

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 012**

51 Int. Cl.:

A61K 31/166 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2021** **PCT/US2021/025551**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.10.2021** **WO21202981**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2021** **E 21721706 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024** **EP 4125842**

54 Título: **Administración conjunta de mirdametinib y lifirafenib para usar en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

03.04.2020 US 202063005153 P

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

04.11.2024

73 Titular/es:

BEIGENE, LTD. (50.0%)

2955 Campus Drive, Suite 200

San Mateo, California 94403, US y

SPRINGWORKS THERAPEUTICS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

LUO, LUSONG;

TANG, ZHIYU;

EDRIS, BADREDDIN y

SHEARER, TODD WEBSTER

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 985 012 T3

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

DESCRIPCIÓN

Administración conjunta de mirdametininib y lifirafenib para usar en el tratamiento del cáncer

5 Campo de la invención

La presente divulgación se refiere a una combinación de mirdametininib o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y lifirafenib o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido. También se divulgan composiciones farmacéuticas de mirdametininib o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y lifirafenib o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en dicho tratamiento del cáncer.

Antecedentes

15 N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodoanilino)benzamida ("Compuesto A", "mirdametininib", "PD-0325901") es un fármaco de molécula pequeña que ha sido diseñado para inhibir la proteína cinasa 1 activada por mitógenos ("MEK1") y la proteína cinasa 2 activada por mitógenos ("MEK2"). MEK1 y MEK2 son proteínas que desempeñan funciones clave en la vía de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos ("MAPK"). La vía MAPK es fundamental para la supervivencia y proliferación celular, y se ha demostrado que una activación inadecuada de esta vía ayuda a permitir el crecimiento tumoral. Mirdametininib es un inhibidor no competitivo de ATP altamente específico de MEK1 y MEK2. En virtud de este mecanismo de acción, mirdametininib inhibe significativamente la fosforilación de las MAP cinasas ERK1 y ERK2 reguladas extracelularmente, conduciendo de ese modo a un crecimiento deficiente de las células tumorales tanto en cultivo como en in vivo. Además, la evidencia indica que los aumentos inducidos por citoquinas inflamatorias en la actividad MEK/ERK contribuyen a la inflamación, dolor y destrucción de tejidos asociados con la artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias. El uso de mirdametininib en el tratamiento de tumores sólidos se divulga en el documento US 2014/155372 A1.

30 5-(((1R,1aS,6bR)-1-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-5-il)oxi)-3,4-dihidro-1,8-naftirdin-2(1H)-ona ("Compuesto B", "lifirafenib", "BGB-283") es un medicamento nuevo, el primer de su clase, inhibidor del dímero RAF, que está en investigación, con una inhibición potente, reversible de A-RAF de tipo silvestre, B-RAF, C-RAF y B-RAV600E, así como EGFR y K-RAS, permitiendo de ese modo la eficacia en una amplia gama de tipos de tumores impulsados por mutaciones en la vía MAPK, tales como aquellas con mutaciones del controlador K-RAS. El uso de lifirafenib en el tratamiento de tumores sólidos se divulga en Z. Tang y cols: Molecular Cancer Therapeutics, vol. 14, n.º 10, 2015, p. 2187-2197.

En la última década se desarrollaron agentes terapéuticos dirigidos a B-RAF oncogénico y los estudios clínicos demostraron respuestas clínicas sin precedentes con respecto al tratamiento de referencia de entonces, dacarbazina (Chapman 2011), esto llevó a que la FDA de los EE. UU. aprobara 4 agentes y 2 pautas terapéuticas combinadas dirigidas a la vía MAPK (Chapman 2011; Hauschild 2012; Larkin 2014; Long 2015). Es importante destacar que los primeros esfuerzos se centraron en la monoterapia con inhibidores de B-RAF; sin embargo, la resistencia se desarrolló rápidamente en la mayoría de los pacientes, con una supervivencia sin progresión ("PFS") de menos de 6 meses para estos agentes (Chapman 2011; Hauschild 2012). Los conocimientos adquiridos a partir de la investigación traslacional destacaron la reactivación de MAPK como un mecanismo de resistencia principal (Rizos 2014; Kwong 2015) y condujo a estrategias terapéuticas codirigidas a B-RAF y MEK, conduciendo a casi duplicar la PFS (Larkin 2014; Long 2015). Sin embargo, la resistencia todavía se desarrolla en la mayoría de los pacientes, aunque una pequeña fracción logra el control de la enfermedad a largo plazo (Flaherty 2012a; Flaherty 2012b; revisado por Reddy 2016). Por lo tanto, los inhibidores de B-RAF de segunda generación combinados con inhibidores de MEK son altamente deseables como nuevas combinaciones.

50 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el volumen promedio en el tiempo de tumores Calu-6 implantados en ratones desnudos Balb/c tratados con concentraciones variables de maleato del Compuesto A y del Compuesto B.

55 La Figura 2 muestra el peso corporal en el tiempo de ratones a los que se les implantaron tumores Calu-6 y tratados con concentraciones variables de maleato del Compuesto A y del Compuesto B.

La Figura 3 muestra el cambio porcentual en los volúmenes finales frente al valor inicial para cada uno de los tumores Calu-6 individuales implantados en ratones desnudos Balb/c tratados con concentraciones variables de maleato del Compuesto A y del Compuesto B.

60 La Figura 4 muestra el mejor cambio (%) a partir del valor inicial en el tamaño del tumor (definido por la suma del diámetro más largo de las lesiones objetivo) en pacientes con tumores sólidos avanzados o refractarios que tienen una mutación en un gen MAPK.

65 Breve resumen de la invención

En un aspecto, la invención se refiere a una combinación del Compuesto A (mirdametininib), o una forma de sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B (lifirafenib), o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido, en donde el compuesto A y el compuesto B deben administrarse cada uno en una cantidad terapéuticamente eficaz.

- 5 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el Compuesto A (mirdametininib), el Compuesto B (lifirafenib), o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un material de relleno; un disgregante; y un lubricante.

Realizaciones adicionales de la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas.

10

Las referencias a los métodos de tratamiento mediante terapia en la presente descripción deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en esos métodos.

- 15 En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg por día.

- 20 En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es de aproximadamente 1 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 15 mg por día.

- 25 En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 2 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 2 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 35 mg por día.

30

En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 3 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 3 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 35 mg por día.

35

- 40 En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 4 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 4 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 35 mg por día.

- 45 En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 5 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 5 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 20 a

- 50 aproximadamente 40 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 1 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 20 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 2 mg por día y la cantidad

- 55 terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 15 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 2 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 20 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 3 mg por día y la cantidad

- 60 terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 20 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 2 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 15 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 3 mg por día y la cantidad

65

[illegible]

En algunos aspectos, el compuesto B es una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto B es una sal maleato. En algunos aspectos, la sal de maleato es una sal de sesquimaleato.

En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es de aproximadamente 1 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como una sal maleato es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es de aproximadamente 1 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como una sal maleato es de aproximadamente 7 mg por día.

En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es de aproximadamente 2 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como una sal maleato es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es de aproximadamente 2 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como una sal maleato es de aproximadamente 13 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es de aproximadamente 2 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como una sal maleato es de aproximadamente 27 mg por día.

En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es de aproximadamente 3 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como una sal maleato es de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 40 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es de aproximadamente 3 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como una sal maleato es de aproximadamente 20 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 3 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como una sal maleato es de aproximadamente 34 mg por día.

En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es de aproximadamente 4 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como una sal maleato es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 4 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como una sal maleato es de aproximadamente 27 mg por día.

En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es de aproximadamente 5 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como una sal maleato es de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 40 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es de aproximadamente 5 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como una sal maleato

es de aproximadamente 34 mg por día.

[illegible]

En algunos aspectos, el Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en la misma o diferentes formas farmacéuticas. En algunos aspectos, El Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en la misma forma farmacéutica. En algunos aspectos, El Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran por vía oral.

En algunos aspectos, la forma farmacéutica es una cápsula.

En algunos aspectos, el compuesto A se administra una vez al día. En algunos aspectos, Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- a. el Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
b. el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
c. un material de relleno;
d. un disgregante; y

e. un lubricante.

En algunos aspectos, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto B es la sal de ácido maleico del Compuesto B.

5

En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,8 mg a aproximadamente 1,2 mg del Compuesto A. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende el Compuesto A de aproximadamente 1,5 mg a aproximadamente 2,5 mg.

10

En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 8 mg del Compuesto B como sal de ácido maleico. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 35 mg del Compuesto B como sal de ácido maleico.

15

En algunos aspectos, el material de relleno en la composición farmacéutica está presente en aproximadamente un 80 % p/p a aproximadamente un 90 % p/p. En algunos aspectos, el material de relleno en la composición farmacéutica está presente en aproximadamente 72,5 % p/p a aproximadamente 85 % p/p. En algunos aspectos, el material de relleno en la composición farmacéutica se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa, manitol, almidón, fosfato cálcico dibásico y combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, el material de relleno comprende celulosa microcristalina. En algunos aspectos, el material de relleno en la composición farmacéutica comprende celulosa microcristalina silicificada.

20

En algunos aspectos, el disgregante en la composición farmacéutica está presente en aproximadamente 3,5 % p/p a aproximadamente 4,5 % p/p. En algunos aspectos, el disgregante se selecciona del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, almidón glicolato de sodio, crospovidona, ácido algínico y combinaciones de los mismos.

25

En algunos aspectos, el disgregante en la composición farmacéutica comprende croscarmelosa sódica.

En algunos aspectos, el lubricante en la composición farmacéutica está presente en aproximadamente 1,5 % p/p a aproximadamente 5,0 % p/p. En algunos aspectos, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, dibehenato de glicerilo, talco y combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, el lubricante en la composición farmacéutica comprende estearil fumarato de sodio. En algunos aspectos, el lubricante en la composición farmacéutica comprende estearato de magnesio.

30

En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un comprimido o cápsula. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cápsula.

35

En algunos aspectos, la cápsula comprende aproximadamente 1 mg del Compuesto A y aproximadamente 7 mg de la sal de ácido maleico del Compuesto B, en donde cada componente de la cápsula es el siguiente:

40

- a. aproximadamente 0,8 % p/p a aproximadamente 1,2 % p/p del Compuesto A;
- b. aproximadamente 6 % p/p a aproximadamente 8 % p/p de la sal de ácido maleico del Compuesto B;
- c. aproximadamente 80 % p/p a aproximadamente 90 % p/p de celulosa microcristalina silicificada;
- d. aproximadamente 3,5 % p/p a aproximadamente 4,5 % p/p de croscarmelosa sódica;
- e. aproximadamente 1,5 % p/p a aproximadamente 5,0 % p/p de estearil fumarato de sodio; y
- f. una cápsula de gelatina que encapsula los componentes a-e.

45

En algunos aspectos, la cápsula comprende aproximadamente 2 mg del Compuesto A y aproximadamente 27 mg de la sal de ácido maleico del Compuesto B, en donde cada componente de la cápsula es el siguiente:

50

- a. aproximadamente 0,8 % p/p a aproximadamente 1,3 % p/p del Compuesto A;
- b. aproximadamente 12,3 % p/p a aproximadamente 15,0 % p/p de la sal de ácido maleico del Compuesto B;
- c. aproximadamente 72,5 % p/p a aproximadamente 85 % p/p de celulosa microcristalina silicificada;
- d. aproximadamente 3,5 % p/p a aproximadamente 4,5 % p/p de croscarmelosa sódica;
- e. aproximadamente 1,5 % p/p a aproximadamente 5,0 % p/p de estearil fumarato de sodio; y
- f. una cápsula de gelatina que encapsula los componentes a-e.

55

En algunos aspectos, el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran para tratar a un paciente que tiene cáncer. En algunos aspectos, el cáncer es un tumor sólido. En algunos aspectos, el tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en tumor maligno de la vaina del nervio periférico, cáncer de las vías biliares, cáncer de mama, colangiocarcinoma, cáncer urotelial, neoplasia uterinas, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamoso de pulmón no microcítico, cáncer no escamoso de pulmón no microcítico, cáncer gástrico, sarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, carcinoma adenoideo quístico, cáncer de vesícula biliar, cáncer colorrectal ("CRC"), cáncer de tiroides, cáncer hepatocelular, cáncer de

60

65

próstata, cáncer oral, cáncer cervicouterino, carcinoma de páncreas, cáncer de ovario, melanoma y carcinoma seroso en el peritoneo. En algunos aspectos, el paciente tiene cáncer de pulmón no microcítico. En algunos aspectos, la paciente tiene cáncer de endometrio. En algunos aspectos, la paciente tiene cáncer de ovario. En algunos aspectos, la paciente tiene cáncer de ovario seroso de bajo grado. En algunos aspectos, el paciente tiene una mutación confirmada en uno o más KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, NF1, MEK1 y MEK2. En algunos aspectos, el paciente tiene una mutación confirmada en RASA1 y/o RAF1.

[illegible]

En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en un ciclo de dosificación de 28 días que comprende: (a) 21 días en que la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra; y (b) 7 días en que la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no se administra. En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en un ciclo de dosificación de 28 días que comprende (a) 21 días en que la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra; seguido de (b) 7 días en que no se administra la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos aspectos, la

[illegible]

En algunos aspectos, el ciclo de dosificación de 28 días se repite hasta un total de 24 ciclos de dosificación consecutivos de 28 días.

En algunos aspectos, solo el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra durante un período inicial antes del primero de los ciclos de dosificación de 28 días discutidos anteriormente. En algunos aspectos, la cantidad del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado en el período inicial es la misma o menor que la cantidad del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado durante el primero de los ciclos de dosificación de 28 días discutidos anteriormente.

En algunos aspectos, uno o ambos del Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra durante un período inicial antes del primero de los ciclos de dosificación de 28 días discutidos anteriormente a una dosis menor que la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado durante el primero de los ciclos de dosificación de 28 días discutidos anteriormente. En algunos aspectos, la cantidad del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado en el período inicial es la misma que la cantidad del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado durante el primero de los ciclos de dosificación de 28 días discutidos anteriormente. En algunos aspectos, la cantidad del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado en el período inicial es menor que la cantidad del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado durante el primero de los ciclos de dosificación de 28 días discutidos anteriormente. En algunos aspectos, la cantidad del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado en el período inicial es la misma que la cantidad del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado durante el primero de los ciclos de dosificación de 28 días discutidos anteriormente. En algunos aspectos, la cantidad del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado en el período inicial es menor que la cantidad del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado durante el primero de los ciclos de

dosificación de 28 días discutidos anteriormente.

En algunos aspectos, la cantidad del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada en el período inicial es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado en el período inicial es de aproximadamente 1 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado en el período inicial es de aproximadamente 2 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado en el período inicial es de aproximadamente 3 mg por día.

En algunos aspectos, la cantidad del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado en el período inicial es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado en el período inicial es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada en el período inicial es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 15 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado en el período inicial es de aproximadamente 5 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado en el período inicial es de aproximadamente 10 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado en el período inicial es de aproximadamente 15 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado en el período inicial es de aproximadamente 20 mg por día.

En algunos aspectos, el Compuesto B administrado en el período inicial es una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, administrado en el período inicial es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, administrado en el período inicial es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, administrado en el período inicial es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, administrado en el período inicial es de aproximadamente 7 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, administrado en el período inicial es de aproximadamente 13 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, administrado en el período inicial es de aproximadamente 20 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, administrado en el período inicial es de aproximadamente 27 mg por día.

En algunos aspectos, el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o el Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra cada día durante el período inicial. En algunos aspectos, el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o el Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día durante el período inicial. En algunos aspectos, El Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran por vía oral durante el período inicial.

En algunos aspectos, el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en la misma o diferentes forma farmacéuticas durante el período inicial. En algunos aspectos, el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en la misma forma farmacéutica durante el período inicial. En algunos aspectos, la forma farmacéutica es una cápsula.

En algunos aspectos, El Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en diferentes formas farmacéuticas durante el período inicial. En algunos aspectos, El compuesto A se administra antes, concomitantemente o posteriormente a la administración del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo durante el período inicial. En algunos aspectos, la forma farmacéutica del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cápsula. En algunos aspectos, la forma farmacéutica del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cápsula.

En algunos aspectos, el período inicial comienza 21 días antes del primer ciclo de dosificación de 28 días. En algunos aspectos, el período inicial comienza 14 días antes del primer ciclo de dosificación de 28 días. En algunos aspectos, el período inicial comienza 10 días antes del primer ciclo de dosificación de 28 días. En algunos aspectos, el período inicial comienza 7 días antes del primer ciclo de dosificación de 28 días.

En algunos aspectos, los métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden administrar una vez al día 2 mg del Compuesto A como base libre y 15 mg del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se describen en el presente documento.

- 5 En algunos aspectos, los métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden administrar una vez al día 2 mg del Compuesto A como base libre y 20 mg del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se describen en el presente documento.

- 10 En algunos aspectos, los métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprende un ciclo de 7 días que comprende (a) administrar una vez al día 3 mg como base libre del Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable durante 5 días consecutivos; seguido de (b) no administrar Compuesto A ni Compuesto B durante 2 días consecutivos, se describen en el presente documento.

- 15 En algunos aspectos, los métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden:

- (a) un período inicial que comprende administrar una vez al día 3 mg como base libre del Compuesto A y 10 mg del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante 14 días consecutivos; seguido de
 20 (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) administrar una vez al día 3 mg de base libre del Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante 5 días consecutivos; seguido de (ii) no administrar Compuesto A ni Compuesto B durante 2 días consecutivos, se describen en el presente documento.

- 25 En algunos aspectos, los métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden:

- (a) un período inicial que comprende administrar un total de 2 mg de base libre del Compuesto A dividido en dos dosis por día y 15 mg del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 14 días consecutivos; seguido de
 30 (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) administrar 1 mg de base libre del Compuesto A dos veces al día y 15 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 5 días consecutivos; seguido de (ii) no administrar Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos se describen en el presente documento.

- 35 En algunos aspectos, los métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden:

- (a) un período inicial que comprende la administración de 15 mg del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 14 días consecutivos; seguido de
 40 (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) administrar una vez al día 1 mg de base libre del Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 5 días consecutivos; seguido de (ii) no administrar Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos se describen en el presente documento.

En algunos aspectos, los métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden:

- 45 (a) un período inicial que comprende la administración de 15 mg del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 14 días consecutivos; seguido de
 (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) administrar una vez al día 2 mg de base libre del Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 5 días consecutivos; seguido de (ii) no administrar Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos se describen en el presente documento.
 50

- En algunos aspectos, los métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprende un ciclo de 7 días que comprende (a) administrar una vez al día 4 mg de base libre del Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable durante 5 días consecutivos; seguido de (b) no administrar
 55 Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos se describen en el presente documento.

En algunos aspectos, los métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden:

- 60 (a) un período inicial que comprende la administración de 15 mg del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 14 días consecutivos; seguido de
 (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) administrar una vez al día 3 mg de base libre del Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 5 días consecutivos; seguido de (ii) no administrar Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos se proporcionan en el presente documento.
 65

En algunos aspectos, los métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden:

- (a) un período inicial que comprende la administración de 15 mg del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 14 días consecutivos; seguido de
 5 (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) administrar una vez al día 4 mg de base libre del Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 5 días consecutivos; seguido de (ii) no administrar Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos se describen en el presente documento.

En algunos aspectos, los métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden:

- 10 (a) un período inicial que comprende administrar un total de 3 mg de base libre del Compuesto A dividido en dos dosis por día y 15 mg del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día, durante 14 días consecutivos; seguido de
 15 (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) administrar una vez al día 3 mg de base libre del Compuesto A y 15 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante 5 días consecutivos; seguido de (ii) no administrar Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos se proporcionan en el presente documento.

En algunos aspectos, los métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden:

- 20 (a) un período inicial que comprende administrar un total de 4 mg de base libre del Compuesto A dividido en dos dosis por día y 15 mg del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 14 días consecutivos; seguido de
 25 (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) administrar una vez al día 4 mg de base libre del Compuesto A y 15 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 5 días consecutivos; seguido de (ii) no administrar Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos se describen en el presente documento.

En algunos aspectos, los métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden administrar dos veces al día 2 mg de base libre del Compuesto A y una vez al día 5 mg del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se describen en el presente documento.

En algunos aspectos, los métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden administrar dos veces al día 4 mg de base libre del Compuesto A y una vez al día 5 mg del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se describen en el presente documento.

En algunos aspectos, los métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden administrar dos veces al día 6 mg de base libre del Compuesto A y una vez al día 5 mg del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se describen en el presente documento.

En algunos aspectos, los métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden administrar dos veces al día 2 mg de base libre del Compuesto A y dos veces al día 5 mg del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se describen en el presente documento.

En algunos aspectos, los métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden administrar dos veces al día 4 mg de base libre del Compuesto A y dos veces al día 5 mg del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se describen en el presente documento.

En algunos aspectos, los métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden administrar dos veces al día 6 mg de base libre del Compuesto A y dos veces al día 5 mg del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se describen en el presente documento.

Definiciones

Para facilitar la comprensión de la divulgación que se expone en el presente documento, se definen a continuación una serie de términos.

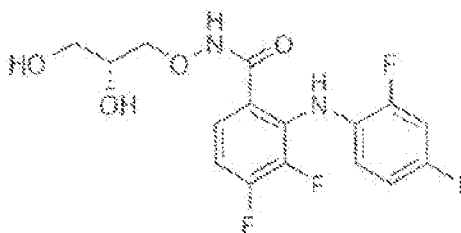
En general, la nomenclatura utilizada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química médica y farmacología descritos en el presente documento son los bien conocidos y empleados habitualmente en la técnica. A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen generalmente el mismo significado que el que entiende habitualmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece la presente divulgación.

En la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen las referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Los términos "un" (o "uno/a"), así como los términos "uno o más", y "al menos uno" pueden usarse indistintamente en el presente

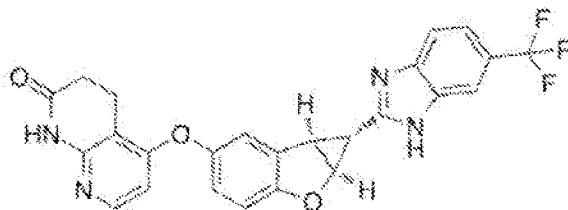
documento. En determinados aspectos, el término "un" o "uno/a" significa "un/a solo/a". En otros aspectos, el término "un" o "uno/a" incluye "dos o más" o "múltiples".

De manera adicional, cuando se usa en el presente documento, "y/o" debe interpretarse como la divulgación específica de cada una de las dos características o componentes especificados, con o sin el otro. Por lo tanto, la expresión "y/o" como se usa en una expresión tal como "A y/o B" en el presente documento pretende incluir "A y B", "A o B", "A" (solo) y "B" (solo). Asimismo, la expresión "y/o" como se usa en una expresión tal como "A, B y/o C" pretende abarcar cada uno de los siguientes aspectos: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

Los términos "Compuesto A", "mirdametininib" y "PD-0325901" se refieren al enantiómero único N-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodoanilino)benzamida. La estructura del Compuesto A es la siguiente:



Los términos "Compuesto B", "lifirafenib" y "BGB-283" se refieren al enantiómero único 5-(((1R,1aS,6bR)-1-(6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1a,6b-dihidro-1H-ciclopropa[b]benzofuran-5-il)oxi)-3,4-dihidro-1,8-naftirdin-2(1H)-ona. La estructura del Compuesto B es la siguiente:



El término "sujeto" se refiere a un animal, que incluye, pero sin limitación, un primate (por ejemplo, ser humano), vaca, ovejas, una cabra, un caballo, perro, gato, un conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratado", y "tratar" significa tanto tratamiento terapéutico como medidas profilácticas o preventivas en donde el objetivo es impedir o ralentizar (disminuir) una afección fisiológica no deseada, trastorno o enfermedad, u obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Por lo tanto, aquellos que necesitan tratamiento incluso aquellos a los que ya se les ha diagnosticado o se sospecha que padecen el trastorno. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio de los síntomas; la disminución del alcance de la afección, trastorno o enfermedad; la estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de salud, trastorno o enfermedad; retraso en el inicio o ralentización de la afección, avance del trastorno o enfermedad; mejora de la afección, trastorno, o estado de la enfermedad o remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable; una mejora de al menos un parámetro físico medible, no necesariamente discernible por el paciente; o potenciación o perfeccionamiento de la afección, trastorno o enfermedad. El tratamiento incluye obtención de una respuesta clínicamente significativa sin niveles excesivos de efectos secundarios. El tratamiento también incluye prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para impedir el desarrollo de, o aliviar hasta cierto punto, uno o más de los síntomas de un trastorno, enfermedad o afección que se está tratando. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para obtener la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal o ser humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina o médico.

En determinados aspectos, un sujeto es "tratado" con éxito para el cáncer, p. ej., cáncer de pulmón o cáncer de ovario, de acuerdo con los métodos de la presente invención, si el paciente muestra uno o más de los siguientes: una reducción en el número de o la ausencia completa de células cancerosas; el alivio de uno o más síntomas asociados con el cáncer específico; una morbilidad y mortalidad reducidas; perfeccionamiento en la calidad de vida; aumento de la supervivencia sin progresión (PFS), supervivencia libre de enfermedad (DFS), supervivencia global (OS), supervivencia libre de metástasis (MFS), respuesta completa (CR), enfermedad mínima residual (MRD), respuesta parcial (PR), enfermedad estable (SD), una disminución de la enfermedad progresiva (PD), un

mayor tiempo de progresión (TTP), o cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, se pueden utilizar estándares de resultados de tratamiento aceptados a nivel nacional o internacional en un cáncer dado para determinar si la combinación de cantidades efectivas de mirdametnib y lifirafenib cumple con cualquiera de estos puntos finales particulares (e.g., CR, PFS, PR).

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo fisiológicamente aceptable", o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material farmacéuticamente aceptable, composición, o vehículo, tal como un material de relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación. En un aspecto, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de que es compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para usar en contacto con tejidos u órganos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Edición, Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, Pensilvania, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5^a Edición, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y Handbook of Pharmaceutical Additives, 3^a Edición, Ash y Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Ratón, FL, 2004. Los excipientes pueden incluir, por ejemplo: antiadherentes, antioxidantes, aglutinantes, recubrimientos, adyuvantes de la compresión, disgregantes, tintes (colorantes), emolientes, emulsionantes, materiales de relleno (diluyentes), formadores de película o recubrimientos, sabores, fragancias, deslizantes (potenciadores del flujo), lubricantes, conservantes, tintas de impresión, absorbentes, agentes de suspensión o dispersantes, edulcorantes y aguas de hidratación. Los excipientes de ejemplo incluyen, pero sin limitación: hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato cálcico, fosfato de calcio (dibásico), estearato de calcio, croscarmelosa, polivinil pirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil hipromelosa, lactosa, estearato de magnesio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulosa, metil parabeno, celulosa microcristalina, polietilen glicol, polivinil pirrolidona, povidona, almidón pregelatinizado, propil parabeno, palmitato de retinilo, goma laca, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa de sodio, citrato de sodio, almidón glicolato de sodio, sorbitol, almidón (de maíz), ácido esteárico, sacarosa, talco, dióxido de titanio, vitamina A, vitamina E, vitamina C y xilitol.

La expresión "composición farmacéutica", como se usa en el presente documento, representa una composición que contiene un compuesto descrito en el presente documento formulado con un excipiente farmacéuticamente aceptable y puede fabricarse o venderse con la aprobación de una agencia reguladora gubernamental como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento de enfermedades en un mamífero. Se pueden formular composiciones farmacéuticas, por ejemplo, para administración oral en unidad de forma farmacéutica (p. ej., un comprimido, cápsula, pastilla, cápsula de gel o jarabe); para administración tópica (p. ej., como una crema, gel, una loción o pomada; para administración intravenosa (por ejemplo, como una solución estéril libre de émbolos de partículas y en un sistema disolvente adecuado para uso intravenoso); para inyección intratecal; para inyecciones intra cerebro ventriculares; para inyección intra parenquimatosa; o en cualquier otra formulación farmacéuticamente aceptable.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales relativamente no tóxicas, sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos del Compuesto A o Compuesto B. Estas sales se pueden preparar in situ en el vehículo de administración o en el proceso de fabricación de la forma farmacéutica, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislar la sal formada de ese modo durante la purificación posterior. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, lauril sulfonato y similares. (Véase, p. ej., Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos en cuestión incluyen las sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario de los compuestos, p. ej., de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, tolueno sulfónico, metano sulfónico, etano disulfónico, oxálico, isotiónico y similares.

En determinados aspectos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, de ese modo, tienen la capacidad de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales relativamente no tóxicas, sales de adición de bases orgánicas e inorgánicas de compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse asimismo in situ en el vehículo de administración o el proceso de fabricación de la forma farmacéutica o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una primaria orgánica farmacéuticamente aceptable,

secundaria o terciaria. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen el litio, sodio, potasio, calcio, sales de magnesio y aluminio y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. (Véase, p. ej., Berge et al., anteriormente citado).

5

Los términos "aproximado" o "aproximadamente" significan que dentro de un intervalo de un error aceptable para un valor particular según se determine por un experto en la materia, que depende, en parte, de cómo se mida o determine el valor. En determinados aspectos, el término "aproximado" o "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones típicas. En algunos aspectos, los términos "aproximado" o "aproximadamente" significa una cantidad, un nivel, valor, un número, frecuencia, un porcentaje, una dimensión, un tamaño, una cantidad, peso o longitud que varía tanto como el 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o el 1 % para una cantidad de referencia, un nivel, valor, un número, frecuencia, un porcentaje, una dimensión, un tamaño, una cantidad, peso o longitud.

10

Como se utiliza en el presente documento, el término "administración" se refiere a la administración de una composición (por ejemplo, un compuesto o una preparación que incluye un compuesto como se describe en el presente documento) a un sujeto o sistema. La administración a un sujeto animal (por ejemplo, a un ser humano) puede realizarse por cualquier vía apropiada, como el que se describe en el presente documento.

15

Las expresiones "fármaco", "agente terapéutico", y "agente quimioterápico" se refieren a un compuesto, o una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o varios síntomas de una afección, trastorno o enfermedad.

20

Las expresiones "administración conjunta", "coadministrar" o "coadministrado" se refieren a la administración de una combinación de agentes terapéuticos, tales como, por ejemplo, una combinación de mirdametnib y lifirafenib. La combinación puede administrarse como dos entidades separadas, tales como, por ejemplo, en cápsulas o tabletas separadas, o como una única entidad combinada, tal como, por ejemplo, en la misma cápsula o comprimido. Un agente terapéutico (por ejemplo, el Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede administrar antes, concomitantemente o posteriormente a la administración del otro agente terapéutico (por ejemplo, el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo) al sujeto.

25

30

Se entiende que dondequiera que se describa en el presente documento aspectos con el lenguaje "que comprende", también se proporcionan aspectos análogos descritos en términos de "que consiste en" y/o "que consiste esencialmente en".

35

Los detalles de uno o más aspectos se exponen en la descripción siguiente. Otras características, objetivos y ventajas resultarán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

40

Los presentes inventores han desarrollado un método para tratar ciertos cánceres mediante la coadministración de mirdametnib y lifirafenib. También se describen formas farmacéuticas que comprenden estos compuestos para administración conjunta.

45

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un método para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprende coadministrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 15 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 12 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg o aproximadamente 15 mg.

55

60

En algunos aspectos, El compuesto A está en forma de base libre.

65

En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

[illegible]

En algunos aspectos, el compuesto B es una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato. En algunos aspectos, la sal de maleato es una sal de sesquimaleato.

En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz de la forma de sal de maleato del Compuesto B es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 35 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz de la forma de sal de maleato del Compuesto B es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 15 mg o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente alrededor de 10 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz de la forma de sal de maleato del Compuesto B es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz de la forma de sal de maleato del Compuesto B es de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg o de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz de la forma de sal de maleato del Compuesto B es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz de la forma de sal de maleato del Compuesto B es de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 30 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz de la forma de sal de maleato del Compuesto B es aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg, aproximadamente 29 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 31 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 33 mg, aproximadamente 34 mg o

aproximadamente 35 mg.

En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 1 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como sal de maleato es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 1 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como sal de maleato es aproximadamente 7 mg por día.

En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 2 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como sal de maleato es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 2 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como sal de maleato es aproximadamente 13 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 2 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como sal de maleato es aproximadamente 27 mg por día.

En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 3 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como sal de maleato es de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 40 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 3 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como sal de maleato es aproximadamente 20 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 3 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como sal de maleato es aproximadamente 34 mg por día.

En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 4 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como sal de maleato es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 4 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como sal de maleato es aproximadamente 27 mg por día.

En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 5 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como sal de maleato es de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 40 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A es aproximadamente 5 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B como sal de maleato es aproximadamente 34 mg por día.

[illegible]

- cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 13 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es aproximadamente 8 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 7 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es aproximadamente 8 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 13 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es aproximadamente 12 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 7 mg por día. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es aproximadamente 12 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 13 mg por día.
- En algunos aspectos, el Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día. En algunos aspectos, el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día.
- En algunos aspectos, el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en la misma o diferentes formas farmacéuticas. En algunos aspectos, el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en diferentes formas farmacéuticas. En algunos aspectos, el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra antes, concomitantemente o posteriormente a la administración del Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En algunos aspectos, el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en la misma forma farmacéutica. En algunos aspectos, el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran por vía oral. En algunos aspectos, la forma de dosificación que comprende el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cápsula.
- En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende:
- Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - un material de relleno;
 - un disgregante; y
 - un lubricante.
- En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,8 mg a aproximadamente 1,2 mg de Compuesto A. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 1,5 mg a aproximadamente 2,5 mg de Compuesto A. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,8 mg, aproximadamente 0,9 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,1 mg, aproximadamente 1,2 mg, aproximadamente 1,3 mg, aproximadamente 1,4 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 1,6 mg, aproximadamente 1,7 mg, aproximadamente 1,8 mg, aproximadamente 1,9 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,1 mg, aproximadamente 2,2 mg, aproximadamente 2,3 mg, aproximadamente 2,4 mg o aproximadamente 2,5 mg de Compuesto A.
- En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 35 mg de la sal de ácido maleico del Compuesto B. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 22 a aproximadamente 34 mg de la sal de ácido maleico del Compuesto B. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 23 mg a aproximadamente 29 mg de la sal de ácido maleico del Compuesto B. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 28 mg de la sal de ácido maleico del Compuesto B. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg, aproximadamente 29 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 31 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 33 mg, aproximadamente 34 mg o aproximadamente 35 mg de la sal de ácido maleico del Compuesto B.
- En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un material de relleno. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 70 % p/p a aproximadamente 90 % p/p de material de relleno. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 72,5 % p/p a aproximadamente 85 % p/p de material de relleno. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende

aproximadamente 80 % p/p a aproximadamente 90 % p/p de material de relleno. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 70 % p/p, aproximadamente 72,5 % p/p, aproximadamente 75 % p/p, aproximadamente 80 % p/p, aproximadamente 85 % p/p o aproximadamente 90 % p/p de material de relleno.

5

En algunos aspectos, el material de relleno se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa, manitol, almidón, fosfato de calcio dibásico y combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, el material de relleno comprende celulosa microcristalina. En algunos aspectos, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina silicificada. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 70 % p/p a aproximadamente 90 % p/p de celulosa microcristalina silicificada. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 72,5 % p/p a aproximadamente 85 % p/p de celulosa microcristalina silicificada. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 80 % p/p a aproximadamente 90 % p/p de celulosa microcristalina silicificada. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 70 % p/p, aproximadamente 72,5 % p/p, aproximadamente 75 % p/p, aproximadamente 80 % p/p, aproximadamente 85 % p/p o aproximadamente 90 % p/p de celulosa microcristalina silicificada.

10

15

En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 3,5 % p/p a aproximadamente 4,5 % p/p de disgregante. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 3,5 % p/p, aproximadamente 4,6 % p/p, aproximadamente 3,7 % p/p, aproximadamente 3,8 % p/p, aproximadamente 3,9 % p/p, aproximadamente 4 % p/p, aproximadamente 4,1 % p/p, aproximadamente 4,2 % p/p, aproximadamente 4,3 % p/p, aproximadamente 4,4 % p/p o aproximadamente 4,5 % p/p de disgregante.

20

En algunos aspectos, el disgregante se selecciona entre el grupo que consiste en croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, crospovidona, ácido algínico y combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, el disgregante comprende croscarmelosa de sodio. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 3,5 % p/p a aproximadamente 4,5 % p/p de croscarmelosa de sodio. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 3,5 % p/p, aproximadamente 4,6 % p/p, aproximadamente 3,7 % p/p, aproximadamente 3,8 % p/p, aproximadamente 3,9 % p/p, aproximadamente 4 % p/p, aproximadamente 4,1 % p/p, aproximadamente 4,2 % p/p, aproximadamente 4,3 % p/p, aproximadamente 4,4 % p/p, o aproximadamente 4,5 % p/p de croscarmelosa de sodio.

25

30

En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1,5 % p/p a aproximadamente 5 % p/p de lubricante. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1,5 % p/p, aproximadamente 2 % p/p, aproximadamente 2,5 % p/p, aproximadamente 3 % p/p, aproximadamente 3,5 % p/p, aproximadamente 4 % p/p, aproximadamente 4,5 % p/p o aproximadamente 5 % p/p de lubricante.

35

En algunos aspectos, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, dibehenato de glicerilo, talco y combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, el lubricante comprende estearil fumarato de sodio o estearato de magnesio. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1,5 % p/p, aproximadamente 2 % p/p, aproximadamente 2,5 % p/p, aproximadamente 3 % p/p, aproximadamente 3,5 % p/p, aproximadamente 4 % p/p, aproximadamente 4,5 % p/p, o aproximadamente 5 % p/p de estearilfumarato de sodio. En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1,5 % p/p, aproximadamente 2 % p/p, aproximadamente 2,5 % p/p, aproximadamente 3 % p/p, aproximadamente 3,5 % p/p, aproximadamente 4 % p/p, aproximadamente 4,5 % p/p o aproximadamente 5 % p/p de estearato de magnesio.

40

45

En algunos aspectos, la composición farmacéutica se administrará por vía oral. En algunos aspectos, la composición farmacéutica es un comprimido o una cápsula. En algunos aspectos, la composición farmacéutica es una cápsula.

50

En algunos aspectos, la cápsula comprende aproximadamente 1 mg de Compuesto A y aproximadamente 7 mg de la sal de ácido maleico del Compuesto B, en donde cada componente de la cápsula es el siguiente:

55

- a. aproximadamente 0,8 % p/p a aproximadamente 1,2 % p/p del Compuesto A;
- b. aproximadamente 6 % p/p a aproximadamente 8 % p/p de la sal de ácido maleico del Compuesto B;
- c. aproximadamente 80 % p/p a aproximadamente 90 % p/p de celulosa microcristalina silicificada;
- d. aproximadamente 3,5 % p/p a aproximadamente 4,5 % p/p de croscarmelosa de sodio;
- mi. aproximadamente 1,5 % p/p a aproximadamente 5,0 % p/p de estearil fumarato de sodio; y
- f. una cápsula de gelatina que encapsula los componentes a-e.

60

En algunos aspectos, la cápsula comprende aproximadamente 2 mg de Compuesto A y aproximadamente 27 mg de la sal de ácido maleico del Compuesto B, en donde cada componente de la cápsula es el siguiente:

65

- a. aproximadamente 0,8 % p/p a aproximadamente 1,3 % p/p del Compuesto A;
- b. aproximadamente 12,3 % p/p a aproximadamente 15,0 % p/p de la sal de ácido maleico del Compuesto B;

- c. aproximadamente 72,5 % p/p a aproximadamente 85 % p/p de celulosa microcristalina silicificada;
- d. aproximadamente 3,5 % p/p a aproximadamente 4,5 % p/p de croscarmelosa de sodio;
- mi. aproximadamente 1,5 % p/p a aproximadamente 5,0 % p/p de estearil fumarato de sodio; y
- f. una cápsula de gelatina que encapsula los componentes a-e.

5

En algunos aspectos, el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido. En algunos aspectos, el tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en tumor maligno de la vaina del nervio periférico, cáncer de las vías biliares, cáncer de mama, colangiocarcinoma, cáncer urotelial, neoplasia uterina, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón no microcítico, cáncer no escamocelular de pulmón no microcítico, cáncer gástrico, sarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, carcinoma adenoideo quístico, cáncer de vesícula biliar, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata, cáncer bucal, cáncer cervicouterino, carcinoma de páncreas, cáncer de ovario, melanoma y carcinoma seroso en el peritoneo.

En algunos aspectos, el paciente tiene cáncer de pulmón no microcítico. En algunos aspectos, la paciente tiene cáncer de endometrio. En algunos aspectos, la paciente tiene cáncer de ovario. En algunos aspectos, la paciente tiene cáncer de ovario seroso de bajo grado. En algunos aspectos, el paciente tiene una mutación confirmada en uno o más de KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, NF1, MEK1 y MEK2. En algunos aspectos, el paciente tiene una mutación confirmada en RASA1 y/o RAF1.

20

En algunos aspectos, el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en un ciclo de dosificación de 28 días que comprende: (a) 21 días en los que el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ambos son administrados; y (b) 7 días en que ni el Compuesto A ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ni el Compuesto B ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra. En algunos aspectos, el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en un ciclo de dosificación de 28 días que comprende (a) 21 días en los que se administran el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; seguido de (b) 7 días en los que ni el Compuesto A ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ni el Compuesto B ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra. En algunos aspectos, el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en un ciclo de dosificación de 28 días que comprende (a) tres períodos de 7 días, cada uno de los cuales comprende (i) 5 días en los que el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran ambos y (ii) 2 días en los que ni el Compuesto A ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ni se administra el Compuesto B ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) 7 días en que ni el Compuesto A ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ni el Compuesto B ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra. En algunos aspectos, el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en un ciclo de dosificación de 28 días que comprende (a) tres períodos de 7 días, cada uno de los cuales comprende (i) 5 días en los que el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran ambos y (ii) 2 días en los que ni el Compuesto A ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ni el Compuesto B ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran; seguido de (b) 7 días en los que ni el Compuesto A ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ni el Compuesto B ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra. En algunos aspectos, el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en un ciclo de dosificación de 28 días que comprende (a) tres períodos de 7 días, cada uno de los cuales comprende (i) 4 días en los que el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran ambos y (ii) 3 días en los que ni el Compuesto A ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ni se administra el Compuesto B ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) 7 días en que ni el Compuesto A ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ni el Compuesto B ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra. En algunos aspectos, el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en un ciclo de dosificación de 28 días que comprende (a) tres períodos de 7 días, cada uno de los cuales comprende (i) 4 días en los que el Compuesto A o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran ambos y (ii) 3 días en los que ni el Compuesto A ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ni el Compuesto B ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran; seguido de (b) 7 días en los que ni el Compuesto A ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ni el Compuesto B ni una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra.

65

En algunos aspectos, la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A o una forma de sal

[illegible]

En algunos aspectos, el ciclo de dosificación de 28 días se repite hasta un total de 24 ciclos de dosificación consecutivos de 28 días.

En algunos aspectos, solo el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra durante un período inicial antes del primero de los ciclos de dosificación de 28 días discutidos anteriormente. En algunos aspectos, la cantidad del Compuesto B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado en el período inicial es igual o menor que la cantidad de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado durante el primero de los ciclos de dosificación de 28 días discutidos anteriormente.

En algunos aspectos, uno o ambos del Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra durante un período

administran en la misma forma farmacéutica durante el período inicial. En algunos aspectos, la forma farmacéutica es una cápsula.

En algunos aspectos, el Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en diferentes formas farmacéuticas durante el período inicial. En algunos aspectos, el compuesto A se administra antes, concomitantemente o posteriormente a la administración del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo durante el período inicial. En algunos aspectos, la forma farmacéutica del Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cápsula. En algunos aspectos, la forma farmacéutica del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cápsula.

En algunos aspectos, el período inicial comienza 21 días antes del primer ciclo de dosificación de 28 días. En algunos aspectos, el período inicial comienza 14 días antes del primer ciclo de dosificación de 28 días. En algunos aspectos, el período inicial comienza 10 días antes del primer ciclo de dosificación de 28 días. En algunos aspectos, el período inicial comienza 7 días antes del primer ciclo de dosificación de 28 días.

En algunos aspectos, métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden administrar una vez al día 2 mg del Compuesto A como base libre y 15 mg del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se describen en el presente documento. En algunos aspectos, el compuesto B se administra como una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, es de aproximadamente 20 mg.

En algunos aspectos, métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden administrar una vez al día 2 mg del Compuesto A como base libre y 20 mg del Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se describen en el presente documento. En algunos aspectos, el compuesto B se administra como una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, es aproximadamente 27 mg.

En algunos aspectos, métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprende un ciclo de 7 días que comprende (a) administrar una vez al día 3 mg de base libre del Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable durante 5 días consecutivos; seguido de (b) no administrar Compuesto A ni Compuesto B durante 2 días consecutivos, se describen en el presente documento. En algunos aspectos, el Compuesto B se administra como una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, es aproximadamente 27 mg.

En algunos aspectos, métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden:

(a) un período inicial que comprende administrar una vez al día 3 mg de base libre del Compuesto A y 10 mg del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, durante 14 días consecutivos; seguido de

(b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) administrar una vez al día 3 mg de base libre del Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante 5 días consecutivos; seguido de (ii) no administrar Compuesto A ni Compuesto B durante 2 días consecutivos, se describen en el presente documento. En algunos aspectos, el Compuesto B se administra tanto en el período inicial como en el ciclo de tratamiento como una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, administrado en el período inicial es de aproximadamente 13 mg. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, administrado en el período de tratamiento es de aproximadamente 27 mg.

En algunos aspectos, métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden:

(a) un período inicial que comprende administrar un total de 2 mg de base libre del Compuesto A dividido en dos dosis por día y 15 mg del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 14 días consecutivos; seguido de

(b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) administrar 1 mg de base libre del Compuesto A dos veces al día y 15 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 5 días consecutivos; seguido de (ii) no administrar Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos se describen en el presente documento. En algunos aspectos, el Compuesto B se administra tanto en el período inicial como en el ciclo de tratamiento como una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una

sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, administrado en el período inicial es de aproximadamente 13 mg. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, administrado en el período de tratamiento es de aproximadamente 20 mg.

5

En algunos aspectos, métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden:

- (a) un período inicial que comprende la administración de 15 mg del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 14 días consecutivos; seguido de
- (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) administrar una vez al día 1 mg de base libre del Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 5 días consecutivos; seguido de (ii) no administrar Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos se describen en el presente documento. En algunos aspectos, el Compuesto B se administra tanto en el período inicial como en el ciclo de tratamiento como una forma de sal farmacéuticamente aceptable.
- En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, administrado en el período inicial es de aproximadamente 20 mg. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, administrado en el período de tratamiento es de aproximadamente 27 mg.

20

En algunos aspectos, métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden:

- (a) un período inicial que comprende la administración de 15 mg del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 14 días consecutivos; seguido de
- (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) administrar una vez al día 2 mg de base libre del Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 5 días consecutivos; seguido de (ii) no administrar Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos se describen en el presente documento. En algunos aspectos, el Compuesto B se administra tanto en el período inicial como en el ciclo de tratamiento como una forma de sal farmacéuticamente aceptable.
- En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato,

25

30

35

administrado en el período inicial es de aproximadamente 20 mg. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, administrado en el período de tratamiento es de aproximadamente 27 mg.

40

En algunos aspectos, métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprende un ciclo de 7 días que comprende (a) administrar una vez al día 4 mg de base libre del Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable durante 5 días consecutivos; seguido de (b) no administrar Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos se describen en el presente documento. En algunos aspectos, el Compuesto B se administra como una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, es aproximadamente 27 mg.

45

En algunos aspectos, métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden:

- (a) un período inicial que comprende la administración de 15 mg del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 14 días consecutivos; seguido de
- (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) administrar una vez al día 3 mg de base libre del Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 5 días consecutivos; seguido de (ii) no administrar ningún Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos se proporcionan en el presente documento. En algunos aspectos, el Compuesto B se administra tanto en el período inicial como en el ciclo de tratamiento como una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, administrado en el período inicial es de aproximadamente 20 mg. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, administrado en el período de tratamiento es de aproximadamente 27 mg.

50

55

60

En algunos aspectos, métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden:

- (a) un período inicial que comprende la administración de 15 mg del Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 14 días consecutivos; seguido de
- (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) administrar una vez al día 4 mg de base libre del

65

Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 5 días consecutivos; seguido de (ii) no administrar Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos se describen en el presente documento. En algunos aspectos, el Compuesto B se administra tanto en el período inicial como en el ciclo de tratamiento como una forma de sal farmacéuticamente aceptable.

En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, administrado en el período inicial es de aproximadamente 20 mg. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, administrado en el período de tratamiento es de aproximadamente 27 mg.

En algunos aspectos, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden:

(a) un período inicial que comprende la administración de un total de 3 mg de base libre de Compuesto A, dividida en dos dosis por día, y 15 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día, durante 14 días consecutivos, seguido de

(b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) la administración una vez al día de 3 mg de base libre de Compuesto A y 15 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante 5 días consecutivos, seguido de (ii) la no administración de Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos. En algunos aspectos, el Compuesto B se administra tanto en el período inicial como en el ciclo de tratamiento como una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, que se administra en el período inicial es de aproximadamente 13 mg. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, que se administra en el período de tratamiento es de aproximadamente 20 mg.

En algunos aspectos, en el presente documento se describen métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden:

(a) un período inicial que comprende la administración de un total de 4 mg de base libre de Compuesto A, dividida en dos dosis por día, y 15 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 14 días consecutivos; seguido de

(b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) la administración una vez al día de 4 mg de base libre de Compuesto A y 15 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 5 días consecutivos; seguido de (ii) la no administración de Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos. En algunos aspectos, el Compuesto B se administra tanto en el período inicial como en el ciclo de tratamiento como una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, que se administra en el período inicial es de aproximadamente 13 mg. En algunos aspectos, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, que se administra en el período de tratamiento es de aproximadamente 20 mg.

En algunos aspectos, en el presente documento se describen métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden la administración dos veces al día de 2 mg de Compuesto A como base libre y una vez al día de 5 mg de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos aspectos, el compuesto B es una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, la cantidad de compuesto B, como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, es de aproximadamente 7 mg.

En algunos aspectos, en el presente documento se describen métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden la administración dos veces al día de 4 mg de Compuesto A como base libre y una vez al día de 5 mg de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos aspectos, el compuesto B es una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, la cantidad de compuesto B, como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, es de aproximadamente 7 mg.

En algunos aspectos, en el presente documento se describen métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden la administración dos veces al día de 6 mg de Compuesto A como base libre y una vez al día de 5 mg de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos aspectos, el compuesto B es una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, la cantidad de compuesto B, como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, es de

aproximadamente 7 mg.

En algunos aspectos, en el presente documento se describen métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden la administración dos veces al día de 2 mg de Compuesto A como base libre y dos veces al día de 5 mg de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos aspectos, el compuesto B es una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, cada dosis de Compuesto B, como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, es de aproximadamente 7 mg.

En algunos aspectos, en el presente documento se describen métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden la administración dos veces al día de 4 mg de Compuesto A como base libre y dos veces al día de 5 mg de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos aspectos, el compuesto B es una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, cada dosis de Compuesto B, como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, es de aproximadamente 7 mg.

En algunos aspectos, en el presente documento se describen métodos para tratar a un paciente que tiene un tumor sólido que comprenden la administración dos veces al día de 6 mg de Compuesto A como base libre y dos veces al día de 5 mg de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos aspectos, el compuesto B es una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato. En algunos aspectos, cada dosis de Compuesto B, como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, es de aproximadamente 7 mg.

Ejemplos

Se entiende que los ejemplos y aspectos que se describen en el presente documento son solo para fines ilustrativos.

Ejemplo 1: Efecto de la combinación de Compuesto A y Compuesto B en líneas celulares NSCLC mutantes para KRAS

Se llevó a cabo un ensayo de viabilidad celular para el tratamiento combinatorio con Compuesto A (mirdametininib) y Compuesto B (maleato de lifirafenib) en líneas celulares humanas de cáncer de pulmón no microcítico y cáncer colorrectal albergando mutaciones en K-RAS (A549, NCI-H2122, NCI-H23, Sk-Lu-1, Calu-1, NCI-H1299, NCI-H358).

Las líneas celulares mutantes usadas se cultivaron de acuerdo con técnicas estándar de cultivo celular, con concentraciones variables de 0-10 μ M de mirdametininib y lifirafenib diluidos con dimetilsulfóxido (54686.500, biomol). Las líneas celulares se cultivaron en medio RPMI1640 (22400-089, Gibco®), McCoy's 5a (16600-082, GIBCO®) o, DMEM (11965-092, Gibco®), cada uno con 10 % de suero fetal bovino (SH30084.03, Hyclone™) y penicilina-estreptomina al 1 % (15140-148, Invitrogen).

Brevemente, para cada experimento, se sembraron en placas aproximadamente 3.000 células en cada pocillo de una placa de 96 pocillos y las placas se incubaron toda la noche. Se añadieron niveles variables de mirdametininib y lifirafenib a cada pocillo y se incubaron las células durante tres días. La viabilidad celular se determinó de acuerdo con las instrucciones del fabricante usando el ensayo de viabilidad de células luminiscentes CellTiter-Glo® (G7570, Promega™), con un lector de placas BMG LABTECH PERAstar FS.

Resultados

El compuesto A (mirdametininib) y el maleato de Compuesto B (maleato de lifirafenib) inhibieron de forma sinérgica la proliferación de múltiples líneas celulares de cáncer de pulmón no microcítico y colorrectales albergando mutaciones en K-RAS. En 7 de las 8 líneas celulares evaluadas, la combinación de mirdametininib y maleato de lifirafenib demostró una actividad sinérgica de muerte celular frente a cualquiera de los compuestos de forma independiente.

Tabla 1

Línea celular	Mutación en KRAS	Cambio en EC máximo ₅₀
Calu-6	Q61K	Disminución en 59 veces
A549	G12S	Disminución en 11 veces

NCI-H2122	G12C	Disminución en 21 veces
NCI-H23	G12C	Disminución en 22 veces
Sk-Lu-1	G12D	Disminución en 32 veces
NCI-H1299	Q61K	Disminución en 16 veces
NCI-H358	G12C	Disminución en 18 veces
Calu-1	G12C	Sin cambio

Sin cambio: se detectó un cambio en menos de 2 veces EC_{50} combinando maleato de Compuesto B con Compuesto A en la línea celular indicada.

- 5 Ejemplo 2: Estudio de la eficacia del Compuesto A y el Compuesto B en modelo de injerto heterólogo de adenocarcinoma de pulmón humano Calu-6 con mutación en K-RAS en ratones desnudos Balb/c

1. Objetivo del estudio

- 10 Determinar los efectos del maleato de Compuesto B y del Compuesto A, de forma independiente o combinados, sobre el crecimiento de tumores Calu-6 subcutáneos albergando una mutación en K-RAS en ratones desnudos Balb/c en un estudio de eficacia.

2. Diseño del estudio

15

Los diseños experimentales para el estudio de eficacia se ilustran en la tabla 2.

Tabla 2. Grupos experimentales en el estudio de eficacia.

Grupo	Ratón	Maleato de Compuesto B* (mg/kg)	Compuesto A (mg/kg)	Vía/Vol.	Frecuencia	Iniciación	Terminación
1	10	0	0	p.o./10 ml/kg	DVD**	120-150 mm ³	<2000 mm ³ en Veh***
2	10	2,5	0	p.o./10 ml/kg	DVD**	120-150 mm ³	<2000 mm ³ en Veh***
3	10	1,25	0,5	p.o./10 ml/kg	DVD**	120-150 mm ³	<2000 mm ³ en Veh***
4	10	1,25	1,5	p.o./10 ml/kg	DVD**	120-150 mm ³	<2000 mm ³ en Veh***
5	10	1,25	5	p.o./10 ml/kg	DVD**	120-150 mm ³	<2000 mm ³ en Veh***
*La dosis de maleato de Compuesto B se basa en la forma de base libre. **Para ambos compuestos ***Volumen tumoral medio del grupo tratado con el vehículo (Grupo 1)							

20 3. Materiales

3.1 Animales y condiciones de alojamiento

- 25 Se alojaron ratones desnudos Balb/c hembra de 6 a 8 semanas de edad con un peso corporal medio de aproximadamente 18 g en condiciones estándar de laboratorio y se les dio libre acceso a agua y alimento estériles.

3.2 Células

- 30 Se cultivaron líneas celulares Calu-6 en medio mínimo esencial (ThermoFisher, N.º 11095080), con tampón fosfato salino (Gibco®, N.º C20012500BT), aminoácidos no esenciales (ThermoFisher, N.º 11140-050), suero fetal bovino (ExCell™ biografía, N.º FND500), Matrigel® (Corning, N.º 354234) y penicilina/estreptomicina (ThermoFisher, N.º 15140122).

3.4 Método de formulación

35

Se añadió lentamente la cantidad requerida de hipromelosa a agua purificada (aproximadamente del 60 % al 80 % del volumen total) con agitación continua hasta que se obtuvo una solución transparente mediante inspección visual. Seguidamente, se añadió agua purificada hasta alcanzar el volumen final y la mezcla se agitó hasta obtener una solución homogénea mediante inspección visual. Esta solución se esterilizó en autoclave. Luego se añadió

Tween-80 para lograr una concentración final del 1 % (v/v) y se almacenó la solución a 4 °C.

La formulación de soluciones con la dosificación para el Grupo 1 al Grupo 5 se ilustra en la tabla 3 a continuación. Ambos compuestos se formularon como una suspensión homogénea y se prepararon una vez por semana, y se almacenaron a 4 °C en oscuridad. La cantidad requerida de artículo de prueba se añadió a un volumen ligeramente menor que los volúmenes calculados de solución de vehículo, con agitación. La solución vehículo se añadió hasta alcanzar el volumen final y la mezcla se agitó durante al menos 10 minutos hasta que se obtuvo una suspensión homogénea mediante inspección visual. La solución de dosificación homogénea para cada grupo se repartió en alícuotas para cada día de dosificación. El día de la dosificación, los tubos con las alícuotas de las soluciones de dosificación se agitaron o se invirtieron hasta lograr una suspensión homogénea antes de cada dosificación.

Tabla 3. Formulación de las soluciones de dosificación

Grupo	Dosis del fármaco	Solución de dosificación**	Volumen de dosificación	Frecuencia
1	Solución vehículo	Solución vehículo	10 ml/kg	DVD
2	Compuesto B 0,25 mg/ml	Maleato de Compuesto B** 0,34 mg/ml	10 ml/kg	DVD
3	Compuesto B* 0,125 mg/ml + Compuesto A 0,05 mg/ml	Maleato de Compuesto B** 0,17 mg/ml + Compuesto A 0,05 mg/ml	10 ml/kg	DVD
4	Compuesto B* 0,125 mg/ml + Compuesto A 0,15 mg/ml	Maleato de Compuesto B** 0,17 mg/ml + Compuesto A 0,15 mg/ml	10 ml/kg	DVD
5	Compuesto B* 0,125 mg/ml + Compuesto A 0,5 mg/ml	Maleato de Compuesto B** 0,17 mg/ml + Compuesto A 0,5 mg/ml	10 ml/kg	DVD
*La dosis requerida de la forma de base libre de Compuesto B				
**La concentración calculada de Maleato de Compuesto B en la solución de dosificación = Dosis de base libre x 652,52/478,43				

4. Métodos y procedimientos experimentales:

4.1 Cultivo celular

Se cultivaron células tumorales Calu-6 en medio MEM suplementado con FBS al 10%, NEAA al 1 %, 1x penicilina/estreptomina a 37 °C en una atmósfera de 5 % de CO₂. Las células tumorales se subcultivaron de forma rutinaria dos veces por semana según las instrucciones ATCC.

4.2 Prueba de micoplasma y análisis de repeticiones cortas en tándem (STR, por sus siglas en inglés)

Se realizaron pruebas de STR y micoplasma para garantizar la autenticidad y calidad de las células tumorales. Los resultados indicaron que las células Calu-6 usadas en este estudio eran correctas para STR y negativas para micoplasma.

4.3 Inoculación de células tumorales y agrupamiento de los ratones

Cada ratón se inoculó por vía subcutánea en el flanco derecho con células tumorales Calu-6 (5×10^6 células en 0,1 ml de Matrigel® 50 % en MEM). Los tubos conteniendo células suspendidas y las jeringas se mantuvieron en hielo para evitar la solidificación del Matrigel®. Se implementó un excedente de 2x para la inyección de células. Cuando el volumen medio del tumor alcanzó los tamaños indicados en la tabla 2, los animales fueron asignados de forma aleatoria a los grupos indicados en la tabla 2 y recibieron la primera dosificación.

4.4 Dosificación

Los artículos de prueba y la solución vehículo se administraron mediante sonda oral ("p.o.") dos veces al día (DVD, intervalo ≥ 8 h entre dos dosificaciones en un día). La solución de dosificación se preparó como se describe en la tabla 3 una vez por semana y como una suspensión completamente homogénea antes de cada dosificación. Los volúmenes de dosificación se administraron basándose en los resultados de la medición previa del peso corporal del ratón. Los animales fueron tratados durante todo el estudio según los parámetros descritos en la tabla 2.

4.5 Mediciones y recolección de tumores

El volumen de los tumores y el peso corporal de los ratones se midieron tres veces por semana después de que los tumores se volvieron palpables y antes de la aleatorización y el agrupamiento. Posteriormente, el volumen de los tumores y el peso corporal de los ratones se midieron dos veces por semana hasta la terminación, en dos dimensiones usando un calibrador, y el volumen de los tumores se expresó en mm³ usando la fórmula: $V = 0,5 L \times W^2$, donde L y W fueron el diámetro largo y corto del tumor, respectivamente. El valor de TGI para el grupo tratado con el fármaco A el día X se calculó de la siguiente manera:

$$TGI(\%) = \{1 - [mTV(\text{fármaco en el día X}) - mTV(\text{fármaco en el día 0})] / [mTV(\text{veh en el día X}) - mTV(\text{veh en el día 0})]\} \times 100$$

donde mTV representó el volumen medio del tumor.

4.6 Análisis estadístico

Se realizó un ANOVA de dos vías para comparar el volumen de los tumores entre diferentes grupos de tratamiento. $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

5. Sumario de los resultados

En comparación con el control de vehículo, el tratamiento con maleato de Compuesto B y Compuesto A en todas las dosis probadas, de forma independiente o combinados, dio como resultado una inhibición significativa del crecimiento del tumor Calu-6 (figuras 1 y 3). Dosis crecientes de Compuesto A añadidas a una dosis constante de maleato de Compuesto B condujeron a mejoras dependientes de la dosis en la inhibición del crecimiento tumoral, de forma consistente con los datos in vitro que demostraron una sinergia en la muerte celular entre los dos compuestos en líneas celulares cancerosas mutantes para K-RAS. La mayor inhibición del crecimiento tumoral en este experimento se observó con una dosis de 1,25 mg/kg de maleato de Compuesto B y 5 mg/kg de Compuesto A.

La figura 2 demuestra un peso corporal de los ratones relativamente estable en el tiempo, con diferencias marginales entre grupos, lo que sugiere que la combinación de maleato de Compuesto A y Compuesto B fue bien tolerada.

Ejemplo 3: Eficacia sinérgica entre el compuesto A y el compuesto B

Se aplicaron métodos BIGL con modelo nulo de agente único mayor (HSA) para evaluar el efecto sinérgico de la combinación de un inhibidor de BRAF (BGB-283, lifirafenib) y un inhibidor de MEK (PD-0325901, mirdametinib) en múltiples líneas celulares mutantes para KRAS. El modelo HSA (por sus siglas en inglés) no intenta modelar los efectos de interacción y el efecto previsto de una combinación es el mínimo de ambas curvas de monoterapia.

Los datos se recolectaron de 3 placas con idéntico diseño que incluyeron controles negativos y positivos, 8 dosis de cada agente único y $8 \times 8 = 64$ dosis combinadas. Las señales en crudo se normalizaron mediante los controles antes de la mezcla para el análisis. Tanto los datos en crudo como los normalizados se mostraron en gráficos de datos.

La presencia de efectos sinérgicos o antagónicos se evaluó mediante pruebas estadísticas. Se realizaron dos tipos de pruebas.

- Prueba general (R media): que evalúa cómo la superficie de respuesta predicha difiere de la observada. Si la hipótesis nula es rechazada, esta prueba sugiere que al menos algunas combinaciones de dosis pueden exhibir un comportamiento sinérgico o antagónico.
- Prueba de combinación de dosis (R máxima): que evalúa la presencia de efectos sinérgicos o antagónicos para cada combinación de dosis y como tal proporciona una clasificación punto por punto.

Las dos pruebas estadísticas anteriores tienen una distribución nula bien especificada bajo un conjunto de supuestos, concretamente, la normalidad de las puntuaciones Z. Si este supuesto no se cumple, la distribución de estos datos estadísticos se puede estimar mediante bootstrap. Los resultados se proporcionaron basándose en errores normales y de bootstrap.

Se pueden encontrar más detalles sobre el análisis estadístico en Van der Borgh, K., y cols., Sci Rep 7:17935 (2017) and the methodology vignette.

Tabla 4

Línea celular	Mutación en RAS	Valor p* de prueba general	El porcentaje de combinaciones muestra un efecto sinérgico**	Cambio máximo en EC ₅₀ para mirdametinib
HCT116	K-RAS ^{G13D}	<0,0001	34 %	>100 veces ↓
LU65	K-RAS ^{G12C}	<0,0001	31 %	>100 veces ↓
H2122	K-RAS ^{G12C}	<0,0001	23 %	>100 veces ↓
MiaPaCa-2	K-RAS ^{G12C}	<0,0001	19 %	2 veces ↓

Calu-1	K-RAS ^{G12C}	<0,0001	13 %	NA
Sk-Mel-2	K-RAS ^{Q61R}	<0,0001	13 %	Sin cambio
SW837	K-RAS ^{G12C}	<0,0001	6 %	3 veces
NCI-H358	K-RAS ^{G12C}	<0,0001	5 %	2 veces
NCI-H2030	K-RAS ^{G12C}	<0,0001	2 %	NA
NCI-H23	K-RAS ^{G12C}	0,036	2 %	NA
SW620	K-RAS ^{G12V}	<0,0001	2 %	NA
A549	K-RAS ^{G12S}	<0,0001	0 %	15 veces ↓
HCT15	K-RAS ^{G13D}	1,000	0 %	NA
Sk-Mel-119	K-RAS ^{Q61K}	0,036	0 %	Sin cambio
SK-Mel-285	K-RAS ^{G12C}	0,929	0 %	NA
Sk-Mel-30	K-RAS ^{Q61K}	0,143	0 %	NA
SW1573	K-RAS ^{G12C}	<0,0001	0 %	NA
SW480	K-RAS ^{G12V}	<u>0,679</u>	0 %	NA

* Valores p para la hipótesis de que al menos una de las combinaciones de dosis consideradas exhibe un comportamiento sinérgico o antagónico.

** El porcentaje de las combinaciones de dosis consideradas con sinergia en un nivel de significación de 0,05.

Sin cambio: se detectó un cambio menor de 2 veces en EC₅₀

NA: la línea celular no es sensible a miradametib de forma independiente o junto con lifirafenib, y no es posible generar una curva dependiente de la dosis.

Ejemplo 4: Efecto antiproliferación por combinación del Compuesto B con diferentes inhibidores de MEK en células de NSCLC y CRC mutadas para K/N-RAS

- 5 La actividad antiproliferativa de los compuestos en un panel de líneas celulares de NSCLC y CRC mutantes para RAS se determinó usando el ensayo de viabilidad de células luminiscentes CellTiter-Glo (Promega). Véase, Yuan y cols., Molecular Oncology 14 (2020) 1833-1849. El número de células sembradas por pocillo de una placa de 96 pocillos se optimizó para cada línea celular para garantizar un crecimiento logarítmico durante el período de tratamiento de tres días. Las células se incubaron durante 16 h y luego se trataron con una serie de diluciones de
- 10 10 puntos por duplicado. Después de una exposición de 3 días a los compuestos, se añadió a cada pocillo un volumen de reactivo CellTiter-Glo igual al volumen de medio de cultivo celular. La mezcla se mezcló en un agitador orbital durante 2 minutos para permitir la lisis celular, seguido de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente para permitir el desarrollo y la estabilización de la señal luminiscente. La señal luminiscente se midió usando el lector PHERAstar FS (BMG Labtech).
- 15 El exceso por encima del agente único mayor (EOHSA) es un criterio estándar para evaluar los efectos combinatorios de fármacos sobre la inhibición del crecimiento celular. El EOHSA se usó para analizar los efectos de exceso de inhibición producidos por la combinación de fármacos frente a los mayores efectos producidos por dos agentes independientes a las concentraciones correspondientes. Para fines analíticos, se asume que el registro de la diferencia entre cada medición en crudo/control positivo y el control negativo sigue una distribución normal con medias diferentes pero con la misma varianza. El modelo se ajusta mediante el método de máxima verosimilitud y el EOHSA para cada combinación de dosis se calculó aplicando el modelo ajustado a la fórmula de cálculo del EOHSA.
- 20 Las tablas 5-7 proporcionan la inhibición observada en múltiples líneas celulares para combinaciones del Compuesto B y diferentes inhibidores de MEK. Los valores de p (*) se calcularon usando el procedimiento de prueba descrito en Perone y cols., JAm Stat Assoc. 99:1002-14. Los cálculos se aplicaron para controlar el excedente de los descubrimientos falsos en un 5 %, para la hipótesis de que al menos una de las combinaciones de dosis consideradas tiene sinergia según EOHSA. Las tablas 5 a 7 proporcionan el porcentaje de las combinaciones de dosis consideradas con sinergia (**) usando el enfoque Pacífico en un nivel de significación de 0,05. La ausencia de cambio se define como un cambio de EC₅₀ menor de 2 veces detectado después de la combinación del Compuesto B con el inhibidor de MEK.
- 25
- 30

Tabla 5. Inhibición de la proliferación de múltiples líneas celulares de NSCLC albergando mutaciones en K/N-RAS con una combinación de Compuesto A y Compuesto B.

Línea celular	EOHSA		Cambio máximo en EC ₅₀ para PD-0325901
	valor de p*	Porcentaje**	
NSCLC:			
Calu-6	0,0001	0,17	59 veces↓
A549	<0,0001	0,17	11 veces↓
NCI-H2122	<0,0001	0,16	21 veces↓
NCI-H23	<0,0001	0,22	22 veces↓
SW1573	<0,0001	0,27	97 veces↓
NCI-H358	0,2361	0,00	18 veces ↓
NCI-H1299	<0,0001	0,14	16 veces↓
Calu-1	0,8944	0,00	Sin cambio
Sk-Lu-1	0,0015	0,09	32 veces↓

Tabla 6. Inhibición de la proliferación de múltiples líneas celulares de NSCLC y CRC albergando mutaciones en K/N-RAS con una combinación del Compuesto B y el inhibidor de MEK pimarsertib

Línea celular	EOHSA		Cambio máximo de EC ₅₀ para pimarsertib
	Valor de p*	Porcentaje	
NSCLC:			
Calu-6	<0,0001	0,42	12 veces↓
A549	<0,0001	0,30	42 veces↓
NCI-H2122	<0,0001	0,09	6 veces↓
NCI-H23	<0,0001	0,44	20 veces↓
SW1573	<0,0001	0,25	>100 veces ↓
NCI-H358	0,0001	0,41	>100 veces
NO-HI 299	<0,0001	0,27	45 veces ↓
Calu.1	0,0001	0,11	7 veces ↓
Sk-Lu-1	<0,0001	0,17	9 veces ↓
CRC:			
LS174T	<0,0001	0,16	15 veces ↓
Lovo	<0,0001	0,19	18 veces ↓
T84	<0,0001	0,27	44 veces ↓
DLD-1	<0,0001	0,36	>100 veces ↓
HCT8	<0,0001	0,12	54 veces ↓
HCC2998	<0,0001	0,2	31 veces ↓
SW480	<0,0001	0,17	Sin cambio

5 Tabla 7. Inhibición de la proliferación de múltiples líneas celulares de NSCLC albergando mutaciones en K/N-RAS con una combinación del Compuesto B y el inhibidor de MEK RO5126766

Línea celular	EOHSA		Cambio máximo de EC ₅₀ para RO5126766
	Valor de p*	Porcentaje**	
NSCLC:			
Calu-6	<0,0001	0,08	5 veces ↓

A549	<0,0001	0,16	2 veces ↓
NCI-H2122	0,0350	0,02	3 veces ↓
NCI-H23	<0,0001	0,20	4 veces ↓
SW1573	0,0005	0,12	5 veces ↓
NCI-H358	<0,0001	0,20	Sin cambio
NCI-H1299	<0,0001	0,17	Sin cambio
Calu-1	<0,0001	0,28	Sin cambio
Sk-Lu-1	<0,0001	0,33	5 veces ↓

Ejemplo 5: Ensayos clínicos en humanos

La parte 1 (Fase 1b de aumento de dosis) de lifirafenib y mirdametinib tiene, hasta la fecha, 26 pacientes incluidos con cánceres avanzados metastásicos o sólidos irresecables. Los pacientes se trataron en cuatro cohortes de dosis secuenciales. En las dos primeras cohortes de dosis (DL1 y DL2) se evaluaron el lifirafenib y el mirdametinib, que se administraron una vez al día según el esquema de dosificación continua, donde la cohorte DL1 incluyó 15 mg de lifirafenib en combinación con 2 mg de mirdametinib en 6 sujetos y en la cohorte DL2 se evaluó 20 mg de lifirafenib en combinación con 2 mg de mirdametinib en 8 sujetos. En las dos últimas cohortes de dosis (DL3a y DL4a) se evaluaron el lifirafenib y el mirdametinib en un esquema de dosificación intermitente (una vez al día durante 5 días, seguido de 2 días de descanso cada semana), donde la cohorte DL3a incluyó 20 mg de lifirafenib en combinación con 3 mg de mirdametinib en 6 sujetos y en la cohorte DL4a se evaluó 20 mg de lifirafenib en combinación con 4 mg de mirdametinib en 6 sujetos. Un ciclo de tratamiento en todas las cohortes de dosis fue de 28 días. Los resultados iniciales en pacientes con cánceres sólidos avanzados (p. ej., de ovario, CRC, NSCLC, endometrial) se proporcionan en la figura 4.

Después de completar la cohorte de dosis 4a, la parte 1 (Fase 1b de aumento de dosis) continuará en dos brazos de aumento de dosis paralelos (brazo b y brazo c). En ambos brazos, el lifirafenib y el mirdametinib se evaluarán en cohortes de aumento de dosis secuencial en un esquema de dosificación intermitente (5 días seguidos de 2 días libres cada semana). Un ciclo de tratamiento será de 28 días. En ambos brazos, la dosis de lifirafenib se fijará en todas las cohortes de aumento de dosis. En el brazo b, el lifirafenib se administrará como dosis inicial de 15 mg una vez al día durante las primeras 2 semanas (14 días), seguido de la dosis objetivo de 20 mg una vez al día durante el período de tratamiento de 28 días. En el brazo c, el lifirafenib se administrará como dosis inicial de 10 mg una vez al día durante las primeras 2 semanas (14 días), seguida de la dosis objetivo de 15 mg una vez al día durante el período de tratamiento de 28 días. En la cohorte de dosis inicial en el grupo b (DL3b) se evaluará 15 mg y 20 mg de lifirafenib una vez al día (dosis inicial y objetivo, respectivamente) en combinación con 3 mg de mirdametinib una vez al día. En la cohorte de dosis inicial en el brazo c (DL3c) se evaluará 10 mg y 15 mg de lifirafenib una vez al día (dosis inicial y objetivo, respectivamente) en combinación con 2 mg de mirdametinib dos veces al día. En cohortes de aumento de dosis subsiguientes, la dosis de mirdametinib se aumentará de 1 a 2 mg una vez al día (brazo b) y de 1 a 2 mg dos veces al día (brazo b) si es tolerada.

Se llevará a cabo un estudio independiente de determinación de dosis de fase 1b/2a para evaluar a los pacientes con lifirafenib y mirdametinib con cánceres avanzados metastásicos o sólidos irresecables. La parte 1 (Fase 1b de aumento de dosis) de este estudio incluirá dos brazos de aumento de dosis paralelos (brazo a y brazo b). En ambos brazos, el lifirafenib y el mirdametinib se evaluarán en 3 cohortes secuenciales de aumento de dosis. Ambos fármacos se administrarán según el esquema de dosificación continua y un ciclo de tratamiento será de 28 días. En ambos brazos, la dosis de lifirafenib será fija en las cohortes de aumento de dosis. En el brazo a, el lifirafenib se administrará a una dosis de 5 mg una vez al día, y en el brazo b, el lifirafenib se administrará en dosis de 5 mg dos veces al día. En la cohorte de dosis inicial en el grupo a (DL1a) se evaluará 5 mg de lifirafenib una vez al día en combinación con 2 mg de mirdametinib dos veces al día. En la cohorte de dosis inicial en el brazo b (DL1b) se evaluará 5 mg de lifirafenib dos veces al día en combinación con 2 mg de mirdametinib dos veces al día. El aumento de dosis se puede realizar en 2 cohortes secuenciales adicionales (DL2a-DL3a en el brazo a y DL2b-DL3b en el brazo b). Esto significa que después de la cohorte de dosis inicial (DL1a y DL1b), se evaluarán en dos cohortes de aumento de dosis subsiguientes en los respectivos brazos las mismas dosis de lifirafenib (5 mg una vez al día en el brazo a y 5 mg dos veces al día en el brazo b), en combinación con dosis de mirdametinib aumentadas en 2 mg dos veces al día en cada etapa de aumento en ambos brazos (4 mg dos veces al día en DL2a y DL2b y 6 mg dos veces al día en DL3a y DL3b).

Ejemplo 4: Formulación de cápsula

	Compuesto A/Compuesto B (1/5 mg)	Compuesto A/Compuesto B (2/20 mg)
--	----------------------------------	-----------------------------------

Componente	%	mg/cápsula	%	mg/cápsula
Compuesto A	1,00 %	1,00	1,00 %	2,00
Compuesto B (sal de ácido maleico)	6,82 %	6,82	13,64 %	27,28
SMCC50	85,93 %	85,93	79,11 %	158,22
Croscarmelosa de sodio	4,00 %	4,00	4,00 %	8,00
Estearilfumarato de sodio (intra)	2,00 %	2,00	2,00 %	4,00
Estearilfumarato de sodio (extra)	0,25 %	0,25	0,25 %	0,50
Total	100 %	100,00	100 %	200,00
Cápsula de gelatina				

Lista de referencias

- 5 Chapman PB, Hauschild A, Robert C, y cols. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011;364(26):2507-16.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, y cols. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012;380(9839):358-65.
- Kwong, Lawrence N., y cols. "Co-clinical assessment identifies patterns of BRAF inhibitor resistance in melanoma." The Journal of clinical investigation 125.4 (2015): 1459-1470.
- 10 Larkin, James, y cols. "Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma." New England Journal of Medicine 371.20 (2014): 1867-1876.
- Long, Georgina V., y cols. "Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial." The Lancet 386.9992 (2015): 444-451.
- 15 Flaherty, Keith T., y cols. "Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations." New England Journal of Medicine 367.18 (2012): 1694-1703.
- Flaherty KT, Robert C, Hersey P, y cols. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012;367(2):107-14.
- 20 Reddy, Sangeetha M., Alexandre Reuben, and Jennifer A. Wargo. "Influences of BRAF inhibitors on the immune microenvironment and the rationale for combined molecular and immune targeted therapy." Current oncology reports 18.7 (2016): 42.
- Rizos, Helen, y cols. "BRAF inhibitor resistance mechanisms in metastatic melanoma: spectrum and clinical impact." Clinical cancer research 20.7 (2014): 1965-1977.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de Compuesto A (mirdametininib), o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y Compuesto B (lifirafenib), o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido, en donde el compuesto A y el compuesto B se deben administrar cada uno en una cantidad terapéuticamente eficaz.
2. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg por día; y/o la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg por día.
3. La combinación para el uso de la reivindicación 1, en donde:
 - (i) a) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A es aproximadamente 1 mg por día y b) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 15 mg por día, preferentemente aproximadamente 20 mg por día;
 - (ii) a) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A es aproximadamente 2 mg por día y b) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg por día, opcionalmente de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 35 mg por día, preferentemente de aproximadamente 20 mg por día, o aproximadamente 15 mg por día;
 - (iii) a) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A es aproximadamente 3 mg por día y b) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg por día, opcionalmente de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 35 mg por día, preferentemente de aproximadamente 20 mg por día, o aproximadamente 15 mg por día;
 - (iv) a) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A es aproximadamente 4 mg por día y b) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg por día, opcionalmente de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 35 mg por día, preferentemente de aproximadamente 20 mg por día, aproximadamente 15 mg por día, aproximadamente 10 mg por día o aproximadamente 5 mg por día;
 - (v) a) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A es aproximadamente 5 mg por día y b) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg por día, opcionalmente de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg por día;
 - (vi) a) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 8 mg por día y b) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 5 mg por día, o aproximadamente 10 mg por día; o
 - (vii) a) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 12 mg por día y b) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 5 mg por día, o aproximadamente 10 mg por día.
4. La combinación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el Compuesto B es una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde, preferentemente, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato.
5. La combinación para el uso de la reivindicación 4, en donde:
 - (i) a) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A es aproximadamente 1 mg por día y b) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg por día, preferentemente de aproximadamente 7 mg por día;
 - (ii) a) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A es aproximadamente 2 mg por día y b) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg por día, preferentemente de aproximadamente 13 mg por día, aproximadamente 20 mg por día o aproximadamente 27 mg por día;
 - (iii) a) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A es aproximadamente 3 mg por día y b) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, es de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 40 mg por día, preferentemente de aproximadamente 20 mg por día, aproximadamente 27 mg por día o aproximadamente 34 mg por día;
 - (iv) a) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A es aproximadamente 4 mg por día y b) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg por día, preferentemente de aproximadamente 27

mg por día, aproximadamente de 20 mg por día, aproximadamente 13 mg por día o aproximadamente 7 mg por día;

(v) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A es aproximadamente 5 mg por día y la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, es de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 40 mg por día, preferentemente de aproximadamente 34 mg por día;

(vi) a) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 8 mg por día y b) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 7 mg por día, o aproximadamente 13 mg por día; o

(vii) a) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 12 mg por día y b) la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 7 mg por día o aproximadamente 13 mg por día.

6. La combinación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el Compuesto A; y/o el Compuesto B se debe administrar una vez al día.

7. La combinación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administran en un ciclo de dosificación de 28 días que comprende:

I. (a) 21 días en los que se administran, ambos, el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (b) 7 días en los que no se administra ni el Compuesto A ni el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

II. (a) 21 días en los que se administran, ambos, el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; seguido de (b) 7 días en los que no se administra ni el Compuesto A ni el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

III. (a) tres períodos de 7 días, cada uno de los cuales comprende (i) 5 días en los que se administran, ambos, el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (ii) 2 días en los que no se administra ni el Compuesto A ni el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (b) 7 días en los que no se administra ni el Compuesto A ni el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

IV. (a) tres períodos de 7 días, cada uno de los cuales comprende (i) 5 días en los que se administran, ambos, el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (ii) 2 días en los que no se administra ni el Compuesto A ni el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; seguido de (b) 7 días en los que no se administra ni el Compuesto A ni el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

V. (a) tres períodos de 7 días, cada uno de los cuales comprende (i) 4 días en los que se administran, ambos, el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (ii) 3 días en los que no se administra ni el Compuesto A ni el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (b) 7 días en los que no se administra ni el Compuesto A ni el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o

VI. (a) tres períodos de 7 días, cada uno de los cuales comprende (i) 4 días en los que se administran, ambos, el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (ii) 3 días en los que no se administra ni el Compuesto A ni el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; seguido de (b) 7 días en los que no se administra ni el Compuesto A ni el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en donde, opcionalmente, el ciclo de dosificación de 28 días se repite hasta un total de 24 ciclos de dosificación consecutivos de 28 días.

8. La combinación para el uso de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde sólo se administra el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período inicial previo al primer ciclo de dosificación de 28 días, en donde, opcionalmente, la cantidad de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra en el período inicial es igual o menor que la cantidad de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra durante el primer ciclo de dosificación de 28 días; y/o en donde el Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra diariamente durante el período inicial, preferentemente una vez al día durante el período inicial.

9. La combinación para el uso de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde se administra uno o ambos entre el Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período inicial previo a un primer ciclo de dosificación de 28 días, a una dosis menor que la cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra durante el primer ciclo de 28 días;

en donde, opcionalmente, la cantidad de Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra en el período inicial es i) la misma que la cantidad de Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra durante el primer ciclo de dosificación de 28 días; o ii) menor que la cantidad de Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra durante el primer ciclo de dosificación de 28 días.

10. La combinación para el uso de la reivindicación 9, en donde

(A) la cantidad de Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra en el período inicial es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg por día, en donde, opcionalmente, la cantidad de Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra en el período inicial es de aproximadamente 1 mg por día, aproximadamente 2 mg por día o aproximadamente 3 mg por día; y/o

(B) la cantidad de Compuesto B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra en el período inicial es

(i) la misma que la cantidad de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra durante el primer ciclo de dosificación de 28 días;

(ii) menor que la cantidad de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administra durante el primer ciclo de dosificación de 28 días;

(iii) de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg por día, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg por día, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 15 mg por día; o

(iv) aproximadamente 5 mg por día, aproximadamente 10 mg por día, aproximadamente 15 mg por día o aproximadamente 20 mg por día.

11. La combinación para el uso de la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde el Compuesto B que se administra en el período inicial es una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde, preferentemente, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, en donde, más preferentemente, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, que se administra en el período inicial es

(i) de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg por día, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg por día, o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg por día, o

(ii) aproximadamente 7 mg por día, aproximadamente 13 mg por día, aproximadamente 20 mg por día o aproximadamente 27 mg por día.

12. La combinación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde el período inicial comienza a los 21 días, 14 días, 10 días o 7 días antes del primer ciclo de dosificación de 28 días.

13. La combinación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en donde el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran, cada uno, diariamente durante el período inicial, preferentemente una vez al día durante el período inicial.

14. Los compuestos para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el Compuesto A se proporciona en una forma de sal farmacéuticamente aceptable; o en forma de base libre.

15. Una combinación de Compuesto A (mirdametinib) y Compuesto B (lifirafenib), para usar en el tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido, en donde se administrará al paciente una vez al día 2 mg de Compuesto A como base libre y 15 mg de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde, opcionalmente, el Compuesto B se administra como una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde, preferentemente, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato y, en donde, opcionalmente, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, es de aproximadamente 20 mg.

16. Una combinación de Compuesto A (mirdametinib) y Compuesto B (lifirafenib), para usar en el tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido comprendiendo, en donde se administrará al paciente una vez al día 2 mg de Compuesto A como base libre y 20 mg de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Una combinación de Compuesto A (mirdametinib) y Compuesto B (lifirafenib) para usar en el tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido, comprendiendo el tratamiento un ciclo de 7 días que comprende:

I. (a) la administración una vez al día de 3 mg de base libre de Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable durante 5 días consecutivos; seguido de (b) la no administración de Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos; o

II. (a) la administración una vez al día de 4 mg de base libre de Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable durante 5 días consecutivos; seguido de (b) la no administración de

Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos.

18. La combinación para el uso de la reivindicación 16 o la reivindicación 17, en donde el Compuesto B se administra como una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde, preferentemente, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato y, en donde, opcionalmente, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, es de aproximadamente 27 mg.

19. Una combinación de Compuesto A (mirdametinib) y Compuesto B (lifirafenib) para usar en el tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido, comprendiendo el tratamiento:

(a) un período inicial que comprende la administración una vez al día de 3 mg de base libre de Compuesto A y 10 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, durante 14 días consecutivos, seguido de

(b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) la administración una vez al día de 3 mg de base libre de Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante 5 días consecutivos, seguido por (ii) la no administración de Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos;

en donde, opcionalmente, el Compuesto B se administra tanto en el período inicial como en el ciclo de tratamiento como una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde, preferentemente, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato y, en donde, opcionalmente, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, que se administra en el período inicial es de aproximadamente 13 mg o aproximadamente 27 mg.

20. Una combinación de Compuesto A (mirdametinib) y Compuesto B (lifirafenib) para usar en el tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido, comprendiendo el tratamiento:

I. (a) un período inicial que comprende la administración de 15 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 14 días consecutivos; seguido de (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) la administración una vez al día de 1 mg de base libre de Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 5 días consecutivos; seguido por (ii) la no administración de Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos;

II. (a) un período inicial que comprende la administración de 15 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 14 días consecutivos; seguido de (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) la administración una vez al día de 2 mg de base libre de Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 5 días consecutivos; seguido por (ii) la no administración de Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos;

III. (a) un período inicial que comprende la administración de 15 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 14 días consecutivos; seguido de (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) la administración una vez al día de 3 mg de base libre de Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 5 días consecutivos; seguido por (ii) la no administración de Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos; o

IV. (a) un período inicial que comprende la administración de 15 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 14 días consecutivos; seguido de (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) la administración una vez al día de 4 mg de base libre de Compuesto A y 20 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 5 días consecutivos; seguido por (ii) la no administración de Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos;

en donde, opcionalmente, el Compuesto B se administra tanto en el período inicial como en el ciclo de tratamiento como una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde, preferentemente, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato y, en donde, opcionalmente, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, que se administra en el período inicial es de aproximadamente 20 mg o aproximadamente 27 mg.

21. Una combinación de Compuesto A (mirdametinib) y Compuesto B (lifirafenib) para usar en el tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido, comprendiendo el tratamiento:

I. (a) un período inicial que comprende la administración de un total de 2 mg de base libre de Compuesto A dividido en dos dosis por día y 15 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 14 días consecutivos; seguido de (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) la administración de 1 mg de base libre de Compuesto A dos veces al día y 15 mg de Compuesto

B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 5 días consecutivos; seguido por (ii) la no administración de Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos;

II. (a) un período inicial que comprende la administración de un total de 3 mg de base libre de Compuesto A, dividida en dos dosis por día, y 15 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día, durante 14 días consecutivos, seguido de (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) la administración una vez al día de 3 mg de base libre de Compuesto A y 15 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante 5 días consecutivos, seguido por (ii) la no administración de Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos; o

III. (a) un período inicial que comprende la administración de un total de 4 mg de base libre de Compuesto A, dividida en dos dosis por día, y 15 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 14 días consecutivos; seguido de (b) un ciclo de tratamiento de 7 días que comprende (i) la administración una vez al día de 4 mg de base libre de Compuesto A y 15 mg de Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 5 días consecutivos; seguido por (ii) la no administración de Compuesto A o Compuesto B durante 2 días consecutivos;

en donde, opcionalmente, el Compuesto B se administra tanto en el período inicial como en el ciclo de tratamiento como una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde, preferentemente, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato y, en donde, opcionalmente, la cantidad de Compuesto B como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, que se administra en el período inicial es de aproximadamente 13 mg, o aproximadamente 20 mg.

22. Una combinación de Compuesto A (mirdametinib) y Compuesto B (lifirafenib) para usar en el tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido, comprendiendo el tratamiento:

- (i) la administración dos veces al día de 2 mg de Compuesto A como base libre y una vez al día de 5 mg de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (ii) la administración dos veces al día de 4 mg de Compuesto A como base libre y una vez al día de 5 mg de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (iii) la administración dos veces al día de 6 mg de Compuesto A como base libre y una vez al día de 5 mg de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (iv) la administración dos veces al día de 2 mg de Compuesto A como base libre y dos veces al día de 5 mg de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (v) la administración dos veces al día de 4 mg de Compuesto A como base libre y dos veces al día de 5 mg de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
- (vi) la administración dos veces al día de 6 mg de Compuesto A como base libre y dos veces al día de 5 mg de Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde, opcionalmente, el Compuesto B es una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde, preferentemente, la forma de sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato y, en donde, opcionalmente, cada dosis de Compuesto B, como una sal de maleato, que puede ser una sal de sesquimaleato, es de aproximadamente 7 mg.

23. La combinación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 9-13 o 15-22, en donde el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administran en el período inicial y/o en el período de tratamiento

- (i) en la misma o diferentes formas farmacéuticas;
- (ii) en la misma forma farmacéutica y la forma farmacéutica es una cápsula; o
- (iii) en diferentes formas farmacéuticas, en donde, opcionalmente, el Compuesto A se administra de forma previa, concomitante o subsiguiente a la administración del Compuesto B o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o en donde la forma farmacéutica del Compuesto A y/o el Compuesto B es una cápsula.

24. La combinación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 9-23, en donde el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administran por vía oral.

25. Una composición farmacéutica que comprende:

- a. Compuesto A (mirdametinib);
- b. Compuesto B (lifirafenib), o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- c. un material de relleno;
- d. un disgregante; y
- e. un lubricante.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en donde:

- (i) El compuesto A está presente en una cantidad de aproximadamente 0,8 mg a aproximadamente 1,2 mg, o

de 1,5 mg a aproximadamente 2,5 mg;

(ii) la sal farmacéuticamente aceptable de Compuesto B es la sal del ácido maleico, que puede ser una sal de sesquimaleato, del Compuesto B y está presente en aproximadamente 6 mg a aproximadamente 8 mg, o aproximadamente 20 mg a aproximadamente 35 mg;

(iii) el material de relleno está presente entre aproximadamente un 80 % p/p a aproximadamente un 90 % p/p, o entre aproximadamente un 72,5 % p/p a un 85 % p/p aproximadamente;

(iv) el disgregante está presente a aproximadamente un 3,5 % p/p a aproximadamente un 4,5 % p/p; y/o

(v) el lubricante está presente a aproximadamente un 1,5 % p/p a aproximadamente un 5,0 % p/p.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 25 o la reivindicación 26, en donde

(i) el material de relleno se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa, manitol, almidón, fosfato de calcio dibásico y combinaciones de los mismos, preferentemente celulosa microcristalina, aún más preferentemente, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina silicatada;

(ii) el disgregante se selecciona del grupo que consiste en croscarmelosa, glicolato de almidón sódico, crospovidona, ácido algínico y combinaciones de los mismos, preferentemente croscarmelosa de sodio;

(iii) el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, dibehenato de glicerilo, talco o una combinación de los mismos, preferentemente estearilfumarato de sodio o estearato de magnesio.

28. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 25-27, en donde la composición farmacéutica es un comprimido o una cápsula, preferentemente una cápsula.

29. La composición farmacéutica de la reivindicación 28, en donde la cápsula comprende:

I. aproximadamente 1,0 mg de Compuesto A y aproximadamente 7 mg de la sal de ácido maleico del Compuesto B, que puede ser una sal de sesquimaleato, en donde cada componente de la cápsula es de la forma siguiente:

- a. aproximadamente 0,8 % p/p a aproximadamente 1,2 % p/p de Compuesto A;
- b. aproximadamente 6 % p/p a aproximadamente 8 % p/p de la sal de ácido maleico del Compuesto B, que puede ser una sal de sesquimaleato;
- c. aproximadamente 80 % p/p a aproximadamente 90 % p/p de celulosa microcristalina silicatada;
- d. aproximadamente 3,5 % p/p a aproximadamente 4,5 % p/p de croscarmelosa de sodio;
- e. aproximadamente 1,5 % p/p a aproximadamente 5,0 % p/p de estearilfumarato de sodio; y
- f. una cápsula de gelatina que encapsula los componentes a-e; o

II. aproximadamente 2,0 mg de Compuesto A y aproximadamente 27 mg de la sal de ácido maleico del Compuesto B, que puede ser una sal de sesquimaleato, del Compuesto B, en donde cada componente de la cápsula es de la forma siguiente:

- a. aproximadamente 0,8 % p/p a aproximadamente 1,3 % p/p de Compuesto A;
- b. aproximadamente 12,3 % p/p a aproximadamente 15,0 % p/p de la sal de ácido maleico del Compuesto B, que puede ser una sal de sesquimaleato;
- c. aproximadamente 72,5 % p/p a aproximadamente 85 % p/p de celulosa microcristalina silicatada;
- d. aproximadamente 3,5 % p/p a aproximadamente 4,5 % p/p de croscarmelosa de sodio;
- e. aproximadamente 1,5 % p/p a aproximadamente 5,0 % p/p de estearilfumarato de sodio; y
- f. una cápsula de gelatina que encapsula los componentes a-e.

30. Una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29 para usar en el tratamiento de un paciente que tiene un tumor sólido.

31. La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 30, en donde el tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en tumor maligno de la vaina del nervio periférico, cáncer de las vías biliares, cáncer de mama, colangiocarcinoma, cáncer urotelial, neoplasia uterina, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamoso de pulmón no microcítico, cáncer no escamoso de pulmón no microcítico, cáncer gástrico, sarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón microcítico, cáncer endometrial, cáncer de esófago, carcinoma adenoideo quístico, cáncer de vesícula biliar, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata, cáncer bucal, cáncer cervicouterino, carcinoma del páncreas, cáncer de ovario, melanoma y carcinoma seroso del peritoneo; en donde, preferentemente, el paciente tiene cáncer de pulmón no microcítico, cáncer endometrial, cáncer de ovario o cáncer de ovario seroso de bajo grado.

32. La combinación para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-25 o 31, o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 30 o la reivindicación 31, en donde el paciente tiene una mutación confirmada en una o más entre KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, NF1, MEK1 y MEK2; y/o una mutación confirmada en RASA1 y/o

RAF1.

33. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 30-32, en donde la composición farmacéutica se administra en un ciclo de dosificación de 28 días que comprende:

I. (a) 21 días en los que se administra la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (b) 7 días en los que no se administra la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

II. (a) 21 días en los que se administra la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; seguido de (b) 7 días en los que no se administra la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

III. (a) tres períodos de 7 días, cada uno de los cuales comprende (i) 5 días en los que se administra la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (ii) 2 días en los que no se administra la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (b) 7 días en los que no se administra la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

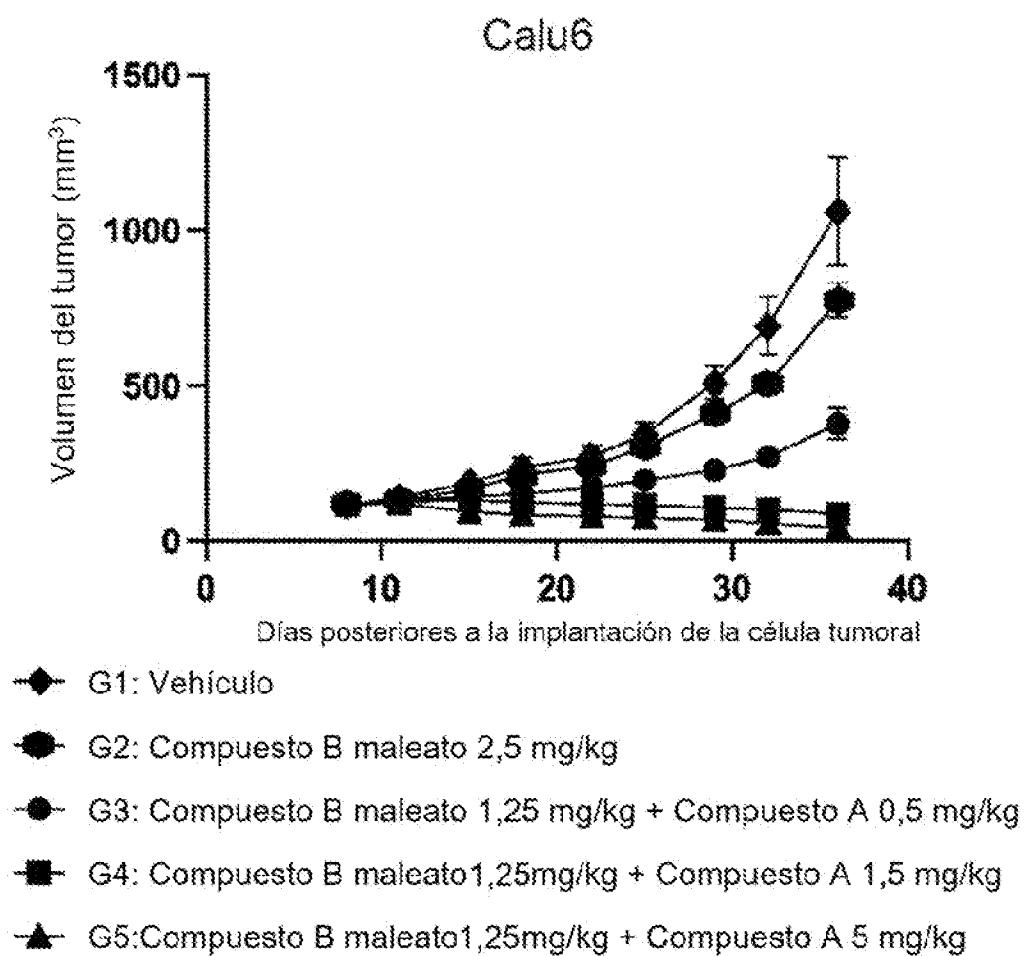
IV. (a) tres períodos de 7 días, cada uno de los cuales comprende (i) 5 días en los que se administra la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (ii) 2 días en los que la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; no se administra; seguido de (b) 7 días en los que no se administra la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; no se administra;

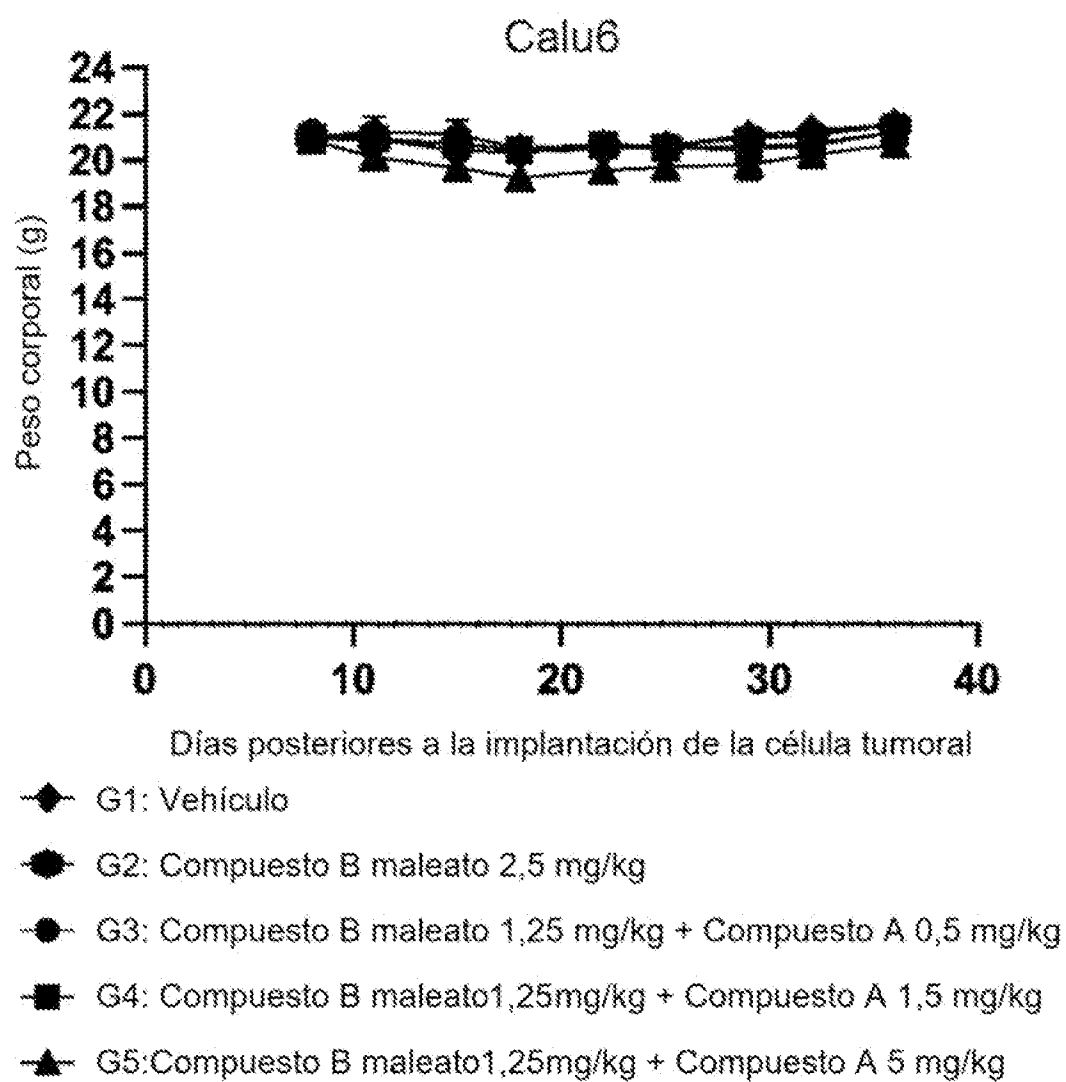
V. (a) tres períodos de 7 días, cada uno de los cuales comprende (i) 4 días en los que se administra la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (ii) 3 días en los que la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; no se administra; o (b) 7 días en los que no se administra la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; no se administra;

VI. (a) tres períodos de 7 días, cada uno de los cuales comprende (i) 4 días en los que se administra la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (ii) 3 días en los que la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; no se administra; seguido de (b) 7 días en los que no se administra la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; opcionalmente,

en donde el ciclo de dosificación de 28 días se repite hasta un total de 24 ciclos de dosificación consecutivos de 28 días.

34. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 30-32, en donde la composición farmacéutica se administra en un ciclo de dosificación de 7 días que comprende (a) 5 días en los que se administra la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; seguido de (b) 2 días en los que no se administra la composición farmacéutica que comprende el Compuesto A y el Compuesto B, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**Fig. 1**

**Fig. 2**

**Injerto heterólogo Calu6 – Cambios % individuales
en el volumen del tumor al final del estudio**

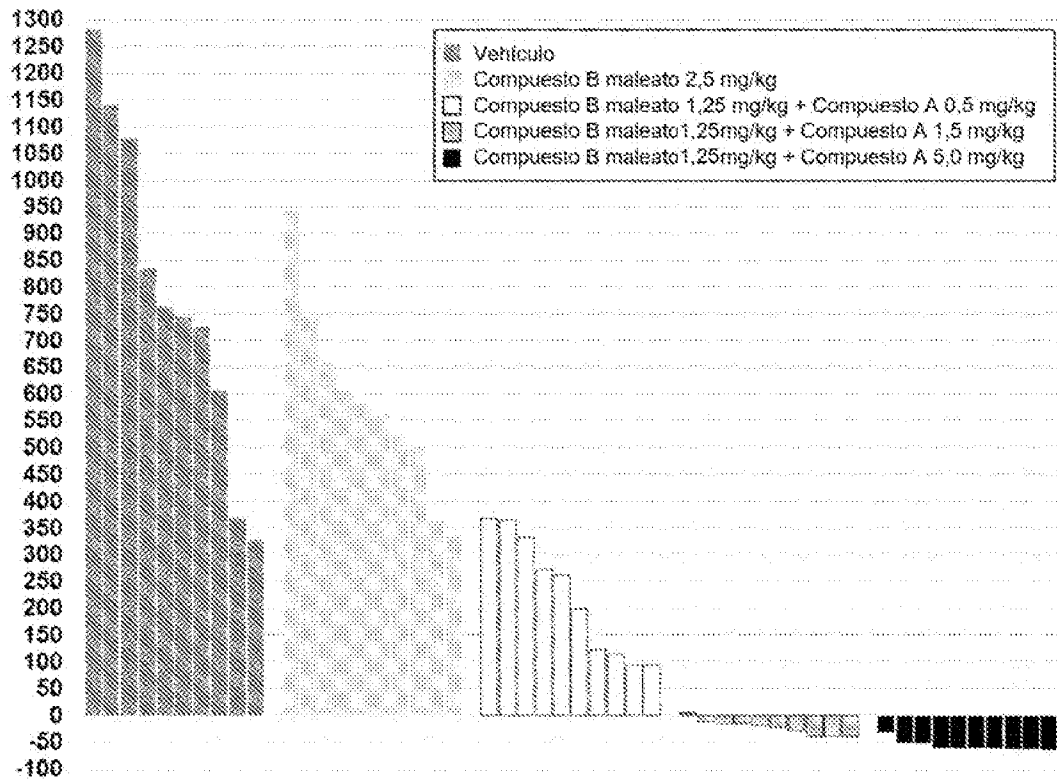


Fig. 3

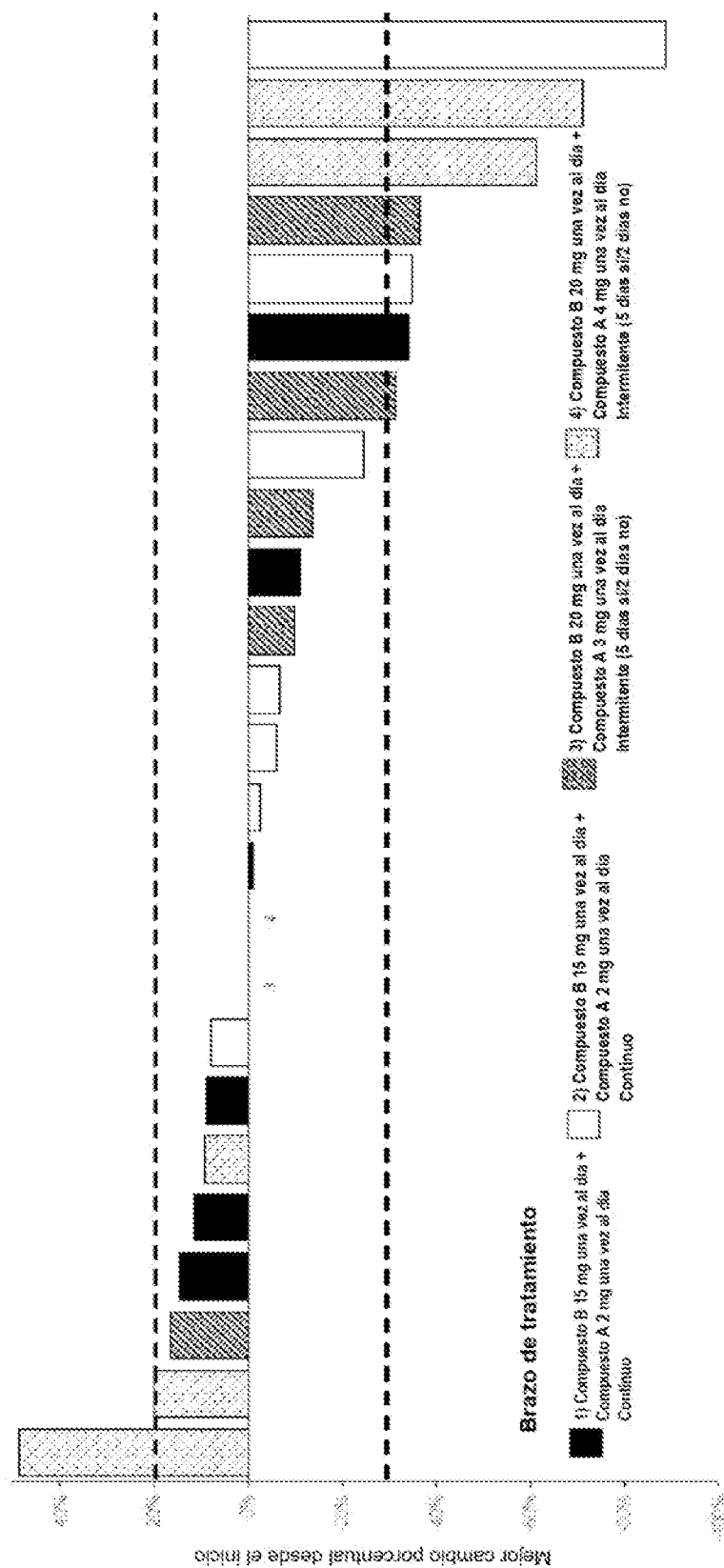


Fig. 4