

DESCRIPCIÓN

TERAPIAS DE COMBINACIÓN Y USOS DE LAS MISMAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. nº 62/569.239, presentada el 6 de octubre de 2017, que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

10 Niraparib es un inhibidor oral activo y potente de la poli (ADP-ribosa) polimerasa, o PARP. Niraparib, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se describen en la publicación internacional nº WO2007/113596 y la patente europea nº EP2007733B1; la publicación internacional nº WO2008/084261 y la patente de EE.UU. nº 8.071.623; y la publicación internacional nº WO2009/087381 y la patente de EE.UU. nº 8.436.185. Los métodos para producir niraparib y las sales farmacéuticamente
15 aceptables del mismo se describen en las publicaciones internacionales nºs WO2014/088983 y WO2014/088984. Los métodos para tratar el cáncer con niraparib y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se describen en las solicitudes de patentes provisionales de EE.UU. nºs 62/356.461 y 62/402.427. El contenido de cada una de las referencias anteriores se incorpora en la presente memoria como referencia
20 en su totalidad.

 El cáncer es un problema serio de salud pública, y se espera que fallezcan de cáncer alrededor de 595.690 personas en los Estados Unidos de América en 2016. Las estrategias modernas para el desarrollo de terapias nuevas contra el cáncer incluyen los agentes que seleccionan como objetivo defectos moleculares específicos que
25 caracterizan a ciertas células cancerosas para incrementar la eficacia del tratamiento y

reducir las toxicidades. En el cáncer de mama, las terapias selectivas han sido eficaces durante mucho tiempo, como los agentes que seleccionan como objetivo receptores de hormonas en los tumores que los expresan, y como los anticuerpos o inhibidores de tirosina quinasas que seleccionan como objetivo las moléculas HER2 sobreexpresadas o amplificadas. Los tumores de mama que no expresan ninguno de estos se denominan cánceres de mama triple negativos (CMTN), que constituyen alrededor del 15 % del total de los cánceres de mama, alrededor del 70 % de los cánceres de mama en individuos que albergan una mutación de BRCA1 de la línea germinal, y un 20 % en los portadores de la mutación de BRCA2 [1, 2, 3, 4]. El descubrimiento de la familia de enzimas nucleares poli [ADP-ribosa] polimerasas (PARPs) y su papel en las rutas de reparación del daño en el ADN abrió la posibilidad de desarrollar una clase nueva de fármacos antineoplásicos con la capacidad de interferir en los sistemas de reparación del daño en el ADN de las células cancerosas - los inhibidores de PARP.

SUMARIO

En la presente memoria se proporciona un método de tratamiento de un sujeto con una enfermedad o afección que comprende administrar al sujeto un primer agente que inhibe la poli [ADP-ribosa] polimerasa (PARP); y un segundo agente, en el que el segundo agente comprende un inhibidor de la angiogénesis. En la presente memoria también se proporciona un método para prevenir un crecimiento de células tumorales en un sujeto con una enfermedad o afección que comprende administrar al sujeto un primer agente que inhibe la poli [ADP-ribosa] polimerasa (PARP); y un segundo agente, en el que el segundo agente comprende un inhibidor de la angiogénesis. En la presente memoria también se proporciona un método para prevenir una metástasis tumoral en un sujeto con una enfermedad o afección que comprende administrar al sujeto un primer agente que inhibe la poli [ADP-ribosa] polimerasa (PARP); y un segundo agente, en el

que el segundo agente comprende un inhibidor de la angiogénesis. En la presente memoria también se proporciona un método para inducir una respuesta inmunitaria en un sujeto con una enfermedad o afección que comprende administrar al sujeto un primer agente que inhibe la poli [ADP-ribosa] polimerasa (PARP); y un segundo agente, en el

5 que el segundo agente comprende un inhibidor de la angiogénesis. En la presente memoria también se proporciona un método para mejorar una respuesta inmunitaria en un sujeto con una enfermedad o afección que comprende administrar al sujeto un primer agente que inhibe la poli [ADP-ribosa] polimerasa (PARP); y un segundo agente, en el

que el segundo agente comprende un inhibidor de la angiogénesis.

10 En ciertas modalidades, el primer agente inhibe PARP1, o PARP2, o ambas.

En ciertas modalidades, el primer agente es una molécula pequeña orgánica o inorgánica; un sacárido; un oligosacárido; un polisacárido; un carbohidrato; un péptido; una proteína; un análogo peptídico; un derivado peptídico; un lípido; un anticuerpo; un fragmento de anticuerpo, una molécula peptidomimética; un ácido nucleico; un análogo

15 de ácido nucleico; un derivado de ácido nucleico; un extracto producido a partir de materiales biológicos; una composición natural o sintética; un metal; una toxina; o cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, el primer agente es una molécula pequeña.

En ciertas modalidades, el primer agente se selecciona del grupo que consiste

20 en: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, fluzoparib (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, conjugado de anticuerpo monoclonal B3-LysPE40, MP 124, niraparib (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, olaparib (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, rucaparib (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, Simmiparib,

25 talazoparib (BMN-673), veliparib (ABT-888), WW 46, 2-(4-(Trifluorometil)fenil)-7,8-

dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-ol, y las sales o derivados de los mismos.

En ciertas modalidades, el primer agente se selecciona del grupo que consiste en: niraparib, olaparib, rucaparib, talazoparib, veliparib, y las sales o derivados de los mismos.

5 En ciertas modalidades, el primer agente es niraparib o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis reduce la producción de un factor pro-angiogénico, inhibe una interacción entre un factor pro-angiogénico y un receptor pro-angiogénico, inhibe una función de un factor pro-angiogénico, inhibe una
10 función de un receptor de factor pro-angiogénico, reduce el flujo sanguíneo mediante la alteración de los vasos sanguíneos, inhibe la ramificación de los vasos, o cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, el factor pro-angiogénico comprende FGF1-14, FGF15/19, FGF18-23, PDGF, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF (factor de
15 crecimiento placentario), VEGF-E (Orf-VEGF), svVEGF de *Trimeresurus flavoviridis*, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, angiogenina, angiopoyetina-1, angiopoyetina-2, Tie-1, Tie-2, MMP, DII4, SEMA3s, efrinas, leptina, quimiocinas, factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), o cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis es una molécula pequeña
20 orgánica o inorgánica; un sacárido; un oligosacárido; un polisacárido; un carbohidrato; un péptido; una proteína; un análogo peptídico; un derivado peptídico; un lípido; un anticuerpo; un fragmento de anticuerpo, una molécula peptidomimética; un ácido nucleico; un análogo de ácido nucleico; un derivado de ácido nucleico; un extracto producido a partir de materiales biológicos; una composición natural o sintética; un metal;
25 una toxina; o cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis se selecciona del grupo que consiste en bevacizumab, itraconazol, carboxiamidotriazol, TNP-470, fumagilina, CM101, IL-12, factor de plaquetas 4, suramina, SU5416, trombospondina, esteroides angiostáticos, heparina, factor inhibitorio de la angiogénesis derivado de cartílago, inhibidor de metaloproteinasas de la matriz, angiostatina, endostatina, 2-metoxiestradiol, tecogalano, tetratiomolibdato, trombospondina, talidomida, prolactina, inhibidor de $\alpha v\beta 3$, lenalidomida, linomida, ramucirumab, tasquinimod, ranibizumab, sorafenib, sunitinib, pazopanib, everolimus, inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIMP1 y TIMP2), receptor soluble de bFGF, factor de crecimiento transformante beta, interferón alfa, receptores solubles de KDR y FLT-1, proteína relacionada con proliferina placentaria, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, cabozantinib, regorafenib, vandetanib, lenvatinib, semaxanib, SU6668, vatalanib, tivozanib, cediranib, protamina, heparina, esteroides, éteres de ácido ascórbico, polisacárido sulfatado DS 4152, fumagilina, AGM 12470, neovastat, RO4929097, MRK-003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, curcumina, 3,3'-diindolilmetano (DIM), resveratrol, 3,5-bis(2,4-difluorobenciliden)-4-piperidona (DiFiD) y 3-galato de epigallocatequina (EGCG), honokiol, OMP-21M18, navicixizumab (OMP-305B83), Flt₂₋₁₁, CBO-P11, Je-11, V1, y cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis inhibe una ruta de señalización DLL4/Notch.

En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis que inhibe la ruta de señalización DLL4/Notch es un inhibidor de gamma-secretasa (GSI), un siARN, o un anticuerpo monoclonal hacia un receptor o ligando de Notch.

En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis que inhibe una ruta de señalización DLL4/Notch se selecciona del grupo que consiste en RO4929097, MRK-

003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, curcumina, 3,3'-diindolilmetano (DIM), resveratrol, 3,5-bis(2,4-difluorobenciliden)-4-piperidona (DiFiD) y 3-galato de epigallocatequina (EGCG), honokiol, y cualquier combinación de los mismos.

5 En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis inhibe una ruta de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)/receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR).

10 En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de Akt, péptido autoinhibidor de calcineurina, ET-18-OCH₃, Go 6983, éster metílico de N^G-Nitro-L-arginina, inhibidor de quinasa activado por p21, inhibidor de cPLA2 α , PI-103, PP2, SB 203580, U0126, inhibidor de VEGFR tirosina quinasa V, inhibidor de VEGFR2 quinasa VI, inhibidor de VEGFR2 quinasa III, ZM 336372, y cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis inhibe una proteína de la familia de VEGF y/o una proteína de la familia de VEGFR.

15 En ciertas modalidades, la proteína de la familia de VEGF comprende VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF (factor de crecimiento placentario), VEGF-E (Orf-VEGF), svVEGF de *Trimeresurus flavoviridis*, o cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, la proteína de la familia de VEGFR comprende VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, o cualquier combinación de los mismos.

20 En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis comprende un inhibidor de VEGF, un inhibidor de VEGFR, o una combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis induce una deficiencia en la recombinación homóloga (RH).

En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis induce hipoxia.

25 En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis induce una deficiencia en

la recombinación homóloga (RH) mediante la hipoxia.

5 En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGF es una molécula pequeña orgánica o inorgánica; un sacárido; un oligosacárido; un polisacárido; un carbohidrato; un péptido; una proteína; un análogo peptídico; un derivado peptídico; un lípido; un anticuerpo; un fragmento de anticuerpo, una molécula peptidomimética; un ácido nucleico; un análogo de ácido nucleico; un derivado de ácido nucleico; un extracto producido a partir de materiales biológicos; una composición natural o sintética; un metal; una toxina; o cualquier combinación de los mismos.

10 En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGF es un anticuerpo o un fragmento del mismo.

En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGF es bevacizumab, ranibizumab, OPT-302, ziv-aflibercept, o cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGF es una molécula pequeña orgánica o inorgánica.

15 En ciertas modalidades, la molécula pequeña orgánica o inorgánica es Flt₂₋₁₁, CBO-P11, Je-11, V1, o cualquier combinación de los mismos.

20 En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGFR es una molécula pequeña orgánica o inorgánica; un sacárido; un oligosacárido; un polisacárido; un carbohidrato; un péptido; una proteína; un análogo peptídico; un derivado peptídico; un lípido; un anticuerpo; un fragmento de anticuerpo, una molécula peptidomimética; un ácido nucleico; un análogo de ácido nucleico; un derivado de ácido nucleico; un extracto producido a partir de materiales biológicos; una composición natural o sintética; un metal; una toxina; un inhibidor de tirosina quinasa; o cualquier combinación de los mismos.

25 En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGFR es un inhibidor de tirosina quinasa.

En ciertas modalidades, el inhibidor de tirosina quinasa es pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, cabozantinib, regorafenib, vandetanib, lenvatinib, semaxanib, SU6668, vatalanib, tivozanib, cediranib, o cualquier combinación de los mismos.

5 En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGFR es un anticuerpo o un fragmento del mismo.

En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGFR es ramucirumab.

En ciertas modalidades, un primer agente es niraparib, y un segundo agente es cabozantinib.

10 En ciertas modalidades, un primer agente es niraparib, y un segundo agente es bevacizumab.

En ciertas modalidades, la administración comprende administrar el primer y segundo agentes de manera secuencial.

15 En ciertas modalidades, la administración comprende administrar el primer y segundo agentes de manera simultánea.

En ciertas modalidades, la administración comprende administrar el primer agente antes de administrar el segundo agente.

En ciertas modalidades, la administración comprende administrar el segundo agente antes de administrar el primer agente.

20 En ciertas modalidades, el sujeto es un sujeto mamífero.

En ciertas modalidades, el sujeto es un ratón.

En ciertas modalidades, el sujeto es un ser humano.

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección es un cáncer.

25 En ciertas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma, carcinoma escamoso, adenocarcinoma, sarcomas, cáncer endometrial,

cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de cuello uterino, cáncer de trompa de Falopio, cáncer peritoneal primario, cáncer de colon, cáncer colorrectal, carcinoma de células escamosas de la región anogenital, melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células escamosas de pulmón, 5
cáncer de estómago, cáncer de vejiga, cáncer de vesícula biliar, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, cáncer laríngeo, cáncer de glándulas salivares, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, glioblastoma, glioma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer pancreático, mesotelioma, sarcoma, cáncer hematológico, leucemia, linfoma, neuroma, y combinaciones de los mismos.

10 En ciertas modalidades, el cáncer es un cáncer de mama.

En ciertas modalidades, el cáncer de mama es un cáncer de mama triple negativo.

En ciertas modalidades, el cáncer es un cáncer ovárico.

En ciertas modalidades, el cáncer es un cáncer colorrectal.

15 En ciertas modalidades, un primer agente es niraparib, y un segundo agente es cabozantinib.

En ciertas modalidades, un primer agente es niraparib, y un segundo agente es bevacizumab.

20 En ciertas modalidades, la administración del primer agente, el segundo agente, o ambos comprende administrar el primer agente, el segundo agente, o ambos de manera ocular, oral, parenteral, tópica, bronquial, bucal, intradérmica, interdérmica, transdérmica, enteral, intra-arterial, intradérmica, intragástrica, intramedular, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, intratecal, intravenosa, intraventricular, en un órgano específico (p.ej., intrahepática), mucosa, nasal, oral, rectal, subcutánea, 25
sublingual, tópica, traqueal, vaginal, vítrea, o cualquier combinación de las mismas.

En ciertas modalidades, la administración comprende administrar una composición formulada para administración oral que comprende el primer agente.

En ciertas modalidades, la composición es una cápsula.

En ciertas modalidades, la composición es un comprimido.

5 En ciertas modalidades, la composición (p.ej., una cápsula o comprimido) comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En ciertas modalidades, el o los excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden lactosa monohidrato, estearato de magnesio, o una combinación de los mismos.

10 En ciertas modalidades, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del primer o segundo agente.

En ciertas modalidades, el sujeto se ha tratado previamente con una o más modalidades diferentes de tratamiento del cáncer.

15 En ciertas modalidades, el sujeto se ha tratado previamente con una o más de radioterapia, quimioterapia, o inmunoterapia.

En ciertas modalidades, el sujeto se ha tratado con una, dos, tres, cuatro, o cinco líneas de terapia anteriores.

En ciertas modalidades, la terapia anterior es una terapia citotóxica.

20 En ciertas modalidades, el método comprende además administrar un tercer agente al sujeto, o llevar a cabo una terapia en el sujeto seleccionada del grupo que consiste en cirugía, radioterapia, o una combinación de las mismas.

En ciertas modalidades, el tercer agente comprende un agente radioterápico, un agente anti-inmunosupresor o un agente inmunoestimulador, un agente quimioterápico, o una combinación de los mismos.

25 En ciertas modalidades, el agente anti-inmunosupresor o el agente

inmunoestimulador comprende un agente anti-PD-1, un agente anti-PD-L1, un agente anti-CTLA4, un agente anti-TIM-3, un agente anti-LAG-3, un agente estimulador de GITR (proteína relacionada con TNFR inducida por glucocorticoides), un agente anti-IDO, un agente anti-ICOS, un agente anti-OX40, un agente anti-CSF1R, un agente de señalización de quimiocinas, un agente estimulador de señales de citocinas, o cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, el agente anti-PD-1 se selecciona del grupo que consiste en pembrolizumab, nivolumab, PDR001, REGN2810 (SAR-439684), BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI0680 (AMP-514), MGA-012, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, atezolizumab, avelumab, CX-072, durvalumab, FAZ053, LY3300054, millamolécula PD-L1, y cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, el agente anti-PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en atezolizumab, durvalumab, avelumab, LY3300054, y cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, el agente estimulador de GITR se selecciona del grupo que consiste en DTA-1, mGITRL, pGITRL, y cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, el agente anti-CTLA4 se selecciona del grupo que consiste en ipilimumab, tremelimumab, y una combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, el tercer agente es un agente anti-inmunosupresor o un agente inmunoestimulador seleccionado del grupo que consiste en un flavonoide (p.ej., glucósido de flavonoide), lidocaína, lamotrigina, sulfametoxazol, fenitoína, carbamazepina, sulfametoxazol, fenitoína, alopurinol, paracetamol, mepivacaína, p-fenilendiamina, ciprofloxacina y moxifloxacina.

En ciertas modalidades, el tercer agente es un agente quimioterápico

seleccionado del grupo que consiste en aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginasa, bcg, bicalutamida, bleomicina, buserelina, busulfano, campotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, colchicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, estradiol, estramustina, etopósido, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteína, goserelina, hidroxiurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, interferón, irinotecano, ironotecano, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, nocodazol, octreótido, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, suramina, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloruro de titanoceno, topotecano, trastuzumab, tretinoína, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, y cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico a un sujeto. El agente terapéutico puede ser un primer, un segundo, o un tercer agente. En ciertas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz es de alrededor de 0,1 miligramos por kilogramo de peso corporal al día (mg/kg/día) a alrededor de 1 mg/kg/día, de 1 mg/kg/día a alrededor de 5 mg/kg/día, de 5 mg/kg/día a alrededor de 10 mg/kg/día, de 10 mg/kg/día a alrededor de 15 mg/kg/día, de 15 mg/kg/día a alrededor de 20 mg/kg/día, de 20 mg/kg/día a alrededor de 25 mg/kg/día, de 25 mg/kg/día a alrededor de 30 mg/kg/día, de 30 mg/kg/día a alrededor de 35 mg/kg/día, o de 35 mg/kg/día a alrededor de 40 mg/kg/día. En ciertas modalidades,

la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,1 mg/kg/día a alrededor de 40 mg/kg/día. En ciertas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 10 mg/kg/día a alrededor de 50 mg/kg/día, o de 50 mg/kg/día a alrededor de 100 mg/kg/día.

En ciertas modalidades, se administra un primer agente a una dosis que es equivalente a alrededor de 300 mg de niraparib. En ciertas modalidades, el primer agente se administra a una dosis reducida. En ciertas modalidades, la dosis reducida es equivalente a 200 mg de niraparib. En ciertas modalidades, la dosis reducida es equivalente a 100 mg ~ 150 mg, o 150 mg ~ 200 mg de niraparib. En ciertas modalidades, el primer agente (p.ej. niraparib) se administra a una dosis incrementada si la hemoglobina del sujeto ≥ 9 g/dL, plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{L}$ y neutrófilos $\geq 1500/\mu\text{L}$ para todos los análisis llevados a cabo durante uno o más ciclos de tratamiento. En ciertas modalidades, la dosis del primer agente (p.ej. niraparib) se incrementa después de dos ciclos de tratamiento.

En la presente memoria se proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los primeros agentes descritos en la presente memoria y cualquiera de los segundos agentes descritos en la presente memoria. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica comprende además cualquiera de los terceros agentes descritos en la presente memoria.

En la presente memoria se proporciona un kit que comprende cualquiera de los primeros agentes descritos en la presente memoria y cualquiera de los segundos agentes descritos en la presente memoria. En ciertas modalidades, el kit comprende además cualquiera de los terceros agentes descritos en la presente memoria.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patentes mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente memoria como referencia igual que si

se indicase específicamente e individualmente que cada publicación, patente, o solicitud de patente individual se incorpora como referencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las características nuevas de la invención se exponen particularmente en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención mediante la referencia a la siguiente descripción detallada que expone modalidades ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos, de los que:

La FIG. 1 representa un estudio ejemplar de un tratamiento de combinación con niraparib y bevacizumab en modelos de cáncer ovárico y de cáncer de mama triple negativo (CMTN).

La FIG. 2 representa un estudio ejemplar de un tratamiento de combinación con niraparib y cabozantinib en modelos de cáncer ovárico y CMTN.

La FIG. 3A representa un estudio ejemplar de la tolerabilidad y la actividad antitumoral de la combinación de niraparib y bevacizumab medida mediante el volumen tumoral medio en un modelo de xenoinjerto derivado de la línea celular de cáncer ovárico A2780 (BRCA t.n., negativo para la deficiencia de recombinación homóloga (HRD-)).

La FIG. 3B representa un estudio ejemplar de la tolerabilidad y la actividad antitumoral de la combinación de niraparib y bevacizumab medida mediante el peso corporal en un modelo de xenoinjerto derivado de la línea celular cáncer ovárico A2780 (BRCA t.n., HRD-).

La FIG. 4A representa un estudio ejemplar de la tolerabilidad y la actividad antitumoral de la combinación de niraparib y cabozantinib medida mediante el volumen tumoral medio en un modelo de xenoinjerto derivado de la línea celular de cáncer ovárico A2780 (BRCA t.n., HRD-).

La FIG. 4B representa un estudio ejemplar de la tolerabilidad y la actividad antitumoral de la combinación de niraparib y cabozantinib medida mediante el peso corporal en un modelo de xenoinjerto derivado de la línea celular de cáncer ovárico A2780 (BRCA t.n., HRD-).

5 La FIG. 5 representa un estudio ejemplar de la actividad anti-tumoral de la combinación de niraparib y cabozantinib en un modelo de xenoinjerto derivado de pacientes (XDP) de cáncer ovárico OVC134.

La FIG. 6A representa un estudio ejemplar de la actividad anti-tumoral de la combinación de niraparib y bevacizumab en el modelo de XDP de CMTN MAXF 574. La
10 FIG. 6B representa un estudio ejemplar de la actividad anti-tumoral de la combinación de niraparib y cabozantinib en el modelo de XDP de CMTN MAXF 574.

La FIG. 7A representa un estudio ejemplar de la actividad anti-tumoral de la combinación de niraparib y bevacizumab en el modelo de XDP de CMTN MAXF 857.

La FIG. 7B representa un estudio ejemplar de la actividad anti-tumoral de la
15 combinación de niraparib y cabozantinib en el modelo de XDP de CMTN MAXF 857.

La FIG. 8A representa un estudio ejemplar de la actividad anti-tumoral de la combinación de niraparib y bevacizumab en el modelo de XDP de CMTN MAXF MX1.

La FIG. 8B representa un estudio ejemplar de la actividad anti-tumoral de la combinación de niraparib y cabozantinib en el modelo de XDP de CMTN MAXF MX1.

20 **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

Definiciones

Los artículos "un" y "uno/a", tal como se usan en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, a menos que se indique claramente al contrario, se debería entender que incluyen las referencias plurales. Las reivindicaciones o descripciones que
25 incluyen "o" entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno,

más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes, se emplean, o son relevantes de otra manera para un producto o proceso concreto, a menos que se indique al contrario o sea evidente de otra manera a partir del contexto. La invención incluye modalidades en las que exactamente un miembro del grupo está presente, se emplea, o es relevante de otra manera para un producto o proceso concreto. La invención también incluye las modalidades en las que más de uno, o el grupo completo de miembros, están presentes, se emplean, o son relevantes de otra manera para un producto o proceso concreto. Además, se debe entender que la invención abarca todas las variaciones, combinaciones, y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas, términos descriptivos, etc., de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introduce en otra reivindicación dependiente de la misma reivindicación base (o, según sea relevante, cualquier otra reivindicación), a menos que se indique de otra manera o a menos que sea evidente para alguien de experiencia habitual en la técnica que surja una contradicción o inconsistencia. Cuando se presentan elementos en forma de listas, (p.ej., en un grupo de Markush o un formato similar) se debe entender que también se describe cada subgrupo de los elementos, y se puede(n) eliminar cualquier/cualesquier elemento(s) del grupo. Se debería entender que, en general, cuando se hace referencia a que la invención, o los aspectos de la invención, comprende(n) elementos particulares, características, etc., ciertas modalidades de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten básicamente en, tales elementos, características, etc. Por simplicidad, esas modalidades no se han expuesto específicamente en cada caso explícitamente en la presente memoria. También se debería entender que cualquier modalidad o aspecto de la invención se puede excluir explícitamente de las reivindicaciones, independientemente de si la exclusión específica se enumera en la memoria descriptiva. Las publicaciones, páginas de Internet y otros

materiales de referencia mencionados en la presente memoria para describir el trasfondo de la invención y para proporcionar detalles adicionales en relación con su práctica se incorporan en la presente memoria como referencia.

5 Tal como se usa en la presente memoria, el término "administración" se refiere en general a la administración de una composición a un sujeto o sistema. Las personas de experiencia habitual en la técnica conocerán una diversidad de vías que se pueden utilizar, en circunstancias adecuadas, para la administración a un sujeto, por ejemplo un sujeto humano. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la administración puede ser ocular, oral, parenteral, tópica, etc. En ciertas modalidades particulares, la administración puede ser bronquial (p.ej., mediante instilación bronquial), bucal, dérmica (que puede ser o 10 comprender, por ejemplo, una o más de tópica en la dermis, intradérmica, interdérmica, transdérmica, etc.), enteral, intra-arterial, intradérmica, intragástrica, intramedular, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, intratecal, intravenosa, intraventricular, en un órgano específico (p.ej., intrahepática), mucosa, nasal, oral, rectal, subcutánea, 15 sublingual, tópica, traqueal (p.ej., mediante instilación intratraqueal), vaginal, vítrea, etc. En ciertas modalidades, la administración puede implicar una dosificación que sea una dosificación intermitente (p.ej., una diversidad de dosis separadas a lo largo del tiempo) y/o periódica (p.ej., dosis individuales separadas por un periodo de tiempo común). En ciertas modalidades, la administración puede implicar una dosificación continua (p.ej., 20 perfusión) durante al menos un periodo seleccionado de tiempo.

Tal como se usan en la presente memoria, las expresiones "forma farmacéutica" o "forma farmacéutica unitaria" se refieren a una unidad físicamente discreta de un agente activo (p.ej., un agente terapéutico o de diagnóstico) para la administración a un sujeto. En general, cada una de tales unidades contiene una cantidad predeterminada 25 de agente activo. En ciertas modalidades, tal cantidad es una cantidad de dosis unitaria

(o una fracción completa de la misma) adecuada para la administración de acuerdo con un régimen que se ha determinado que se correlaciona con un resultado deseado o beneficioso cuando se administra a una población relevante (p.ej., con un régimen terapéutico). Las personas de experiencia habitual en la técnica aprecian que la cantidad total de una composición o agente terapéutico administrada a un sujeto particular la determinan el o los médicos que aplican el tratamiento, y puede implicar la administración de múltiples formas farmacéuticas.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "régimen" se refiere a un grupo de dosis unitarias (en general más de una) que se administran individualmente a un sujeto, en general separadas por uno o más periodos de tiempo. En ciertas modalidades, se administra un agente terapéutico concreto según un régimen, que puede implicar una o más dosis. En ciertas modalidades, un régimen comprende una diversidad de dosis, cada una de las cuales está separada en el tiempo de las otras dosis. En ciertas modalidades, las dosis individuales están separadas entre sí por un periodo de tiempo de la misma longitud; en ciertas modalidades, un régimen comprende una diversidad de dosis, en el que las dosis están separadas por periodos de tiempo de longitudes diferentes. En ciertas modalidades, un régimen comprende dosis de la misma cantidad. En ciertas modalidades, un régimen comprende dosis de cantidades diferentes. En ciertas modalidades, un régimen comprende al menos una dosis, en la que la dosis comprende una dosis unitaria del agente terapéutico. En ciertas modalidades, un régimen comprende al menos una dosis, en la que la dosis comprende dos o más dosis unitarias del agente terapéutico.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un agente terapéutico descrito en la presente memoria que trata, tras la administración de dosis individuales o múltiples, a un sujeto con una enfermedad o

afección. El médico que aplica el tratamiento puede determinar fácilmente una cantidad eficaz, como experto en la técnica, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad eficaz, la dosis, el médico que aplica el tratamiento considera varios factores, que incluyen, pero sin limitación: la especie del sujeto; su tamaño, edad, y salud general; la afección, trastorno, o enfermedad específica implicada; el grado o la implicación o la gravedad de la afección, trastorno, o enfermedad, la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes. Se espera que una cantidad eficaz del agente terapéutico descrito en la presente memoria varíe de alrededor de 0,1 miligramos por kilogramo de peso corporal al día (mg/kg/día) a alrededor de 40 mg/kg/día. La persona experta puede determinar las cantidades específicas.

Tal como se usan en la presente memoria, las expresiones "paciente", "sujeto", o "sujeto de ensayo" se refieren a cualquier organismo, que incluye un ser humano o no humano, al que se administra el agente o agentes terapéuticos proporcionados descritos en la presente memoria de acuerdo con la presente descripción, p.ej., para fines experimentales, diagnósticos, profilácticos, y/o terapéuticos. Los sujetos típicos incluyen animales (p.ej., mamíferos tales como ratones, ratas, conejos, caninos, felinos, caballos, ganado bovino, cerdos, ciervos, primates no humanos, y seres humanos; insectos; gusanos; aves; reptiles; anfibios; etc.). En las modalidades, el sujeto es un ser humano. En ciertas modalidades, el sujeto es un ratón. En ciertas modalidades, un sujeto puede padecer, y/o ser susceptible a, una enfermedad, trastorno, y/o afección (p.ej., cáncer). En ciertas modalidades, un paciente es un ser humano al que se ha diagnosticado un

cáncer. En ciertas modalidades, un paciente es un ser humano que posee uno o más órganos reproductivos femeninos.

"Diluyentes" es un agente diluyente, y también se denomina relleno o disolvente.

Los "diluyentes" incrementan el volumen de la composición para facilitar la compresión

5 o para crear un volumen suficiente de una mezcla homogénea para el relleno de

cápsulas. Tales compuestos incluyen, p.ej., lactosa, almidón, manitol, sorbitol, dextrosa,

celulosa microcristalina tal como Avicel®; fosfato cálcico dibásico, fosfato dicálcico

dihidrato; fosfato tricálcico, fosfato cálcico; lactosa anhidra, lactosa secada por

pulverización; almidón pregelatinizado, azúcar comprimible, tal como Di-Pac® (Amstar);

10 manitol, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-estearato de hidroxipropilmetilcelulosa,

diluyentes basados en sacarosa, azúcar glas; sulfato cálcico monobásico monohidrato,

sulfato cálcico dihidrato; lactato cálcico trihidrato, dextratos; sólidos de cereales

hidrolizados, amilosa; celulosa pulverizada, carbonato cálcico; glicina, caolín; manitol,

cloruro sódico; inositol, bentonita, y similares. También se pueden usar combinaciones

15 de uno o más diluyentes.

El término "excipiente" significa un componente farmacológicamente inactivo tal

como un diluyente, lubricante, tensioactivo, vehículo, o similares. Los excipientes que

son útiles en la preparación de una composición farmacéutica son generalmente

seguros, atóxicos y son aceptables para el uso farmacéutico humano. La referencia a un

20 excipiente incluye uno y más de uno de tales excipientes. Los excipientes co-procesados

también están cubiertos por el alcance de la presente descripción.

Los "agentes de relleno" o "rellenos" pueden referirse a los "diluyentes", e

incluyen compuestos tales como lactosa, lactosa monohidrato, carbonato cálcico, fosfato

cálcico, fosfato cálcico dibásico, sulfato cálcico, celulosa microcristalina, polvo de

25 celulosa, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, sacarosa,

xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro sódico, polietilen glicol, y similares.

Los "lubricantes" y "deslizantes" son compuestos que impiden, reducen o inhiben la adhesión o la fricción de los materiales. Los lubricantes ejemplares incluyen, p.ej., ácido esteárico, estearato magnésico, hidróxido cálcico, talco, estearil fumarato sódico, un hidrocarburo tal como aceite mineral, o aceite vegetal hidrogenado tal como aceite de soja hidrogenado (Sterotex®), ácidos grasos superiores y sus sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, tales como aluminio, calcio, magnesio, zinc, ácido esteárico, estearato sódico, glicerol, talco, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, leucina, un polietilen glicol (p.ej., PEG-4000) o un metoxipolietilen glicol tal como Carbowax™, oleato sódico, benzoato sódico, behenato de glicerilo, polietilen glicol, lauril sulfato magnésico o sódico, sílice coloidal tal como Syloid™, Cab-O-Sil®, un almidón tal como almidón de maíz, aceite de silicona, un tensioactivo, y similares.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y corresponden a una proporción razonable de beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al. describe las sales farmacéuticamente aceptables con detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, incorporado en la presente memoria como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Los ejemplos de sales de adición de ácido atóxicas farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido

clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica, tales como el intercambio de iones. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen las sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, cationes atóxicos de amonio, amonio cuaternario, y amina formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo inferior-sulfonato y aril sulfonato.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "anticuerpo" se refiere a un polipéptido que incluye elementos canónicos de secuencias de inmunoglobulinas suficientes para conferir una unión específica a un antígeno objetivo particular. Como se conoce en la técnica, los anticuerpos intactos tal como se producen en la naturaleza son agentes tetraméricos de aproximadamente 150 kD constituidos por dos polipéptidos de cadena pesada idénticos (alrededor de 50 kD cada uno) y dos polipéptidos de cadena

ligera idénticos (alrededor de 25 kD cada uno) que se asocian entre sí en lo que se denomina habitualmente una estructura "en forma de Y". Cada cadena pesada está compuesta de al menos cuatro dominios (cada uno de alrededor de 110 aminoácidos de longitud) - un dominio variable amino-terminal (VH) (localizado en las puntas de la estructura en Y), seguido de tres dominios constantes: CH1, CH2, y el CH3 carboxi-terminal (localizado en la base del tallo de Y). Una región corta, conocida como la región de "conmutación", conecta las regiones variables y constantes de la cadena pesada. La "bisagra" conecta los dominios CH2 y CH3 al resto del anticuerpo. Dos enlaces disulfuro de esta región bisagra conectan los dos polipéptidos de la cadena pesada entre sí en un anticuerpo intacto. Cada cadena ligera está constituida por dos dominios - un dominio variable amino-terminal (VL), seguido de un dominio constante carboxi-terminal (CL), separados entre sí por otra región de "conmutación". Los expertos en la técnica están muy familiarizados con la estructura de los anticuerpos y los elementos de secuencia, reconocen las regiones "variables" y "constantes" en las secuencias proporcionadas, y entienden que puede existir cierta flexibilidad en la definición de un "límite" entre tales dominios, de forma que diferentes presentaciones de la misma secuencia de la cadena de un anticuerpo pueden indicar, por ejemplo, tal límite en una posición que está desplazada uno o varios residuos respecto de una presentación diferente de la misma secuencia de la cadena del anticuerpo. Los tetrámeros de un anticuerpo intacto están constituidos por dos dímeros cadena pesada-cadena ligera, en los que las cadenas pesadas y ligeras se unen entre sí mediante un único enlace disulfuro; otros dos enlaces disulfuro conectan las regiones de la bisagra de la cadena pesada entre sí, de forma que los dímeros se conectan entre sí y se forma el tetrámero. Los anticuerpos producidos de manera natural también están glicosilados, en general en el dominio CH2. Cada dominio de un anticuerpo natural tiene una estructura caracterizada por un "plegamiento de

inmunoglobulina" formado a partir de dos láminas beta (p.ej., láminas de 3, 4, o 5 cadenas) empaquetadas entre sí en un barril beta antiparalelo comprimido. Cada dominio variable contiene tres bucles hipervariables conocidos como "regiones determinantes de la complementariedad" (CDR1, CDR2, y CDR3) y cuatro regiones "estructurales" hasta cierto punto invariables (FR1, FR2, FR3, y FR4). Cuando los anticuerpos naturales se pliegan, las regiones FR forman las láminas beta que proporcionan el armazón estructural para los dominios, y las regiones de los bucles de las CDR de las cadenas pesadas y ligeras se juntan en el espacio tridimensional de forma que crean un único sitio de unión al antígeno hipervariable localizado en la punta de la estructura Y. La región Fc de los anticuerpos naturales se une a los elementos del sistema del complemento, y también a receptores de las células efectoras, que incluyen, por ejemplo, las células efectoras que median en la citotoxicidad. Como se conoce en la técnica, la afinidad y/u otros atributos de unión de las regiones Fc hacia los receptores de Fc se pueden modular por medio de la glicosilación u otras modificaciones. En ciertas modalidades, los anticuerpos producidos y/o utilizados de acuerdo con la presente invención incluyen dominios Fc glicosilados, lo que incluye dominios Fc con una glicosilación modificada o cambiada. Para los fines de la presente invención, en ciertas modalidades, se puede hacer referencia y/o usar como un "anticuerpo" cualquier polipéptido o complejo de polipéptidos que incluya suficientes secuencias de dominios de inmunoglobulinas tal como se hallan en los anticuerpos naturales, si tal polipéptido se produce de manera natural (p.ej., se genera mediante un organismo que reacciona hacia un antígeno), o si se produce mediante ingeniería recombinante, síntesis química, u otro sistema o metodología artificial. En ciertas modalidades, un anticuerpo es policlonal; en ciertas modalidades, un anticuerpo es monoclonal. En ciertas modalidades, un anticuerpo tiene secuencias de la región constante que son características de los

anticuerpos de ratón, conejo, primate, o ser humano. En ciertas modalidades, los elementos de la secuencia del anticuerpo se humanizan, primatizan, son quiméricos, etc., como se conoce en la técnica. Además, el término "anticuerpo", tal como se usa en la presente memoria, puede referirse en las modalidades adecuadas (a menos que se indique de otra manera o sea evidente a partir del contexto) a cualquiera de las construcciones o los formatos conocidos o desarrollados en la técnica para utilizar las características estructurales y funcionales del anticuerpo en la presentación alternativa. Por ejemplo, en las modalidades, un anticuerpo utilizado de acuerdo con la presente invención está en un formato seleccionado, pero sin limitación, de anticuerpos IgA, IgG, IgE o IgM intactos; anticuerpos bi- o multi-específicos (p.ej., Zybodies®, etc.); fragmentos de anticuerpos tales como fragmentos Fab, fragmentos Fab', fragmentos F(ab')₂, fragmentos Fd', fragmentos Fd, y CDRs aisladas o grupos de los mismos; Fvs de cadena simple; fusiones polipéptido-Fc; anticuerpos de dominio simple (p.ej., anticuerpos de dominio simple de tiburón tales como IgNAR o fragmentos de los mismos); anticuerpos de camélidos; anticuerpos enmascarados (p.ej., Probodies®); agentes inmunofarmacéuticos modulares pequeños ("SMIPs™"); diacuerpos de cadena simple o en tándem (TandAb®); VHHs; Anticalinas®; minicuerpos Nanobodies®; BiTE®s; proteínas de repeticiones de anquirina o DARPINS®; Avímeros®; DARTs; anticuerpos similares a TCR; Adnectinas®; Afilinas®; Trans-bodies®; Affibodies®, TrimerX®, MicroProteínas; Fynomers®, Centyrins®, y KALBITOR®s. En ciertas modalidades, un anticuerpo puede carecer de una modificación covalente (p.ej., unión de un glicano) que tendría si se hubiera producido de manera natural. En ciertas modalidades, un anticuerpo puede contener una modificación covalente (p.ej., unión de un glicano, una carga útil [p.ej., un resto detectable, un resto terapéutico, un resto catalítico, etc.], u otro grupo pendiente [p.ej., polietilen glicol, etc.]).

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "agente de anticuerpo" se refiere a un agente que se une de manera específica a un antígeno particular. En ciertas modalidades, la expresión abarca cualquier polipéptido o complejo polipeptídico que incluya elementos estructurales de inmunoglobulinas suficientes para conferir una unión específica. Los agentes de anticuerpos ejemplares incluyen, pero sin limitación, anticuerpos monoclonales o anticuerpos policlonales. En ciertas modalidades, un agente de anticuerpo puede incluir una o más secuencias de las regiones constantes que son características de los anticuerpos de ratón, conejo, primate, o humanos. En ciertas modalidades, un agente de anticuerpo puede incluir uno o más elementos de secuencia que están humanizados, primatizados, que son quiméricos, etc., como se conoce en la técnica. En muchas modalidades, la expresión "agente de anticuerpo" se usa para referirse a una o más de las construcciones o formatos conocidos o desarrollados en la técnica para utilizar las características estructurales y funcionales de los anticuerpos en la presentación alternativa. Por ejemplo, un agente de anticuerpo utilizado de acuerdo con la presente descripción está en un formato seleccionado, pero sin limitación, de anticuerpos IgA, IgG, IgE o IgM intactos; anticuerpos bi- o multi-específicos (p.ej., Zybodies®, etc.); fragmentos de anticuerpos tales como fragmentos Fab, fragmentos Fab', fragmentos F(ab')₂, fragmentos Fd', fragmentos Fd, y CDRs aisladas o grupos de los mismos; Fvs de cadena simple; fusiones polipéptido-Fc; anticuerpos de dominio simple (p.ej., anticuerpos de dominio simple de tiburón tales como IgNAR o fragmentos de los mismos); anticuerpos de camélidos; anticuerpos enmascarados (p.ej., Probodies®); agentes inmunofarmacéuticos modulares pequeños ("SMIPs™"); diacuerpos de cadena simple o en tándem (TandAb®); VHHs; Anticalinas®; minicuerpos Nanobodies®; BiTE®s; proteínas de repeticiones de anquirina o DARPINs®; Avímeros®; DARTs; anticuerpos similares a TCR; Adnectinas®; Afilinas®; Trans-bodies®; Affibodies®;

TrimerX[®]; MicroProteínas; Fynomers[®], Centyrins[®]; y KALBITOR[®]s. En ciertas modalidades, un anticuerpo puede carecer de una modificación covalente (p.ej., unión de un glicano) que tendría si se hubiera producido de manera natural. En ciertas modalidades, un anticuerpo puede contener una modificación covalente (p.ej., unión de un glicano, una carga útil [p.ej., un resto detectable, un resto terapéutico, un resto catalítico, etc.], u otro grupo pendiente [p.ej., polietilen glicol, etc.]). En muchas modalidades, un agente de anticuerpo es o comprende un polipéptido cuya secuencia de aminoácidos incluye uno o más elementos estructurales reconocidos por los expertos en la técnica como una región determinante de la complementariedad (CDR); en ciertas modalidades, un agente de anticuerpo es o comprende un polipéptido cuya secuencia de aminoácidos incluye al menos una CDR (p.ej., al menos una CDR de la cadena pesada y/o al menos una CDR de la cadena ligera) que es sustancialmente idéntica a una hallada en un anticuerpo de referencia. En ciertas modalidades, una CDR incluida es sustancialmente idéntica a una CDR de referencia en el sentido de que es idéntica en secuencia o contiene 1-5 sustituciones de aminoácidos en comparación con la CDR de referencia. En ciertas modalidades, una CDR incluida es sustancialmente idéntica a una CDR de referencia en el sentido de que muestra al menos un 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad de secuencia con la CDR de referencia. En ciertas modalidades, una CDR incluida es sustancialmente idéntica a una CDR de referencia en el sentido de que muestra al menos un 96%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% de identidad de secuencia con la CDR de referencia. En ciertas modalidades, una CDR incluida es sustancialmente idéntica a una CDR de referencia en el sentido de que al menos un aminoácido de la CDR incluida está delecionado, añadido, o sustituido en comparación con la CDR de referencia, pero la CDR incluida tiene una secuencia de aminoácidos que es por otra parte idéntica a la de

la CDR de referencia. En ciertas modalidades, una CDR incluida es sustancialmente idéntica a una CDR de referencia en el sentido de que 1-5 aminoácidos de la CDR incluida están delecionados, añadidos, o sustituidos en comparación con la CDR de referencia, pero la CDR incluida tiene una secuencia de aminoácidos que es por otra parte idéntica a la CDR de referencia. En ciertas modalidades, una CDR incluida es sustancialmente idéntica a una CDR de referencia en el sentido de que al menos un aminoácido de la CDR incluida está sustituido en comparación con la CDR de referencia, pero la CDR incluida tiene una secuencia de aminoácidos que es por otra parte idéntica a la de la CDR de referencia. En ciertas modalidades, una CDR incluida es sustancialmente idéntica a una CDR de referencia en el sentido de que 1-5 aminoácidos de la CDR incluida están delecionados, añadidos, o sustituidos en comparación con la CDR de referencia, pero la CDR incluida tiene una secuencia de aminoácidos que es por otra parte idéntica a la CDR de referencia. En ciertas modalidades, un agente de anticuerpo es o comprende un polipéptido cuya secuencia de aminoácidos incluye elementos estructurales reconocidos por los expertos en la técnica como un dominio variable de inmunoglobulina. En ciertas modalidades, un agente de anticuerpo es una proteína polipeptídica que tiene un dominio de unión que es homólogo o en gran medida homólogo a un dominio de unión de inmunoglobulina.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "terapia de combinación" se refiere a una intervención clínica en la que un sujeto se expone a dos o más regímenes terapéuticos (p.ej., dos o más agentes terapéuticos). En ciertas modalidades, los dos o más regímenes terapéuticos se pueden administrar de manera simultánea. En ciertas modalidades, los dos o más regímenes terapéuticos se pueden administrar de manera secuencial (p.ej., un primer régimen se administra antes de la administración de cualquier dosis de un segundo régimen). En ciertas modalidades, los dos o más

regímenes terapéuticos se administran en regímenes de dosificación solapantes. En ciertas modalidades, la administración de la terapia de combinación puede implicar la administración de uno o más agentes o modalidades terapéuticas a un sujeto que recibe el/los otro(s) agente(s) o modalidad(es). En ciertas modalidades, la terapia de combinación no requiere necesariamente que se administren juntos agentes individuales en una única composición (o incluso necesariamente al mismo tiempo). En ciertas modalidades, se administran dos o más agentes terapéuticos o modalidades de una terapia de combinación a un sujeto por separado, p.ej., en composiciones diferentes, por medio de vías de administración diferentes (p.ej., un agente de manera oral y otro agente de manera intravenosa), y/o en momentos diferentes. En ciertas modalidades, se pueden administrar juntos dos o más agentes terapéuticos en una composición de combinación, o incluso en un compuesto de combinación (p.ej., como parte de un único complejo químico o entidad covalente), por medio de la misma vía de administración, y/o al mismo tiempo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "angiogénesis" significa cualquier crecimiento de vasos sanguíneos o cualquier neo- o re-vascularización de un tejido. El crecimiento se puede estimular o no mediante citocinas, tal como la activación mediada por citocinas de las células endoteliales de los vasos sanguíneos.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "metástasis" se refiere al movimiento de una célula tumoral desde su sitio primario por cualquier medio o por cualquier vía, lo que incluye la invasión local, diseminación linfática, diseminación vascular o diseminación transcelómica.

Los términos "mejorar" o "mejora" se refieren a un incremento o prolongación de la potencia o la duración de un efecto deseado de una composición descrita en la presente memoria, o una disminución de cualquier sintomatología adversa consiguiente

tras la administración del agente o agentes terapéuticos. Por tanto, con respecto a mejorar el efecto de niraparib descrito en la presente memoria, el término "mejora" se refiere a la capacidad de incrementar o prolongar, en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos que se usan en combinación con niraparib descritos en la presente memoria. Una "cantidad eficaz para mejorar", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad de niraparib u otro agente terapéutico que es adecuada para mejorar el efecto de otro agente terapéutico o niraparib en un sistema deseado. Cuando se usa en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno, o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico que aplica el tratamiento.

Visión General

La presente descripción proporciona una terapia de combinación para una enfermedad tal como el cáncer. En el caso de la terapia del cáncer, la combinación de fármacos antineoplásicos puede mejorar la eficacia en comparación con la aproximación de monoterapia, ya que puede seleccionar como objetivo rutas clave de una manera característicamente sinérgica o aditiva. Esta aproximación puede reducir potencialmente la resistencia a los fármacos, mientras a la vez proporciona beneficios antineoplásicos terapéuticos, tales como la reducción del crecimiento tumoral y del potencial metastásico, la detención de las células activas mitóticamente, la reducción de las poblaciones de células madre cancerosas, y la inducción de la apoptosis.

La presente descripción proporciona terapias de combinación de inhibidores de PARP e inhibidores de la angiogénesis. Este beneficio de la combinación puede estar relacionado con la inestabilidad genética condicional mediada por los inhibidores de la angiogénesis. Por ejemplo, la inhibición de la angiogénesis puede inducir la hipoxia, que

podría a su vez inhibir genes de la reparación mediante recombinación homóloga (RH), tales como RAD51 y BRCA1. Además, la hipoxia aguda y la reoxigenación pueden inducir la ruptura del ADN monocatenario y bicatenario en las células tumorales como resultado de los niveles incrementados de especies reactivas de oxígeno (ROS). Por lo tanto, cuando las células están bajo el estrés hipóxico ejercido por los inhibidores de la angiogénesis, el daño incrementado al ADN y la deficiencia de la ruta de reparación mediante RH pueden conducir a una sensibilidad elevada a los inhibidores de PARP.

En la presente memoria se proporciona un método de tratamiento de un sujeto con una enfermedad o afección, que comprende administrar al sujeto un primer agente y un segundo agente. En la presente memoria también se proporciona un método para prevenir el crecimiento de células tumorales en un sujeto con una enfermedad o afección, que comprende administrar al sujeto un primer agente y un segundo agente. Además, en la presente memoria se proporciona un método para prevenir la metástasis tumoral en un sujeto con una enfermedad o afección, que comprende administrar al sujeto un primer agente y un segundo agente. En un cuarto aspecto, en la presente memoria se proporciona un método para inducir una respuesta inmunitaria en un sujeto con una enfermedad o afección, que comprende administrar al sujeto un primer agente y un segundo agente. En un quinto aspecto, en la presente memoria se proporciona un método para mejorar una respuesta inmunitaria en un sujeto con una enfermedad o afección, que comprende administrar al sujeto un primer agente y un segundo agente.

En diversas modalidades, el primer agente proporcionado en la presente memoria inhibe la poli [ADP-ribosa] polimerasa (PARP). En ciertos casos, el primer agente se selecciona del grupo que consiste en: niraparib, olaparib, rucaparib, talazoparib, y veliparib, o las sales o derivados de los mismos. En diversas modalidades, el segundo agente proporcionado en la presente memoria comprende un inhibidor de la

angiogénesis. En ciertos casos, el inhibidor de la angiogénesis puede reducir la producción de un factor pro-angiogénico, inhibir una interacción entre un factor pro-angiogénico y un receptor pro-angiogénico, inhibir una función de un factor pro-angiogénico, y/o inhibir una función de un receptor de un factor pro-angiogénico. En

5 ciertos casos, el inhibidor de la angiogénesis se selecciona del grupo que consiste en bevacizumab, itraconazol, carboxiamidotriazol, TNP-470, fumagilina, CM101, IL-12, factor de plaquetas 4, suramina, SU5416, trombospondina, esteroides angiostáticos, heparina, factor inhibitorio de la angiogénesis derivado de cartílago, inhibidor de metaloproteinasas de la matriz, angiostatina, endostatina, 2-metoxiestradiol, tecogalano,

10 tetratiomolibdato, trombospondina, talidomida, prolactina, inhibidor de $\alpha\text{v}\beta 3$, lenalidomida, linomida, ramucirumab, tasquinimod, ranibizumab, sorafenib, sunitinib, pazopanib, everolimus, inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIMP1 y TIMP2), receptor soluble de bFGF, factor de crecimiento transformante beta, interferón alfa, receptores solubles de KDR y FLT-1, proteína relacionada con proliferina placentaria,

15 pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, cabozantinib, regorafenib, vandetanib, lenvatinib, semaxanib, SU6668, vatalanib, tivozanib, cediranib, protamina, heparina, esteroides, éteres de ácido ascórbico, polisacárido sulfatado DS 4152, fumagilina, AGM 12470, neovastat, RO4929097, MRK-003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, curcumina, 3,3'-diindolilmetano (DIM), resveratrol, 3,5-bis(2,4-difluorobenciliden)-4-

20 piperidona (DiFiD) y 3-galato de epigallocatequina (EGCG), honokiol, OMP-21M18, navicixizumab (OMP-305B83), Flt₂₋₁₁, CBO-P11, Je-11, V1, y cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, los métodos comprenden además administrar un tercer agente.

25 En la presente memoria también se proporciona una composición farmacéutica

que comprende el primer y segundo agentes descritos en la presente memoria. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica comprende además el tercer agente. En la presente memoria también se proporciona un kit que comprende el primer y segundo agentes descritos en la presente memoria. En ciertas modalidades, el kit comprende además el tercer agente.

Indicaciones

En ciertas modalidades, la enfermedad o afección que se puede tratar con los métodos descritos en la presente memoria es el cáncer. El cáncer es un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar de una manera descontrolada y, en ciertos casos, a metastatizar (diseminarse). El cáncer no es una sola enfermedad. Es un grupo de más de 100 enfermedades diferentes y distintivas. El cáncer puede implicar cualquier tejido del cuerpo, y tiene muchas formas diferentes en cada área del cuerpo. La mayoría de cánceres se nombran por el tipo de célula u órgano en el que se inician. Un tumor puede ser canceroso o benigno. Un tumor benigno significa que el tumor puede crecer, pero no se disemina. Un tumor canceroso es maligno, lo que significa que puede crecer y diseminarse a otras partes del cuerpo. Si un cáncer se disemina (metastatiza), el nuevo tumor tiene el mismo nombre que el tumor original (primario). La frecuencia de un cáncer particular puede depender del sexo. Aunque el cáncer de piel es el tipo más frecuente de tumor maligno para hombres y mujeres, el segundo tipo más frecuente en los hombres es el cáncer de próstata, y en las mujeres el cáncer de mama.

Los métodos de la descripción se pueden usar para tratar cualquier tipo de cáncer conocido en la técnica. Los ejemplos no limitantes de cánceres a tratar mediante los métodos de la presente descripción pueden incluir el melanoma (p.ej., melanoma maligno metastásico), cáncer renal (p.ej., carcinoma de células claras), cáncer de próstata (p.ej., adenocarcinoma de próstata resistente a hormonas), adenocarcinoma

pancreático, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón (p.ej., cáncer de pulmón no microcítico), cáncer esofágico, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer ovárico, cáncer de cuello uterino, cáncer de tiroides, glioblastoma, glioma, leucemia, linfoma, y otros tumores malignos neoplásicos. Además,

5 la enfermedad o afección proporcionada en la presente memoria incluye neoplasias malignas resistentes o recurrentes cuyo crecimiento se puede inhibir mediante el uso de los métodos de la invención. En ciertas modalidades, un cáncer a tratar mediante los métodos de la presente descripción se selecciona del grupo que consiste en carcinoma, carcinoma escamoso, adenocarcinoma, sarcomas, cáncer endometrial, cáncer de

10 mama, cáncer ovárico, cáncer de cuello uterino, cáncer de trompa de Falopio, cáncer peritoneal primario, cáncer de colon, cáncer colorrectal, carcinoma de células escamosas de la región anogenital, melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células escamosas de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, cáncer de vesícula biliar, cáncer de hígado,

15 cáncer de tiroides, cáncer laríngeo, cáncer de glándulas salivares, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, glioblastoma, glioma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer pancreático, mesotelioma, sarcoma, cáncer hematológico, leucemia, linfoma, neuroma, y combinaciones de los mismos. En ciertas modalidades, un cáncer a tratar mediante los métodos de la presente descripción

20 incluye, por ejemplo, un carcinoma, carcinoma escamoso (por ejemplo, de canal cervical, párpado, conjuntiva, vagina, pulmón, cavidad oral, piel, vejiga urinaria, lengua, laringe, y esófago), y un adenocarcinoma (por ejemplo, próstata, intestino delgado, endometrio, canal cervical, intestino grueso, pulmón, páncreas, esófago, recto, útero, estómago, glándula mamaria, y ovario). En ciertas modalidades, un cáncer a tratar mediante los

25 métodos de la presente descripción incluye además los sarcomas (por ejemplo, sarcoma

miogénico), leucosis, neuroma, melanoma, y linfoma. En ciertas modalidades, un cáncer a tratar mediante los métodos de la presente descripción es un cáncer de mama. En ciertas modalidades, un cáncer a tratar mediante los métodos de la presente descripción es un cáncer de mama triple negativo (CMTN). En ciertas modalidades, un cáncer a tratar mediante los métodos de la presente descripción es un cáncer ovárico. En ciertas modalidades, un cáncer a tratar mediante los métodos de la presente descripción es un cáncer colorrectal.

En ciertas modalidades, un paciente o una población de pacientes a tratar con la terapia de combinación de la presente descripción tienen un tumor sólido. En ciertas modalidades, un tumor sólido es un melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de vesícula biliar, cáncer laríngeo, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, cáncer de estómago, cáncer de glándula salival, cáncer de próstata, cáncer pancreático, o carcinoma de células de Merkel. En ciertas modalidades, un paciente o una población de pacientes a tratar con la terapia de combinación de la presente descripción tienen un cáncer hematológico. En ciertas modalidades, el paciente tiene un cáncer hematológico tal como linfoma difuso de células B grandes ("LDCBG"), linfoma de Hodgkin ("LH"), linfoma no Hodgkin ("LNH"), linfoma folicular ("LF"), leucemia mieloide aguda ("LMA"), o mieloma múltiple ("MM").

Los ejemplos específicos de cánceres que se pueden prevenir y/o tratar de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero sin limitación, los siguientes: cáncer renal, cáncer de riñón, glioblastoma multiforme, cáncer de mama metastásico; carcinoma de mama; sarcoma de mama; neurofibroma; neurofibromatosis; tumores pediátricos; neuroblastoma; melanoma maligno; carcinomas de la epidermis; leucemias tales como, pero sin limitación, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemias mielocíticas

agudas tales como leucemia mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia y síndrome mielodisplásico, leucemias crónicas tales como, pero sin limitación, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia; policitemia vera; linfomas tales como, pero sin limitación, enfermedad de

5 Hodgkin, enfermedad no Hodgkin; mielomas múltiples tales como, pero sin limitación, mieloma múltiple quiescente, mieloma no secretor, mieloma osteoesclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmocitoma solitario y plasmocitoma extramedular; macroglobulinemia de Waldenström; gammapatía monoclonal de importancia indeterminada; gammapatía monoclonal benigna; enfermedad de cadenas pesadas;

10 cáncer óseo y sarcomas de tejidos conectivos tales como, pero sin limitación, sarcoma óseo, osteopatía por mieloma, mieloma múltiple, osteosarcoma óseo inducido por colesteatoma, osteopatía de Paget, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor maligno de células gigantes, fibrosarcoma óseo, cordoma, sarcoma perióstico, sarcomas de tejidos blandos, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma,

15 sarcoma de Kaposi, leiomiosarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, neurilemoma, rabdomiosarcoma, y sarcoma sinovial; tumores de cerebro tales como, pero sin limitación, glioma, astrocitoma, glioma del tronco encefálico, ependimoma, oligodendroglioma, tumor no glial, neurinoma acústico, craneofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma, y linfoma cerebral primario;

20 cáncer de mama que incluye, pero sin limitación, adenocarcinoma, carcinoma lobulillar (microcítico), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular, cáncer de mama mucinoso, cáncer de mama tubular, cáncer de mama papilar, enfermedad de Paget (que incluye la enfermedad de Paget juvenil) y cáncer de mama inflamatorio; cáncer suprarrenal tal como, pero sin limitación, feocromocitoma y carcinoma adrenocortical;

25 cáncer de tiroides tal como, pero sin limitación, cáncer de tiroides papilar o folicular,

cáncer de tiroides medular y cáncer de tiroides anaplásico; cáncer pancreático tal como, pero sin limitación, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, tumor secretor de somatostatina, y tumor carcinoide o de las células de los islotes; cánceres hipofisarios tales como, pero sin limitación, enfermedad de Cushing, tumor secretor de prolactina, acromegalia, y diabetes insípida; cánceres oculares tales como, pero sin limitación, melanoma ocular tal como melanoma del iris, melanoma coroideo, y melanoma de cuerpos ciliares, y retinoblastoma; cánceres vaginales tales como carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, y melanoma; cáncer vulvar tal como carcinoma de células escamosas, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de células basales, sarcoma, y enfermedad de Paget; cánceres de cuello uterino tales como, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas, y adenocarcinoma; cánceres uterinos tales como, pero sin limitación, carcinoma endometrial y sarcoma uterino; cánceres ováricos tales como, pero sin limitación, carcinoma epitelial ovárico, tumor de bajo potencial de malignidad, tumor de células germinales, y tumor estromal; carcinoma de cuello uterino; cánceres esofágicos tales como, pero sin limitación, cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma quístico adenoide, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmacitoma, carcinoma verrugoso, y carcinoma de células en avena (células pequeñas); cánceres de estómago tales como, pero sin limitación, adenocarcinoma, fungiforme (polipoide), ulcerante, de diseminación superficial, de diseminación difusa, linfoma maligno, liposarcoma, fibrosarcoma, y carcinosarcoma; cánceres de colon; cáncer colorrectal, cáncer colorrectal con mutación de KRAS; carcinoma de colon; cánceres rectales; cánceres de hígado tales como, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma, cánceres de la vesícula biliar tales como adenocarcinoma; colangiocarcinomas tales como, pero sin limitación, papilar, nodular, y difuso; cánceres de pulmón tales como cáncer de pulmón no microcítico con

mutación de KRAS, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y cáncer de pulmón microcítico; carcinoma de pulmón; cánceres testiculares tales como, pero sin limitación, tumor germinal, seminoma, anaplásico, clásico (típico), espermatocítico, no

5 seminoma, carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinoma (tumor del saco vitelino), cánceres de próstata tales como, pero sin limitación, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata dependiente de andrógenos, adenocarcinoma, leiomioma, y rabdomiosarcoma; cánceres de pene; cánceres orales tales como, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas; cánceres basales; cánceres de

10 glándulas salivales tales como, pero sin limitación, adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide, y carcinoma quístico adenoide; cánceres de faringe tales como, pero sin limitación, cáncer de células escamosas, y verrugoso; cánceres de piel tales como, pero sin limitación, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma, melanoma de diseminación superficial, melanoma nodular, melanoma

15 lentigo maligno, melanoma lentiginoso acral; cánceres de riñón tales como, pero sin limitación, cáncer de células renales, adenocarcinoma, hipernefoma, fibrosarcoma, cáncer de células de transición (pelvis renal y/o uréter); carcinoma renal; tumor de Wilms; cánceres de vejiga tales como, pero sin limitación, carcinoma de células de transición, cáncer de células escamosas, adenocarcinoma, carcinosarcoma. Además, los cánceres

20 incluyen mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistoadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar y adenocarcinomas papilares.

25 En las modalidades, un cáncer es cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de

cuello uterino, cáncer ovárico epitelial, cáncer de trompa de Falopio, cáncer peritoneal primario, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer pancreático, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón (p.ej., adenocarcinoma, NSCLC y SCLC), cáncer óseo (p.ej., osteosarcoma),

5 cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de tiroides, cánceres de cerebro y del sistema nervioso central, glioblastoma, neuroblastoma, cáncer neuroendocrino, cáncer rabdoide, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, seminoma, melanoma, sarcoma (p.ej., liposarcoma), cáncer de vejiga, cáncer de hígado (p.ej., carcinoma hepatocelular),

10 cáncer de riñón (p.ej., carcinoma de células renales), trastornos mieloides (p.ej., LMA, LMC, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica), y trastornos linfoides (p.ej., leucemia, mieloma múltiple, linfoma de células del manto, LLA, LLC, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células peludas) se puede tratar con los compuestos y métodos descritos en la presente memoria.

15 En ciertas modalidades, un cáncer es un cáncer ginecológico (p.ej., cáncer de mama o un cáncer del sistema reproductivo femenino, tal como cáncer ovárico, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de cuello uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, cáncer uterino, o cáncer peritoneal primario). En ciertas modalidades, los cánceres del sistema reproductivo femenino incluyen, pero sin limitación, cáncer ovárico, cáncer de la(s)

20 trompa(s) de Falopio, cáncer peritoneal, y cáncer de mama.

En las modalidades, un cáncer es un cáncer ovárico. La expresión "cáncer ovárico" se usa a menudo para describir los cánceres epiteliales que comienzan en el ovario, en la trompa de Falopio, y en la membrana que tapiza la cavidad abdominal, llamada peritoneo. En las modalidades, un cáncer es un cáncer ovárico epitelial. En las

25 modalidades, un cáncer es un cáncer de trompa de Falopio. En las modalidades, un

cáncer es un cáncer peritoneal primario.

En las modalidades, un cáncer es un cáncer de mama. El cáncer de mama es el segundo cáncer más frecuente en el mundo, con aproximadamente 1,7 millones de casos nuevos en 2012, y la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer, con aproximadamente 521.000 muertes. De estos casos, aproximadamente un 15% son triple negativos, que no expresan el receptor de estrógeno, el receptor de progesterona (PR) o HER2. En ciertas modalidades, el cáncer de mama triple negativo (CMTN) se caracteriza por células de cáncer de mama que son negativas para la expresión de receptores de estrógeno (<1% de las células), negativas para la expresión de receptores de progesterona (<1% de las células), y negativas para HER2. En las modalidades, un cáncer de mama se asocia a una deficiencia de reparación mediante recombinación homóloga/deficiencia de reparación homóloga ("HRD").

Papel de las poli [ADP-ribosa] polimerasas (PARPs)

Las poli [ADP-ribosa] polimerasas (PARPs) son una familia de enzimas que escinden NAD⁺, que liberan nicotinamida, y añaden sucesivamente unidades de ADP-ribosa para formar polímeros de ADP-ribosa. Por lo tanto, la activación de las enzimas PARP puede conducir a la reducción de los niveles celulares de NAD⁺ (p.ej., PARPs como consumidores de NAD⁺), y media en la señalización celular por medio de la ribosilación con ADP de objetivos posteriores. PARP-1 es una enzima de unión al ADN de tipo dedos de zinc que se activa mediante la unión a rupturas en las cadenas dobles o simples de ADN. Se sabía que los agentes anti-alquilantes podrían agotar el contenido de NAD⁺ de las células tumorales, y el descubrimiento de las PARPs explicó este fenómeno. Los agentes anti-alquilantes inducen rupturas en las cadenas de ADN, lo que activa PARP-1, que es parte de la ruta de reparación del ADN. La poli ADP-ribosilación de las proteínas nucleares mediante PARP-1 convierte el daño del ADN en señales

intracelulares que pueden activar la reparación del ADN (p.ej., mediante la ruta de reparación mediante eliminación de bases (BER)); o desencadena la muerte celular en presencia de un daño del ADN que es demasiado extenso, y no se puede reparar de manera eficaz.

5 PARP-2 contiene un dominio catalítico y es capaz de catalizar una reacción de poli(ADP-ribosil)ación. PARP-2 puede mostrar propiedades de auto-modificación similares a PARP-1. La proteína está localizada en el núcleo *in vivo*, y puede explicar la síntesis residual de poli [ADP-ribosa] observada en las células deficientes en PARP-1, tratadas con agentes alquilantes o peróxido de hidrógeno. Ciertos agentes que inhiben
10 PARP (p.ej., los agentes dirigidos principalmente a inhibir PARP-1) también pueden inhibir PARP-2 (p.ej., niraparib).

 El papel de las enzimas PARP en la respuesta al daño del ADN (p.ej., la reparación del ADN en respuesta al estrés genotóxico) ha llevado a la convincente sugerencia de que los inhibidores de PARP pueden ser agentes antineoplásicos útiles.
15 Los inhibidores de PARP pueden ser especialmente eficaces en el tratamiento de cánceres que resultan de la deficiencia de la línea germinal o esporádica de la ruta de reparación del ADN mediante recombinación homóloga, tal como los cánceres deficientes de BRCA-1 y/o BRCA-2.

 Los experimentos pre-clínicos *ex vivo* e *in vivo* sugieren que los inhibidores de
20 PARP son selectivamente citotóxicos hacia los tumores con una inactivación homocigota de los genes BRCA-1 y/o BRCA-2, que se sabe que son importantes en la ruta de reparación del ADN mediante recombinación homóloga (RH). La base biológica para el uso de los inhibidores de PARP como agentes simples en los cánceres con defectos en BRCA-1 y/o BRCA-2 puede ser la necesidad de PARP-1 y PARP-2 para la reparación
25 mediante eliminación de bases (BER) del ADN dañado. Tras la formación de rupturas en

el ADN monocatenario, PARP-1 y PARP-2 se pueden unir a los sitios dañados, activarse, y catalizar la adición de polímeros largos de ADP-ribosa (cadenas PAR) en varias proteínas asociadas a la cromatina, que incluyen histonas, PARP propiamente dichas, y diversas proteínas de reparación del ADN. Esto puede dar como resultado la relajación de la cromatina y la incorporación rápida de factores de reparación del ADN que acceden y reparan las rupturas del ADN. Las células normales pueden reparar hasta 10.000 defectos del ADN al día, y las rupturas monocatenarias pueden ser la forma más frecuente de daño del ADN. Las células con defectos en la ruta BER pueden entrar en la fase S con rupturas monocatenarias sin reparar. Las rupturas monocatenarias preexistentes se pueden convertir en rupturas bicatenarias a medida que la maquinaria de replicación pasa por la ruptura. Las rupturas bicatenarias presentes durante la fase S se pueden reparar mediante la ruta RH sin errores. Las células con inactivación de genes necesarios para RH, tales como BRCA-1 y/o BRCA-2, acumulan horquillas de replicación ralentizadas durante la fase S, y pueden usar la unión de extremos no homólogos (NHEJ) propensa a errores para reparar el ADN dañado. Tanto la incapacidad de completar la fase S (debido a horquillas de replicación ralentizadas) como la reparación propensa a errores mediante NHEJ, pueden contribuir a la muerte celular.

El tratamiento con inhibidores de PARP puede destruir selectivamente un subgrupo de células cancerosas con deficiencias en las rutas de reparación del ADN (p.ej., inactivación de BRCA-1 y/o BRCA-2). Por ejemplo, un tumor que surge en un paciente con una mutación de BRCA en la línea germinal puede tener una ruta defectuosa de reparación del ADN mediante recombinación homóloga, y sería cada vez más dependiente de BER, una ruta bloqueada por los inhibidores de PARP, para el mantenimiento de la integridad genómica. Este mecanismo de inducción de muerte mediante el uso de inhibidores de PARP para bloquear una ruta de reparación del ADN

en tumores con deficiencias preexistentes en las rutas de reparación del ADN complementario se denomina letalidad sintética.

El potencial terapéutico de los inhibidores de PARP se amplía adicionalmente mediante la observación de que los inhibidores de PARP no solamente tienen actividad en la monoterapia en tumores deficientes de RH, sino que también son eficaces en modelos preclínicos en combinación con otros agentes tales como cisplatino, carboplatino, agentes alquilantes y metilantes, radioterapia, e inhibidores de topoisomerasa I. En contraste con el fundamento de la monoterapia en la que la inhibición de PARP sola es suficiente para provocar la muerte celular en los cánceres deficientes de RH (debido a un daño endógeno del ADN), PARP puede ser necesario para la reparación del daño del ADN inducido por la quimioterapia citotóxica habitual. En ciertos casos, PARP puede ser necesario para liberar complejos atrapados de topoisomerasa I/irinotecano del ADN. El daño del ADN inducido por temozolomida se puede reparar mediante la ruta BER, que puede necesitar PARP para incorporar las proteínas de reparación. Las terapias de combinación que mejoran o actúan de manera sinérgica con la terapia del cáncer sin incrementar significativamente la toxicidad pueden proporcionar un beneficio sustancial a los pacientes de cáncer, lo que incluye los pacientes de cáncer ovárico.

Inhibidores de PARP

Los inhibidores de PARP pueden tener actividad hacia los tumores con defectos existentes de la reparación del ADN, tales como BRCA1 y BRCA2. El tratamiento con inhibidores de PARP (p.ej., inhibidores de PARP-1/2) puede destruir selectivamente un subgrupo de tipos de células cancerosas aprovechando sus deficiencias de reparación del ADN. Los cánceres humanos exhiben inestabilidad genómica y una tasa incrementada de mutaciones debido a los defectos subyacentes en la reparación del

ADN. Estas deficiencias pueden hacer que las células cancerosas dependan más de las rutas restantes de reparación del ADN, y la selección como objetivo de estas rutas puede tener un impacto mucho mayor sobre la supervivencia de las células tumorales que sobre las células normales.

5 En ciertas modalidades, los agentes que inhiben PARP incluyen los agentes que inhiben PARP-1 y/o PARP-2. En ciertas modalidades, el agente que inhibe PARP se selecciona del grupo que consiste en ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 9722, E7016, E7449, fluzoparib, INO1001, JPI 289, MP 124, niraparib, olaparib, ONO2231, rucaparib, SC 101914, talazoparib, veliparib, WW 46, y las sales o derivados

10 de los mismos. En ciertas modalidades, un inhibidor de PARP es niraparib, olaparib, rucaparib, talazoparib, veliparib, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el agente que inhibe PARP se selecciona del grupo que consiste en ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, fluzoparib (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, conjugado de anticuerpo

15 monoclonal B3-LysPE40, MP 124, niraparib (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, olaparib (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, rucaparib (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, Simmiparib, talazoparib (BMN-673), veliparib (ABT-888), WW 46, 2-(4-(Trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-ol, y las sales o derivados de los mismos. En ciertas

20 modalidades, se puede preparar un inhibidor de PARP en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En ciertas modalidades, un agente que inhibe PARP es niraparib o una sal o derivado del mismo. Un experto en la técnica apreciará que tales formas salinas pueden existir como formas polimórficas solvatadas o hidratadas.

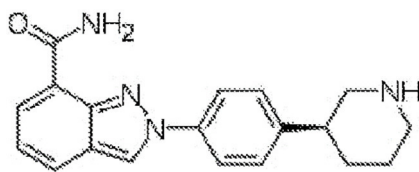
25 En un aspecto, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria en las diversas modalidades comprenden un inhibidor de PARP y un segundo

agente. En ciertas modalidades, el segundo agente es un inhibidor de la angiogénesis. En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis inhibe la ruta de VEGF/VEGFR. En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis es un inhibidor de VEGF y/o VEGFR. En otro aspecto, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden administrar un inhibidor de PARP y un segundo agente, en los que el segundo agente comprende un inhibidor de la angiogénesis.

Niraparib

Niraparib es un inhibidor oral activo y potente de la poli [ADP-ribosa] polimerasa (PARP). Niraparib, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se describen en la publicación internacional nº WO2007/113596 y la patente europea nº EP2007733B1; la publicación internacional nº WO2008/084261 y la patente de EE.UU. nº 8.071.623; y la publicación internacional nº WO2009/087381 y la patente de EE.UU. nº 8.436.185. Los métodos para producir niraparib y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se describen en las publicaciones internacionales nºs WO2014/088983 y WO2014/088984. Los métodos para tratar el cáncer con niraparib y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se describen en las solicitudes de patentes provisionales de EE.UU. nºs 62/356.461 y 62/402.427. El contenido de cada una de las referencias anteriores se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

En ciertas modalidades, la presente invención se refiere al uso de niraparib en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales que afectan a la actividad en el microentorno tumoral. Niraparib, (3S)-3-[4-{7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il}fenil]piperidina, es un inhibidor de poli (difosfato de adenosina [ADP]-ribosa) polimerasa (PARP)-1 y -2 potente disponible de manera oral. Niraparib tiene la siguiente estructura:



La fórmula molecular empírica para niraparib es $C_{26}H_{30}N_4O_5S$, y su peso molecular es 510,61. La sustancia farmacológica tosilato de niraparib monohidrato es un sólido cristalino blanco a blanquecino, no higroscópico. La solubilidad de niraparib es independiente del pH por debajo del pKa de 9,95, con una solubilidad de la base libre acuosa de 0,7 mg/mL a 1,1 mg/mL a lo largo del intervalo del pH fisiológico. Véase el documento WO 2008/084261 (publicado el 17 de julio de 2008) y el documento WO 2009/087381 (publicado el 16 de julio de 2009), cuya totalidad se incorpora en la presente memoria como referencia. Niraparib se puede preparar según el Esquema 1 del documento WO 2008/084261. Tal como se usa en la presente memoria, el término "niraparib" puede significar cualquiera del compuesto de base libre ((3S)-3-[4-{7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il}fenil]piperidina), una forma salina, que incluye las sales farmacéuticamente aceptables, de (3S)-3-[4-{7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il}fenil]piperidina (p.ej., tosilato de (3S)-3-[4-{7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il}fenil]piperidina), o una forma solvatada o hidratada del mismo (p.ej., tosilato de (3S)-3-[4-{7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il}fenil]piperidina monohidrato). En ciertas modalidades, tales formas se pueden denominar individualmente "base libre de niraparib", "tosilato de niraparib" y "tosilato de niraparib monohidrato", respectivamente. A menos que se especifique de otra manera, el término "niraparib" incluye todas las formas del compuesto (3S)-3-[4-{7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il}fenil]piperidina.

En ciertas modalidades, se puede preparar niraparib en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Un experto en la técnica apreciará que tales formas salinas pueden existir como formas polimórficas solvatadas o hidratadas. En ciertas

modalidades, se prepara niraparib en forma de un hidrato.

En ciertas modalidades, se prepara niraparib en forma de una sal de tosilato. En ciertas modalidades, se prepara niraparib en forma de un tosilato monohidrato.

5 El sal de tosilato cristalino monohidrato de niraparib se está desarrollando como un agente de monoterapia para tumores con defectos en la ruta de reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) mediante recombinación homóloga (RH), y como un agente sensibilizante en combinación con agentes citotóxicos y radioterapia.

10 En la presente memoria se proporcionan composiciones que contienen niraparib o sus sales farmacéuticamente aceptables. Las composiciones pueden incluir además uno o más ingredientes activos adicionales que tienen impacto en la eficacia de niraparib.

En ciertas modalidades, el niraparib es una sal farmacéuticamente aceptable de niraparib. En ciertas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es tosilato de niraparib monohidrato.

15 La formulación puede comprender uno o más componentes, que incluyen niraparib. Los componentes se pueden combinar para crear gránulos que después se comprimen para formar comprimidos.

El niraparib puede estar presente en la formulación en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el niraparib puede ser tosilato de niraparib monohidrato.

20 Las formulaciones de niraparib descritas en la presente memoria se pueden administrar y dosificar de acuerdo con las buenas prácticas médicas, teniendo en cuenta la afección clínica del paciente individual, el sitio y método de administración, el calendario de administración, y otros factores conocidos para los médicos. En la terapia humana, las formas farmacéuticas descritas en la presente memoria administran
25 formulaciones de niraparib que mantienen una cantidad terapéuticamente eficaz de

niraparib en el plasma mientras se reducen los efectos secundarios asociados a un nivel plasmático sanguíneo elevado, C_{max} , de niraparib.

Sales farmacéuticamente aceptables

En ciertas modalidades, el niraparib usado en una composición descrita en la presente memoria está en forma de una base libre, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, análogo o complejo. En ciertos casos, el niraparib comprende la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En ciertas modalidades, con respecto al niraparib en una composición, una sal farmacéuticamente aceptable incluye, pero sin limitación, las sales de 4-metilbencenosulfonato, sales de sulfato, sales de bencenosulfato, sales de fumarato, sales de succinato, y estereoisómeros o tautómeros de los mismos. En ciertas modalidades, con respecto al niraparib en una composición, una sal farmacéuticamente aceptable incluye, pero sin limitación, las sales de tosilato. En ciertas modalidades, con respecto al niraparib en una composición, una sal farmacéuticamente aceptable incluye, pero sin limitación, las sales de tosilato monohidrato.

Excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales

En ciertos aspectos, la composición farmacéutica descrita en la presente memoria comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas modalidades, el o los excipientes farmacéuticamente aceptables están presentes en una cantidad de alrededor del 0,1-99 % en peso. Los excipientes farmacéuticamente aceptables ejemplares para los fines de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, disgregantes, superdisgregantes, lubricantes, diluyentes, rellenos, sabores, deslizantes, sorbentes, solubilizantes, agentes quelantes, emulsionantes, agentes espesantes, dispersantes, estabilizantes, agentes de suspensión, adsorbentes, agentes de granulación, conservantes, tampones, agentes colorantes y edulcorantes o combinaciones de los

mismos. Los ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, hidroxipropil metilcelulosa, polímero de carboxivinilo, polivinilpirrolidona, polivinilpolipirrolidona, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, ceratonia, quitosano, aceite de semilla de algodón, dextratos, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa, behenato de glicerilo, polisacárido de galactomanano, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hipromelosa, inulina, lactosa, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, metilcelulosa, poloxámero, policarbófilo, polidextrosa, polietilen glicol, poli(óxido de etileno), polimetacrilatos, alginato sódico, sorbitol, almidón, sacarosa, aceite de girasol, aceite vegetal, tocofersolan, zeína, o combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de disgregantes incluyen hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa de baja sustitución (L-HPC), croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, lactosa, silicato de magnesio y aluminio, metilcelulosa, polacrilina de potasio, alginato sódico, almidón, o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de un lubricante incluyen ácido esteárico, estearil fumarato sódico, behenato de glicerilo, estearato cálcico, monoestearato de glicerina, palmitoestearato de glicerilo, lauril sulfato magnésico, aceite mineral, ácido palmítico, ácido mirístico, poloxámero, polietilen glicol, benzoato sódico, cloruro sódico, lauril sulfato sódico, talco, estearato de zinc, benzoato potásico, estearato magnésico o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de diluyentes incluyen talco, alginato amónico, carbonato cálcico, lactato cálcico, fosfato cálcico, silicato cálcico, sulfato cálcico, celulosa, acetato de celulosa, almidón de maíz, dextratos, dextrina, dextrosa, eritritol, etilcelulosa, fructosa, ácido fumárico, palmitoestearato de glicerilo, isomalt, caolín, lactitol, lactosa, carbonato magnésico, óxido magnésico, maltodextrina, maltosa, manitol, celulosa microcristalina, polidextrosa, polimetacrilatos, simeticona, alginato sódico, cloruro sódico, sorbitol, almidón, sacarosa, sulfobutiléter β -ciclodextrina, tragacanto, trehalosa, xilitol, o combinaciones de los mismos. En ciertas modalidades, el

excipiente farmacéuticamente aceptable es hidroxipropil metilcelulosa (HPMC). En ciertas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable es hidroxipropil celulosa de baja sustitución (L-HPC). En ciertas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable es lactosa. En ciertas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable es lactosa monohidrato. En ciertas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable es estearato magnésico. En ciertas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable es lactosa monohidrato y estearato magnésico.

Los diversos rellenos o diluyentes útiles incluyen, pero sin limitación, carbonato cálcico (Barcroft™, MagGran™, Millicarb™, Pharma-Carb™, Precarb™, Sturcal™, Vivapres Ca™), fosfato cálcico, dibásico anhidro (Emcompress Anhydrous™, Fujicalin™), fosfato cálcico, dibásico dihidrato (Calstar™, Di-Cafos™, Emcompress™), fosfato cálcico tribásico (Tri-Cafos™, TRI-TAB™), sulfato cálcico (Destab™, Drierite™, Snow White™, Cal-Tab™, Compactrol™), celulosa pulverizada (Arbocel™, Elcema™, Sanacet™), celulosa microcristalina silicificada, acetato de celulosa, azúcar comprimible (Di-Pac™), azúcar glas, dextratos (Candex™, Emdex™), dextrina (Avedex™, Caloreen™, Primogran W™), dextrosa (Caridex™, Dextrofin™, Tab fine D-IOO™), fructosa (Fructofin™, Krystar™), caolín (Lion™, Sim 90™), lactitol (Finlac DC™, Finlac MCX™), lactosa (Anhydrox™, CapsuLac™, Fast-Flo™, FlowLac™, GranuLac™, InhaLac™, Lactochem™, Lactohaie™, Lactopress™, Microfme™, Microtose™, Pharmatose™, Prisma Lac™, Respitose™, SacheLac™, SorboLac™, Super-Tab™, Tablettose™, Wyndale™, Zeparox™), lactosa monohidrato, carbonato magnésico, óxido magnésico (MagGran MO™), maltodextrina (C*Dry MD™, Lycatab DSH™, Maldex™, Maitagran™, Maltrin™, Maltrin QD™, Paselli MD 10 PH™, Star-Dri™), maltosa (Advantose 100™), manitol (Mannogem™, Pearlitol™), celulosa microcristalina (Avicel PH™, Celex™, Celphere™, Ceolus KG™, Emcocel™, Pharmacel™, Tabulose™,

Vivapur™), polidextrosa (Litesse™), simeticona (Dow Corning Q7-2243 LVA™, Dow Corning Q7-2587™, Sentry Simethicone™), alginato sódico (Keltone™, Protanal™), cloruro sódico (Alberger™), sorbitol (Liponec 70-NC™, Liponic 76-NCv, Meritol™, Neosorb™, Sorbitol Instant™, Sorbogem™), almidón (Flufiex W™, Instant Pure-Cote™, Melojei™, Meritena Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™), almidón pregelatinizado, sacarosa, trehalosa y xilitol, o mezclas de los mismos.

Los diversos disgregantes útiles incluyen, pero sin limitación, ácido algínico (Protacid™, Satialgine H8™), fosfato cálcico tribásico (TRI-TAB™), carboximetilcelulosa cálcica (ECG 505™), carboximetilcelulosa sódica (Akucell™, Finnfix™, Nymcel Tylose CB™), dióxido de silicio coloidal (Aerosil™, Cab-O-Sil™, Wacker HDK™), croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol™, Pharmacel XL™, Primellose™, Solutab™, Vivasol™), crospovidona (Collison CL™, Collison CL-M™, Polyplasdone XL™), docusato sódico, goma guar (Meyprodor™, Meyprofm™, Meyproguar™), hidroxipropil celulosa de baja sustitución, silicato de magnesio y aluminio (Magnabite™, Neusilin™, Pharmsorb™, Veegum™), metilcelulosa (Methocel™, Metolose™), celulosa microcristalina (Avicel PH™, Ceolus KG™, Emcoel™, Ethispheres™, Fibrocel™, Pharmacel™, Vivapur™), povidona (Collison™, Plasdone™), alginato sódico (Kelcosol™, Ketone™, Protanal™), glicolato sódico de almidón, polacrilina potásica (Amberlite IRP88™), celulosa microcristalina silicificada (ProSotv™), almidón (Aytex P™, Fluftex W™, Melojel™, Meritena™, Paygel 55™, Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™) o almidón pre-gelatinizado (Lycatab PGS™, Merigel™, National 78-1551™, Pharma-Gel™, Prejel™, Sepistab ST 200™, Spreess B820™, Starch 1500 G™, Tablitz™, Unipure LD™), o mezclas de los mismos.

Los diversos lubricantes útiles incluyen, pero sin limitación, estearato cálcico (HyQual™), monoestearato de glicerina (Imwitor™ 191 y 900, Kessco GMS5™, 450 y 600, Myvaplex 600P™, Myvatex™, Rita GMS™, Stepan GMS™, Tegin™, Tegin™ 503 y 515, Tegin 4100™, Tegin M™, Unimate GMS™), behenato de glicerilo (Compritol 888 ATO™), palmitoestearato de glicerilo (Precirol ATO 5™), aceite de ricino hidrogenado (Castorwax MP 80™, Croduret™, Cutina HR™, Fancol™, Simulsol 1293™), aceite vegetal hidrogenado 0 tipo I (Sterotex™, Dynasan P60™, Hydrocote™, Lipovol HS-K™, Sterotex HM™), lauril sulfato magnésico, estearato magnésico, triglicéridos de cadena media (Captex 300™, Labrafac CC™, Miglyol 810™, Neobee M5™, Nesatol™, Waglinol 3/9280™), poloxámero (Pluronic™, Synperonic™), polietilen glicol (Carbowax Sentry™, Lipo™, Lipoxol™, Lutrol E™, Pluriol E™), benzoato sódico (Antimol™), cloruro sódico, lauril sulfato sódico (Elfan 240™, Texapon KI 2P™), estearil fumarato sódico (Pruv™), ácido esteárico (Hystrene™, Industrene™, Kortacid 1895™, Pristerene™), talco (Altaic™, Luzenac™, Luzenac Pharma™, Magsil Osmanthus™, 0 Magsil Star™, Superiore™), estearato de sacarosa (Surfhope SE Pharma D-1803 F™) y estearato de zinc (HyQual™), o mezclas de los mismos. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitación, estearato magnésico, estearato cálcico, estearato de zinc, ácido esteárico, talco, behenato de glicerilo, polietilen glicol, polímeros de poli(óxido de etileno), lauril sulfato sódico, lauril sulfato magnésico, oleato sódico, estearil fumarato sódico, DL-leucina, sílice coloidal, y otros conocidos en la técnica. En ciertas modalidades, un lubricante es estearato magnésico.

Los diversos deslizantes útiles incluyen, pero sin limitación, fosfato cálcico tribásico (TRI-TAB™), silicato cálcico, celulosa pulverizada (Sanacel™, Solka-Floe™), dióxido de silicio coloidal (Aerosil™, Cab-O-Sil M-5P™, Wacker HDK™), silicato magnésico, trisilicato magnésico, almidón (Melojel™, Meritena™, Paygel 55™,

Perfectamyl D6PH™, Pure-Bind™, Pure-Cote™, Pure-Dent™, Pure-Gel™, Pure-Set™, Purity 21™, Purity 826™, Tablet White™) y talco (Luzenac Pharma™, Magsil Osmanthus™, Magsil Star™, Superiore™), o mezclas de los mismos.

Los tensioactivos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, tensioactivos tanto no iónicos como iónicos adecuados para el uso en las formas farmacéuticas. Los tensioactivos iónicos pueden incluir uno o más de tensioactivos aniónicos, catiónicos o dipolares. Los diversos tensioactivos útiles incluyen, pero sin limitación, lauril sulfato sódico, monooleato, monolaurato, monopalmitato, monoestearato u otro éster de polioxietilen sorbitan, dioctilsulfosuccinato sódico (DOSS), lecitina, alcohol estearílico, alcohol cetoestearílico, colesterol, aceite de ricino polioxietilenado, glicéridos de ácidos grasos polioxietilenados, poloxámero, o cualquier otro tensioactivo co-procesado comercialmente disponible como SEPITRAP® 80 o SEPITRAP® 4000 y las mezclas de los mismos.

Angiogénesis

La angiogénesis se refiere a la generación de vasos sanguíneos nuevos en un tejido u órgano. En condiciones fisiológicas normales, los seres humanos o animales experimentan la angiogénesis solamente en situaciones específicas muy limitadas. Por ejemplo, la angiogénesis se observa normalmente en la cicatrización de heridas, el desarrollo fetal y embrionario, y la formación del cuerpo lúteo, el endometrio y la placenta. El control de la angiogénesis es un sistema sumamente regulado de factores pro-angiogénicos y factores anti-angiogénicos.

El control de la angiogénesis se puede alterar en ciertos estados patológicos y, en muchos casos, el daño patológico asociado a la enfermedad está relacionado con una angiogénesis incontrolada. La angiogénesis controlada e incontrolada se puede desarrollar de una manera similar. Las células endoteliales y los pericitos, rodeados por

una membrana basal, pueden formar los vasos sanguíneos capilares. La angiogénesis puede comenzar con la erosión de la membrana basal mediante las enzimas liberadas por las células endoteliales y los leucocitos. Las células endoteliales, que tapizan la luz de los vasos sanguíneos, sobresalen después a través de la membrana basal. Los agentes estimulantes angiogénicos, tales como los factores pro-angiogénicos, inducen la migración de las células endoteliales a través de la membrana basal erosionada. Las células que migran forman un "brote" desde el vaso sanguíneo de origen, en el que las células endoteliales experimentan la mitosis y proliferan. Este proceso puede denominarse "brote de vasos". Los brotes endoteliales se fusionan entre sí para formar asas capilares, por lo que se crea el vaso sanguíneo nuevo. En el estado patológico, la prevención de la angiogénesis podría evitar el daño provocado por la invasión del sistema microvascular nuevo. La ruta de señalización de la angiogénesis se puede regular principalmente por medio de receptores de tirosina quinasa, por lo tanto, el mecanismo de control de la angiogénesis puede ser la regulación paracrina de los receptores de tirosina quinasa, principalmente en las células endoteliales.

Los factores pro-angiogénicos pueden incluir factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que funcionan como mitógenos de las células endoteliales. Además de FGFs y VEGFs, los receptores de VEGF (VEGF-R1, -R2 y -R3), y los factores de crecimiento placentario (PIGF) también son factores pro-angiogénicos. Además, varios factores, tales como las angiopoyetinas, efrinas, leptina y quimiocinas, pueden desempeñar un papel en la angiogénesis.

La familia de factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), con sus miembros prototipo FGF-1 (FGF ácido, o aFGF) y FGF-2 (FGF básico, o bFGF), consiste en al menos 22 miembros conocidos, que incluyen FGF1-14, FGF15/19 (FGF15 es el ortólogo de ratón del FGF19 humano, y no hay FGF15 humano), FGF18-23. La mayoría son

péptidos de cadena simple de 16-18 kDa y muestran una afinidad elevada hacia heparina y sulfato de heparano. En general, los FGFs pueden estimular una diversidad de funciones celulares mediante la unión a receptores de FGF de la superficie celular en presencia de proteoglicanos de heparina. La familia de receptores de FGF está compuesta de siete miembros, y todas las proteínas receptoras son tirosina quinasas receptoras de cadena simple que se activan por medio de la autofosforilación inducida mediante un mecanismo de dimerización de receptores mediada por FGF. La activación de receptores puede generar una cascada de transducción de señales que conduce a la activación génica y diversas respuestas biológicas, que incluyen la diferenciación celular, proliferación, y disolución de la matriz, y así se inicia un proceso de actividad mitógena crucial para el crecimiento de células endoteliales, fibroblastos, y células musculares lisas. FGF-1, único entre los 22 miembros de la familia de FGF, puede unirse a los siete subtipos de receptores de FGF, lo que le convierte en el miembro de acción más amplia de la familia de FGF, y un mitógeno potente para los diversos tipos celulares necesarios para crear una respuesta angiogénica en los tejidos dañados (hipóxicos), donde se da la estimulación de los receptores de FGF. FGF-1 estimula la proliferación y la diferenciación de todos los tipos celulares necesarios para construir un vaso arterial, que incluyen las células endoteliales y las células musculares lisas; este hecho distingue FGF-1 de otros factores de crecimiento pro-angiogénicos, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que controla principalmente la formación de capilares nuevos.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) puede ser otro agente contribuyente a la angiogénesis, incrementando el número de capilares en una red concreta. Los estudios in vitro iniciales demostraron que las células endoteliales capilares bovinas pueden proliferar y mostrar signos de estructuras tubulares tras la

estimulación mediante VEGF y bFGF. Los estudios in vitro han demostrado que VEGF puede ser un estimulador potente de la angiogénesis porque, en presencia de este factor de crecimiento, las células endoteliales colocadas en placas proliferarán y migrarán, formando finalmente estructuras tubulares parecidas a los capilares. VEGF puede

5 provocar una cascada de señalización masiva en las células endoteliales. La unión al receptor de VEGF-2 (VEGFR-2) puede iniciar una cascada de señalización de tirosina quinasas que estimula la producción de factores que estimulan de diversas maneras la permeabilidad de los vasos (eNOS, que produce NO), la proliferación/supervivencia (bFGF), la migración (ICAMs/VCAMs/MMPs) y finalmente la diferenciación hasta vasos

10 sanguíneos maduros. Mecánicamente, VEGF se puede estimular con las contracciones musculares como resultado de un flujo sanguíneo incrementado hacia las áreas afectadas. El flujo incrementado también puede provocar un gran incremento en la producción de mRNA de los receptores de VEGF 1 y 2. El incremento en la producción de receptores indica que las contracciones musculares podrían provocar la estimulación

15 de la cascada de señalización relacionada con la angiogénesis. Como parte de la cascada de señalización angiogénica, el NO puede ser un factor contribuyente a la respuesta angiogénica, debido a que la inhibición de NO puede reducir los efectos de los factores de crecimiento pro-angiogénicos.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y su receptor (VEGFR)

20 pueden desempeñar papeles no solamente en la angiogénesis fisiológica, sino también en la mayoría de la angiogénesis patológica, tal como en el cáncer. VEGF pertenece a la familia de supergenes de factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), caracterizados por 8 cisteínas conservadas, y funciona como una estructura de homodímero. Las proteínas de la familia de VEGF pueden incluir VEGF-A, VEGF-B,

25 VEGF-C, VEGF-D, PlGF (factor de crecimiento placentario), VEGF-E (Orf-VEGF),

svVEGF de *Trimeresurus flavoviridis*. VEGF-A puede regular la angiogénesis y la permeabilidad vascular activando 2 receptores, VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 (KDR/Flk1 en ratones). Por otra parte, VEGF-C/VEGF-D y su receptor, VEGFR-3 (Flt-4), pueden regular principalmente la linfangiogenesis. La familia de VEGF incluye otras variantes, una de las cuales es el VEGF-E codificado viralmente y otra se expresa de manera específica en el veneno de la serpiente habu (*Trimeresurus flavoviridis*). Los VEGFRs están relacionados lejanamente con la familia de PDGFR; sin embargo, son únicos con respecto a su estructura y su sistema de señalización. A diferencia de los miembros de la familia de PDGFR que pueden estimular la ruta PDK-Akt hacia la proliferación celular, VEGFR-2, el transductor de señales para la angiogénesis, puede utilizar la ruta PLCγ-PKC-MAPK para la señalización. El sistema VEGF-VEGFR se puede seleccionar como objetivo para la terapia anti-angiogénica en el cáncer, y también se puede seleccionar como objetivo para la terapia pro-angiogénica en el tratamiento de la degeneración neuronal y las enfermedades isquémicas.

La señalización Notch puede estar implicada en la angiogénesis patológica tumoral. La secuenciación completa del transcriptoma reveló que Hey1, un objetivo de Notch, puede desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la vasculatura neoplásica. La inhibición de la señalización de Notch puede disminuir la producción de vasos sanguíneos nuevos. Notch1 en relación con VEGF-A puede tener un impacto significativo en el pronóstico, lo que indica que la ruta Notch puede incrementar la posibilidad de metástasis y de un mal resultado a través de la regulación de la angiogénesis tumoral por medio de la comunicación con VEGF-A en un cáncer, tal como un cáncer de pulmón. El bloqueo de la ruta DLL4-Notch puede estar asociado con una angiogénesis y un crecimiento tumoral disminuidos. Los tratamientos de selección de objetivos combinados de las rutas de señalización de DLL4 y de factor de crecimiento

endotelial vascular (VEGF) pueden dar como resultado una inhibición mejorada del crecimiento tumoral y una disminución notable de la perfusión tumoral. La selección como objetivo de la señalización de Notch puede beneficiar a pacientes con cáncer. Otros factores pro-angiogénicos incluyen angiogenina, angiopoyetinas (Ang1 y Ang2), receptores de angiopoyetina Tie-1 y Tie-2, metaloproteinasa de la matriz (MMP), ligando similar a delta (DII4), Semaforinas de Clase 3 (SEMA3s), efrinas, leptina, factor de crecimiento transformante β , y quimiocinas.

En ciertas modalidades, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden administrar un inhibidor de PARP y un inhibidor de la angiogénesis. En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas o los kits proporcionados en la presente memoria comprenden un inhibidor de PARP y un inhibidor de la angiogénesis. En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis inhibe un factor pro-angiogénico, en el que el factor pro-angiogénico comprende FGF1-14, FGF15/19, FGF18-23, PDGF, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF (factor de crecimiento placentario), VEGF-E (Orf-VEGF), svVEGF de *Trimeresurus flavoviridis*, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, angiogenina, angiopoyetina-1, angiopoyetina-2, Tie-1, Tie-2, MMP, DII4, SEMA3s, efrinas, leptina, quimiocinas, factor de crecimiento transformante β (TGF- β) o cualquier combinación de los mismos.

Inhibición de la angiogénesis

La angiogénesis persistente y desregulada puede darse en una diversidad de estados patológicos, metástasis tumoral y crecimiento anormal de las células endoteliales, y puede mantener el daño patológico observado en estas afecciones. Los diversos estados patológicos creados debido a una angiogénesis desregulada se han agrupado como enfermedades dependientes de la angiogénesis o asociadas a la angiogénesis. Las terapias dirigidas a controlar los procesos angiogénicos podrían

conducir a la eliminación o mitigación de estas enfermedades.

Las células tumorales liberan diversos factores pro-angiogénicos (p.ej., angiogenina, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), y factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Estos pueden estimular la proliferación de las células endoteliales, la migración y la invasión, que da como resultado nuevas estructuras vasculares que brotan de los vasos sanguíneos cercanos. Las moléculas de adhesión celular, tales como las integrinas, pueden ser cruciales para la unión y la migración de las células endoteliales a la matriz extracelular.

El crecimiento tumoral y la metástasis dependen del crecimiento nuevo en la red vascular que mantiene el tumor. VEGF se puede secretar en las células tumorales, y actúa sobre las células endoteliales para estimular la angiogénesis durante el crecimiento tumoral. Los inhibidores de la angiogénesis, tales como los inhibidores de VEGF (p.ej., bevacizumab) pueden incrementar el número de células T específicas del antígeno en los tumores sólidos, y mejorar la eficacia de la inmunoterapia. Por ejemplo, el tratamiento de combinación de bevacizumab con atezolizumab (que inhibe PD-L1) o ipilimumab (que inhibe CTLA-4) incrementa el número de células CD8⁺ intratumorales. Otros ejemplos de inhibidores de VEGF que pueden activar las células T específicas del antígeno en los microentornos tumorales incluyen pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, regorafenib, cabozantinib, vandetanib, ramucirumab, lenvatinib y ziv-aflibercept.

La angiogénesis puede ser importante en la formación de tumores sólidos y la metástasis. Se ha descubierto que los factores angiogénicos están asociados con varios tumores sólidos, tales como rhabdomyosarcomas, retinoblastoma, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, y osteosarcoma. Un tumor no puede expandirse sin un suministro sanguíneo para proporcionar nutrientes y eliminar los residuos celulares. Los tumores

en los que puede ser importante la angiogénesis incluyen los tumores sólidos, y los tumores benignos tales como neuroma acústico, neurofibroma, tracoma y granulomas piógenos. La prevención de la angiogénesis podría detener el crecimiento de estos tumores y el daño resultante para el animal debido a la presencia del tumor.

5 La angiogénesis puede estar asociada a los tumores de transmisión hemática, tales como leucemias, cualquiera de las diversas enfermedades neoplásicas agudas o crónicas de la médula ósea en las que se da una proliferación descontrolada de leucocitos, normalmente acompañada por anemia, coagulación sanguínea alterada, y agrandamiento de los nódulos linfáticos, hígado y bazo. La angiogénesis puede
10 desempeñar un papel en las anormalidades de la médula ósea que dan lugar a tumores similares a la leucemia.

 La angiogénesis puede ser importante en dos etapas de la metástasis tumoral. La primera etapa puede ser en la vascularización del tumor, que permite que las células tumorales entren en el torrente sanguíneo y circulen por todo el cuerpo. Después de que
15 las células tumorales hayan abandonado el sitio primario, y se hayan establecido en el sitio secundario de metástasis, la angiogénesis se da antes de que el tumor nuevo pueda crecer y expandirse. Por lo tanto, la prevención de la angiogénesis podría conducir a la prevención de la metástasis de los tumores, y posiblemente contener el crecimiento neoplásico en el sitio primario.

20 La angiogénesis puede ser un indicador del pronóstico para el cáncer de mama. La cantidad de neovascularización hallada en el tumor primario se puede determinar contando la densidad de microvasos en el área de neovascularización más intensa en un carcinoma de mama invasivo. Un nivel elevado de densidad de microvasos se puede correlacionar con la recidiva del tumor. El control de la angiogénesis por medios
25 terapéuticos posiblemente podría conducir al cese de la recidiva de los tumores.

La angiogénesis también puede estar implicada en los procesos fisiológicos normales, tales como la reproducción y la cicatrización de heridas. La angiogénesis puede ser una etapa importante en la ovulación y también en la implantación de la blástula tras la fertilización. La prevención de la angiogénesis se podría usar para inducir amenorrea, para bloquear la ovulación o para impedir la implantación de la blástula. En la cicatrización de heridas, una reparación excesiva o fibroplasia puede ser un efecto secundario perjudicial de los procedimientos quirúrgicos, y puede estar provocada o exacerbada por la angiogénesis. Las adhesiones pueden ser una complicación frecuente de la cirugía, y conducen a problemas tales como obstrucción del intestino delgado.

Se pueden usar diversos compuestos para prevenir la angiogénesis. Por ejemplo, los inhibidores de la angiogénesis pueden incluir protamina, heparina y esteroides. Los esteroides, tales como tetrahydrocortisol, que carecen de actividad glucocorticoide y mineralocorticoide, pueden inhibir la angiogénesis.

Otros factores hallados de manera endógena en los animales, tales como una glicoproteína de 4 kDa de humor vítreo bovino y un factor derivado de cartílago, se pueden usar para inhibir la angiogénesis. Los factores celulares tales como interferón pueden inhibir la angiogénesis. Por ejemplo, el interferón α o el interferón β humano puede inhibir la angiogénesis inducida por tumores en la dermis de ratón estimulada por las células neoplásicas humanas. El interferón recombinante humano (alfa/A) también puede inhibir la angiogénesis.

Otros agentes que se pueden usar para inhibir la angiogénesis incluyen éteres de ácido ascórbico y los compuestos relacionados. El polisacárido sulfatado DS 4152 también puede mostrar una inhibición angiogénica. Un producto fúngico, fumagilina, puede ser un agente angiostático potente *in vitro*. El compuesto es tóxico *in vivo*, pero se puede usar *in vivo* un derivado sintético, AGM 12470, para tratar la artritis asociada a

colágeno II. La fumagilina y los derivados de fumagilina O-sustituidos se describen en las publicaciones de la EPO n°s 0325199A2 y 0357061A1.

Los inhibidores de la angiogénesis pueden reducir la producción de un factor pro-angiogénico, inhibir una interacción entre un factor pro-angiogénico y un receptor pro-angiogénico, inhibir una función de un factor pro-angiogénico, inhibir una función de un receptor de factor pro-angiogénico, reducir el flujo sanguíneo mediante la alteración de los vasos sanguíneos, o inhibir el brote de los vasos. Los inhibidores de la angiogénesis pueden seleccionar como objetivo una ruta VEGF/VEGFR, o una ruta de señalización DLL4/Notch.

En ciertas modalidades, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden administrar un inhibidor de PARP y un inhibidor de la angiogénesis. En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis reduce la producción de un factor pro-angiogénico, inhibe una interacción entre un factor pro-angiogénico y un receptor pro-angiogénico, inhibe una función de un factor pro-angiogénico, inhibe una función de un receptor de factor pro-angiogénico, reduce el flujo sanguíneo mediante la alteración de los vasos sanguíneos, inhibe la ramificación de los vasos, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis se selecciona del grupo que consiste en bevacizumab, itraconazol, carboxiamidotriazol, TNP-470, fumagilina, CM101, IL-12, factor de plaquetas 4, suramina, SU5416, trombospondina, esteroides angiostáticos, heparina, factor inhibitorio de la angiogénesis derivado de cartílago (p.ej. péptido troponina I y condromodulina I), inhibidor de metaloproteinasas de la matriz, angiostatina, endostatina, 2-metoxiestradiol, tecogalano, tetratiomolibdato, trombospondina, talidomida, prolactina, inhibidor de $\alpha v\beta 3$, lenalidomida, linomida, ramucirumab, tasquinimod, ranibizumab, sorafenib, sunitinib, pazopanib, everolimus, inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIMP1 y TIMP2), receptor soluble de bFGF,

factor de crecimiento transformante beta, interferón alfa, interferón beta, receptores solubles de KDR y FLT-1, proteína relacionada con proliferina placentaria, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, cabozantinib, regorafenib, vandetanib, lenvatinib, semaxanib, SU6668, vatalanib, tivozanib, cediranib, protamina, heparina, esteroides, éteres de ácido ascórbico, polisacárido sulfatado DS 4152, fumagilina, AGM 12470, neovastat, RO4929097, MRK-003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, curcumina, 3,3'-diindolilmetano (DIM), resveratrol, 3,5-bis(2,4-difluorobenciliden)-4-piperidona (DiFiD) y 3-galato de epigallocatequina (EGCG), honokiol, OMP-21M18, navicixizumab (OMP-305B83), Flt₂₋₁₁, CBO-P11, Je-11, V1, y cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis induce una deficiencia en la recombinación homóloga (RH). En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis induce hipoxia. En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis induce una deficiencia en la recombinación homóloga (RH) mediante la hipoxia. En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis comprende un inhibidor de VEGF, un inhibidor de EGFR, o una combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, los inhibidores de PARP de la presente descripción se pueden usar en combinación con un agente que inhibe una ruta de señalización DLL4/Notch. En ciertas modalidades, el agente que inhibe una ruta de señalización DLL4/Notch es un inhibidor de gamma-secretasa (GSI), un siARN, o un anticuerpo monoclonal hacia un receptor o ligando de Notch. En ciertas modalidades, el agente que inhibe una ruta de señalización DLL4/Notch se selecciona del grupo que consiste en RO4929097, MRK-003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, curcumina, 3,3'-diindolilmetano (DEVI), resveratrol, 3,5-bis(2,4-difluorobenciliden)-4-piperidona (DiFiD) y 3-galato de epigallocatequina (EGCG), honokiol, OMP-21M18, navicixizumab (OMP-305B83), y cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, los inhibidores de PARP de la presente descripción se pueden usar en combinación con un agente que inhibe una ruta VEGF/VEGFR. En ciertas modalidades, el agente inhibe una proteína de la familia de VEGF o una proteína de la familia de VEGFR. En ciertas modalidades, el agente inhibe VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF (factor de crecimiento placentario), VEGF-E (Orf-VEGF), svVEGF de *Trimeresurus flavoviridis*, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el agente inhibe VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, o cualquier combinación de los mismos.

En cierta modalidad, los inhibidores de PARP de la presente descripción se pueden usar en combinación con un inhibidor de VEGF o un inhibidor de VEGFR, tales como anticuerpos anti-VEGF, variantes de VEGF, fragmentos de receptores solubles de VEGF, aptámeros capaces de bloquear VEGF o VEGFR, anticuerpos neutralizantes anti-VEGFR, inhibidores de tirosina quinasas de VEGFR y cualquier combinación de los mismos (p.ej., anticuerpo anti-hVEGF A4.6.1, bevacizumab o ranibizumab). En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGF o el inhibidor de VEGFR es una molécula pequeña orgánica o inorgánica. En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGF o el inhibidor de VEGFR es un anticuerpo o un fragmento del mismo. En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGFR es un inhibidor de tirosina quinasa. En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGF o el inhibidor de VEGFR se seleccionan del grupo que consiste en bevacizumab, ranibizumab, OPT-302, ziv-aflibercept, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, cabozantinib, regorafenib, vandetanib, lenvatinib, semaxanib, SU6668, vatalanib, tivozanib, cediranib, ramucirumab, Flt₂₋₁₁, CBO-P11, Je-11, V1, y cualquier combinación de los mismos.

Agentes terapéuticos

Los agentes terapéuticos descritos en la presente memoria pueden ser una

molécula pequeña orgánica o inorgánica; un sacárido; un oligosacárido; un polisacárido; un carbohidrato; un péptido; una proteína; un fragmento de proteína; un análogo peptídico; un derivado peptídico; un lípido; un anticuerpo; un fragmento de anticuerpo; una molécula peptidomimética; un ácido nucleico; un análogo de ácido nucleico; un derivado de ácido nucleico; un extracto producido a partir de materiales biológicos; una composición natural o sintética; un metal; o una toxina. En ciertas modalidades, el agente terapéutico es una molécula pequeña orgánica o inorgánica; En ciertas modalidades, el agente terapéutico es un anticuerpo o un fragmento del mismo.

En diversas modalidades, los métodos o las composiciones proporcionadas en la presente memoria comprenden un primer agente y un segundo agente. En ciertas modalidades, el primer agente es un inhibidor de PARP. En ciertas modalidades, el primer agente inhibe PARP1, PARP2, o ambas. En ciertas modalidades, el primer agente se selecciona del grupo que consiste en ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, fluzoparib (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, conjugado de anticuerpo monoclonal B3-LysPE40, MP 124, niraparib (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, olaparib (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, rucaparib (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, Simmiparib, talazoparib (BMN-673), veliparib (ABT-888), WW 46, 2-(4-(Trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-ol, y las sales o derivados de los mismos. En ciertas modalidades, el primer agente es niraparib, o las sales o derivados de los mismos. En ciertas modalidades, el segundo agente es un inhibidor de la angiogénesis. En ciertas modalidades, el segundo agente es un inhibidor de la angiogénesis, en el que el inhibidor de la angiogénesis se selecciona del grupo que consiste en bevacizumab, itraconazol, carboxiamidotriazol, TNP-470, fumagilina, CM101, IL-12, factor de plaquetas 4, suramina, SU5416, trombospondina, esteroides

angiostáticos, heparina, factor inhibitorio de la angiogénesis derivado de cartílago, inhibidor de metaloproteinasas de la matriz, angiostatina, endostatina, 2-metoxiestradiol, tecogalano, tetratiomolibdato, trombospondina, talidomida, prolactina, inhibidor de $\alpha\text{v}\beta 3$, lenalidomida, linomida, ramucirumab, tasquinimod, ranibizumab, sorafenib, sunitinib, pazopanib, everolimus, inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIMP1 y TIMP2), receptor soluble de bFGF, factor de crecimiento transformante beta, interferón alfa, receptores solubles de KDR y FLT-1, proteína relacionada con proliferina placentaria, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, cabozantinib, regorafenib, vandetanib, lenvatinib, semaxanib, SU6668, vatalanib, tivozanib, cediranib, protamina, heparina, esteroides, éteres de ácido ascórbico, polisacárido sulfatado DS 4152, fumagilina, AGM 12470, neovastat, RO4929097, MRK-003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, curcumina, 3,3'-diindolilmetano (DIM), resveratrol, 3,5-bis(2,4-difluorobenciliden)-4-piperidona (DiFiD) y 3-galato de epigallocatequina (EGCG), honokiol, OMP-21M18, navicixizumab (OMP-305B83), Flt₂₋₁₁, CBO-P11, Je-11, V1, y cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el segundo agente es un inhibidor de la angiogénesis, en el que el inhibidor de la angiogénesis inhibe una ruta VEGF/VEGFR. En ciertas modalidades, el segundo agente es un inhibidor de VEGF. En ciertas modalidades, el segundo agente es un inhibidor de VEGFR. En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis inhibe una ruta de señalización DLL4/Notch.

En ciertas modalidades, los métodos y las composiciones descritas en la presente memoria comprenden además un tercer agente. En ciertas modalidades, el tercer agente comprende un agente anti-inmunosupresor o un agente inmunoestimulador, un agente quimioterápico, o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el agente anti-inmunosupresor o el agente inmunoestimulador comprende un agente anti-PD-1, un agente anti-PD-L1, un agente anti-CTLA4, un agente

anti-TIM-3, un agente anti-LAG-3, un agente estimulador de GITR (proteína relacionada con TNFR inducida por glucocorticoides), un agente anti-IDO, un agente anti-ICOS, un agente anti-OX40, un agente anti-CSF1R, un agente de señalización de quimiocinas, un agente estimulador de señales de citocinas, o cualquier combinación de los mismos. En

5 ciertas modalidades, el agente anti-PD-1 se selecciona del grupo que consiste en pembrolizumab, nivolumab, PDR001, REGN2810 (SAR-439684), BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI0680 (AMP-514), MGA-012, PF-06801591, REGN-2810, TSR-042, atezolizumab, avelumab, CX-072, durvalumab, FAZ053, LY3300054, millamolécula PD-L1, y cualquier combinación de los mismos. En

10 ciertas modalidades, el agente anti-PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en atezolizumab, durvalumab, avelumab, LY3300054, y cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el agente estimulador de GITR se selecciona del grupo que consiste en DTA-1, mGITRL, pGITRL, y cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el agente anti-CTLA4 se selecciona del grupo que consiste en

15 ipilimumab, tremelimumab, y una combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el tercer agente es un agente anti-inmunosupresor o un agente inmunoestimulador seleccionado del grupo que consiste en un flavonoide (p.ej., glucósido de flavonoide), lidocaína, lamotrigina, sulfametoxazol, fenitoína, carbamazepina, sulfametoxazol, fenitoína, alopurinol, paracetamol, mepivacaína, p-fenilendiamina, ciprofloxacina y

20 moxifloxacina. En ciertas modalidades, el tercer agente es un agente quimioterápico seleccionado del grupo que consiste en aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginasa, bccg, bicalutamida, bleomicina, buserelina, busulfano, campotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, colchicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina,

25 daunorrubicina, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina,

estradiol, estramustina, etopósido, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteina, goserelina, hidroxíurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, interferón, irinotecano, irinotecano, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, nocodazol, octreótido, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazina, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, suramina, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloruro de titanoceno, topotecano, trastuzumab, tretinoína, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, y cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, en la presente memoria se proporcionan composiciones, en las que las composiciones comprenden uno o más agentes terapéuticos descritos en la presente memoria. La composición puede significar una composición farmacéutica, y pretende abarcar un agente terapéutico (p.ej. un producto farmacológico) que comprende niraparib o sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, solvatos, polimorfos, estereoisómeros o mezclas de los mismos, y el/los otro(s) ingrediente(s) inerte(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables). Tales composiciones farmacéuticas son sinónimas a "formulación" y "forma farmacéutica". La composición farmacéutica de la presente descripción incluye, pero sin limitación, gránulos, comprimidos (comprimidos de capa simple, comprimidos multicapa, minicomprimidos, comprimidos bioadhesivos, comprimidos oblongos, comprimidos de matriz, comprimido dentro de un comprimido, comprimidos mucoadhesivos, comprimidos de liberación modificada, comprimidos disgregables de manera oral, comprimidos de liberación pulsátil, comprimidos de liberación cronometrada, comprimidos de liberación retardada,

de liberación controlada, de liberación prolongada y de liberación sostenida), cápsulas (duras y blandas o cápsulas de gelatina blanda rellenas de líquido), píldoras, trociscos, sobres, polvos, microcápsulas, minicomprimidos, comprimidos en cápsulas y microesferas, composición de matriz y similares. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica se refiere a cápsulas. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica se refiere a cápsulas de gelatina dura o cápsulas basadas en HPMC. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica se refiere a cápsulas de gelatina dura.

Terapias de Combinación

Tal como se describe en la presente memoria, se pueden combinar uno o más agentes terapéuticos para tratar una enfermedad o afección. La terapia de combinación puede proporcionar muchos beneficios, que incluyen un efecto sinérgico. Los beneficios del efecto sinérgico pueden incluir la reducción de la dosis de cada agente terapéutico en la terapia de combinación, y/o la reducción de los efectos secundarios asociados con las dosis mayores.

En un aspecto, la presente descripción proporciona un método de tratamiento de un sujeto con una enfermedad o afección que comprende administrar al sujeto un primer agente que inhibe la poli [ADP-ribosa] polimerasa (PARP); y un segundo agente, en el que el segundo agente comprende un inhibidor de la angiogénesis.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para prevenir un crecimiento de células tumorales en un sujeto con una enfermedad o afección que comprende administrar al sujeto un primer agente que inhibe la poli [ADP-ribosa] polimerasa (PARP); y un segundo agente, en el que el segundo agente comprende un inhibidor de la angiogénesis.

En un tercer aspecto, la presente descripción proporciona un método para prevenir la metástasis tumoral en un sujeto con una enfermedad o afección que

comprende administrar al sujeto un primer agente que inhibe la poli [ADP-ribosa] polimerasa (PARP); y un segundo agente, en el que el segundo agente comprende un inhibidor de la angiogénesis.

En un cuarto aspecto, la presente descripción proporciona un método para inducir una respuesta inmunitaria en un sujeto con una enfermedad o afección que comprende administrar al sujeto un primer agente que inhibe la poli [ADP-ribosa] polimerasa (PARP); y un segundo agente, en el que el segundo agente comprende un inhibidor de la angiogénesis.

En un quinto aspecto, la presente descripción proporciona un método para mejorar una respuesta inmunitaria en un sujeto con una enfermedad o afección que comprende administrar al sujeto un primer agente que inhibe la poli [ADP-ribosa] polimerasa (PARP); y un segundo agente, en el que el segundo agente comprende un inhibidor de la angiogénesis.

Los inhibidores de PARP y los inhibidores de la angiogénesis se describen en la presente memoria, y se pueden usar diferentes combinaciones de inhibidores de PARP e inhibidores de la angiogénesis en la terapia de combinación. Las combinaciones ejemplares incluyen, pero sin limitación, niraparib y bevacizumab, o niraparib y cabozantinib. Niraparib es un inhibidor de poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP)-1/-2 disponible de manera oral y selectivo aprobado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer ovárico epitelial recurrente, cáncer de trompa de Falopio, o cáncer peritoneal primario en la respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino. Se está desarrollando actualmente en cánceres ováricos y de otros tipos en forma de monoterapia o en combinación con otras terapias antineoplásicas. Bevacizumab (Avastin®) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que puede bloquear la angiogénesis e inhibir el factor de crecimiento endotelial vascular A

(VEGF-A). Está aprobado como tratamiento para muchos tipos de cáncer, que incluyen el cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, y cáncer ovárico. Cabozantinib (COMETRIQ®) es un inhibidor de molécula pequeña de la tirosina quinasa VEGFR2. También inhibe c-Met, AXL y RET. Cabozantinib está aprobado para el tratamiento del

5

En ciertas modalidades, el primer agente es una molécula pequeña orgánica o inorgánica; un sacárido; un oligosacárido; un polisacárido; un carbohidrato; un péptido; una proteína; un análogo peptídico; un derivado peptídico; un lípido; un anticuerpo; un fragmento de anticuerpo, una molécula peptidomimética; un ácido nucleico; un análogo de ácido nucleico; un derivado de ácido nucleico; un extracto producido a partir de materiales biológicos; una composición natural o sintética; un metal; una toxina; o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el primer agente es una molécula pequeña. En ciertas modalidades, el primer agente se selecciona del grupo que consiste en: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR

10 de ácido nucleico; un derivado de ácido nucleico; un extracto producido a partir de materiales biológicos; una composición natural o sintética; un metal; una toxina; o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el primer agente es una molécula pequeña. En ciertas modalidades, el primer agente se selecciona del grupo que consiste en: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR

15 2313, E7016, E7449, fluzoparib (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, conjugado de anticuerpo monoclonal B3-LysPE40, MP 124, niraparib (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, olaparib (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R 503, R554, rucaparib (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, Simmiparib, talazoparib (BMN-673), veliparib (ABT-888), WW 46, 2-(4-

20 (Trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-ol, y las sales o derivados de los mismos. En ciertas modalidades, el primer agente se selecciona del grupo que consiste en: niraparib, olaparib, rucaparib, talazoparib, veliparib, y las sales o derivados de los mismos. En ciertas modalidades, el primer agente es niraparib o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis reduce la producción de

un factor pro-angiogénico, inhibe una interacción entre un factor pro-angiogénico y un receptor pro-angiogénico, inhibe una función de un factor pro-angiogénico, inhibe una función de un receptor de factor pro-angiogénico, reduce el flujo sanguíneo mediante la alteración de los vasos sanguíneos, inhibe la ramificación de los vasos, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el factor pro-angiogénico comprende FGF1-14, FGF15/19, FGF18-23, PDGF, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF (factor de crecimiento placentario), VEGF-E (Orf-VEGF), svVEGF de *Trimeresurus flavoviridis*, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, angiogenina, angiopoyetina-1, angiopoyetina-2, Tie-1, Tie-2, MMP, DII4, SEMA3s, efrinas, leptina, quimiocinas, factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis es una molécula pequeña orgánica o inorgánica; un sacárido; un oligosacárido; un polisacárido; un carbohidrato; un péptido; una proteína; un análogo peptídico; un derivado peptídico; un lípido; un anticuerpo; un fragmento de anticuerpo, una molécula peptidomimética; un ácido nucleico; un análogo de ácido nucleico; un derivado de ácido nucleico; un extracto producido a partir de materiales biológicos; una composición natural o sintética; un metal; una toxina; o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis se selecciona del grupo que consiste en bevacizumab, itraconazol, carboxiamidotriazol, TNP-470, fumagilina, CM101, IL-12, factor de plaquetas 4, suramina, SU5416, trombospondina, esteroides angiostáticos, heparina, factor inhibitorio de la angiogénesis derivado de cartílago (p.ej. péptido troponina I y condromodulina I), inhibidor de metaloproteinasas de la matriz, angiostatina, endostatina, 2-metoxiestradiol, tecogalano, tetratiomolibdato, trombospondina, talidomida, prolactina, inhibidor de $\alpha\text{v}\beta 3$, lenalidomida, linomida, ramucirumab, tasquinimod, ranibizumab, sorafenib, sunitinib, pazopanib, everolimus, inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIMP1 y TIMP2),

receptor soluble de bFGF, factor de crecimiento transformante beta, interferón alfa, receptores solubles de KDR y FLT-1, proteína relacionada con proliferina placentaria, y cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis se selecciona del grupo que consiste en bevacizumab, itraconazol, carboxiamidotriazol, TNP-470, fumagilina, CM101, IL-12, factor de plaquetas 4, suramina, SU5416, trombospondina, esteroides angiostáticos, heparina, factor inhibitorio de la angiogénesis derivado de cartílago, inhibidor de metaloproteinasas de la matriz, angiostatina, endostatina, 2-metoxiestradiol, tecogalano, tetratiomolibdato, trombospondina, talidomida, prolactina, inhibidor de $\alpha\beta 3$, lenalidomida, linomida, ramucirumab, tasquinimod, ranibizumab, sorafenib, sunitinib, pazopanib, everolimus, inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIMP1 y TIMP2), receptor soluble de bFGF, factor de crecimiento transformante beta, interferón alfa, receptores solubles de KDR y FLT-1, proteína relacionada con proliferina placentaria, pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, cabozantinib, regorafenib, vandetanib, lenvatinib, semaxanib, SU6668, vatalanib, tivozanib, cediranib, protamina, heparina, esteroides, éteres de ácido ascórbico, polisacárido sulfatado DS 4152, fumagilina, AGM 12470, neovastat, RO4929097, MRK-003, MK-0752, PF03084014, MEDI0639, curcumina, 3,3'-diindolilmetano (DIM), resveratrol, 3,5-bis(2,4-difluorobenciliden)-4-piperidona (DiFiD) y 3-galato de epigallocatequina (EGCG), honokiol, OMP-21M18, navicixizumab (OMP-305B83), Flt₂₋₁₁, CBO-P11, Je-11, V1, y cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis inhibe una ruta de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)/receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR). En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis inhibe una proteína de la familia de VEGF y/o una proteína de la familia de VEGFR. En ciertas modalidades, la proteína de la familia de VEGF comprende VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C,

VEGF-D, PIGF (factor de crecimiento placentario), VEGF-E (Orf-VEGF), svVEGF de *Trimeresurus flavoviridis*, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, la proteína de la familia de VEGFR comprende VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el inhibidor

5 de la angiogénesis comprende un inhibidor de VEGF, un inhibidor de VEGFR, o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis induce una deficiencia en la recombinación homóloga (RH). En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis induce hipoxia. En ciertas modalidades, el inhibidor de la angiogénesis induce una deficiencia en la recombinación homóloga (RH) mediante la

10 hipoxia. En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGF es una molécula pequeña orgánica o inorgánica; un sacárido; un oligosacárido; un polisacárido; un carbohidrato; un péptido; una proteína; un análogo peptídico; un derivado peptídico; un lípido; un anticuerpo; un fragmento de anticuerpo, una molécula peptidomimética; un ácido nucleico; un análogo de ácido nucleico; un derivado de ácido nucleico; un extracto

15 producido a partir de materiales biológicos; una composición natural o sintética; un metal; una toxina; o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGF es un anticuerpo o un fragmento del mismo. En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGF es bevacizumab, ranibizumab, OPT-302, ziv-aflibercept, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGF es una

20 molécula pequeña orgánica o inorgánica. En ciertas modalidades, la molécula pequeña orgánica o inorgánica es Flt₂₋₁₁, CBO-P11, Je-11, V1, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGFR es una molécula pequeña orgánica o inorgánica; un sacárido; un oligosacárido; un polisacárido; un carbohidrato; un péptido; una proteína; un análogo peptídico; un derivado peptídico; un lípido; un

25 anticuerpo; un fragmento de anticuerpo, una molécula peptidomimética; un ácido

nucleico; un análogo de ácido nucleico; un derivado de ácido nucleico; un extracto producido a partir de materiales biológicos; una composición natural o sintética; un metal; una toxina; o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGFR es un inhibidor de tirosina quinasa. En ciertas modalidades, el inhibidor de

5 tirosina quinasa es pazopanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, ponatinib, cabozantinib, regorafenib, vandetanib, lenvatinib, semaxanib, SU6668, vatalanib, tivozanib, cediranib, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGFR es un anticuerpo o un fragmento del mismo. En ciertas modalidades, el inhibidor de VEGFR es ramucirumab.

10 En las modalidades, un primer agente es niraparib, y un segundo agente es bevacizumab.

En las modalidades, un primer agente es niraparib, y un segundo agente es cabozantinib.

15 Los métodos terapéuticos de la invención se pueden combinar con inmunoterapias y terapias adicionales. Por ejemplo, cuando se usan para tratar el cáncer, los inhibidores de la invención se pueden usar en combinación con las terapias convencionales del cáncer, tales como, p.ej., cirugía, radioterapia, quimioterapia o combinaciones de las mismas, dependiendo del tipo de tumor, la afección del paciente, otras cuestiones de salud, y una diversidad de factores.

20 En las modalidades, un agente terapéutico adicional es un inhibidor de un punto de control inmunitario. En las modalidades, un inhibidor de un punto de control es un agente capaz de inhibir cualquiera de lo siguiente: PD-1 (p.ej., la inhibición por medio de terapias anti-PD-1, anti-PD-L1, o anti-PD-L2), CTLA-4, TIM-3, TIGIT, LAGs (p.ej., LAG-3), CEACAM (p.ej., CEACAM-1, -3 y/o -5), VISTA, BTLA, LAIR1, CD160, 2B4, CD80,

25 CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 o CD270), KIR, A2aR, clase

I del MHC, clase II del MHC, GALS, adenosina, TGFR (p.ej., TGFR beta), B7-H1, B7-H4 (VTCN1), OX-40, CD137, CD40, IDO, o CSF-1R. En las modalidades, un inhibidor de un punto de control es una molécula pequeña, un ácido nucleico, un polipéptido (p.ej., un anticuerpo), un carbohidrato, un lípido, un metal, o una toxina. En las modalidades, un inhibidor de un punto de control es un anticuerpo, un conjugado de anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno del mismo.

En ciertos aspectos, otros agentes terapéuticos útiles para la terapia de combinación con los inhibidores de la presente descripción incluyen un agente potenciador de la respuesta inmunitaria específica del antígeno seleccionado del grupo que consiste en un agente anti-PD-1, un agente anti-PD-L1, un agente estimulador de GTR (proteína relacionada con TNFR inducida por glucocorticoides), un agente anti-CTLA4, un agente anti-TIM-3, un agente anti-LAG-3, un agente de señalización de quimiocinas, un agente anti-VEGF, un agente estimulador de señales de citocinas, y combinaciones de los mismos.

En las modalidades, un inhibidor de un punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1. En las modalidades, un inhibidor de PD-1 es una molécula pequeña, un ácido nucleico, un polipéptido (p.ej., un anticuerpo, un conjugado de anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno del mismo), un carbohidrato, un lípido, un metal, o una toxina. En las modalidades, un inhibidor de PD-1 es un agente de unión a PD-1 (p.ej., un anticuerpo, un conjugado de anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno del mismo). En las modalidades, un agente de unión a PD-1 es un anticuerpo, un conjugado de anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno del mismo. En ciertas modalidades, el agente anti-PD-1 se selecciona del grupo que consiste en pembrolizumab, nivolumab, PDR001, REGN2810 (SAR-439684), BGB-A317, BI 754091, IBI308, INCSHR-1210, JNJ-63723283, JS-001, MEDI0680 (AMP-514), MGA-012, PF-06801591, REGN-2810,

TSR-042, y las combinaciones de los mismos. En las modalidades, el inhibidor de PD-1 es un agente anti-PD-L1 o anti-PD-L2. En ciertas modalidades, el agente anti-PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en atezolizumab, durvalumab, avelumab, LY3300054, y las combinaciones de los mismos. En las modalidades, un agente anti-PD-1 es pembrolizumab. En las modalidades, un agente anti-PD-1 es nivolumab. En ciertas modalidades, un agente de anticuerpo hacia PD-1 es como se describe en las publicaciones de solicitudes de patentes internacionales n°s WO2014/179664, WO 2018/085468, o WO 2018/129559. En las modalidades adicionales, un agente de anticuerpo hacia PD-1 se administra según un método descrito en las publicaciones de solicitudes de patentes internacionales n°s WO2014/179664, WO 2018/085468, o WO 2018/129559. En las modalidades, un agente anti-PD-1 es TSR-042.

En las modalidades, un inhibidor de un punto de control inmunitario es un inhibidor de TIM-3. En las modalidades, un inhibidor de TIM-3 es una molécula pequeña, un ácido nucleico, un polipéptido (p.ej., un anticuerpo, un conjugado de anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno del mismo), un carbohidrato, un lípido, un metal, o una toxina. En las modalidades, un inhibidor de TIM-3 es un agente de unión a TIM-3 (p.ej., un anticuerpo, un conjugado de anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno del mismo). En las modalidades, un agente de unión a TIM-3 es un anticuerpo, un conjugado de anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno del mismo. En ciertas modalidades, un agente de anticuerpo hacia TIM-3 es MBG453, LY3321367, Sym023, TSR-022, o un derivado de los mismos. En ciertas modalidades, un agente de anticuerpo hacia TIM-3 es como se describe en las publicaciones de solicitudes de patentes internacionales n°s WO2016/161270, WO2018/085469, o WO2018/129553. En ciertas modalidades, se administra un agente de anticuerpo hacia TIM-3 como se describe en las publicaciones de solicitudes de patentes internacionales n°s WO2016/161270, WO2018/085469, o

WO2018/129553. En ciertas modalidades, un agente de anticuerpo hacia TIM-3 es TSR-022.

En las modalidades, un inhibidor de un punto de control inmunitario es un inhibidor de LAG-3. En las modalidades, un agente anti-LAG-3 es un anticuerpo, un
5 conjugado de anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno del mismo. En las modalidades, un agente anti-LAG-3 es una molécula pequeña, un ácido nucleico, un polipéptido (p.ej., un anticuerpo), un carbohidrato, un lípido, un metal, o una toxina. En las modalidades, un agente anti-LAG-3 es una molécula pequeña. En las modalidades, un agente anti-LAG-3 es un agente de unión a LAG-3. En las modalidades, un agente
10 anti-LAG-3 es un anticuerpo, un conjugado de anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno del mismo. En las modalidades, un agente anti-LAG-3 es IMP321, relatlimab (BMS-986016), BI 754111, GSK2831781 (IMP-731), LAG525 de Novartis (TMP701), REGN3767, MK-4280, MGD-013, GSK-2831781, FS-118, XmAb22841, INCAGN-2385, FS-18, ENUM-006, AVA-017, AM-0003, afímero biespecífico PD-L1/LAG-3 de Avacta,
15 anticuerpo anti-LAG-3 de iOnctura, anticuerpo anti-LAG-3 de Arcus, o Sym022, o TSR-033. En ciertas modalidades, se describe un agente de anticuerpo hacia LAG-3 como en la publicación de solicitud de patente internacional WO2016/126858 o en la solicitud de patente internacional nº PCT/US18/30027. En ciertas modalidades, se administra un agente de anticuerpo hacia LAG-3 como se describe en la publicación de solicitud de
20 patente internacional WO2016/126858 o en la solicitud de patente internacional nº PCT/US18/30027. En las modalidades, un agente de anticuerpo hacia LAG-3 es TSR-033.

En ciertas modalidades, el agente estimulador de GITR se selecciona del grupo que consiste en DTA-1, mGITRL, pGITRL, y las combinaciones de los mismos.

En ciertas modalidades, el agente anti-CTLA4 se selecciona del grupo que

consiste en ipilimumab, tremelimumab, y las combinaciones de los mismos.

En ciertas modalidades, el agente de señalización de quimiocinas se selecciona del grupo que consiste en CXCL16, un agonista del receptor de quimiocinas CXCR6 (CD186), y las combinaciones de los mismos.

5 En ciertas modalidades, el agente estimulador de señales de citocinas es una interleucina o un interferón. En ciertas modalidades, la interleucina se selecciona del grupo que consiste en IL-2, IL-1, IL-7, IL-15, IL-12, IL-18 y las combinaciones de los mismos. En ciertas modalidades, el interferón es IFN alfa.

10 En ciertas modalidades, el tercer agente es un agente potenciador de la respuesta inmunitaria específico del antígeno seleccionado del grupo que consiste en un flavonoide (p.ej., glucósido de flavonoide), lidocaína, lamotrigina, sulfametoxazol, fenitoína, carbamazepina, sulfametoxazol, fenitoína, alopurinol, paracetamol, mepivacaína, p-fenilendiamina, ciprofloxacina y moxifloxacina.

15 En ciertas modalidades, el tercer agente es un agente quimioterápico. Los ejemplos no limitantes de los agentes quimioterápicos que se pueden usar en los tratamientos de combinación de la presente descripción incluyen, por ejemplo, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginasa, bcg, bicalutamida, bleomicina, buserelina, busulfano, campotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, colchicina, ciclofosfamida, ciproterona, 20 citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, estradiol, estramustina, etopósido, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteina, goserelina, hidroxiurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, interferón, irinotecano, ironotecano, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, 25 lomustina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mercaptopurina,

mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, nocodazol, octreótido, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, suramina, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloruro de titanoceno, topotecano, trastuzumab, tretinoína, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina.

Estos agentes quimioterápicos se pueden clasificar mediante su mecanismo de acción, por ejemplo, en los siguientes grupos: anti-metabolitos/agentes antineoplásicos, tales como análogos de pirimidina (5-fluorouracilo, floxuridina, capecitabina, gemcitabina y citarabina) y análogos de purina, antagonistas de folato e inhibidores relacionados (mercaptapurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina (cladribina)); agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales tales como alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina, y vinorelbina), agentes de alteración de microtúbulos tales como taxanos (paclitaxel, docetaxel), vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina, epipodofilotoxinas (etopósido, tenipósido), agentes de daño al ADN (actinomicina, amsacrina, antraciclinas, bleomicina, busulfano, camptotecina, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citoxano, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, hexametilenamina, oxaliplatino, ifosfamida, melfalano, mecloretamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, plicamicina, procarbazona, taxol, taxotere, tenipósido, trietilentiofosforamida y etopósido (VP16)); antibióticos tales como dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), idarrubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina; enzimas (L-asparaginasa que metaboliza de manera sistémica L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios; agentes antiproliferativos/alquilantes antimitóticos tales como las mostazas de nitrógeno

(mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalano, clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiotepa), sulfonatos de alquilo-busulfano, nitrosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenos-dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato); complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas, análogos de hormonas (estrógeno, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida, nilutamida) e inhibidores de aromatasa (letrozol, anastrozol); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintética y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (tales como activador de plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, abciximab; agentes antimigratorios; agentes antiseoretos (brefeldina); inmunosupresores (ciclosporina, tacrólimus (FK-506), sirólimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato de mofetilo); compuestos anti-angiogénicos (p.ej., TNP-470, genisteína, bevacizumab) e inhibidores de factores de crecimiento (p.ej., inhibidores de factores de crecimiento de fibroblastos (FGF)); bloqueante de receptores de angiotensina; donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos inversos; anticuerpos (trastuzumab); inhibidores del ciclo celular e inductores de la diferenciación (tretinoína); inhibidores de mTO, inhibidores de topoisomerasas (doxorubicina (adriamicina), amsacrina, camptotecina, daunorrubicina, dactinomicina, enipósido, epirubicina, etopósido, idarrubicina y mitoxantrona, topotecano, irinotecano), corticosteroides (cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, y prenisolona); inhibidores de quinasas de transducción de señales de factores de crecimiento; inductores de la disfunción mitocondrial y activadores de caspasas; y agentes de alteración de la cromatina.

Tal como se usa en la presente memoria, un "agente quimioterápico" se refiere a

un agente químico que inhibe la proliferación, el crecimiento, la duración y/o la actividad metastásica de las células cancerosas. Los ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen los agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclosfosfamida CYTOXAN®, sulfonatos de alquilo tales como busulfano, improsulfano y piposulfano, aziridinas tales como benzodopa, carbocadona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas (p.ej., altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentionfosforamida y trimetilolomelamina); acetogeninas; delta-9-tetrahidrocannabinol (p.ej., dronabinol, MARINOL®); beta-lapacona; lapacol; colchicinas; ácido betulínico; una camptotecina (que incluye el análogo sintético topotecano (HYCAMTIN®), CPT-11 (irinotecano, CAMPTOSAR®), acetil camptotecina, escopolectina, y 9-aminocamptotecina); briostatina; calistatina; CC-1065 (que incluye sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); podofilotoxina; ácido podofilínico; tenipósido; criptoficinas (especialmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (que incluye los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreto de óxido de mecloretamina, melfalano, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enedina (p.ej., caliqueamicina); dinemicina, que incluye dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de cromoproteínas de tipo enedina), aclacinomisin, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® doxorubicina (que incluye morfolino-

doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; agentes anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; un agente de reposición de ácido fólico, tal como ácido folínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo, bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elformitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucida; nitrato de galio; hidroxiiurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina, fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacáridos PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg); razoxano; rizoxina; sizofurano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (p.ej., toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina (ELDISINE®, FILDESIN®); dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, p.ej., paclitaxel TAXOL® (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), la formulación de nanopartículas de paclitaxel modificadas con albúmina sin Cremophor ABRAXANE™

(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), y docetaxel TAXOTERE® (Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); clorambucilo; gemcitabina (GEMZAR®); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina (VELBAN®); platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina (ONCOVIN®); oxaliplatino; leucovorina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina; las sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; así como combinaciones de dos o más de los anteriores, tales como CHOP, una abreviatura de una terapia combinada de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisolona, y FOLFOX, una abreviatura de un régimen de tratamiento con oxaliplatino (ELOXATIN™) combinado con 5-FU y leucovorina.

También se incluyen en esta definición los "agentes quimioterápicos de antimetabolitos", que son estructuralmente similares a un metabolito, pero el cuerpo no los puede usar de una manera productiva. Muchos agentes quimioterápicos de antimetabolitos interfieren con la producción de los ácidos nucleicos, ARN y ADN. Los ejemplos de agentes quimioterápicos de antimetabolitos incluyen gemcitabina (GEMZAR®), 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina (XELODA™), 6-mercaptopurina, metotrexato, 6-tioguanina, pemetrexed, raltitrexed, arabinosilcitosina ARA-C citarabina (CYTOSAR-U®), dacarbazina (DTIC-DOMED), azocitosina, desoxicitosina, piridmideno, fludarabina (FLUDARA®), cladribina, 2-desoxi-D-glucosa, etc. En ciertas modalidades, un agente quimioterápico de antimetabolito es gemcitabina. Eli Lilly comercializa gemcitabina HCl con la marca comercial GEMZAR®.

También se incluyen en esta definición los "agentes quimioterápicos basados en

platino", que comprenden un compuesto orgánico que contiene platino como parte esencial de la molécula. En ciertas modalidades, un agente quimioterápico es un agente de platino. En algunas de dichas modalidades, el agente de platino se selecciona de cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, nedaplatino, tetranitrato de triplatino, fenantriplatino, picoplatino, o satraplatino.

Administración

La composición o composición farmacéutica o agente terapéutico descrito en la presente memoria se puede administrar a un sujeto mediante diversos métodos. Las personas de experiencia habitual en la técnica conocerán una diversidad de vías que se pueden utilizar, en circunstancias adecuadas, para la administración a un sujeto, por ejemplo un sujeto humano. Por ejemplo, en ciertas modalidades, la administración puede ser ocular, oral, parenteral, tópica, etc. En ciertas modalidades particulares, la administración puede ser bronquial (p.ej., mediante instilación bronquial), bucal, dérmica (que puede ser o comprender, por ejemplo, una o más de tópica en la dermis, intradérmica, interdérmica, transdérmica, etc.), enteral, intra-arterial, intradérmica, intragástrica, intramedular, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, intratecal, intravenosa, intraventricular, en un órgano específico (p.ej., intrahepática), mucosa, nasal, oral, rectal, subcutánea, sublingual, tópica, traqueal (p.ej., mediante instilación intratraqueal), vaginal, vítrea, etc. En ciertas modalidades, la administración puede implicar una dosificación que sea una dosificación intermitente (p.ej., una diversidad de dosis separadas a lo largo del tiempo) y/o periódica (p.ej., dosis individuales separadas por un periodo de tiempo común). En ciertas modalidades, la administración puede implicar una dosificación continua (p.ej., perfusión) durante al menos un periodo seleccionado de tiempo. Para ejemplos adicionales, la composición farmacéutica se puede formular para la administración por medio de una administración de liberación

dependiente del pH, administración desencadenada microbially, administración controlada en el tiempo, administración regulada osmóticamente, administración controlada por la presión, administración con sistemas multi-matriz, administración por bioadhesión, o administración multiparticulada.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción incluyen, pero sin limitación, gránulos, comprimidos (comprimidos de capa simple, comprimidos multicapa, minicomprimidos, comprimidos bioadhesivos, comprimidos oblongos, comprimidos de matriz, comprimido dentro de un comprimido, comprimidos mucoadhesivos, comprimidos de liberación modificada, comprimidos disgregables de manera oral, comprimidos de liberación pulsátil, comprimidos de liberación cronometrada, comprimidos de liberación retardada, de liberación controlada, de liberación prolongada y de liberación sostenida), cápsulas (duras y blandas o cápsulas de gelatina blanda rellenas de líquido), píldoras, trociscos, sobres, polvos, microcápsulas, minicomprimidos, comprimidos en cápsulas y microesferas, composición de matriz y similares. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica se refiere a cápsulas. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica se refiere a cápsulas de gelatina dura o cápsulas basadas en HPMC. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica se refiere a cápsulas de gelatina dura.

20 En ciertas modalidades, se administra un agente terapéutico concreto según un régimen, que puede implicar una o más dosis. En ciertas modalidades, un régimen comprende una diversidad de dosis, cada una de las cuales está separada en el tiempo de las otras dosis. En ciertas modalidades, las dosis individuales están separadas entre sí por un periodo de tiempo de la misma longitud; en ciertas modalidades, un régimen comprende una diversidad de dosis, en el que las dosis están separadas por periodos de tiempo de longitudes diferentes. En ciertas modalidades, un régimen comprende

dosis de la misma cantidad. En ciertas modalidades, un régimen comprende dosis de cantidades diferentes. En ciertas modalidades, un régimen comprende al menos una dosis, en la que la dosis comprende una dosis unitaria del agente terapéutico. En ciertas modalidades, un régimen comprende al menos una dosis, en la que la dosis comprende dos o más dosis unitarias del agente terapéutico.

En diversas modalidades, los métodos proporcionados en la presente memoria comprenden administrar un primer agente y un segundo agente. Se puede administrar un primer agente y un segundo agente en cualquier orden. En ciertas modalidades, la administración comprende administrar el primer y segundo agentes de manera secuencial. En ciertas modalidades, la administración comprende administrar el primer y segundo agentes de manera simultánea. En ciertas modalidades, la administración comprende administrar el primer agente antes de administrar el segundo agente. En ciertas modalidades, la administración comprende administrar el segundo agente antes de administrar el primer agente.

En ciertas modalidades, la composición farmacéutica se administra a un sujeto, y la administración comprende administrar una composición que comprende una cápsula, en la que la cápsula comprende el primer agente. En ciertas modalidades, la cápsula comprende una formulación que comprende el primer agente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas modalidades, el o los excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden lactosa monohidrato, estearato de magnesio, o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del primer o segundo agente. En ciertas modalidades, el método comprende además administrar un tercer agente al sujeto. En ciertas modalidades, el tercer agente comprende un agente potenciador de la respuesta inmunitaria específica del antígeno, un agente quimioterápico, o una combinación de los

mismos. En ciertas modalidades, el agente potenciador de la respuesta inmunitaria específica del antígeno comprende un agente anti-PD-1, un agente anti-PD-L1, un agente anti-CTLA4, un agente anti-TIM-3, o un agente anti-LAG-3.

Protocolos de dosificación

5 Como se describe en la presente memoria, los métodos proporcionados comprenden administrar una terapia que inhibe PARP y una terapia que regula la actividad en el microentorno tumoral (p.ej., la inhibición de la angiogénesis) en combinación a un paciente, un sujeto, o una población de sujetos según un régimen que consigue un efecto terapéutico.

10 En ciertas modalidades, la administración "en combinación" incluye la administración de una o más dosis de un agente que inhibe PARP (p.ej., niraparib) antes, durante, o después de la administración de una o más dosis de un agente que mejora la actividad en el microentorno tumoral. En ciertas modalidades, se administra un agente que inhibe PARP (p.ej., niraparib) y un agente que regula la actividad en el microentorno

15 tumoral en regímenes solapantes. En ciertas modalidades, se administra un agente que inhibe PARP (p.ej., niraparib) de manera simultánea o secuencial respecto de un agente que mejora la actividad en el microentorno tumoral.

 El número de veces que se administra una composición a un individuo que lo necesita depende del criterio de un profesional médico, del trastorno, de la gravedad del

20 trastorno, y de la respuesta del individuo a la formulación. En ciertas modalidades, se administra una composición descrita en la presente memoria una vez a un individuo que lo necesita con una afección aguda leve. En ciertas modalidades, se administra una composición descrita en la presente memoria más de una vez a un individuo que lo necesita con una afección aguda moderada o grave. En el caso en el que la afección del

25 paciente no mejore, dependiendo del criterio del médico, la administración de un

producto farmacológico de combinación descrito en la presente memoria se puede administrar de manera crónica, es decir, durante un periodo prolongado de tiempo, lo que incluye a lo largo de toda la duración de la vida del paciente, para mejorar o controlar o limitar de otra manera los síntomas de la enfermedad o afección del paciente.

5 En ciertas modalidades, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico a un sujeto. El agente terapéutico puede ser un primer, un segundo, o un tercer agente. En ciertas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz es de alrededor de 0,1 miligramos por kilogramo de peso corporal al día (mg/kg/día) a alrededor de 1 mg/kg/día, de 1 mg/kg/día a alrededor de 5 mg/kg/día, de 5 mg/kg/día a alrededor de 10 mg/kg/día, de 10 mg/kg/día a alrededor de 15 mg/kg/día, 10 de 15 mg/kg/día a alrededor de 20 mg/kg/día, de 20 mg/kg/día a alrededor de 25 mg/kg día, de 25 mg/kg/día a alrededor de 30 mg/kg/día, de 30 mg kg/día a alrededor de 35 mg/kg/día, o de 35 mg/kg/día a alrededor de 40 mg/kg/día. En ciertas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,1 mg/kg/día a alrededor de 40 mg/kg/día. En 15 ciertas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 10 mg/kg/día a alrededor de 50 mg/kg/día, o de 50 mg/kg/día a alrededor de 100 mg/kg/día.

 En ciertas modalidades, se administra un primer agente a una dosis que es equivalente a alrededor de 300 mg de niraparib. En ciertas modalidades, el primer agente se administra a una dosis reducida. En ciertas modalidades, la dosis reducida es 20 equivalente a 200 mg de niraparib. En ciertas modalidades, la dosis reducida es equivalente a 100 mg ~ 150 mg, o 150 mg ~ 200 mg de niraparib. En ciertas modalidades, el primer agente (p.ej. niraparib) se administra a una dosis incrementada si la hemoglobina del sujeto ≥ 9 g/dL, plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{L}$ y neutrófilos $\geq 1500/\mu\text{L}$ para todos los análisis llevados a cabo durante uno o más ciclos de tratamiento. En ciertas 25 modalidades, la dosis del primer agente (p.ej. niraparib) se incrementa después de dos

ciclos de tratamiento.

Sujetos

En la práctica de los métodos de tratamiento o uso proporcionados en la presente memoria, se pueden administrar cantidades terapéuticamente eficaces de los agentes terapéuticos a un sujeto que tiene una enfermedad o afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia de los compuestos usados, y otros factores.

Los sujetos pueden ser, por ejemplo, mamíferos, seres humanos, mujeres embarazadas, adultos ancianos, adultos, adolescentes, pre-adolescentes, niños, niños pequeños, lactantes, recién nacidos, o neonatos. Un sujeto puede ser un paciente. En ciertos casos, un sujeto puede ser un ser humano. En ciertos casos, un sujeto puede ser un niño (es decir, un ser humano joven menor de la edad de pubertad). En ciertos casos, un sujeto puede ser un lactante. En ciertos casos, el sujeto puede ser un lactante alimentado con leche maternizada. En ciertos casos, un sujeto puede ser un individuo incorporado en un estudio clínico. En ciertos casos, un sujeto puede ser un animal de laboratorio, por ejemplo, un mamífero, o un roedor. En ciertos casos, el sujeto puede ser un ratón. En ciertos casos, el sujeto puede ser un sujeto obeso o con sobrepeso.

En ciertas modalidades, el sujeto se ha tratado previamente con una o más modalidades diferentes de tratamiento del cáncer. En ciertas modalidades, el sujeto se ha tratado previamente con una o más de radioterapia, quimioterapia, o inmunoterapia. En ciertas modalidades, el sujeto se ha tratado con una, dos, tres, cuatro, o cinco líneas de terapia anteriores. En ciertas modalidades, la terapia anterior es una terapia citotóxica.

Composiciones y Kits

Una composición o composición farmacéutica de la presente descripción puede comprender cualquiera de los agentes descritos en la presente memoria. En ciertas modalidades, la composición o composición farmacéutica comprende uno o más agentes terapéuticos. La composición o composición farmacéutica se puede administrar en combinación con otra terapia, por ejemplo, inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia, agentes anti-inflamatorios, agentes anti-virales, agentes antimicrobianos, y agentes anti-fúngicos.

Una composición o una composición farmacéutica de la presente descripción se puede envasar en forma de un kit. En ciertas modalidades, un kit comprende una composición farmacéutica descrita en la presente memoria. En ciertas modalidades, un kit comprende un primer, un segundo, y/o un tercer agente terapéutico descrito en la presente memoria. En ciertas aplicaciones, un kit incluye instrucciones escritas sobre la administración/uso de la composición terapéutica. El material escrito puede ser, por ejemplo, una etiqueta. El material escrito puede sugerir las condiciones y los métodos de administración. Las instrucciones proporcionan al sujeto y al médico supervisor la mejor guía para conseguir el resultado de un tratamiento óptimo a partir de la administración de la terapia. El material escrito puede ser una etiqueta. En ciertas aplicaciones, la etiqueta puede estar aprobada por una autoridad reguladora, por ejemplo la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), la Agencia Europea del Medicamento (EMA), u otras autoridades reguladoras.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos evaluaron la actividad antitumoral de los inhibidores de PARP en combinación con inhibidores de la angiogénesis. Los compuestos de estas terapias de combinación sirven como ejemplos solamente, y no pretenden ser limitantes.

Ejemplo 1 - Diseño del estudio

Los estudios *in vivo* se diseñaron para ensayar el efecto de los tratamientos de combinación. El diseño del estudio se resume en la Tabla 1.

Tabla 1 - Diseño del estudio *in vivo* para el tratamiento de combinación

5	Tipo de tumor	Cancer ovárico		CMTN
	Modelo	A2780	A2780, OVC134	MAXF 574, MAXF 857, MAXF MX1
	Cepa de ratón	CB-17 SCID hembra	Balb/C hembra atómicos	NMRI hembra atómicos
10	Grupos de tratamiento	Vehículo Niraparib (N) Bevacizumab (B) N+B	Vehículo Niraparib (N) Cabozantinib (C) N+C	Vehículo Niraparib (N) Beverizumab (B) Cabozantinib (C) N+B N+C
	Número de ratones por grupo	6	6	3
	Dosis de niraparib	60 mg/kg po cd	60 mg/kg po cd	50 mg/kg po cd
	Dosis de bevacizumab	10 mg/kg iv cs		20 mg/kg iv cs
15	Dosis de cabozantinib		30 mg/kg po cd	30 mg/kg po cd

"po" significa "por vía oral", "cd" significa "una vez al día", "iv" significa "intravenoso", y "cs" significa "una vez a la semana".

Ejemplo 2 - La terapia de combinación con niraparib y bevacizumab

demostró una actividad anti-tumoral mejorada en los modelos de cáncer ovárico y de CMTN

20 Como se muestra en la Figura 1, un modelo de cáncer ovárico (CO) y tres modelos de cáncer de mama triple negativo (CMTN) se trataron con niraparib, bevacizumab, y su combinación. Se calculó y se representó la inhibición del crecimiento tumoral (ICT) al final del tratamiento. Se observó un beneficio de la combinación (ICT para N+B al menos un 10% mayor que en cada monoterapia) en el modelo de CO A2780

25 y el modelo de CMTN MAXF 574. El beneficio de la combinación no se pudo observar

en los otros dos modelos de CMTN, MAXF 857 y MAXF MX1, debido a que los modelos son sensibles a la monoterapia con bevacizumab (ICT: 76%) y la monoterapia con niraparib (ICT: 99%), respectivamente.

Ejemplo 3 - La terapia de combinación con niraparib y cabozantinib demostró una actividad anti-tumoral mejorada en los modelos de cáncer ovárico y de CMTN

Como se muestra en la Figura 2, se trataron dos modelos de cáncer ovárico y tres modelos de CMTN con niraparib, cabozantinib, y sus combinaciones. Se calculó y se representó la inhibición del crecimiento tumoral al final del tratamiento. Se observó un beneficio de la combinación (ICT para N+C al menos un 10% mayor que en cada monoterapia) en el modelo de CO A2780 y el modelo de CMTN MAXF 574. No se pudo observar un beneficio de la combinación en los otros tres modelos, debido a que OVC 134 y MAXF 857 son sensibles a la monoterapia con cabozantinib (ICT: 83% y 65%, respectivamente), y MAXF MX1 es sensible a la monoterapia con niraparib (ICT: 99%).

Ejemplo 4 - Resultados de la tolerabilidad y la actividad antitumoral de la combinación de niraparib y bevacizumab en un modelo de xenoinjerto derivado de la línea celular de cáncer ovárico A2780 (BRCA t.n., HRD-)

Como se muestra en las Figuras 3A y 3B, los ratones que albergaban tumores se aleatorizaron en 4 cohortes y se trataron con vehículo, niraparib, cabozantinib, y niraparib + cabozantinib durante 2 semanas. Se midió el tamaño de los tumores y el peso corporal dos veces a la semana. Ambas monoterapias y la combinación se toleran bien, sin una pérdida significativa de peso corporal. En este modelo con BRCA de tipo natural y negativo para HRD, la combinación de niraparib y bevacizumab demostró una actividad antitumoral mejorada (ICT=68%) en comparación con la monoterapia de niraparib (ICT <40%) y la monoterapia de bevacizumab (ICT=55%).

Ejemplo 5 - Resultados de la tolerabilidad y la actividad antitumoral de la combinación de niraparib y cabozantinib en un modelo de xenoinjerto derivado de la línea celular de cáncer ovárico A2780 (BRCA t.n., HRD-)

Como se muestra en las Figuras 4A y 4B, los ratones que albergaban tumores se aleatorizaron en 4 cohortes y se trataron con vehículo, niraparib, cabozantinib, y combinación de niraparib + cabozantinib durante 2 semanas. Se midió el tamaño de los tumores y el peso corporal dos veces a la semana. Ambas monoterapias y la combinación se toleran bien, sin una pérdida significativa de peso corporal. En este modelo con BRCA de tipo natural y negativo para HRD, la combinación de niraparib y cabozantinib demostró una actividad antitumoral mejorada (ICT=78%) en comparación con la monoterapia de niraparib (ICT 18%) y la monoterapia de cabozantinib (ICT=51%).

Ejemplo 6 - Resultados de la actividad anti-tumoral de la combinación de niraparib y cabozantinib en el modelo de XDP de cáncer ovárico OVC134

Como se muestra en la Figura 5, los ratones que albergaban tumores se aleatorizaron en 4 cohortes y se trataron con vehículo, niraparib, cabozantinib, y combinación de niraparib + cabozantinib durante 7 semanas. Se midió el tamaño de los tumores y el peso corporal dos veces a la semana. Este modelo es muy sensible a la monoterapia con niraparib y con cabozantinib, y por lo tanto no se pudo observar un beneficio adicional para la combinación.

Ejemplo 7 - Resultados de la actividad anti-tumoral de la combinación de niraparib + bevacizumab y la combinación de niraparib + cabozantinib en el modelo de XDP de CMTN MAXF 574

Como se muestra en las Figuras 6A y 6B, los ratones que albergaban tumores se aleatorizaron en 6 cohortes y se trataron con vehículo, niraparib, bevacizumab, combinación de niraparib + bevacizumab, cabozantinib, y combinación de niraparib +

cabozantinib durante 5 semanas. Se midió el tamaño de los tumores y el peso corporal dos veces a la semana. Se observó un beneficio para las combinaciones de niraparib + bevacizumab y de niraparib + cabozantinib.

Ejemplo 8 - Resultados de la actividad anti-tumoral de la combinación de niraparib + bevacizumab y la combinación de niraparib + cabozantinib en el modelo de XDP de CMTN MAXF 857

Como se muestra en las Figuras 7A y 7B, los ratones que albergaban tumores se aleatorizaron en 6 cohortes y se trataron con vehículo, niraparib, bevacizumab, niraparib + bevacizumab, cabozantinib, niraparib + cabozantinib durante 5 semanas. Se midió el tamaño de los tumores y el peso corporal dos veces a la semana. La combinación de niraparib + bevacizumab y la combinación de niraparib + cabozantinib se presentan en 2 injertos distintos para una mejor visualización. Este modelo es muy sensible a la monoterapia con bevacizumab y con cabozantinib, y por lo tanto no se pudo observar un beneficio adicional para la combinación de niraparib + bevacizumab o de niraparib + cabozantinib.

Ejemplo 9 - Resultados de la actividad anti-tumoral de la combinación de niraparib + bevacizumab y la combinación de niraparib + cabozantinib en el modelo de XDP de CMTN MAXF MX1

Como se muestra en las Figuras 8A y 8B, los ratones que albergaban tumores MAXF MX1 del modelo de CMTN se aleatorizaron en 6 cohortes y se trataron con vehículo, niraparib, bevacizumab, niraparib + bevacizumab, cabozantinib, niraparib + cabozantinib durante 5 semanas. Se midió el tamaño de los tumores y el peso corporal dos veces a la semana. Este modelo es muy sensible a la monoterapia de niraparib, y por lo tanto no se pudo observar un beneficio adicional para la combinación de niraparib + bevacizumab o de niraparib + cabozantinib.

Aunque las diversas modalidades de la presente invención se han mostrado y descrito en la presente memoria, será evidente para los expertos en la técnica que tales modalidades se proporcionan a modo de ejemplo solamente. A los expertos en la técnica se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios, y sustituciones sin apartarse de la invención. Se debería entender que se pueden emplear diversas alternativas a las modalidades de la invención descritas en la presente memoria en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención, y que los métodos y las estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes estén así cubiertos.

5

10

15

20

25