuesto A en una cantidad de desde aproximadamente 120 a aproximadamente 1200 mg/día; o de aproximadamente 400 a aproximadamente 1200 mg/día durante un periodo de administración de hasta 5 días, los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de 23 días. Dentro de este modo de realización, el compuesto I-B es preferente.

La divulgación proporciona además un producto farmacéutico para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cáncer, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento un producto farmacéutico como se define anteriormente en el presente documento. Dentro de la presente divulgación, el inhibidor MDM2 se selecciona preferentemente del compuesto I-A o I-B. Las formas farmacéuticas, dosificaciones y programas de tratamiento para los compuestos I-A o I-B y citarabina son preferentemente

como se describe anteriormente. Además, el cáncer es un tumor sólido o hemático, preferentemente el cáncer es leucemia mielógena aguda (LMA).

5 En otra divulgación, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), preferentemente I-A o I-B, y citarabina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en particular, leucemia mielógena aguda (LMA).

10 En el presente documento se divulga además un producto farmacéutico que comprende, a) como primer componente un compuesto de fórmula (I); y b) como segundo componente el compuesto citarabina, ambos administrados i.v. una o dos veces por día, como una preparación combinada para el uso simultáneo o secuencial en el tratamiento del cáncer; caracterizado por que la dosis del compuesto de fórmula (I) corresponde a una dosis del compuesto (A) dentro del intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 3000 mg/día, o de aproximadamente 80 a aproximadamente 2500 mg/día, o de aproximadamente 80 a aproximadamente 1600 mg/día, o de aproximadamente 200 a aproximadamente 1600 mg/día, o de aproximadamente 400 a aproximadamente 1600 mg/día, o de aproximadamente 400 a aproximadamente 1200 mg/día, o de aproximadamente 400 a aproximadamente 1000 mg/día, o de aproximadamente 400 a aproximadamente 800 mg/día, o de aproximadamente 400 a aproximadamente 600 mg/día. Dentro de la presente divulgación, el compuesto de fórmula (I) es preferentemente el compuesto I-A o I-B, el cáncer es LMA, la dosis diaria es de aproximadamente 200 a aproximadamente 1600 mg administrada una o dos veces por día, y la pauta posológica para los compuestos I-A o I-B es el día de 1 a 5, seguido de un periodo de descanso de 23 días de un ciclo de tratamiento de 28 días. Más preferentemente, dentro de este modo de realización, el compuesto de fórmula (I) es el compuesto I-B, el cáncer es LMA, la dosis diaria es de aproximadamente 1200 mg administrada una o dos veces (dos veces al día, 600 mg) por día el día de 1 a 5, seguido de un periodo de descanso de 23 días de un ciclo de tratamiento de 28 días.

25 La invención se ilustra ahora además por el siguiente ejemplo de trabajo adjunto.

Ejemplo

30 Materiales y procedimientos

Animales

35 Se usaron ratones SCID beis hembra (10/grupo), obtenidos de Charles River Laboratories (Wilmington, DE) cuando tenían aproximadamente 8-12 semanas de edad y pesaban aproximadamente 20-25 gramos. La salud de los ratones se evaluó diariamente por observación macroscópica y análisis de muestras de sangre tomadas de animales euntinela alojados en estanterías de rejillas compartidas. Se dejó que todos los animales se aclimataran y recuperaran de cualquier estrés relacionado con el transporte durante un mínimo de 72 horas antes de su uso experimental. Se proporcionaron agua esterilizada en autoclave y alimentos irradiados (comida para ratones Pico Lab, 5058-ms, Purina Mills, Richmond, IN) a libre demanda, y los animales se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz y oscuridad. Las jaulas, las camas y los frascos de agua se esterilizaron en autoclave antes de su uso y se cambiaron semanalmente. Todos los experimentos en animales se realizaron de acuerdo con la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio, los reglamentos locales y los protocolos aprobados por el Comité de cuidado y uso de animales de Roche en una instalación acreditada por la AAALAC.

Tumores

50 Se transfectaron de forma estable células de LMA humana MOLM-13 originales con partículas lentivíricas para Luc2 durante 24 h en presencia de polibreno (8 ug/ml) y, a continuación, se seleccionaron en presencia de blasticidina durante 3 semanas. Posteriormente, se seleccionó un clon por siembra en placa de célula única en presencia de 0,1 mg/ml de G418 y se designó MOLM-13.luc.c4. El plásmido de expresión lentivírico para Luc2 se construyó incorporando el gen Luc2 (Promega) en el esqueleto del plásmido lentivírico pLOC (Thermo Fisher Scientific). Se prepararon partículas lentivíricas para Luc2 usando el Trans-Lentiviral Packaging System (Thermo Fisher Scientific) como se recomienda.

60 MOLM-13.luc.c4 se mantuvo con RPMI 1640 con medio de L-glutamina (2 mM) (GIBCO/Invitrogen, Carlsbad, CA) complementado con suero fetal bovino inactivado por calor al 10 % (HI-FBS; GIBCO/Invitrogen, Carlsbad, CA), y de piruvato de sodio al 1 % 100 mM. A continuación, las células MOLM13-Luc.c4 recién disociadas (1x10⁶ o 5x10⁶) suspendidas en solución salina tamponada con fosfato (PBS) se inocularon por vía intravenosa por medio de la vena de la cola, caudal, en ratones SCID beis hembra.

Agente de prueba

65 Se disolvió éster 1-mPEG-carbonilo-étilico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG, PM

promedio, ~2200), es decir, el compuesto I-B, en cloruro de sodio al 0,9 % en agua estéril por agitación en vórtex. A continuación se filtró a través de un filtro de 0,22 micrómetros en un vial sellado con membrana de goma para su administración intravenosa. La dosis del fármaco de 437 mg/kg es equivalente a 100 mg/kg de inhibidor MDM2 original debido a un 22,88 % de carga de compuesto activo en el profármaco. Se diluyó la citarabina madre (inyección de Ara-C, 100 mg/ml) en cloruro de sodio al 0,9 % estéril a 44 mg/ml de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se dosificó a 200 mg/kg i.v. dos veces por semana.

Se administraron i.v. el compuesto I-B y citarabina usando una jeringuilla de 1 ml y una aguja de calibre 26 a 437 mg/kg (9 ml/kg) por semana (cada siete días) y 200 mg/kg (4,5 ml/kg) dos veces por semana (2x/semana), respectivamente. Los días de administración simultánea, se dosificó por la mañana el compuesto I-B y se administró citarabina 6 horas más tarde de conformidad con los reglamentos del IACUC para la administración de volumen intravenosa. La duración del tratamiento fue de 3 semanas.

Seguimiento

Para la evaluación de la esperanza de vida incrementada (ILS), se midieron los pesos corporales de los animales de dos a tres veces por semana, y diariamente se realizó un seguimiento de los animales para determinar cualquier signo clínico de toxicidad o masa tumoral en exceso (es decir, parálisis de las extremidades posteriores o morbilidad). Además, se realizó un seguimiento de la progresión de la enfermedad por formación de imágenes bioluminiscentes (BLI) *in vivo* usando el sistema IVIS® Spectrum. Para cada tanda de BLI, los ratones recibieron 100 mg/kg de D-luciferina (Caliper Life Sciences/Perkin-Elmer) por medio de inyecciones i.p. y se formaron imágenes de los mismos a los 20 min después de la inyección de luciferina a un tiempo de exposición de 5 s o bien uno de 10 s. Las imágenes se capturaron por el sistema IVIS® Spectrum y los datos se obtuvieron y analizaron con el programa informático Living Image 4.2.0 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Se determinaron los flujos de fotones (f/s) totales que representaban la actividad de luciferasa dentro de cada región de interés (RDI) fija que cubría tumores completos de ratones individuales. Las imágenes reales de ratones no se divulgan en el presente documento. Los datos para la cuantificación de la bioluminiscencia originada a partir de este seguimiento se proporcionan en la figura 1.

Cálculos y análisis estadístico

La pérdida de peso se representó gráficamente como el porcentaje de cambio del peso corporal medio del grupo, usando la fórmula: $((P - P_0)/P_0) \times 100$, donde 'P' representa el peso corporal medio del grupo tratado en un día en particular, y 'P₀' representa el peso corporal medio del mismo grupo tratado al inicio del tratamiento. La máxima pérdida de peso también se representó usando la fórmula anterior, e indicó el máximo porcentaje de pérdida de peso corporal que se observó en cualquier momento durante todo el experimento para un grupo particular. La toxicidad se define como ≥ 20 % de ratones en un grupo dado que muestran ≥ 20 % de pérdida de peso corporal y/o muerte.

La cuantificación de la bioluminiscencia permitió la comparación longitudinal directa de la masa tumoral entre los grupos de tratamiento antes de que se alcanzaran los criterios de valoración indirectos para la muerte. La masa tumoral se representó gráficamente como el flujo de fotones medio por BLI + error estándar de la media (EEM), y la mediana de la supervivencia se determinó utilizando el análisis de supervivencia de Kaplan Meier. El análisis estadístico de las comparaciones entre grupos se analizó por ANOVA bidireccional y prueba de Bonferroni *a posteriori* (GraphPad Prism, versión 4.3). Las diferencias entre los grupos se consideraron significativas cuando el valor de probabilidad (*p*) fue $\leq 0,05$.

Para la evaluación de la supervivencia, se realizó un seguimiento de la morbilidad o parálisis de las extremidades posteriores como criterios de valoración y los resultados se representaron como el porcentaje de supervivencia frente a los días después del implante tumoral (GraphPad Prism, versión 4.3). Se usaron la parálisis de las extremidades posteriores, la morbilidad o ≥ 20 % de pérdida de peso corporal como criterios de valoración indirectos para la muerte. El % de ILS se calculó como $100 \times [(mediana \text{ de los días de supervivencia del grupo tratado} - mediana \text{ de los días de supervivencia del grupo de control}) / mediana \text{ de los días de supervivencia del grupo de control}]$. La mediana de la supervivencia se determinó utilizando el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. La supervivencia en los grupos tratados se comparó con el grupo de vehículo por la prueba del orden logarítmico (Mantel-Cox) (GraphPad Prism, versión 4.3). Las diferencias entre los grupos se consideraron significativas cuando el valor de probabilidad (*p*) era $\leq 0,05$.

Resultados

Toxicidad

No se observó toxicidad como se evalúa por la pérdida de peso corporal de los animales o signos clínicos macroscópicos en los estudios actuales. Sin embargo, hubo muertes esporádicas directamente después de la dosificación i.v. del compuesto I-B de causa indeterminada (potencialmente técnica, aunque no demostrada, véase la tabla 1).

Tabla 1: Resumen de datos de toxicidad

Grupo	Frecuencia	Vía	% de cambio del peso corporal el día 17	N.º de animales > 20 % de pérdida de peso corporal	Mortalidad	Motivo de la mortalidad/morbilidad
Control con vehículo	<i>cada siete días+2x/semana</i>	<i>i.v.+i.v.</i>	-4,9	0	0	N/A
compuesto I-B, 437 mg/kg	<i>cada siete días</i>	<i>i.v.</i>	-2,8	0	1	Indeterminado
Ara-C, 200 mg/kg	<i>2x/semana</i>	<i>i.v.</i>	-5,8	0	0	N/A
compuesto I-B, 437 mg/kg + Ara-C, 200 mg/kg	<i>cada siete días+2x/semana</i>	<i>i.v.+i.v.</i>	-6,1	0	2	Indeterminado

Eficacia antitumoral y evaluación de la supervivencia/incremento de la esperanza de vida (ILS)

Los ratones se inocularon con 5 millones de células y se inició el tratamiento con fármaco el día 3. BLI mostró recuentos de fotones significativamente reducidos para los ratones que recibieron monoterapia con el compuesto I-B, mientras que la citarabina (Ara-C) por sí misma no mostró ninguna diferencia en comparación con los ratones de control tratados con vehículo (véase la fig. 1). Estas reducciones aparentes de la masa tumoral como se evalúa por BLI se tradujeron en significativos incrementos de la esperanza de vida, con un 37 % de ILS observado para los grupos tratados con 437 mg/kg de compuesto I-B cada siete días. La citarabina (Ara-C) demostró una falta de actividad antitumoral como se evalúa por la masa tumoral (BLI) o ILS. Por otra parte, las combinaciones con Ara-C y el compuesto I-B produjeron un % de ILS estadísticamente significativo en comparación con el control con vehículo o la rama de monoterapia, lo que demuestra una clara potenciación de la actividad antitumoral en combinación. Estos datos se resumen en la tabla 2 a continuación, que también incluye una comparación con el compuesto (A) administrado por vía oral.

Tabla 2: Resumen de datos de eficacia

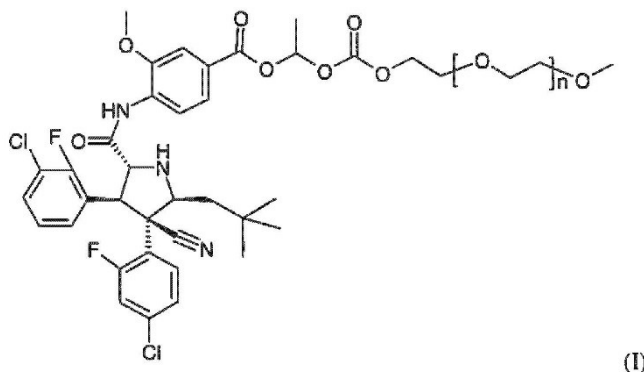
Grupo	Control con vehículo	Comp. I-B, 437 mg/kg, <i>cada siete días, i.v.</i>	Comp. (A), 100 mg/kg, <i>cada siete días, p.o.</i>	Comp. (A), 80 mg/kg, <i>cada día x 5, p.o.</i>	Ara-C, 200 mg/kg, <i>2x/semana, i.v.</i>	Comp. I-B, 437 mg/kg + Ara-C, 200 mg/kg	Comp. (A), 100 mg/kg + Ara-C, 200 mg/kg	Comp. (A), 80 mg/kg + Ara-C, 200 mg/kg
Mediana de la supervivencia (días)	20,5	28	25	28	20	31,5	26	34,5
% de ILS frente a control con vehículo	-	*37	*22	*37	0	*†54	*†27	*†68

* $p < 0,05$ frente a control con vehículo† $p < 0,05$ frente a rama de monoterapia

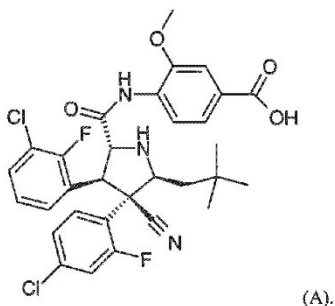
Comp. = compuesto

REIVINDICACIONES

1. Un producto farmacéutico que comprende a) como primer componente un inhibidor de la interacción MDM2-p53; y b) como segundo componente citarabina; como una preparación combinada para el uso secuencial o simultáneo en el tratamiento de la leucemia mielógena aguda (LMA), en el que el inhibidor MDM2 en a) es un compuesto de fórmula (I)



en la que n es de 3 a 70, o un compuesto de fórmula (A)



2. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es de 30 a 60.

3. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es de 40 a 50.

4. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48 o 49.

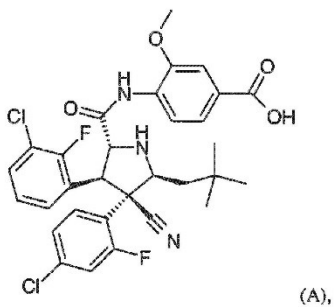
5. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el inhibidor de la interacción MDM2-p53 es éster 1-mPEG-carboniloxi-etílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG, PM promedio, ~2000).

6. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el inhibidor de la interacción MDM2-p53 es éster 1-mPEG-carboniloxi-etílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG, PM promedio, ~2200).

7. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el inhibidor de la interacción MDM2-p53 es un compuesto de fórmula (A) como se define en la reivindicación 1.

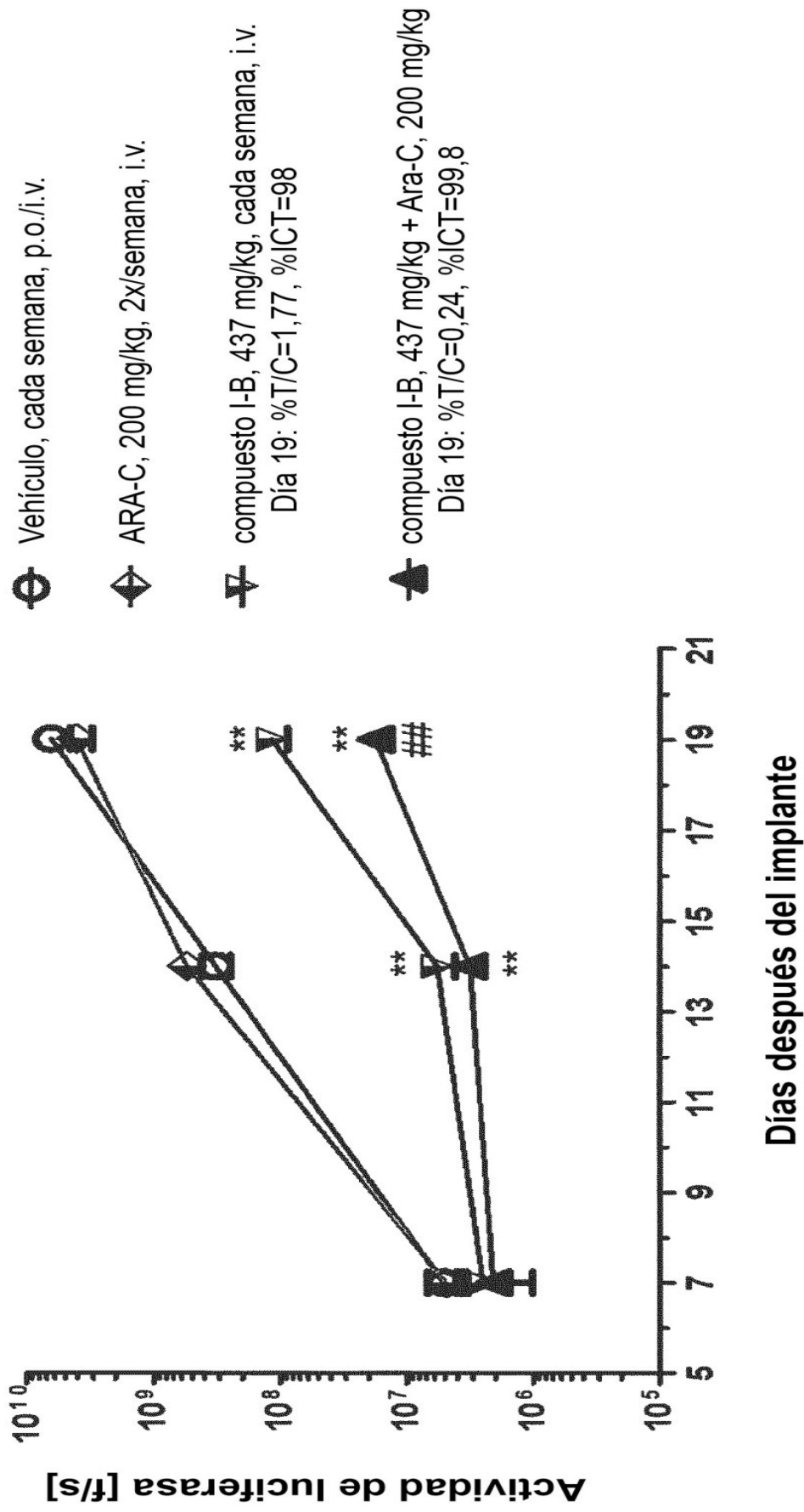
8. Un compuesto de fórmula (I) o (A) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y citarabina para su uso en el tratamiento de la leucemia mielógena aguda (LMA).

9. Un producto farmacéutico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que ambos componentes se administran por vía intravenosa y caracterizado por que la dosis del compuesto de fórmula (I) corresponde a una dosis del compuesto (A)



dentro del intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 1600 mg/día.

- 5 10. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto de fórmula (I) se administra los días de 1 a 5, seguido de un periodo de descanso de 23 días de un ciclo de tratamiento de 28 días.
- 10 11. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el compuesto de fórmula (I) se administra una vez por día (cada día) o dos veces por día (dos veces al día).



el tratamiento con fármaco comenzó el día 3

prueba de la t ** p <0,01 frente a vehículo

prueba de la t ## p <0,01 frente a monoterapia con compuesto I-B