

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2016/0006047

Asunto: Solicitud de patente para *“COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UN GLUCOCORTICOIDE Y 7-(5-(BIS(2-CLOROETIL)AMINO)-1-METIL-1H-BENZO[d]IMIDAZOL-2-IL)-N-HIDROXIHEPTANAMIDA”*

Solicitante: EURO-CELTIQUE S.A.

Fecha de solicitud: 28 de diciembre de 2016

RESPUESTA A EXAMEN PRELIMINAR

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 114, notificado por fijación en lista el 06 de enero de 2017.

I. MODIFICACIONES AL PLIEGO REIVINDICATORIO

Con el fin de atender las observaciones realizadas por el Examinador de manera preliminar al examen de patentabilidad, el solicitante decide aportar un Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 22 reivindicaciones en las que se han efectuado las siguientes modificaciones:

1. Se eliminaron las Reivindicaciones 10, 16 y 25 a 40.
2. Se incluyó el nombre del compuesto LU-102 de acuerdo a la nomenclatura IUPAC en las Reivindicaciones 6, 7 y 19. A saber, el nombre es (S)-N-((S,E)-1--(4-(aminometil)fenil)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-((S)-2-((S)-2-azido-3-fenilpropanamido)-4-metilpentanamido)-4-metilpentanamida.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1 - 25 - Torre 4 - Oficina 303 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-22 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TÍTULO

1. El Examinador sugiere modificar el título de la invención porque la referencia a “*EDO-S101*” corresponde a un nombre proporcionado por el fabricante para este principio activo y no refleja la identidad del compuesto. Por consiguiente, el Examinador solicita que ese compuesto debe ser referenciado por su nombre IUPAC o por su Denominación Común Internacional-

2. En respuesta a la amable sugerencia del Examinador, el título ha sido modificado de tal forma que ahora contiene el nombre IUPAC del compuesto EDO-S101, por lo que ahora lee:

“COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UN GLUCOCORTICOIDE Y 7-(5-(BIS(2-CLOROETIL)AMINO)-1-METIL-1H-BENZO[d]IMIDAZOL-2-IL)-N-HIDROXIHEPTANAMIDA”

Por consiguiente, considero superada cualquier objeción relacionada con el título.

III. EN CUANTO AL CAPÍTULO DESCRIPTIVO

1.1 El Examinador señala que el Capítulo Descriptivo no es claro porque se hace referencia al compuesto EDO - S101, donde este nombre corresponde a una referencia otorgada por el fabricante para distinguir su compuesto, pero no corresponde a un nombre aceptado desde el punto de vista técnico, es decir, no corresponde ni a su nombre químico por nomenclatura IUPAC, ni corresponde a su Denominación Común Internacional (DCI).

1.2 El Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla o reproducirla, porque la solicitud reclama combinaciones farmacéuticas,

especialmente en forma de kit que comprenden un glucocorticoide y la hidroxilamina del ácido 7-[6-(bis-cloroetil)amino-3-metilbencimidazo-2-il]heptanóico. Sin embargo, no se observa la obtención de ningún producto en combinación como un kit donde se observen las dos composiciones farmacéuticas separadas y caracterizadas como un kit, sino que se observa la simple agregación de estos elementos dentro de una línea celular (Pág. 28, ej. 1).

2.1 En respuesta a las objeciones del Examinador sobre la falta de definición del compuesto EDO-S101, en primer lugar considero que dicha objeción no se encuentra debidamente sustentada ya que en la sección de Ejemplos (página 34) del Capítulo Descriptivo se enseña explícitamente la estructura del compuesto. Por consiguiente, el compuesto se encuentra debidamente definido y resulta innecesario su nombre de IUPAC. No obstante a lo anterior, y con el fin de facilitar el trámite de la solicitud, adjunto un Capítulo Descriptivo Modificado en donde se incluye en nombre IUPAC del compuesto en la página 34 y se incluye paréntesis al nombre EDO-S101. Por consiguiente, considero superada cualquier objeción relacionada con la falta de definición del compuesto por su nombre IUPAC.

2.2 En relación con la divulgación para que la persona medianamente versada en la materia pueda ejecutar o reproducir la invención, estoy en desacuerdo con la opinión del Examinador. A saber, me permito aclarar que el Capítulo Descriptivo hace una divulgación completa de la invención e ilustra algunas modalidades preferidas en las que la invención se puede llevar a cabo o ejecutar. En este sentido, me permito recordar al Examinador que de acuerdo con el Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000, ésta indica lo siguiente:

***“Artículo 28.-** La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:*

- a) el sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;*
- b) la tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;*

- c) *una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;*
- d) *una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;*
- e) *una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y,*
- f) *una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención."*

Tras una inspección detallada del Capítulo Descriptivo de la presente invención, ésta contiene cada uno de los ítems anteriormente señalados y requeridos por la ley. Por consiguiente, considero superada dicha objeción sobre el Capítulo Descriptivo.

IV. EN CUANTO A LA CLARIDAD

1. El Examinador señala que las Reivindicaciones 1 a 8 no son claras porque hacen referencia como encabezado a "*una combinación*", siendo esta expresión ambigua que no determina de forma certera el tipo de producto que se desea proteger. Por tal razón se sugiere modifica el encabezado de las reivindicaciones para reclamar una composición farmacéutica o un kit de partes, de acuerdo a lo que se encuentre soportado en la descripción.

2. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador, en tanto las Reivindicaciones 1 a 8 son perfectamente claras para la persona medianamente versada en la materia, ya que hace referencia específicamente a una combinación de fármacos. Así las cosas, el objeto de la invención corresponde a una combinación de fármacos que presentan resultados sinérgicos. Ahora bien, y como se desprende de la Reivindicación dependiente 21, ésta reclama la composición farmacéutica que comprende la combinación de fármacos, que hace parte del concepto inventivo desarrollado. Por consiguiente, considero superada dicha objeción.

V. EN CUANTO AL PAGO DE TASAS

Presento junto con este memorial el comprobante de pago de tasa adicional para el estudio de 22 reivindicaciones.

VI. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con los requisitos de los Artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de 2000 y considerando que se ha dado respuesta a cada una de las observaciones de la Dirección de Nuevas Creaciones con respecto a otros aspectos que tienen que ver con la patentabilidad de la invención, solicito a su Despacho continuar con el trámite administrativo correspondiente.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 22 reivindicaciones;
2. Capítulo Descriptivo Modificado;
3. Comprobante de pago de tasa por 12 reivindicaciones adicionales;

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

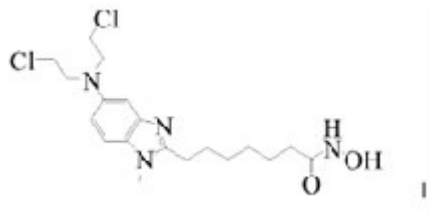
COLO-13416-0841-0025-3

SAR\SAR\ID-294595\WPC13416

No. M-2017-294595\SAR

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Examen de Forma)

1. Una combinación que comprende un glucocorticoide y un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



2. La combinación de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I es el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metansulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalensulfonato o acetato.

3. La combinación de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde el glucocorticoide se selecciona del grupo que consiste en dexametasona, acetónido de fluocinolona y prednisona.

4. La combinación de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde el glucocorticoide es dexametasona.

5. La combinación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, adicionalmente comprende un inhibidor de proteasoma.

6. La combinación de acuerdo con la Reivindicación 5, en donde el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib, marizomib, delanzomib (CEP-18770), oprozomib (ONX 0912), ixazomib (MLN-9708) y (S)-N-((S,E)-1--(4-(aminometil)fenil)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-((S)-2-((S)-2-azido-3-fenilpropanamido)-4-metilpentanamido)-4-metilpentanamida (LU-102) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. La combinación de acuerdo con la Reivindicación 5, en donde el inhibidor de

proteasoma se selecciona de bortezomib, carfilzomib y (S)-N-((S,E)-1--(4-(aminometil)fenil)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-((S)-2-((S)-2-azido-3-fenilpropanamido)-4-metilpentanamido)-4-metilpentanamida (LU-102).

8. La combinación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, adicionalmente comprende uno o más agentes adicionales farmacéuticamente activos.

9. La combinación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el glucocorticoide y, si está presente, el inhibidor de proteasoma se adaptan para la administración simultánea, secuencial o por separado.

10. La combinación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en donde la relación molar de glucocorticoide al compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha combinación es de 1:500 a 500:1.

11. La combinación de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde la relación molar de glucocorticoide al compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha combinación es de 1:500 a 1:100.

12. La combinación de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde la relación molar de glucocorticoide al compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha combinación es de 1:300 a 1:100.

13. La combinación de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde la relación molar de glucocorticoide al compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha combinación es de 1:250 a 1:150.

14. La combinación de acuerdo con la Reivindicación 10 que comprende el compuesto de fórmula I o la sal de acetato del mismo y la dexametasona, en donde la relación molar de la dexametasona al compuesto de fórmula I o la sal de acetato del mismo en dicha combinación es de 1:250 a 1:150.

15. La combinación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, adicionalmente comprende un inhibidor de proteasoma en donde la relación molar de inhibidor de proteasoma al compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al glucocorticoide en dicha combinación es de 1:1000:10 a 1000:1:20.

16. La combinación de acuerdo con la Reivindicación 15, en donde la relación molar de inhibidor de proteasoma al compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al glucocorticoide usado en dicha combinación es de 1:1000:10 a 1:100:2.

17. La combinación de acuerdo con la Reivindicación 15, en donde la relación molar de inhibidor de proteasoma al compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al glucocorticoide usado en dicha combinación es de 1:700:4 a 1:400:3.

18. La combinación de acuerdo con la Reivindicación 15 que comprende un inhibidor de proteasoma seleccionado de bortezomib y carfilzomib, el compuesto de fórmula I o la sal de acetato del mismo y la dexametasona, en donde la relación molar del inhibidor de proteasoma seleccionado de bortezomib y carfilzomib al compuesto de fórmula I o la sal de acetato del mismo a dexametasona en dicha combinación es de 1:700:4 a 1:400:3.

19. La combinación de acuerdo con la Reivindicación 15, que comprende un inhibidor de proteasoma seleccionado de (S)-N-((S,E)-1--(4-(aminometil)fenil)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-((S)-2-((S)-2-azido-3-fenilpropanamido)-4-metilpentanamido)-4-metilpentanamida (LU-102), el compuesto de fórmula I o la sal de acetato del mismo y la dexametasona, en donde la relación molar de (S)-N-((S,E)-1--(4-(aminometil)fenil)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-((S)-2-((S)-2-azido-3-fenilpropanamido)-4-metilpentanamido)-4-metilpentanamida (LU-102) en el compuesto de fórmula I o el acetato de sal del mismo a dexametasona en dicha combinación es de 1:3:4 a 1:0.5:3.

20. La combinación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 19, que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un glucocorticoide y un inhibidor de proteasoma, en donde el compuesto de

fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el glucocorticoide y el inhibidor de proteasoma son una combinación sinérgica.

21. Una composición farmacéutica que comprende un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable y una combinación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 20.

22. Un kit que comprende una combinación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 20.

SAR\SAR\ID-484293\WPC13416

COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UN GLUCOCORTICOIDE Y EDO-S101

Campo de la invención

La presente invención se refiere a combinaciones y composiciones que son para uso en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, en el tratamiento del cáncer de mama o de los cánceres hematológicos como mieloma múltiple, linfoma o leucemia.

Antecedentes de la invención

El cáncer es una de las enfermedades más peligrosas para la vida. El cáncer es una enfermedad en la cual las células en una parte del cuerpo experimentan el crecimiento fuera de control. De acuerdo con los últimos datos de la Sociedad Americana del Cáncer, se estima que habrá 1.67 millones de nuevos casos de cáncer en los Estados Unidos en el 2014. El cáncer es la segunda causa principal de muerte en los Estados Unidos (solo seguida por las enfermedades del corazón) y reclamará más de 585,000 vidas en el 2014. De hecho, se estima que el 50% de todos los hombres y el 33% de todas las mujeres que viven en Estados Unidos desarrollarán algún tipo de cáncer en su vida. Por lo tanto, el cáncer constituye una importante carga para la salud pública y representa un costo significativo en los Estados Unidos. Estas cifras se reflejan en otro lugar en la mayoría de los países a nivel mundial, aunque los tipos de cáncer y las proporciones relativas de la población que desarrolla los cánceres varían dependiendo de muchos factores

diferentes, tales que incluyen la genética y la dieta.

Por décadas la cirugía, quimioterapia y radiación fueron los tratamientos establecidos para varios cánceres. Los pacientes reciben generalmente una combinación de estos tratamientos, dependiendo del tipo y grado de su enfermedad. Sin embargo, la quimioterapia es la opción más importante para los pacientes de cáncer cuando es imposible el tratamiento de cirugía. Aunque la cirugía es a veces eficaz para eliminar tumores localizados en ciertos sitios, por ejemplo, en el mama, colon y piel, no puede usarse en el tratamiento de tumores localizados en otras áreas, como la columna vertebral, ni en el tratamiento de cánceres hematológicos diseminados incluyen cánceres de la sangre y tejidos que forman la sangre (como la médula ósea). Ellos incluyen mieloma múltiple, linfoma y leucemia. La radioterapia implica la exposición de tejido vivo a la radiación ionizante que causa la muerte o daño a las células expuestas. Los efectos secundarios de la radioterapia pueden ser agudos y temporales, mientras que otros pueden ser irreversibles. La quimioterapia implica la disrupción de la replicación celular o metabolismo celular. Se usa con mayor frecuencia en el tratamiento del cáncer de mama, pulmón y cáncer de testículo. Una de las principales causas del fracaso en este tratamiento del cáncer es el desarrollo de resistencia a fármacos por las células cancerosas, un problema grave que puede conducir a la recurrencia de la enfermedad o incluso la muerte. Por lo tanto, se necesitan tratamientos más eficaces contra el cáncer.

El mieloma múltiple es un problema significativo y creciente. Es un cáncer derivado de células plasmáticas. Las células plasmáticas normales producen inmunoglobulinas para combatir la infección. En el mieloma, las células plasmáticas se vuelven anormales, se multiplican sin control y liberan solo un tipo de anticuerpo - conocido como paraproteína - que no tiene ninguna función útil. Tiende a acumularse en la médula ósea y circula en la sangre y puede ser detectado en la orina también. Afecta múltiples sitios en el cuerpo (de ahí el mieloma "múltiple") en donde la médula ósea es normalmente activa en adultos. Las principales formas de mieloma múltiple (o mieloma como también se le denomina) son mieloma activo, plasmocitoma, mieloma de cadena ligera y mieloma no secretor. El número de nuevos casos de mieloma en los Estados Unidos en el 2011 fue de 6.1 por cada 100,000 hombres y mujeres por año y el índice de porcentaje de supervivencia más allá de cinco años fue del 45%. Se estima que el número de nuevos casos en los Estados Unidos en el 2014 tendrá más de 24,000 (1.4% de todos los casos de cáncer), mientras que el número de muertes en el 2014 será de poco más de 11,000 (1.9% de todos los casos de cáncer).

En el documento WO-A-2010/085377, el compuesto de fórmula I ha mostrado tener una excelente actividad *in vitro* contra líneas celulares de mieloma múltiple, con actividades en el intervalo de 35-100 mayor que la actividad mostrada por la bendamustina.

La leucemia es un tipo de cáncer de la sangre o la médula ósea caracterizada por un aumento anormal de los glóbulos blancos

inmaduros llamados "blastos". En lugar de producir glóbulos blancos que funcionan normalmente para combatir la infección del cuerpo que produce un gran número de estos blastos no funcionales. La leucemia es un término amplio que abarca un espectro de enfermedades. A su vez, es parte del grupo aún más amplio de enfermedades que afectan la sangre, médula ósea y sistema linfático, que son todos conocidos como neoplasias hematológicas. Las formas más comunes son la leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés), leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés) y leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés), con formas menos comunes que incluyen leucemia de células pilosas (HCL, por sus siglas en inglés), leucemia prolinfocítica de células T (T-PLL, por sus siglas en inglés), leucemia linfocítica granular grande y leucemia linfoblástica aguda de células T. Se estima que el número de casos nuevos en los Estados Unidos en el 2014 será de más de 52,000 (3.1% de todos los nuevos casos de cáncer en los Estados Unidos), con más de 24,000 muertes (4.1% de todas las muertes por cáncer en los Estados Unidos). El índice de supervivencia porcentual durante cinco años es actualmente el 57.2%, una cifra significativamente inferior a la de muchos otros cánceres, con el índice de supervivencia en cinco años para la leucemia mieloide aguda que es particularmente bajo, con solo el 20%.

El linfoma es un cáncer del sistema linfático. Hay dos tipos principales de linfoma, a saber, el linfoma de Hodgkin y el linfoma no

Hodgkin.

El linfoma no Hodgkin es la forma más común de linfoma. El sistema linfático recorre todo el cuerpo, y, por lo tanto, es posible encontrar el linfoma no Hodgkin en casi todas las partes del cuerpo. En los pacientes con linfoma no Hodgkin, algunos de sus glóbulos blancos (linfocitos) se dividen de forma anormal. Ellos no tienen ningún tiempo de descanso como las células normales y comienzan a dividirse continuamente, por lo que se producen demasiados. Ellos, naturalmente, no mueren como lo hacen normalmente. Estas células comienzan a dividirse antes de que estén completamente maduras y, por lo tanto, no pueden combatir la infección como los glóbulos blancos normales. Todos los linfocitos anormales comienzan a acumularse en los ganglios linfáticos u otros lugares, como la médula ósea o el bazo. A continuación, pueden crecer en los tumores y comenzar a causar problemas dentro del sistema linfático o el órgano en el cual están creciendo. Por ejemplo, si un linfoma comienza en la glándula tiroides que puede afectar a la producción normal de hormonas tiroideas. Hay muchos tipos diferentes de linfoma no Hodgkin. Se pueden clasificar de varias maneras diferentes. Una forma es por el tipo de célula afectada. En el linfoma no Hodgkin dos tipos de linfocitos pueden ser afectados - células B y células T. Esto se clasifica como linfoma de células B o linfoma de células T. La mayoría de las personas con linfoma no Hodgkin tiene linfomas de células B. Los linfomas de células T son más comunes en los adolescentes y adultos jóvenes.

Las células de linfoma de Hodgkin tienen una apariencia particular bajo el microscopio. Estas células se llaman células de Reed Sternberg. Los linfomas no Hodgkin no tienen células de Reed Sternberg. Es importante que los médicos sean capaces de distinguir la diferencia entre células de linfoma de Hodgkin y de linfoma no Hodgkin, ya que son dos enfermedades diferentes. En el linfoma de Hodgkin, estas células en los ganglios linfáticos se han convertido en cancerosas.

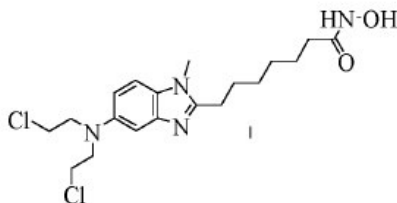
El % de índice de supervivencia durante 5 años en el 2009 para pacientes con linfoma no Hodgkin fue del 63%, mientras que el índice de supervivencia para aquellos con linfoma de Hodgkin durante el mismo período fue del 83%.

El cáncer de mama es un cáncer que se forma en los tejidos de la mama. El tipo más común de cáncer de mama es el carcinoma ductal, que comienza en el revestimiento de los conductos de la leche (tubos delgados que llevan la leche desde los lóbulos de la mama hasta el pezón). Otro tipo de cáncer de mama es el carcinoma lobular, que comienza en los lóbulos (glándulas mamarias) del seno. Los cánceres de mama pueden clasificarse en subgrupos como tumores bajos en claudina, tumores de tipo basal, tumores positivos al receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, por sus siglas en inglés), tumores luminare A y tumores luminare B. El cáncer de mama invasivo es el cáncer de mama que se ha extendido desde donde se inició en los conductos de la mama o lóbulos al tejido normal circundante. El cáncer de mama se produce tanto en hombres y

mujeres, aunque el cáncer de mama masculino es raro. En el 2014, se estima que habrá cerca de 233,00 casos nuevos en mujeres y 2,400 en hombres, con 40,000 muertes femeninas y poco más de 400 muertes masculinas.

Aproximadamente 15 de cada 100 mujeres con cáncer de mama tienen cáncer de mama triple negativo, es decir, son negativos al estrógeno, son negativos a progesterona y son negativos a HER2. El cáncer de mama triple negativo recurrente es una condición de alta necesidad médica no cubierta, debido a su biología agresiva, rápido desarrollo de resistencia a fármacos y falta de objetivos moleculares. Hasta ahora, la quimioterapia sigue siendo el estándar de tratamiento para el cáncer de mama triple negativo avanzado con una deficiente supervivencia total promedio.

En el documento WO-A-2010/085377, a continuación, se divulga el compuesto de fórmula I. Es una molécula de fusión de HDACi con doble función de alquilación de primera clase que inhibe potencialmente la trayectoria de HDAC.



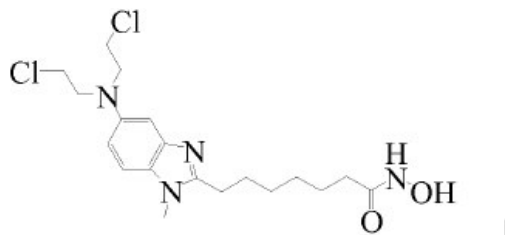
Los ensayos biológicos mostraron que el compuesto de fórmula I inhibe potentemente la enzima HDAC (HDAC1 a Cl_{50} de 9 nM) y se ha mostrado que tiene una excelente actividad *in vitro* contra múltiples

líneas celulares de mieloma.

Hay una necesidad de tratamientos contra el cáncer más eficaces, que incluyen el tratamiento del cáncer de mama y de cánceres hematológicos como mieloma múltiple, linfoma o leucemia. En la actualidad, estas condiciones afectan a muchas personas y el medio con el pronóstico a largo plazo no es bueno para muchas de estas condiciones.

Breve descripción de la invención

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una combinación que comprende un glucocorticoide y un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente del mismo:



Los presentes inventores han encontrado que las combinaciones de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un glucocorticoide como dexametasona o prednisona son particularmente eficaces en el tratamiento del cánceres que incluyen cánceres hematológicos como el mieloma múltiple, linfoma y leucemia, y cáncer de mama. Son muy prometedores en los esfuerzos para abordar el problema de encontrar tratamientos más eficaces para el cáncer. Las combinaciones pueden comprender además opcionalmente un inhibidor de proteasoma como carfilzomib o bortezomib. Estas

combinaciones adicionales también son particularmente eficaces en el tratamiento del cáncer.

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y una combinación de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un kit que comprende una combinación de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención y, opcionalmente, instrucciones para el tratamiento de un paciente.

En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona una combinación, composición o kit de acuerdo con el primer, segundo o tercer aspecto de la presente invención para uso en el tratamiento del cáncer.

En un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar a dicho paciente una combinación, composición o kit de acuerdo con el primer, segundo o tercer aspecto de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una gráfica del % de supervivencia de las células de mieloma múltiple MM1S *in vitro* como un % del control comparado con la concentración para diferentes compuestos probados después de 48 horas de incubación, para compuestos individuales y como

combinaciones (dobles y triples);

La figura 2 es una gráfica del % de supervivencia de células de mieloma múltiple MM1S *in vitro* como un % del control comparado con la concentración para diferentes compuestos probados después de 72 horas de incubación, para compuestos individuales y como combinaciones (dobles y triples); y

La figura 3 es una gráfica de crecimiento tumoral (mm^3) contra el número de días de estudio para diferentes compuestos probados para ratones CB17-SCID inoculados subcutáneamente en el flanco derecho con 3×10^6 células MM1S, para compuestos individuales y como combinaciones.

Descripción detallada de la invención

En la presente solicitud, se utilizan un número de términos y frases generales, que debe interpretarse como sigue.

"Animal" incluye humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos y similares) y no mamíferos (por ejemplo, pájaros y similares).

"Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de los compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Tales sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, o con ácidos orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de base que pueden formarse cuando los protones ácidos presentes son

capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Generalmente, tales sales son, por ejemplo, preparadas haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácidos minerales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato y sales de adición de ácido orgánico como, por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, salicilato, tosilato, lactato, naftalensulfona, malato, mandelato, metansulfonato y p-toluensulfonato. Ejemplos de las sales de adición de álcali incluyen sales inorgánicas como, por ejemplo, sodio, potasio, calcio y sales de amonio, y sales alcalinas orgánicas como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina y sales de aminoácidos básicos.

Sorprendentemente se ha divulgado que las combinaciones de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un glucocorticoide como dexametasona son particularmente eficaces en el tratamiento de cánceres que incluye cánceres hematológicos como mieloma múltiple, leucemia y linfoma y cáncer de mama de tal manera que son muy prometedores en los esfuerzos para abordar el problema de encontrar tratamientos más

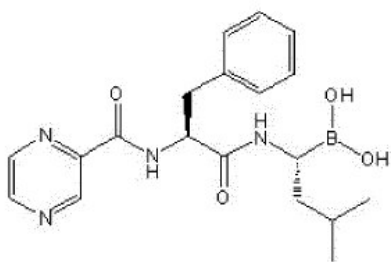
eficaces para el cáncer. Las combinaciones pueden comprender además opcionalmente un inhibidor de proteasoma como carfilzomib o bortezomib. Estas combinaciones adicionales también son particularmente eficaces en el tratamiento del cáncer.

En la combinación de la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I puede ser preferiblemente el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metansulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalensulfonato o acetato, y más preferiblemente el acetato.

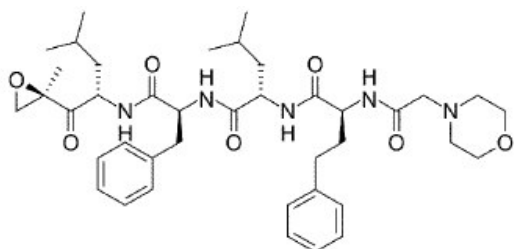
En la combinación de la presente invención, el glucocorticoide puede, por ejemplo, seleccionarse del grupo que consiste en dexametasona, acetónido de fluocinolona y prednisona, de los cuales se prefiere la dexametasona.

La combinación de la presente invención puede comprender además un inhibidor de proteasoma. Ejemplos adecuados de inhibidores de proteasoma para uso en la combinación de la presente invención incluyen bortezomib, carfilzomib, marizomib, delanzomib (CEP-18770), oprozomib (ONX 0912), ixazomib (MLN-9708) y LU-102. De estos, se prefieren bortezomib, carfilzomib y LU-102.

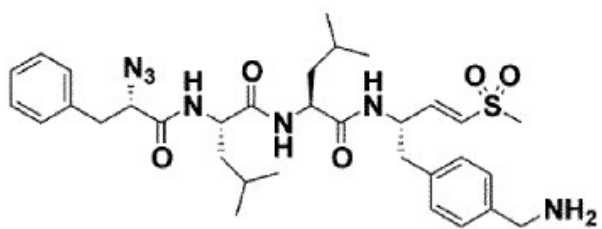
Las estructuras de estos inhibidores de proteasoma son los siguientes:



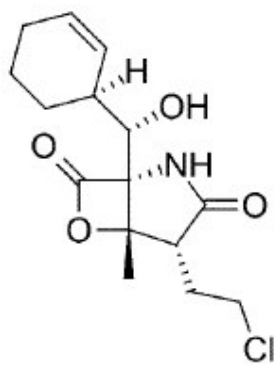
bortezomib



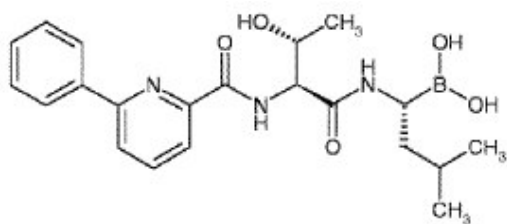
carfilzomib



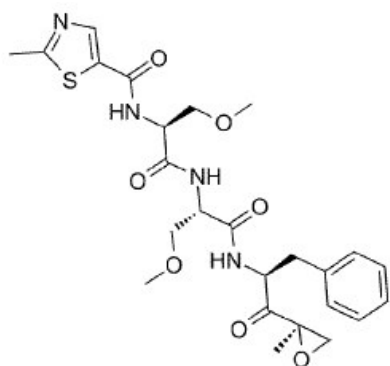
LU-102



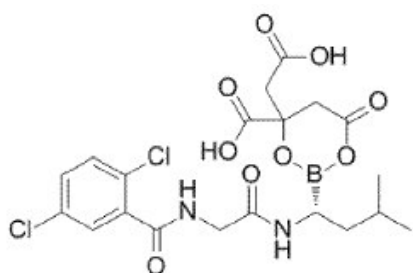
marizomib



delanzomib



oprozomib



ixazomib

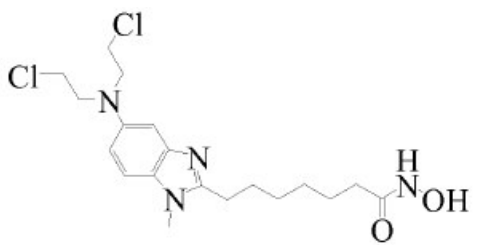
En una combinación preferida adicional de la presente invención que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un glucocorticoide y opcionalmente un inhibidor de proteasoma, dicha combinación puede comprender además uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Particularmente los agentes farmacéuticamente activos adecuados son agentes antitumorales que tienen un diferente modo de acción al compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el glucocorticoide y el inhibidor de proteasoma, por ejemplo, agentes alquilantes como nitrosoureas, etileniminas, alquilsulfonatos, hidrazinas y triazinas, y agentes con base en platino: alcaloides vegetales, taxanos, alcaloides de vinca; antibióticos antitumorales como cromomicinas, antraciclinas y antibióticos diversos

como mitomicina y bleomicina; antimetabolitos como antagonistas de ácido fólico, antagonistas de pirimidina, antagonistas de purina e inhibidores de adenosina desaminasa; inhibidores de topoisomerasa como inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, antineoplásicos diversos como inhibidores de ribonucleótido reductasa, inhibidor de esteroides adrenocorticales, agentes antimicrotúbulo, y retinoides; proteínas quinasas; proteínas de choque térmico, poli-ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP, por sus siglas en inglés), factores inducibles por hipoxia (HIF, por sus siglas en inglés), proteasoma, proteínas señalización de Wnt/Hedgehog/Notch, TNF-alfa, metaloproteinasas de matriz, farnesil transferasa, trayectoria de apoptosis, histonas desacetilasas (HDAC, por sus siglas en inglés), histona acetiltransferasas (HAT, por sus siglas en inglés), y metiltransferasa; terapias hormonales, agente de alteración vascular, terapia génica, terapia del cáncer de ARNi, agentes quimioprotectores, conjugados de anticuerpos, inmunoterapia del cáncer como interleucina 2, vacunas contra el cáncer o anticuerpos monoclonales; y preferiblemente agentes que daña el ADN, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa, agentes antimicrotúbulo, inhibidores de EGFR, inhibidores de HER2, inhibidores de VEGFR2, inhibidores de BRAF, inhibidores de Bcr-Abi, inhibidores de PDGFR, inhibidores de ALK, inhibidores de PLK, inhibidores de MET, agentes epigenéticos, inhibidores de HSP90, inhibidores de PARP, inhibidores de CHK, inhibidor de la aromatasa, antagonista de receptor de estrógeno, y

anticuerpos dirigidos a VEGF, HER2, EGFR, CD50, CD20, CD30, CD33, etc.

En una modalidad de la combinación de la presente invención, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el glucocorticoide y, si está presente, el inhibidor de proteasoma se adapta para la administración simultánea, secuencial o por separado. Preferiblemente, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el glucocorticoide y, si está presente, el inhibidor de proteasoma se adaptan para la administración simultánea.

En una modalidad de la combinación de la presente invención, el glucocorticoide es dexametasona y el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es



o la sal de acetato del mismo. Esta combinación puede opcionalmente comprender además un inhibidor de proteasoma seleccionado de bortezomib, carfilzomib y LU-102.

En una modalidad de la combinación de la presente invención, la relación molar de glucocorticoide en el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha combinación es de 1:500 a 500:1. Preferiblemente, la relación molar de glucocorticoide

en el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha combinación es de 1:500 a 1:100, más preferiblemente de 1:300 a 1:100, y más preferiblemente de 1:250 a 1:150, por ejemplo, 1:150, 1:200, 1:250 o 1:300.

Una modalidad particularmente preferida de la combinación de la presente invención comprende el compuesto de fórmula I o la sal de acetato del mismo y dexametasona, en donde la relación molar de la dexametasona en el compuesto de fórmula I o la sal de acetato del mismo en dicha combinación es de 1:250 a 1:150, por ejemplo, 1:150, 1:200 o 1:250.

Sorprendentemente se ha encontrado que muchas de las combinaciones que comprenden un glucocorticoide y un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son combinaciones sinérgicas. En otras palabras, la potencia de las combinaciones se ha medido con el software Calculusyn (Biosoft, Ferguson, MO, USA), que se basa en el método de Chou Talay (Chou et al., Adv. Enzyme Regul., 22, 27-55 (1984)), que calcula un índice de combinación (CI, por sus siglas en inglés) con la siguiente interpretación:

CI $>$ 1: efecto antagonista, CI = 1: efecto aditivo y CI $<$ 1 efecto sinérgico.

Para muchos de las dos combinaciones de la presente invención que comprende un glucocorticoide y un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, CI se ha encontrado para ser inferior

que 1, que indica sinergia.

Otra modalidad de la combinación de la presente invención comprende además un inhibidor de proteasoma en donde la relación molar de inhibidor de proteasoma en el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al glucocorticoide en dicha combinación es de 1:1000:20 a 1000:1:20. Preferiblemente, la relación molar de inhibidor de proteasoma en el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al glucocorticoide en dicha combinación es de 1:1000:10 a 1:100:2. Más preferiblemente, la relación molar de inhibidor de proteasoma al compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al glucocorticoide usado en dicha combinación es de 1:1000:5 a 1:200:2, y más preferiblemente 1:700:4 a 1:400:3, por ejemplo, 1:1000:5, 1:900:5, 1:800:4, 1:700:4, 1:600:4, 1:500:3 o 1:400:3.

Una combinación particularmente preferida de la presente invención comprende un inhibidor de proteasoma seleccionado de bortezomib y carfilzomib, un compuesto de fórmula I o la sal de acetato del mismo y dexametasona, en donde la relación molar del inhibidor de proteasoma seleccionado de bortezomib y carfilzomib al compuesto de fórmula I o la sal de acetato del mismo a la dexametasona en dicha combinación es de 1:700:4 a 1:400:3, por ejemplo, 1:700: 4, 1:700:3, 1:600:4, 1:600:3, 1:500:3 o 1:400:3. Otra combinación particularmente preferida del primer aspecto de la presente invención comprende un inhibidor de proteasoma seleccionado de LU-102, el compuesto de

fórmula I o la sal de acetato del mismo y dexametasona, en donde la relación molar de LU-102 al compuesto de fórmula I o la sal de acetato del mismo a la dexametasona en dicha combinación es de 1:3:4 a 1:0, 5:3, por ejemplo, 1:3:4, 1:3:3, 1:2:4, 1:2:3, 1:1:4, 1:1:3 o 1:0.5:3.

También se ha descubierto sorprendentemente que muchas de las triples combinaciones de la presente invención comprenden un inhibidor de proteasoma, un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un glucocorticoide también son combinaciones sinérgicas, es decir, el índice de combinación CI se ha encontrado para ser menor que 1.

La composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención comprende un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable y una combinación de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención. Las composiciones preferidas de la segunda invención incluyen las que comprenden las combinaciones preferidas de la presente invención como se ha descrito y ejemplificado anteriormente. El diluyente o portador farmacéuticamente aceptable de la composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la presente puede ser cualquier dispersante, excipiente, adyuvante u otro material adecuado que actúa como un portador para los agentes activos de la combinación de la presente invención y que no interfiere con los agentes activos presentes en dicha combinación. Los ejemplos de portadores y diluyentes farmacéuticamente aceptables comunes pueden encontrarse

en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E. W. Martin y éstos incluyen agua, solución salina, solución de dextrosa, solución de suero, solución de Ringer, polietilenglicol (por ejemplo, PEG400), un tensioactivo (por ejemplo, Cremophor), un ciclopolisacárido (por ejemplo, hidroxipropil- β -ciclodextrina o p-ciclodextrinas de sulfobutiléter), un polímero, un liposoma, una micela, una nanoesfera, etc.

En el tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un kit que comprende una combinación de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención y, opcionalmente, instrucciones para tratar un paciente. Comúnmente, un kit puede comprender un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un glucocorticoide, y un inhibidor de proteasoma junto con instrucciones para tratar un paciente. Cada agente activo puede proporcionarse en un recipiente adecuado. El kit puede comprender además un sistema de suministro, por ejemplo, para el compuesto de fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el glucocorticoide o el inhibidor de proteasoma o cualquier combinación de los mismos.

Las instrucciones pueden aconsejar administrar el glucocorticoide, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, si está presente, el inhibidor de proteasoma de la combinación simultánea, secuencial o por separado de acuerdo con variables como la condición específica que se tratará, el estado de esta condición, la actividad de los compuestos específicos empleados; la

combinación específica empleada; edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción de los compuestos específicos empleados; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o simultáneamente con los compuestos específicos empleados; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Los kits preferidos de acuerdo con el tercer aspecto de la presente invención incluyen los que comprenden las combinaciones preferidas de la presente invención como se ha descrito y ejemplificado anteriormente.

En el cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona la combinación, composición o kit de acuerdo con el primer, segundo o tercer aspecto de la presente invención para uso en el tratamiento del cáncer.

En el quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para tratar el cáncer en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar a dicho paciente la combinación, composición o kit de acuerdo con el primer, segundo o tercer aspecto de la presente invención.

Se ha encontrado que las combinaciones, composiciones y kits de la presente invención son muy activos tanto *in vitro* como *in vivo* contra una amplia variedad de tipos de células tumorales. La actividad antitumoral se muestra por estas dobles y triples combinaciones de la

presente invención, y por las combinaciones en las composiciones y kits de la presente invención es, en muchos casos, más que meramente aditivos, que muestra los índices de combinación CI de significativamente menos de 1, que indica sinergia de estas combinaciones. Este sorprendente hallazgo es un apoyo adicional para la eficacia particular de las combinaciones, composiciones y kits de la presente invención en el tratamiento del cáncer.

Ejemplos de cánceres que pueden tratarse por las combinaciones, composiciones y kits de la presente invención incluyen cánceres hematológicos como mieloma múltiple, linfoma y leucemia, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer del tracto biliar, cáncer de esófago, tumor de estroma gastrointestinal, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de riñón, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, cáncer de vejiga, sarcoma, mesotelioma, timoma, síndrome mielodisplásico, glioblastoma y enfermedades mieloproliferativas. En particular, las combinaciones, composiciones y kits de la presente invención son eficaces contra el cáncer hematológicos como mieloma múltiple, linfoma y leucemia, y cáncer de mama. En una modalidad de la combinación, composición o kit para su uso en el tratamiento de un cáncer de acuerdo con el cuarto aspecto de la presente invención o el método de tratamiento de acuerdo con el quinto aspecto de la presente invención, el cáncer se

selecciona de un cáncer hematológico y cáncer de mama.

Donde la combinación, composición o kit de la presente invención es para uso en el tratamiento de un cáncer hematológico, este preferiblemente puede seleccionarse de mieloma múltiple (por ejemplo, mieloma activo, plasmocitoma, mieloma de cadena ligera o mieloma no secretor), linfoma (por ejemplo, linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin) y la leucemia [leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés), leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés, que incluye leucemia mieloblástica, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, eritroleucemia aguda y leucemia megacariótica aguda, con todas las formas que son tratables en todas las fases, que incluyen fases de recaída y refractarias), leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés), leucemia de células pilosas (HCL, por sus siglas en inglés), leucemia prolinfocítica de células T (T-PLL, por sus siglas en inglés), leucemia linfocítica granular grande o leucemia linfoblástica aguda de células T].

Donde la combinación, composición o kit de la presente invención es para uso en el tratamiento del cáncer de mama, el cáncer de mama comúnmente puede seleccionarse de tumores bajos en claudina, tumores de tipo basal, tumores positivos del receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, por sus siglas en inglés), tumores luminare A y tumores luminare B, y es preferiblemente un

cáncer de mama triple negativo.

En una modalidad preferida de la combinación, composición o kit para su uso en el tratamiento del cáncer de acuerdo con la presente invención y el método de tratamiento del cáncer de acuerdo con la presente invención, el glucocorticoide, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y, si está presente, el inhibidor de proteasoma se administran simultáneamente, secuencialmente o por separado. Más preferiblemente, el glucocorticoide, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, si está presente, el inhibidor de proteasoma se administran simultáneamente.

En la combinación, composición o kit para su uso en el tratamiento del cáncer y el método de tratamiento del cáncer de acuerdo con la presente invención, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra comúnmente al paciente en necesidad del mismo a un intervalo de dosificación de 10 a 100 mg/kg de peso corporal del paciente, y preferiblemente a un intervalo de dosificación de 40 a 80 mg/kg de peso corporal del paciente. Comúnmente, el glucocorticoide se administra a un intervalo de dosificación de 0.1 a 1 mg/kg de peso corporal del paciente y preferiblemente a un intervalo de dosificación de 0.3 a 0.5 mg/kg de peso corporal del paciente. En donde un inhibidor de proteasoma también se administra al paciente junto con el compuesto de fórmula I o una sal del mismo y el glucocorticoide, se administra comúnmente a

un intervalo de dosificación de 0.01 a 0.3 mg/kg de peso corporal del paciente. Preferiblemente, el inhibidor de proteasoma se administra al paciente a un intervalo de dosificación de 0.05 a 0.15 mg/kg de peso corporal del paciente.

La cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación, composición o kit de acuerdo con la presente invención es una cantidad de la combinación, composición o kit que confiere un efecto terapéutico de acuerdo con el cuarto y quinto aspectos de la presente invención en el sujeto tratado, a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible por alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de o siente un efecto). Una cantidad eficaz de la combinación, composición o kit de acuerdo con la presente invención se cree que es uno en donde el compuesto de fórmula I o una sal del mismo se incluye en la combinación a un intervalo de dosificación de 10 a 100 mg/kg de peso corporal del paciente (por ejemplo, 40 a 80 mg/kg de peso corporal, como 40, 50, 60, 70 u 80 mg/kg de peso corporal), el glucocorticoide se incluye a un intervalo de dosificación de 0.03 a 1 mg/kg de peso corporal del paciente (por ejemplo 0.3 a 0.5 mg/kg de peso corporal del paciente, como 0.3, 0.4 o 0.5 mg/kg de peso corporal del paciente) y el inhibidor de proteasoma si está presente se incluye a un intervalo de dosificación de 0.01 a 0.3 mg/kg de peso corporal del paciente (por ejemplo, 0.05 a 0.15 mg/kg, como 0.05, 0.1 o 0.15 mg/kg de peso

corporal).

Las dosis eficaces variarán dependiendo de la vía de administración, así como la posibilidad de cousing con otros agentes activos. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de las combinaciones, composiciones y kits de la presente invención será decidido por el médico asistente dentro del alcance del juicio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluye el trastorno a tratarse y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado; y factores como bien conocidos en las técnicas médicas. La presente invención también se dirige al uso de una combinación, composición o kit de acuerdo con el primer, segundo o tercer aspecto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, para el tratamiento de un cáncer hematológico o cáncer de mama.

Los ejemplos adecuados de la forma de administración de la combinación, composición o kit de la presente invención incluyen, sin limitación oral, tópica, parenteral, sublingual, rectal, vaginal, ocular e intranasal. La administración parenteral incluye inyecciones

subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión. Preferiblemente, las combinaciones, composiciones y kits se administran parenteralmente. Las combinaciones, composiciones y kits de la invención pueden formularse de manera que permitan una combinación o composición de la presente invención que serán biodisponibles después de la administración de la combinación, composición o kit a un animal, preferiblemente humano. Las composiciones pueden tomar la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, una tableta puede ser una única unidad de dosificación, y un envase de una combinación o composición de la presente invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación.

Preferiblemente, las combinaciones de la presente invención se proporcionan en forma de kits. Comúnmente, un kit incluye un glucocorticoide, un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, un inhibidor de proteasoma. En ciertas realizaciones, un kit puede incluir uno o más sistemas de suministro, por ejemplo, el glucocorticoide, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, un inhibidor de proteasoma, o cualquier combinación de los mismos, y las instrucciones para el uso del kit (por ejemplo, instrucciones para tratar a un sujeto). Estas direcciones/instrucciones pueden aconsejar la administración del glucocorticoide, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, si

está presente, el inhibidor de proteasoma de la combinación simultánea, secuencial o por separado de acuerdo con variables como la condición específica que se tratará, el estado de esa condición, la actividad de los compuestos específicos empleados; la combinación específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción de los compuestos específicos empleados; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o simultáneamente con los compuestos específicos empleados; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

El diluyente o portador farmacéuticamente aceptable puede ser particulado, de modo que las composiciones son, por ejemplo, en forma de tabletas o de polvo. Los portadores pueden ser líquidos, con las combinaciones, composiciones o kits que son, por ejemplo, un jarabe oral o líquido inyectable. Además, los portadores pueden ser gaseosos, a fin de proporcionar una composición de aerosol útil en, por ejemplo, la administración por inhalación. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos, como agua y aceites, que incluyen los de petróleo, animal, vegetal o sintético, como aceite de cacahuete, aceite de soya, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los portadores pueden ser solución salina, goma de acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea, y similares. Además, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. En una modalidad, cuando se administra a un animal, la

combinación, composición o kit de la presente invención y los portadores farmacéuticamente aceptables son estériles. El agua es un portador preferido cuando la combinación o composición de la presente invención se administra intravenosamente. Las soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también pueden emplearse como portadores líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los portadores farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes amortiguadores de pH.

Cuando se destinan para administración oral, la combinación o composición pueden estar en forma sólida o líquida, donde las formas semisólidas, semilíquidas, de suspensión y gel se incluyen dentro de las formas consideradas en la presente como sólidas o líquidas.

Como una composición sólida para administración oral, la combinación, composición o kit puede formularse en un polvo, gránulo, tableta comprimida, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea o forma similar. Tal composición sólida contiene comúnmente uno o más diluyentes inertes, ya sea como una única tableta que comprende todos los agentes activos o como un número de composiciones sólidas

separadas, cada una que comprende un único agente activo de la combinación de la presente invención (en el caso del kit). Además, uno o más de los siguientes pueden estar presentes: aglutinantes como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, o gelatina; excipientes como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes como ácido algínico, alginato de sodio, almidón de maíz y similares; lubricantes como estearato de magnesio; deslizantes como dióxido de silicio coloidal; agentes endulzantes como sacarosa o sacarina; un agente saborizante como saborizante de menta, salicilato de metilo o naranja; y un agente colorante.

Cuando la combinación o composición está en forma de una cápsula (por ejemplo, una cápsula de gelatina), puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido como polietilenglicol, ciclodextrina o un aceite graso.

La combinación, composición o kit puede estar en la forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser útil para la administración oral o para el suministro mediante inyección. Cuando se propone para la administración oral, una combinación, composición o kit puede comprender uno o más de un agente endulzante, conservante, tinte/colorante y potenciador de sabor. En una combinación o composición para administración mediante inyección, uno o más de un agente tensioactivo, conservante, humectante, agente dispersante, agente de suspensión, agente amortiguador, estabilizador e isotónico también pueden incluirse. En el

kit de la presente invención, los componentes líquidos que comprende uno o más de los agentes activos de la composición pueden o bien combinarse antes de la administración y administrarse simultáneamente o cada agente activo puede administrarse secuencialmente o por separado.

La vía de administración preferida es la administración parenteral, que incluye, pero no se limita a, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, intranasal, intracerebral, intraventricular, intratecal, intravaginal o transdérmica. El modo preferido de administración se deja a la discreción del médico, y dependerá en parte del sitio de la afección médica (como el sitio del cáncer). En una modalidad más preferida, las presentes combinaciones, composiciones y kits de la presente invención se administran intravenosamente.

Las combinaciones, composiciones y kits en forma de un líquido de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otras formas similares, pueden también incluir uno o más de los siguientes: diluyentes estériles como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos como mono o diglicéridos sintéticos, polietilenglicoles, glicerina, u otros solventes; agentes antibacterianos como alcohol bencílico o parabeno de metilo; y agentes para el ajuste de la tonicidad como cloruro sódico o dextrosa. Una combinación o composición parenteral puede encerrarse en una ampolla, una jeringa

desechable o un vial de múltiples dosis hechos de vidrio, plástico u otro material. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido.

Para la administración (por ejemplo, intravenosa) la combinación o composición puede comprender comúnmente el compuesto de fórmula I o una sal del mismo a un intervalo de dosificación de 10 a 100 mg/kg de peso corporal del paciente, el glucocorticoide a un intervalo de dosificación de 0.1 a 1 mg/kg de peso corporal del paciente y el inhibidor de proteasoma a un intervalo de dosificación de 0.01 a 0.3 mg/kg de peso corporal del paciente. Más preferiblemente, la combinación o composición comúnmente puede comprender el compuesto de fórmula I o una sal del mismo a un intervalo de dosificación de 40 a 80 mg/kg de peso corporal del paciente, el glucocorticoide a un intervalo de dosificación de 0.3 a 0.5 mg/kg de peso del paciente y el inhibidor de proteasoma a un intervalo de dosificación de 0.05 a 0.15 mg/kg de peso corporal del paciente.

Las combinaciones de la invención pueden formularse de tal manera que el glucocorticoide, el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, si está presente, el inhibidor de proteasoma adaptado para la administración simultánea, secuencial o por separado. Preferiblemente, se administran simultáneamente.

La combinación, composición o kit de la presente invención se puede administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo, mediante infusión o inyección en bolo, mediante absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos.

En modalidades específicas, puede ser deseable administrar una o más combinaciones, composiciones o kits de la presente invención o combinaciones, composiciones o kits localmente al área en necesidad de tratamiento. En una modalidad, la administración puede ser mediante inyección directa en el sitio (o sitio anterior) de un cáncer, tumor o tejido neoplásico o preneoplásico.

La administración pulmonar también puede emplearse, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente de nebulización, o por medio de perfusión en un fluorocarbono o tensioactivo pulmonar sintético. En ciertas modalidades, la combinación, composición o kit de la presente invención o composiciones pueden formularse como un supositorio, con aglutinantes y portadores tradicionales como triglicéridos.

La presente combinación, composición o kit puede tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsión, tabletas, píldoras, gránulos, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, rocíos, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para uso. Otros ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E. W. Martin.

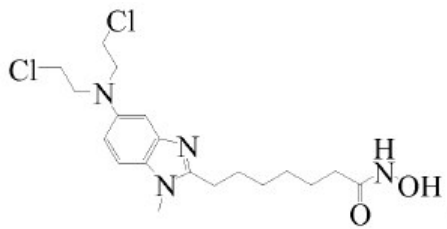
Las combinaciones farmacéuticas, composiciones y kits pueden prepararse usando la metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición destinada que se administrará mediante inyección puede prepararse combinando los

componentes de un kit de la presente invención con agua a fin de formar una solución. Un tensioactivo puede agregarse para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea.

Las combinaciones, composiciones y kits de la presente invención son particularmente eficaces en el tratamiento del cáncer. Las combinaciones, composiciones y kits de la presente invención se han mostrado por tener excelente actividad contra una amplia variedad de tipos de células tumorales tanto *in vitro* como *in vivo*, haciéndolos particularmente interesante para desarrollo para su uso en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, cáncer hematológico y cáncer de mama.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos, el compuesto que tiene la siguiente fórmula I se conoce como 7-(5-(BIS(2-CLOROETIL)AMINO)-1-METIL-1H-BENZO[d]IMIDAZOL-2-IL)-N-HIDROXIHEPTANAMIDA (EDO-S101 o EDO en las figuras):



Este puede prepararse como se describe en el ejemplo 5 del documento WO-A-2010/085377.

Ejemplo 1 Combinaciones de EDO-S101 *in vitro* - línea celular de mieloma múltiple MM1S

Se combinó EDO-S101 *in vitro* con dexametasona y bortezomib en la línea celular de mieloma múltiple MM1S (obtenida de LGC Standards S.a.r.l., 6, rue Alfred Kastler, BP 83076. F-67123 Molsheim Cedex. Francia). Se midió la actividad mediante ensayo de MTT que se basa en la reducción metabólica de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol (MTT, por sus siglas en inglés), que se produce mediante la succinato-deshidrogenasa de enzima mitocondrial, convertida a un compuesto coloreado azulado llamado formazano. Después se determina la funcionalidad mitocondrial de las células tratadas. Este método se ha usado ampliamente para medir la proliferación celular y la capacidad de supervivencia. Las células vivas restantes son proporcionales a la cantidad de formazano producido.

En breve la metodología fue como sigue:

- Se sembraron 30,000 células MM1S por pozo en las placas de microtitulación de 96 pozos.
- Se prepararon diluciones de EDO-S101 y PI en DMSO y dexametasona en etanol y se agregaron a los pozos a las concentraciones finales indicadas en el experimento.
- Se incubaron las placas durante 24-48-72 horas en la incubadora a 37°C en una atmósfera humidificada en presencia de 5% de CO₂/95% de aire.
- Después de la incubación se agregaron 10 µl de solución de MTT en cada pozo y se incubaron durante 2 horas para permitir la formación de cristales de formazano.

- Se agregaron 100 µl de una solución mixta con SDS más HCl (10 µl de HCl por cada 12 ml de SDS) para disolver los cristales de formazano.
- Se leyó la absorbancia a 570 nm de OD y se usó una longitud de onda de referencia de 650 nm.
- Se obtuvo la viabilidad celular (porcentaje) como sigue: % de viabilidad = células tratadas OD × 100/células de control OD.
- Se probó cada dosis por cuadruplicado y se realizó cada experimento al menos dos veces.

Las concentraciones para los diferentes fármacos fueron la relación constante para todos los experimentos. EDO-S101 a 500 nM, 1 µM, 2.5 µM; dexametasona a 2.5 nM; 5 nM; 10 nM; y bortezomib a 0.75 nM, 1.5 nM, 3 nM.

Los resultados se muestran en la tabla 1 a continuación y en la figura 1.

Tabla 1

CI para valores experimentales

Dexa 48 h	EDO 48 h	Fa	CI
(nM)	(nM)		
2.5	500	0.43453	0.851
5	1000	0.56838	0.761
10	2000	0.683802	0.765

CI para valores experimentales

Bortz 48 h	EDO 48 h	Fa	CI
(nM)	(nM)		
0.75	500	0.247333	1.087
1.5	1000	0.452958	1.230

CI para valores experimentales

	(nM)	(nM)		
	2.5	0.75	0.413191	1.105
	5	1.5	0.620757	0.879
	10	3	0.935984	0.494

CI para valores experimentales

Dexa 48 h	Bortz 48 h	EDO 48 h	Fa	CI
(nM)	(nM)	(nM)		
2.5	0.75	150	0.455868	0.958
5	1.5	300	0.673133	0.789
10	3	600	0.962173	0.404

Se cuantificó la potencia de la combinación con el software Calculusyn (blosoft, Ferguson, MO, USA), que se basa en el método de Chou Talay (Chou et al., *Adv. Enzyme Regul.*, 22, 27-55 (1984)), que calcula un índice de combinación (CI) con la siguiente interpretación:

CI $1 > 1$: efecto antagonista, CI = 1: efecto aditivo y CI < 1 efecto

sinérgico

Puede observarse a partir de la figura 1 y anteriormente que, EDO-S101 muestra sinergia tanto con dexametasona y también muestra la sinergia en una triple combinación con dexametasona y bortezomib.

En un experimento adicional, la misma dosis constante de estos fármacos se incubó durante 72 horas en lugar de 48 horas. Los resultados se muestran en la tabla 2 a continuación y la figura 2

Tabla 2

CI para valores experimentales

DEXA (nM)	EDO (nM)	Fa	CI
2.5	500	0.576413	0.682
5	1000	0.69365	0.836
10	2000	0.828332	0.829

CI para valores experimentales

BORTZ (nM)	EDO (nM)	Fa	CI
0.75	500	0.310537	1.336
1.5	1000	0.780181	1.166
3	2000	0.099307	0.489

CI para valores experimentales

doble

DEXA (nM)	BORTZ (nM)	Fa	CI
2.5	0.75	0.411026	1.441
5	1.5	0.865318	0.876
10	3	1	0.017

CI para valores experimentales

DEXA	BORTZ	EDO	Fa	CI
------	-------	-----	----	----

De nuevo, puede verse en la figura 2 y los resultados anteriores de la tabla 2 que EDO-S101 muestra sinergia con dexametasona y también muestra la sinergia en una triple combinación con dexametasona y bortezomib.

Ejemplo 2 Combinaciones de EDO-S101 *in vivo* contra un xenoinjerto de plasmacitoma subcutánea

Ratones CB17-SCID (obtenidos de The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) se inocularon subcutáneamente en el flanco derecho con 3×10^6 células MM1S de mieloma múltiple (obtenidas de LGC Standards S.a.r.l., 6, rue Alfred Kastler, BP 83076, F-67123 Molsheim Cedex, Francia) en 100 μ l de medio RPMI 1640 y 100 μ l de Matrigel (BD Biosciences). Cuando los tumores se hicieron palpables, los ratones seleccionados de manera aleatoria a 8 grupos de tratamiento con 5 ratones en cada uno.

Los grupos fueron:

- Control (grupo tratado solo vehículo)
- Bortezomib 1 mg/kg dos veces intraperitoneal semanalmente durante tres semanas
- Dexametasona 0.5 mg dos veces semanalmente durante tres semanas
- EDO-S101 intravenosamente a dosis de 30 mg/kg una vez a la semana durante 3 dosis
- Bortezomib más dexametasona
- Bortezomib más EDO-S101
- EDO-S101 más dexametasona
- Combinación triple de EDO-S101 más bortezomib y dexametasona

Las mediciones de calibre de los diámetros de tumor se realizaron cada día, y el volumen del tumor se estimó como el volumen de una elipse usando la siguiente fórmula: $V = 4/3 \pi \times (a/2) \times (b/2)^2$, donde "a" y "b" corresponden al diámetro más largo y más corto, respectivamente.

Los resultados de crecimiento tumoral son como se muestra en la figura 3 en una gráfica de crecimiento tumoral (mm^3) contra el número de días de estudio. Puede observarse que la combinación de EDO-S101 y dexametasona dio lugar a volúmenes tumorales menores que los observados con cualquier agente solo, mientras que la triple combinación de EDO-S101, bortezomib y dexametasona muestra los volúmenes tumorales muy significativamente inferiores al final del

estudio de cualquiera de los agentes activos de forma individual.

En conclusión, puede observarse que el compuesto de fórmula I (EDO-S101) muestra excelente actividad en combinación con inhibidores de glucocorticoides como dexametasona en la acción tanto *in vitro* como *in vivo* contra mielomas múltiples. Además, puede observarse que la actividad de estas combinaciones es sorprendentemente sinérgica. Además, se observa que las triples combinaciones que comprenden el compuesto de fórmula I, un glucocorticoide y un inhibidor de proteasoma como bortezomib mostraron particularmente fuerte sinergia. Es de esperar que estas combinaciones serán activas contra un amplio intervalo de cánceres hematológicos, no solo mieloma sino otras condiciones hematológicas como el linfoma y la leucemia. También creemos que estas combinaciones son propensas a ser activas contra otros tipos de cáncer, como el cáncer de mama.

Como resultado, es de esperar que las combinaciones del compuesto de fórmula I de la presente invención con un glucocorticoide, que comprende opcionalmente un inhibidor de proteasoma, serán útiles en el tratamiento del cáncer, en particular cánceres hematológicos y el cáncer de mama.