

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 613**

51 Int. Cl.:
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07820235 .5**
96 Fecha de presentación: **14.09.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2068880**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **Método para tratar cánceres que portan mutaciones de EGFR**

30 Prioridad:
18.09.2006 EP 06120856
31.01.2007 EP 07101505

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.07.2012

73 Titular/es:
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH
BINGER STRASSE 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:
SOLCA, Flavio

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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).

ES 2 385 613 T3

DESCRIPCIÓN

Método para tratar cánceres que portan mutaciones de EGFR

- 5 La presente invención se refiere al uso del inhibidor de EGFR irreversible BIBW 2992 **(1)** para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de pacientes de cáncer resistentes a gefitinib y/o erlotinib, opcionalmente en combinación con un agente quimioterapéutico **(2)** adicional.

Antecedentes de la invención

- 10 Las mutaciones somáticas en el dominio de tirosina quinasa (TK) del gen del receptor del factor del crecimiento epidérmico (EGFR) en cánceres de pulmón han generado un enorme interés, ya que proporcionan una estrategia para predecir la sensibilidad frente a inhibidores de TK (TKIs). Aunque el estado mutacional es de gran importancia para determinar las respuestas a los TKIs, no es el único factor, y se han estado acumulando pruebas de que la
15 amplificación del gen EGFR, otros miembros de la familia de EGFR (HER2, HER3) y genes cadena abajo de la señalización de EGFR (KRAS, BRAF) pueden estar implicados en la patogénesis del cáncer y la respuesta de TKI.

- El documento WO 2006/084058 describe un método para el tratamiento del cáncer resistente a gefitinib y/o erlotinib, que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un inhibidor del receptor del factor del crecimiento epidérmico (EGFR) irreversible a una persona que necesite dicho tratamiento, y especifica los
20 inhibidores de EGFR irreversibles EKB-569, HKI-272 and HKI-357.

- El documento WO 2004/096224 describe, entre otros, la combinación de BIBW 2992 con un antagonista de VEGFR para el tratamiento de cáncer de ovarios, con el fundamento de combinar compuestos que fijan como objetivo
25 diferentes mecanismos implicados en e importantes para el desarrollo del tumor, tales como inhibidores de la angiogénesis de tumores con inhibidores de EGFR/HER-2 que influyen en la señalización proliferativa a través de tirosina quinasas receptoras de clase I. Además, se supone que mutaciones pueden provocar una sobre-expresión del receptor de la proteína tirosina quinasa en ausencia de amplificación del gen.

- 30 El documento WO 20007/054551 describe la combinación de BIBW 2992 con una amplia gama de agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del cáncer.

- Los cánceres de células epiteliales, por ejemplo cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de ovario, cáncer de bazo, cáncer testicular, cáncer de timo, etc., son
35 enfermedades caracterizadas por un crecimiento anómalo y acelerado de las células epiteliales. Este crecimiento acelerado inicialmente provoca que se forme un tumor. En último término también puede aparecer metástasis hacia diferentes sitios de órganos. Aunque se han realizado progresos en el diagnóstico y el tratamiento de diversos cánceres, estas enfermedades aún producen una mortalidad significativa.

- 40 El cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en países industrializados. Los cánceres que comienzan en los pulmones se dividen en dos tipos principales, el cáncer de pulmón no microcítico y el cáncer de pulmón microcítico, dependiendo del aspecto de las células bajo el microscopio. El cáncer de pulmón no microcítico (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, y carcinoma macrocítico) en general se extiende hacia otros órganos más despacio que el cáncer de pulmón microcítico. Aproximadamente 75 por ciento de los
45 casos de cáncer de pulmón se incluyen en la categoría de cáncer de pulmón no microcítico (por ejemplo adenocarcinomas), y el otro 25 por ciento son cánceres de pulmón microcíticos. El cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) es la principal causa de muertes por cáncer en Estados Unidos, Japón y Europa Occidental. Para los pacientes que tienen la enfermedad avanzada la quimioterapia proporciona un modesto beneficio en la supervivencia, pero con el coste de una significativa toxicidad, recalando la necesidad de agentes terapéuticos que se dirijan específicamente a las lesiones genéticas críticas que dirigen el crecimiento tumoral (Schiller, J.H., et al., N. Engl. J. Med., 346:92-98, 2002).

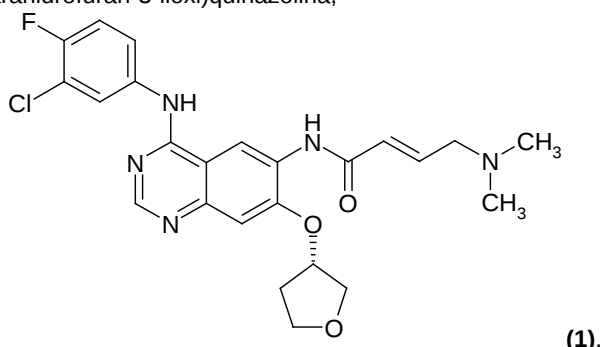
- Dos de los compuestos más avanzados en el desarrollo clínico incluyen gefitinib (compuesto ZD 1839 desarrollado por AstraZeneca UK Ltd.; disponible con el nombre comercial de IRESSA®, en lo sucesivo "IRESSA") y erlotinib
55 (compuesto OSI-774 desarrollado por Genentech, Inc., y OSI Pharmaceuticals, Inc.; disponible con el nombre comercial de TARCEVA®, en lo sucesivo "TARCEVA"); ambos han generado resultados clínicos alentadores. El tratamiento convencional del cáncer con IRESSA y TARCEVA implica la administración oral diaria de no más de 500 mg de los respectivos compuestos. En mayo de 2003, IRESSA fue el primero de estos productos en alcanzar el mercado de Estados Unidos, cuando se aprobó para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no
60 microcítico avanzado. IRESSA es una quinazolina oralmente activa que actúa inhibiendo directamente la fosforilación de la tirosina quinasa sobre la molécula de EGFR. Compite con el sitio de unión del adenosina trifosfato (ATP), lo cual conduce a la supresión del eje HER-quinasa. El mecanismo exacto de la respuesta del IRESSA no se comprende por completo, aunque los estudios sugieren que la presencia de EGFR es un prerrequisito necesario para su acción.

65

Una limitación significativa para utilizar estos compuestos es que sus receptores pueden desarrollar resistencia a sus efectos terapéuticos después de responder inicialmente a la terapia, o pueden no responder a los inhibidores de EGFR-tirosina quinasa (TKI) de ninguna manera. La proporción de respuesta a los EGFR-TKI varía entre diferentes grupos étnicos. En el extremo inferior de aquellos que responden a EGFR-TKI, en algunas poblaciones sólo 10-15 por ciento de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico responden a los inhibidores de EGFR quinasa. Así, una mejor comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes a la sensibilidad frente a IRESSA y TARCEVA sería extremadamente beneficiosa en la terapia dirigida para aquellos individuos que, con mayor probabilidad, se beneficiarían de esta terapia.

En la técnica existe una necesidad significativa de un tratamiento satisfactorio del cáncer y, de forma específica, de cánceres de células epiteliales, tales como cánceres de pulmón, ovario, mama, cerebro, colon y próstata, que incorpore los beneficios de la terapia de TKI y que solucione la falta de respuesta mostrada por los pacientes. Este tratamiento podría tener un impacto espectacular sobre la salud de los individuos y, en especial, de los individuos ancianos entre los que el cáncer es especialmente habitual.

El BIBW 2992 **(1)** se conoce como el compuesto 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)quinazolina,



(1).

El BIBW 2992 **(1)** es un inhibidor dual potente y selectivo de las tirosina quinasa del receptor erbb1 (EGFR) y del receptor erbB2 (Her2/neu). Además, el BIBW 2992 **(1)** se diseñó para que se uniera de forma covalente a EGFR y HER2 y, con ello, inactivar de forma irreversible la molécula del receptor al cual se ha unido. Este compuesto, sus sales, tales como la sal dimaleato, su preparación, así como las formulaciones farmacéuticas que comprenden BIBW 2992 **(1)** o su sal se describen en los documentos WO 02/50043 y WO 2005/037824.

Sumario de la invención

De forma sorprendente, el inhibidor de EGFR/HER2 dual irreversible BIBW 2992 **(1)** es ventajosamente eficaz en el tratamiento del cáncer en pacientes que portan una mutación del EGFR en el tumor, tal como una mutación activadora del EGFR, en especial cuando la mutación activadora está asociada con otra mutación responsable de la resistencia o el surgimiento de resistencia adquirida al tratamiento con inhibidores de EGFR reversibles tales como, por ejemplo, gefitinib y/o erlotinib u otros inhibidores irreversibles, tales como CI-1033, EKB-569, HKI-272 o HKI-357. Por tanto, los pacientes que muestren una respuesta reducida o que no respondan o que ya no respondan a las terapias con gefitinib y/o erlotinib pueden beneficiarse del tratamiento con BIBW 2992.

El objeto de la presente invención es el uso de BIBW 2992 **(1)** para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de pacientes de cáncer resistentes a gefitinib y/o erlotinib, opcionalmente en combinación con un agente quimioterapéutico **(2)** adicional.

Por tanto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento del cáncer resistente al tratamiento con inhibidores de EGFR reversibles, tal como un cáncer resistente a gefitinib y/o erlotinib. En este método, el avance del cáncer en un sujeto se controla en un momento del tiempo después de que el sujeto haya iniciado el tratamiento con gefitinib y/o erlotinib o el tratamiento con otro inhibidor de EGFR reversible. El avance del cáncer es indicativo de un cáncer que es resistente al tratamiento con el inhibidor de EGFR reversible.

El avance del cáncer puede controlarse mediante métodos muy conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el avance puede controlarse mediante la inspección visual del cáncer, tal como mediante rayos X, barrido de CT o MRI. Como alternativa, el avance puede controlarse mediante la detección de biomarcadores tumorales.

En una realización, el paciente puede controlarse en diversos momentos del tiempo a lo largo del tratamiento del cáncer. Por ejemplo, el avance de un cáncer puede controlarse analizando el avance del cáncer en un segundo momento del tiempo y comparando este análisis con un análisis realizado en un primer momento del tiempo. El primer momento del tiempo puede ser anterior o posterior al inicio del tratamiento con gefitinib y/o erlotinib y el

segundo momento del tiempo está después del primero. Un aumento del crecimiento del cáncer indica el avance del cáncer.

En una realización, el cáncer es el cáncer de células epiteliales. En una realización, el cáncer es cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer del sistema nervioso, cáncer de riñón, cáncer de retina, cáncer de piel, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer genitourinario y cáncer de vejiga.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de BIBW 2992 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de pacientes de cáncer resistentes a gefitinib y/o erlotinib, en donde la resistencia al tratamiento con gefitinib y/o erlotinib es debida a la mutación T790M del EGFR en el tumor, a saber, una sustitución de una metionina por una treonina en la posición 790.

Descripción detallada de la invención

Todas las mutaciones de EGFR mencionadas en la tabla 1 se describen en la técnica actual.

Tabla 1: Mutaciones de EGFR

Nº	Posición	Aminoácido	Tipo
1	1	M1_A566del	activadora
2	30	V30_K209del	activadora
3	30	V30_R297>G	activadora
4	297	R297 > [aa30-297]	activadora
5	545	E545-G627del	activadora
6	660	V660L	activadora
7	660	V660L	activadora
8	689	p.Val689Met	activadora
9	690	E690-fin	activadora
10	700	N700D	activadora
11	709	E709K	activadora
12	709	E709Q	activadora
13	709	E709A + L858R	activadora
14	709	E709G + L858R	activadora
15	709	E709K + L858R	activadora
16	718	L718P	activadora
17	719	G719A	activadora
18	719	G719C	activadora
19	719	G719S	activadora

ES 2 385 613 T3

20	719	G719D	activadora
21	720	S720F	activadora
22	720	S720P	activadora
23	735	G735S	activadora
24	746	E746_A750>QP	activadora
25	746	E746_A750del	activadora
26	746	E746_S752>A	activadora
27	746	E746_S752>V	activadora
28	746	E746_S752del	activadora
29	746	E746_T751>A	activadora
30	746	E746_A750>DP	activadora
31	746	E746_A750>IP	activadora
32	746	E746_A750>RP	activadora
33	746	E746_P753>LS	activadora
34	746	E746_P753>VS	activadora
35	746	E746_S752>A	activadora
36	746	E746_S752>D	activadora
37	746	E746_S752>I	activadora
38	746	E746_S752>T	activadora
39	746	E746_S752>V	activadora
40	746	E746_T751>A	activadora
41	746	E746_T751>I	activadora
42	746	E746_T751>IP	activadora
43	746	E746_T751>V	activadora
44	746	E746_T751>VA	activadora
45	746	E746_T751>VP	activadora
46	746	E746_P753>LS	activadora
47	746	E746_P753>VS	activadora

ES 2 385 613 T3

48	746	E746_S752>D	activadora
49	746	E746_S752>I	activadora
50	746	E746_S752>T	activadora
51	746	E746_T751>I	activadora
52	746	E746_T751>IP	activadora
53	746	E746_T751>V	activadora
54	746	E746_T751>VA	activadora
55	746	E746_T751>VP	activadora
56	746	E746_T751del	activadora
57	747	L747-K754>SR	activadora
58	747	L747_E749del	activadora
59	747	p.Leu747_Glu749del; p.Ala750Pro	activadora
60	747	L747_P753>S	activadora
61	747	L747_S752>Q	activadora
62	747	L747_S752del	activadora
63	747	L747_T751>P	activadora
64	747	L747_T751>S	activadora
65	747	L747_T751del	activadora
66	747	L747-K754>ST	activadora
67	747	K745_L747del	activadora
68	747	L747_A750>P	activadora
69	747	L747_P753>Q	activadora
70	747	L747_R748>FP	activadora
71	747	L747_S752>QH	activadora
72	747	L747_T751>Q	activadora
73	750	A750P	activadora
74	752	S752_I759del	activadora
75	765	p.Val765Ala	activadora

ES 2 385 613 T3

76	766	M766_A767insAI	activadora
77	767	A767_S768insSVA	activadora
78	767	A767_S768insTLA	activadora
79	768	S768I	activadora
80	773	H773R	activadora
81	776	R776C	activadora
82	783	T783A	activadora
83	796	G796S	activadora
84	804	E804G	activadora
85	826	N826S	activadora
86	835	H835L	activadora
87	838	L838V	activadora
88	839	A839T	activadora
89	858	L858R	activadora
90	861	L861Q	activadora
91	863	G863D	activadora
92	761	D761N	resistencia
93	770	D770_N771insNPG	resistencia
94	770	D770_N771insSVD	resistencia
95	770	D770_P772>ASVDNR	resistencia
96	790	T790M	resistencia
96-a	870	H870R	resistencia
97	884	E884K	resistencia
98	46	D46N; G63R	
99	108	R108K	
100	263	T263P	
101	289	A289D	
102	289	A289T	

ES 2 385 613 T3

103	289	A289V	
104	324	R324L	
105	330	E330K	
106	596	P596L	
107	598	G598V	
108	624	C624F	
109	624	C624F	
110	688	L688P	
111	694	P694L	
112	694	P694S	
113	703	L703V	
114	707	L707L	
115	715	I715S	
116	718	L718L	
117	719	G719C + S768I	
118	719	G719S + S768I	
119	724	G724S	
120	725	T725M	
121	727	Y727C	
122	729	G729E	
123	730	L730F	
124	731	W731*	
125	733	P733L	
126	734	E734K	
127	735	G735S	
128	742	V742A	
129	743	A743S	
130	743	A743P	

ES 2 385 613 T3

131	744	I744_K745insKIPVAI	
132	745	K745_L747del	
133	745	K745R	
134	746	E746del	
135	746	E746K	
136	746	E746V	
137	751	T751_I759>S	
138	751	T751I	
139	752	S752_I759del	
140	752	S752Y	
141	753	P753P	
142	753	P753S	
143	754	K754R	
144	755	A755A	
145	761	D761_E762insEAFQ	
146	764	Y764Y	
147	768	S768-D770insIVD	
148	768	S768I + V769L	
149	768	S768I + V774M	
150	769	D769_D770>GY	
151	769	V769_D770insASV	
152	769	V769_D770insCV	
153	769	V769_D770insGSV	
154	769	V769_D770insGVV	
155	769	V769L	
156	769	V769M	
157	769	V769_D770insASV	
158	769	V769_D770insCV	

ES 2 385 613 T3

159	769	V769_D770insDNV	
160	769	V769_D770insGSV	
161	769	V769_D770insGVV	
162	769	V769-771>VAS	
163	770	D770_N771insAPW	
164	770	D770_N771insG	
165	770	D770_N771insN	
166	770	D770_N771insSVD	
167	770	D770_N771insSVQ	
168	770	D770-P772>DNV	
169	770	D770_N771>AGG	
170	770	D770_N771insG	
171	770	D770_N771insN	
172	770	D770N	
173	771	N771-H773>APW	
174	771	N771-H773insNPH	
175	771	N771_P772>SVDNR	
176	771	N771>GF	
177	772	P772_H773insX	
178	772	P772-H773insN	
179	773	H773_V774insH	
180	773	H773_V774insNPH	
181	773	H773_V774insPH	
182	773	H773_V774insH	
183	773	H773_V774insNPH	
184	773	H773_V774insPH	
185	773	H773>NPY	
186	773	H773L	

ES 2 385 613 T3

187	774	V774_C775insHV	
188	774	V774M	
189	774	V774–776>NPH	
190	779	G779F	
191	783	T783I	
192	784	S784F	
193	787	Q787R	
194	792	L792P	
195	798	L798F	
196	803	R803L	
197	810	G810S	
198	810	G810S	
199	819	V819V	
200	833	L833V	
201	834	V834L	
202	841	R841K	
203	846	K846R	
204	847	T847I	
205	850	H850N	
206	851	V851A	
207	851	V851I	
208	853	I853T	
209	856	F856L	
210	864	A864T	
211	866	E866K	
212	872	E872*	
213	873	G873E	
214	897	V897I	

215	983	G983_fin	
216	1036	L1036_fin	
217	1038	L1038 >[aa688-1038]	
218	1048	A1048V	
219	1054	G1054> [aa688-1054]	
220	1070	S1070A	
221	1071	S1071A	

En la tabla anterior las mutaciones se han descrito como acontecimientos individuales. Debe notarse que, en términos de frecuencia, el 90% de las mutaciones sensibilizantes están cubiertas por delecciones del exón 19 (por ejemplo, las posiciones 746 y 747, 61%) y por mutaciones puntuales en el exón 21 (L858R, 24%; L861Q, 4%).

También debe señalarse que a menudo se observan patrones de combinaciones de mutaciones complejos (por ejemplo, G719S + S768I). En la resistencia adquirida, cuando la mutación de resistencia (por ejemplo, T790M) se adquiere en un entorno activador, un patrón de combinación complejo es lo habitual.

En una realización de la presente invención, la resistencia al tratamiento con gefitinib y/o erlotinib es debida a la mutación T790M en EGFR en el tumor.

Ejemplos de carcinomas que muestran resistencia o resistencia adquirida al tratamiento con gefitinib o erlotinib dentro del alcance de la invención incluyen, pero no se limitan a adenocarcinoma (AC), carcinoma de células escamosas (SCC) y carcinomas mixtos o indiferenciados. Los carcinomas dentro del alcance de la invención incluyen, pero no se limitan a las siguientes histologías:

- Tumores de cabeza y cuello: SCC, AC, cánceres de células de transición, cánceres mucoepidermoides, carcinomas indiferenciados;
- Tumores del sistema nervioso central: astrocitoma, glioblastoma, meningioma, neurinoma, schwannoma, ependimoma, hipofisoma, oligodendroglioma, meduloblastoma;
- Tumores bronquiales y del mediastino:
 - o Tumores bronquiales:
 - Cánceres de pulmón microcíticos (SCLC): cáncer de pulmón de células en grano de avena, cáncer de células intermedias, cáncer de pulmón de células de grano de avena combinado;
 - Cánceres de pulmón no microcíticos (NSCLC): SCC, carcinoma de células en huso, AC, carcinoma broncoalveolar, NSCLC macrocítico, NSCLC de células transparentes;
 - o Mesotelioma;
 - o Timoma;
 - o Carcinomas de tiroides: papilar, folicular, anaplásico, medular;
- Tumores del tracto gastrointestinal:
 - o Cánceres esofágicos: SCC, AC, anaplásico, carcinoide, sarcoma;
 - o Cánceres gástricos: AC, adenoescamosos, anaplásicos;
 - o Cánceres colorrectales: AC, incluyendo formas hereditarias de AC, carcinoide, sarcoma;
 - o Cánceres anales: SCC, cáncer epitelial de transición, AC, carcinoma de células basales;
 - o Cánceres pancreáticos: AC, incluyendo cánceres ductales y acinares, papilares, adenoescamosos, indiferenciados, tumores del páncreas endocrino;
 - o Carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, angiosarcoma, hepatoblastoma;
 - o Carcinomas biliares: AC, SCC, microcíticos, indiferenciados;
 - o Tumores de estroma gastrointestinal (GIST);
- Cánceres ginecológicos:
 - o Cánceres de mama: AC, incluyendo cánceres ductal, lobular y medular invasivos, cánceres tubular, mucinoso, carcinoma de Paget, carcinoma inflamatorio, carcinoma ductal y lobular in situ;
 - o Cánceres de ovario: tumores epiteliales, tumores de estroma, tumores de células germinales, tumores indiferenciados;
 - o Cánceres cervicales: SCC, AC, tumores mixtos e indiferenciados;
 - o Cánceres endometriales: AC, SCC, tumores mixtos, indiferenciados;
 - o Cánceres de vulva: SCC, AC;
 - o Cánceres vaginales: SCC, AC;
- Cánceres del tracto urinario y testicular:

- o Cánceres testiculares: seminoma;
- o Tumores de células germinales no seminomatosos: teratoma, carcinoma de células embrionarias, coriocarcinoma, tumor del saco vitelino, tumores mixto, de células de Sertoli y Leydig;
- o Tumores de células germinales extragonadales;
- o Cánceres de próstata: AC, microcíticos, SCC;
- o Cánceres de células renales: AC, incluyendo carcinomas de células transparentes, papilares y cromóforos, formas hereditarias (por ejemplo, síndrome de von-Hippel-Lindau), nefroblastoma;
- o Cánceres de vejiga urinaria: cánceres de células de transición (uroteliales), SCC, AC;
- o Cánceres uretrales: SCC, cánceres de células de transición, AC;
- o Cánceres de pene: SCC;
- Tumores del tejido endocrino:
 - o Cánceres de tiroides: carcinomas papilar, folicular, anaplásico, medular, incluyendo síndrome MEN;
 - o Tumores del páncreas endocrino;
 - o Carcinoides;
 - o Feocromocitoma.

Preferiblemente, la indicación de cáncer resistente se selecciona del grupo que consiste en

- o Tumores de cabeza y cuello: SCC, AC, cánceres de células de transición, cánceres mucopidermoides, carcinomas indiferenciados;
- o Cánceres colorrectales, metastásicos o no metastásicos: AC, incluyendo formas hereditarias de AC, carcinoide, sarcoma;
- o Cánceres pancreáticos: AC, incluyendo cánceres ductales y acinares, papilares, adenoescamosos, indiferenciados, tumores del páncreas endocrino;
- o Cánceres de mama, metastásicos o no metastásicos: AC, incluyendo cánceres ductal, lobular y medular invasivos, cánceres tubular, mucinoso, carcinoma de Paget, carcinoma inflamatorio, carcinoma ductal y lobular in situ;
- o Cánceres de próstata: AC, microcíticos, SCC;
- o Cánceres de pulmón no microcíticos (NSCLC): SCC, carcinoma de células en huso, AC, carcinoma broncoalveolar, NSCLC macrocítico, NSCLC de células transparentes.

Dentro del significado de la presente invención, las siguientes clases de agentes quimioterapéuticos **(2)** son especialmente de interés, aunque no representan una limitación:

- Antagonistas sintéticos de molécula pequeña del receptor VEGF
- Antagonistas de molécula pequeña del receptor del factor de crecimiento (GF)
- Inhibidores del receptor EGF y/o de receptores HER2 y/o del receptor VEGF y/o de receptores de integrina o cualquier otro receptor de proteína tirosina quinasas, que no están clasificados en las moléculas pequeñas sintéticas
- Inhibidores de molécula pequeña de quinasa-1 de tipo Polo (PLK-1)
- Inhibidores de molécula pequeña de las vías de Ras/Raf/MAPK o PI3K/AKT o cualquier otra serina/treonina quinasa
- Inhibidores de las vías de Ras/Raf/MAPK o PI3K/AKT o cualquier otra serina/treonina quinasa, que no están clasificados en las moléculas pequeñas sintéticas
- Inhibidores dirigidos al receptor EGF y/o receptor VEGF y/o receptores de integrina o cualquier otro receptor de proteína tirosina quinasas, que son anticuerpos, fragmentos de anticuerpos o proteínas de fusión fabricados de forma sintética
- Inhibidores dirigidos a VEGF en la circulación, que son anticuerpos, fragmentos de anticuerpos o proteínas de fusión fabricados de forma sintética
- Inhibidores dirigidos al receptor IGF1 y/o al factor del crecimiento IGF1 o IGF2, que son entidades químicas o anticuerpos, fragmentos de anticuerpos o proteínas de fusión fabricados de forma sintética
- Compuestos que interaccionan con ácidos nucleicos que están clasificados como agentes alquilantes o compuestos de platino
- Compuestos que interaccionan con ácidos nucleicos que están clasificados como antraciclinas, como intercalantes de ADN o como agentes de entrecruzamiento del ADN
- Antimetabolitos
- Antibióticos de tipo bleomicina naturales, semisintéticos o sintéticos (antibióticos del grupo BLM)
- Inhibidores de las enzimas que transcriben el ADN, especialmente inhibidores de la topoisomerasa I o topoisomerasa II
- Agentes modificadores de la cromatina
- Inhibidores de la mitosis, agentes antimitóticos, o inhibidores del ciclo celular
- Compuestos que interaccionan o se unen a la tubulina
- Compuestos que inhiben las quinesinas mitóticas u otras proteínas motoras incluyendo, pero sin limitarse a Eg5, CENP-E, MCAK, Kid, MKLP-1
- Inhibidores de proteasoma
- Inhibidores de las proteínas de choque térmico

- Compuestos que se dirigen a la función antiapoptótica de Bcl-2, Bcl-x_i y moléculas similares
- Enzimas hormonales, antagonistas de hormonas o inhibidores de hormonas, o inhibidores de la biosíntesis de esteroides
- Esteroides
- Citoquinas, citoquinas selectivas de la hipoxia, inhibidores de citoquinas, linfoquinas, anticuerpos dirigidos contra citoquinas o estrategias de inducción de tolerancia oral y parenteral
- Agentes de apoyo
- Compuestos antiinflamatorios tales como, pero sin limitarse a inhibidores de COX-2
- Sensibilizadores y protectores de la radiación química
- Fármacos activados fotoquímicamente
- Poli- u oligonucleótidos sintéticos
- Otros agentes quimioterapéuticos o agentes terapéuticos naturales, semisintéticos o sintéticos, tales como antibióticos citotóxicos, anticuerpos que se dirigen a las moléculas de la superficie de las células del cáncer, anticuerpos que se dirigen a factores del crecimiento o sus receptores, inhibidores de metaloproteinasas, inhibidores de oncogenes, inhibidores de la transcripción de genes o de la traducción de ARN o de la expresión de proteínas, o complejos de elementos de tierras raras.

Por ejemplo, los cánceres puede diagnosticarse inicialmente como sensibles a gefitinib/erlotinib o puede predecirse que sean sensibles a gefitinib/erlotinib mediante los métodos descritos en Lynch et al., 2004; 350:2129-2139. La sensibilidad a gefitinib/erlotinib puede predecirse mediante la presencia en el tumor de mutaciones de EGFR incluyendo, por ejemplo, la delección de los restos 747 (lisina) a 749 (ácido glutámico), combinada con una mutación en 750 (alanina), la delección de los restos 747 (lisina) a 750 (alanina), la sustitución de arginina por leucina en el resto 858, la sustitución de glutamina por leucina en el resto 861.

Los cánceres pueden diagnosticarse como resistentes al tratamiento con inhibidores de gefitinib o erlotinib después de haber comenzado un tratamiento con los respectivos compuestos activos. Como alternativa, los cánceres pueden diagnosticarse como resistentes a los compuestos activos mencionados en la presente antes del inicio del tratamiento con dichos compuestos. Por ejemplo, la resistencia a gefitinib y/o erlotinib en el tumor puede producirse después, por ejemplo, de 6 meses o más del tratamiento con gefitinib y/o erlotinib. Como alternativa, la resistencia a gefitinib y/o erlotinib del tumor puede diagnosticarse en menos de 6 meses después de comenzar con el tratamiento con gefitinib y/o erlotinib. El diagnóstico de resistencia a gefitinib y/o erlotinib puede realizarse mediante el control del avance del tumor durante el tratamiento con gefitinib y/o erlotinib. El avance del tumor puede determinarse mediante la comparación del estado del tumor entre diferentes momentos del tiempo después de que haya comenzado el tratamiento, o mediante la comparación del estado del tumor entre un momento del tiempo después de que haya comenzado el tratamiento hasta un momento del tiempo anterior al inicio del tratamiento con gefitinib y/o erlotinib. El avance del tumor puede controlarse durante el tratamiento con gefitinib y/o erlotinib de modo visual, por ejemplo, mediante radiografía, por ejemplo, rayos X, barrido de CT, u otros métodos de control conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo la palpación del cáncer o métodos para controlar los niveles de biomarcadores del tumor. El avance del cáncer durante el tratamiento con gefitinib y/o erlotinib indica resistencia al gefitinib y/o erlotinib. Un aumento en el nivel de biomarcadores del tumor indica el avance del tumor. Así, un aumento en los niveles de biomarcadores del tumor durante el tratamiento con gefitinib y/o erlotinib indica resistencia al gefitinib y/o erlotinib. La detección de nuevos tumores o la detección de metástasis indica el avance del tumor. El cese del encogimiento del tumor indica avance del tumor. El crecimiento del cáncer viene indicado, por ejemplo, por el aumento en el tamaño del tumor, la metástasis o detección de un nuevo cáncer y/o un aumento en los niveles de biomarcadores del tumor. Esto mismo se aplica de forma análoga en el caso de resistencia a otros compuestos activos mencionados en la presente anteriormente.

El desarrollo de resistencia a los compuestos activos mencionados en la presente anteriormente puede controlarse ensayando la presencia de una mutación asociada con resistencia al respectivo compuesto activo en células del tumor en circulación obtenidas de la circulación u otro fluido corporal del sujeto. Por ejemplo, la presencia de mutaciones asociadas a la resistencia a gefitinib y/o erlotinib en las células tumorales del sujeto es indicativa de un tumor resistente a gefitinib y/o erlotinib.

En una realización, el tumor del sujeto porta la mutación T790M indicativa de resistencia al gefitinib y/o erlotinib, es decir, en los casos en los que un residuo metionina está sustituido por el residuo treonina nativo en el EGFR.

Con respecto a la administración del fármaco, una "cantidad eficaz" indica una cantidad que produce un efecto beneficioso para al menos una fracción estadísticamente significativa de pacientes, tal como una mejora de los síntomas, una curación, una reducción en la carga de la enfermedad, una reducción en la masa del tumor o el número de células, la extensión de su vida, una mejora en la calidad de vida u otros efectos reconocidos como positivos en general por los médicos habituados al tratamiento del tipo concreto de enfermedad o afección.

Método de tratamiento:

El método de tratamiento según la invención comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de BIBW 2992 **(1)** o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente la sal dimaleato, opcionalmente en combinación con la administración de otro agente quimioterapéutico **(2)** a un paciente que lo necesite.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un fármaco o de un agente farmacéutico que provoque la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando un investigador o un médico, que produzca como resultado un efecto beneficioso para al menos una fracción estadísticamente significativa de pacientes, tal como una mejora de los síntomas, una curación, una reducción en la carga de la enfermedad, una reducción en la masa del tumor o el número de células, la extensión de su vida, una mejora en la calidad de vida.

El BIBW 2992 **(1)** y el compuesto quimioterapéutico opcional **(2)** pueden administrarse mediante las vías de administración oral (incluyendo bucal o sublingual), entérica, parenteral (por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, transdérmica o subcutánea, o implante), nasal, vaginal, rectal, o tópica (por ejemplo, inhalatoria) y pueden formularse, por sí solos o juntos, en formulaciones de dosificaciones unitarias adecuadas que contengan vehículos, adyuvantes y portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales apropiados para cada vía de administración.

Preferiblemente, el BIBW 2992 **(1)** se administra por vía oral, entérica, transdérmica, intravenosa, peritoneal o mediante inyección, preferiblemente por vía oral.

Dosificaciones/BIBW 2992:

En el método de tratamiento descrito anteriormente, BIBW 2992 **(1)**, o sus polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, se administra de manera intermitente o en una dosificación diaria, de forma que el nivel plasmático de la sustancia activa preferiblemente esté entre 10 y 5000 nM durante al menos 12 horas del intervalo de dosificación.

El BIBW 2992 **(1)** puede administrarse a un paciente humano a una dosis diaria de 0,01-4 mg/kg de peso corporal (pc), preferiblemente a 0,1-2 mg/kg, y particularmente preferido a una dosis de 0,2-1,3 mg/kg de pc. Para el tratamiento oral, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse diariamente a una dosis total de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 100, 200 ó 300 mg, opcionalmente dividida en dosis múltiples, por ejemplo, de 1 a 3 dosis para ser administradas a lo largo del día. Preferiblemente, la dosis diaria oral se administra sólo una vez. En especial para dosis más altas, los periodos de tratamiento deberían alternar con periodos de recuperación, sin administrar el activo de fórmula (I). Por ejemplo, el tratamiento puede seguir un programa de dosificación de "7 días sí-7 días no", un programa de "14 días sí-14 días no", un programa de "21 días sí-7 días no" o un programa de dosificación continua. Los periodos de tiempo de "sí-no" pueden elegirse de manera que sean más cortos, en especial si se administran dosis mayores, o se pueden adaptar individualmente a las necesidades del paciente.

Sin embargo, opcionalmente puede ser necesario desviarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso corporal, la vía de administración, la respuesta individual a la medicación, la naturaleza de la formulación utilizada y el tiempo o intervalo durante el cual se administra. Por tanto, en algunos casos puede ser suficiente usar menos de la cantidad mínima especificada anteriormente, mientras que en otros casos puede ser necesario exceder el límite superior. Cuando se administren grandes cantidades puede ser aconsejable distribuirlas a lo largo del día en una serie de dosis más pequeñas.

Dosificaciones/agentes quimioterapéuticos (2):

Las dosificaciones y los programas de tratamiento para los agentes quimioterapéuticos individuales **(2)** son conocidos en la técnica y pueden aplicarse de forma análoga en la invención. Dependiendo de la actividad individual de la combinación específica, la dosificación de los agentes quimioterapéuticos **(2)** puede reducirse, por ejemplo, puede variar en el intervalo de 1/1 a 1/20 de las dosificaciones descritas en la técnica anterior.

Para pacientes con cáncer de mama metastásico, la combinación con docetaxel puede administrarse a una dosis entre 55 mg/m² y 100 mg/m², y más específicamente a una dosis de 60 a 75 mg/m² en un programa de administración de una vez cada 21 días. En un programa de administración semanal, la dosis de docetaxel puede disminuirse.

Se utilizará un intervalo de dosis similar de docetaxel en el tratamiento del cáncer de próstata refractario a hormonas. En este caso, el docetaxel se administra junto con prednisona diaria y/o con la administración de estramustina. La dosis de estramustina es de 14 mg por kg de peso corporal, administrados en 3 ó 4 dosis divididas diarias. La mayoría de los pacientes se tratan con un intervalo de dosis de entre 10 y 16 mg/kg de peso corporal.

El docetaxel también se utiliza en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico a unas dosis y con unos programas similares.

En los pacientes con cáncer de mama metastásico, la administración de paclitaxel se realiza a una dosis de hasta 175 mg/m² a lo largo de 3 horas cada 3 semanas. En un programa de administración semanal, la dosis de paclitaxel puede ser menor. En un marco de adyuvantes, el paclitaxel se administrará a dosis de hasta 175 mg/m² a lo largo de 3 horas cada 3 semanas secuencialmente con una combinación de una quimioterapia que contenga doxorubicina (se utilizan cuatro tratamientos de doxorubicina y ciclofosfamida).

Para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, la dosis recomendada de paclitaxel es de 135 mg/m² IV a lo largo de 24 horas cada 3 semanas. A la administración de paclitaxel le sigue el cisplatino a 75 mg/m². Otra opción es una combinación de paclitaxel con carboplatino.

En pacientes con carcinoma de ovario, el paclitaxel se utiliza a una dosis de 175 mg/m² IV a lo largo de 3 horas, seguido de cisplatino a 75 mg/m², o a una dosis de 135 mg/m² a lo largo de 24 horas, seguido de cisplatino una dosis de 75 mg/m². El paclitaxel también puede combinarse con carboplatino. Este ciclo se repetirá cada 3 semanas. Otro programa de tratamiento en un marco de enfermedad más avanzada es la administración de paclitaxel a 135 ó 175 mg/m² IV a lo largo de 3 horas cada 3 semanas.

El carboplatino se administra como único agente en el carcinoma de ovario recurrente a una dosis de 360 mg/m² IV en el día 1 cada 4 semanas. En el carcinoma de ovario avanzado se utiliza a una dosis de 300 mg/m² en el día 1 cada 4 semanas durante seis ciclos, junto con ciclofosfamida 600 mg/m² en el día 1 cada cuatro semanas durante 6 ciclos. El carboplatino también se utiliza en combinación con paclitaxel para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado y el cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

En pacientes con cáncer de mama y cáncer colorrectal, se utiliza la administración de capecitabina a una dosis de hasta 1250 mg/m² dos veces diarias durante 2 semanas, seguido de un descanso de 1 semana antes de repetir este régimen de 3 semanas. Esta dosis también se utiliza en el tratamiento con adyuvantes del cáncer colorrectal durante un total de ocho ciclos de 3 semanas. Cuando la combinación es con fármacos como el docetaxel pueden ser necesarias unas reducciones en las dosis según los efectos secundarios que se están experimentando exactamente.

En los pacientes con cáncer de mama metastásico se utiliza gemcitabina a una dosis de 1250 mg/m² a lo largo de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de tratamiento de 21 días, en combinación con el paclitaxel. El paclitaxel debe administrarse a 175 mg/m² como una infusión de 3 horas antes de la administración de gemcitabina en el día 1.

La gemcitabina también se utiliza para el tratamiento del cáncer pancreático a una dosis de hasta 1000 mg/m² a lo largo de 30 minutos una vez a la semana durante hasta 7 semanas (o hasta que la toxicidad haga necesario reducir o mantener la dosis), seguido de una semana de descanso. Los ciclos posteriores serán una administración durante 3 semanas consecutivas cada 4 semanas.

En el cáncer de pulmón no microcítico, la gemcitabina se utiliza en dos programas. En el primer programa, la gemcitabina se administra a 1000 mg/m² a lo largo de 30 minutos en los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas. El cisplatino se administra a 100 mg/m² IV en el día 1 después de la infusión de gemcitabina. En otro programa, la gemcitabina se administra a 1250 mg/m² IV a lo largo de 30 minutos en los días 1 y 8 cada 3 semanas. El cisplatino debe administrarse a 100 mg/m² IV en el día 1.

El trastuzumab se utiliza como único agente o en combinación con el paclitaxel para el tratamiento del cáncer de mama positivo a HER2. El trastuzumab se recomienda a una dosis de carga inicial de 4 mg/kg como una infusión de 90 minutos. La dosis de mantenimiento recomendada semanal es de 2 mg/kg como una infusión de 30 minutos. Se están considerando otros programas de dosis.

En combinación con un programa de dosificación (FOLFOX4) para el tratamiento del cáncer colorrectal, el oxaliplatino puede administrarse en el día 1 a una dosis de hasta 85 mg/m² (en infusiones de hasta 2 horas o más). La leucovorina, en este programa, puede ser de hasta 200 mg/m² (en infusiones de hasta 2 horas o más), mientras que el fluorouracilo puede utilizarse a dosis de hasta 400 mg/m² (en embolada), seguido de una infusión a 600 mg/m² a lo largo de 22 horas. En el día 2, la administración de leucovorina puede ser de hasta 200 mg/m² (en infusiones de hasta 2 horas o más), mientras que el fluorouracilo puede utilizarse a dosis de hasta 400 mg/m² (en embolada), seguido de una infusión de 600 mg/m² a lo largo de 22 horas. Este régimen puede repetirse cada 2 semanas. También pueden utilizarse otros programas de tratamiento basados en variaciones en las extensiones de la administración de oxaliplatino, leucovorina y fluorouracilo.

También pueden utilizarse otros programas en el tratamiento del cáncer colorrectal. Éstos incluyen irinotecano 125 mg/m² como una infusión de 90 minutos, leucovorina a 20 mg/m² (línea IV o en embolada de 15 minutos), seguido

de fluorouracilo a 500 mg/m^2 (dosis en embolada cada semana x 4). Este programa se repetirá cada 6 semanas. Otro programa de tratamiento consiste en la administración de irinotecano a 180 mg/m^2 como una infusión de 90 minutos (días 1, 15, 29), leucovorina a 200 mg/m^2 a lo largo de 2 horas (días 1, 2, 15, 16, 29, 30), y fluorouracilo como una dosis intravenosa en embolada de 400 mg/m^2 , seguido de una infusión de 600 mg/m^2 a lo largo de 22 horas (ambas en los días 1, 2, 15, 16, 29, 30). Este programa se repetirá en el día 43. También pueden utilizarse otros programas de tratamiento basados en variaciones en las extensiones de la administración de irinotecano, leucovorina y fluorouracilo.

El irinotecano también puede aplicarse para el cáncer colorrectal con un programa de dosificación de 125 mg/m^2 a lo largo de 90 minutos en los días 1, 8, 15, 22, seguido de un descanso de 2 semanas antes de repetir el programa. Otra opción sería la dosificación del irinotecano a 350 mg/m^2 a lo largo de 90 minutos cada 3 semanas.

Otro programa de tratamiento para el cáncer colorrectal puede ser administrado mediante la combinación con leucovorina a 200 mg/m^2 (infusión de 2 horas), seguido de fluorouracilo a 400 mg/m^2 (en embolada) y 600 mg/m^2 (infusión de 22 horas) en el día 1. Este programa se repite en el día 2. Este programa se repite cada 2 semanas. También pueden utilizarse otros programas de tratamiento basados en variaciones en las extensiones de la administración de leucovorina y fluorouracilo.

Sin embargo, opcionalmente puede ser necesario desviarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso corporal, la vía de administración, la respuesta individual a la medicación, la naturaleza de la formulación utilizada y el tiempo o intervalo durante el cual se administra. Por tanto, en algunos casos puede ser suficiente usar menos de la cantidad mínima especificada anteriormente, mientras que en otros casos puede ser necesario exceder el límite superior. Cuando se administren grandes cantidades puede ser aconsejable distribuirlas a lo largo del día en una serie de dosis unitarias.

Composiciones farmacéuticas:

Tal como se usa en la presente, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte directa o indirectamente de una combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. La cantidad del compuesto farmacéuticamente activo en cada caso debe estar en el intervalo de 0,1% a 90% en peso, preferiblemente de 0,5% a 50% en peso de la composición total, es decir, en cantidades que son suficientes para alcanzar los intervalos de dosificación especificados anteriormente. Si es necesario, las dosis especificadas pueden administrarse varias veces al día.

Como se ha mencionado anteriormente, dentro del significado de la presente invención, los componentes BIBW 2992 **(1)** y el componente opcional **(2)** de la composición se pueden administrar por separado (lo cual implica que se formulan por separado) o juntos (lo cual implica que se formulan juntos). Por tanto, la administración de un elemento de la combinación de la presente invención pueden ser antes, al mismo tiempo o después de administrar el otro elemento de la combinación.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los componentes BIBW 2992 **(1)** y **(2)** de esta invención se pueden presentar, de modo conveniente, en una forma de dosificación unitaria, y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que está constituido por uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando uniforme e íntimamente los principios activos con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, moldeando el producto en la forma de dosificación deseada. En las composiciones farmacéuticas los compuestos activos están incluidos en una cantidad suficiente para producir el efecto farmacológico deseado.

Excipientes adecuados pueden ser, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol), vehículos tales como, por ejemplo, polvos minerales naturales (por ejemplo, caolín, arcillas, talco, greda), polvos minerales sintéticos (por ejemplo, ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (por ejemplo, glucosa, lactosa y dextrosa), emulsionantes (por ejemplo, lignina, lejías residuales sulfíticas, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

Las preparaciones se administran de la manera habitual, preferiblemente mediante vía oral o transdérmica, y se prefiere particularmente la vía oral. Cuando se administran por vía oral, los comprimidos pueden contener, por supuesto, aditivos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de dicalcio, junto con diversos aditivos, tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares, además de los vehículos mencionados anteriormente. Para producir comprimidos también se pueden utilizar lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas se pueden

combinar con diferentes potenciadores del sabor o colorantes, además de los excipientes mencionados anteriormente.

Para el uso parenteral se pueden preparar disoluciones de las sustancias activas utilizando materiales vehículo líquidos adecuados.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los ingredientes activos **(1)** y **(2)**, separados o juntos, que son adecuadas para la administración oral, pueden estar en forma de unidades discretas tales como cápsulas duras o blandas, comprimidos, trociscos o pastillas, que contiene cada uno una cantidad predeterminada de los ingredientes activos, o en forma de un polvo o gránulos dispersables, o en forma de una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de jarabes o elixires, o en forma de una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite.

Las formas de dosificación dirigidas al uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica de la fabricación de formulaciones farmacéuticas y de dichas composiciones farmacéuticas. Los excipientes usados pueden ser, por ejemplo: (a) diluyentes inertes tales como manitol, sorbitol, carbonato de calcio, almidón pregelatinizado, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; (b) agentes de granulación y desintegrantes, tales como povidona, copovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz, ácido algínico, crospovidona, almidón-glicolato de sodio, croscarmelosa, o polacrilina de potasio; (c) agentes ligantes, tales como celulosa microcristalina o goma arábica; y (d) agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido fumárico o talco.

Por consiguiente, se pueden preparar comprimidos revestidos, revistiendo los núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos, con sustancias normalmente usadas para revestimientos de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir la liberación retrasada o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en un cierto número de capas. De forma similar, el revestimiento del comprimido puede consistir en una serie de capas para conseguir la liberación retrasada, posiblemente usando los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas se pueden preparar, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con vehículos inertes, tales como lactosa o sorbitol, e introduciéndolas en cápsulas de gelatina. En algunos casos, las formulaciones para el uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura o de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) en las que los ingredientes activos BIBW 2992 **(1)** o **(2)**, por separado o juntos, se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, almidón pregelatinizado, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o se dispensan mediante una formulación de gránulos. También pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, triglicéridos de cadena de longitud media o aceite de oliva.

Los comprimidos, cápsulas o gránulos pueden no estar revestidos, o se pueden revestir mediante técnicas conocidas, para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y, así, proporcionar una acción retrasada o una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, se puede usar un material de retraso en el tiempo, tal como acetato-ftalato de celulosa o acetato-succinato de hidroxipropilcelulosa, o un material de liberación sostenida, tal como etilcelulosa o copolímero de metacrilato de amonio (tipo B).

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral según la presente invención incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como agua. Además de dichos diluyentes inertes, las composiciones también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, y agentes edulcorantes, aromatizantes, perfumes y conservantes.

Los jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o sus combinaciones según la invención pueden contener también un edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del aroma, por ejemplo, un aromatizante tal como vainilla o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos.

Definiciones:

Las expresiones "ErbB 1", "receptor del factor del crecimiento epidérmico" y "EGFR" se utilizan en la presente de manera intercambiable, y se refieren a la secuencia nativa de EGFR como se describe, por ejemplo, en Carpenter et al., Ann. Rev. Biochem., 56:881-914 (1987), incluyendo sus variantes (por ejemplo, un mutante de delección de EGFR como en Humphrey et al., PNAS (USA), 87:4207-4211 (1990)). erbB1 se refiere al gen que codifica el producto de la proteína de EGFR. Tal como se emplea en la presente, la proteína de EGFR se describe como el nº de registro de GenBank NP_005219, que está codificada por el gen erbB1, nº de registro de GenBank NM_005228. Las

secuencias se describen en SEQ ID NO:1, y SEQ ID NO:2, respectivamente, en la figura 5 del documento WO 2006/084058.

- 5 La expresión "mutación activadora del EGFR", tal como se emplea en la presente, se refiere a una variación (es decir, una mutación) en la secuencia de nucleótidos del gen *erbB1*, que codifica la EGFR, que da como resultado un aumento en la actividad quinasa. El aumento de la actividad quinasa es un resultado directo de la variación en el ácido nucleico y está asociada con la proteína que es codificada por el gen.

REIVINDICACIONES

1.- El uso de BIBW 2992 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de pacientes de cáncer resistentes a gefitinib y/o erlotinib, opcionalmente en combinación con un agente quimioterapéutico (2) adicional.

2.- El uso de la reivindicación 1, en donde la resistencia al tratamiento con gefitinib y/o erlotinib es debida a la mutación T790M de EGFR en el tumor.

3.- El uso de la reivindicación 1, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en:

- tumores de cabeza y cuello: SCC, AC, cánceres de células de transición, cánceres mucoepidermoides, carcinomas indiferenciados;
- tumores del sistema nervioso central: astrocitoma, glioblastoma, meningioma, neurinoma, schwannoma, ependimoma, hipofisoma, oligodendroglioma, meduloblastoma;
- tumores bronquiales y del mediastino:
 - o tumores bronquiales:
 - cánceres de pulmón microcíticos (SCLC): cáncer de pulmón de células en grano de avena, cáncer de células intermedias, cáncer de pulmón de células de grano de avena combinado;
 - cánceres de pulmón no microcíticos (NSCLC): SCC, carcinoma de células en huso, AC, carcinoma broncoalveolar, NSCLC macrocítico, NSCLC de células transparentes;
 - o mesotelioma;
 - o timoma;
 - o carcinomas de tiroides: papilar, folicular, anaplásico, medular;
- tumores del tracto gastrointestinal:
 - o cánceres esofágicos: SCC, AC, anaplásico, carcinoide, sarcoma;
 - o cánceres gástricos: AC, adenoescamosos, anaplásicos;
 - o cánceres colorrectales: AC, incluyendo formas hereditarias de AC, carcinoide, sarcoma;
 - o cánceres anales: SCC, cáncer epitelial de transición, AC, carcinoma de células basales;
 - o cánceres pancreáticos: AC, incluyendo cánceres ductales y acinares, papilares, adenoescamosos, indiferenciados, tumores del páncreas endocrino;
 - o carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, angiosarcoma, hepatoblastoma;
 - o carcinomas biliares: AC, SCC, microcíticos, indiferenciados;
 - o tumores de estroma gastrointestinales (GIST);
- cánceres ginecológicos:
 - o cánceres de mama: AC, incluyendo cánceres ductal, lobular y medular invasivos, cánceres tubular, mucinoso, carcinoma de Paget, carcinoma inflamatorio, carcinoma ductal y lobular in situ;
 - o cánceres de ovario: tumores epiteliales, tumores de estroma, tumores de células germinales, tumores indiferenciados;
 - o cánceres cervicales: SCC, AC, tumores mixtos e indiferenciados;
 - o cánceres endometriales: AC, SCC, tumores mixtos, indiferenciados;
 - o cánceres de vulva: SCC, AC;
 - o cánceres vaginales: SCC, AC;
- cánceres del tracto urinario y testicular:
 - o cánceres testiculares: seminoma;
 - o tumores de células germinales no seminomatosos: teratoma, carcinoma de células embrionarias, coriocarcinoma, tumor del saco vitelino, tumores mixtos, de células de Sertoli y Leydig;
 - o tumores de células germinales extragonadales;
 - o cánceres de próstata: AC, microcíticos, SCC;
 - o cánceres de células renales: AC, incluyendo carcinomas de células transparentes, papilares y cromóforos, formas hereditarias (por ejemplo, síndrome de von-Hippel-Lindau), nefroblastoma;
 - o cánceres de vejiga urinaria: cánceres de células de transición (uroteliales), SCC, AC;
 - o cánceres uretrales: SCC, cánceres de células de transición, AC;
 - o cánceres de pene: SCC;
- tumores del tejido endocrino:
 - o cánceres de tiroides: carcinomas papilar, folicular, anaplásico, medular, incluyendo síndrome MEN;
 - o tumores del páncreas endocrino;
 - o carcinoides;
 - o feocromocitoma.

4.- El uso de la reivindicación 1, en donde el cáncer es cáncer de células epiteliales.

5.- El uso de la reivindicación 1, en donde el cáncer es cáncer gastrointestinal, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer del sistema nervioso, cáncer de riñón, cáncer de retina, cáncer de piel, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer genitourinario y cáncer de vejiga.