

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 412 879**

51 Int. Cl.:

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2006 E 06819380 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 1948180**

54 Título: **Tratamiento combinado del cáncer que comprende inhibidores de EGFR/HER2**

30 Prioridad:

11.11.2005 EP 05110669

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.07.2013

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
BINGER STRASSE 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:

**SOLCA, FLAVIO;
AMELSBERG, ANDREE;
STEHLE, GERD;
VAN MEEL, JACOBUS C., A. y
BAUM, ANKE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 412 879 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tratamiento combinado del cáncer que comprende inhibidores de EGFR/HER2

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende cantidades eficaces de:

(1) como compuesto **1**

- 5 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,
 o una de sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptable,

(2) y como agente quimioterapéutico adicional **2** cetuximab.

Antecedentes de la invención

- 10 Los inhibidores dobles de receptores tirosina quinasas erbb1 (EGFR) y erbB2 (Her2/neu) se describen en los documentos WO 02/50043, WO 2004/074263 y WO 2005/037824, como adecuados para el tratamiento de, p. ej., tumores benignos o malignos, en particular tumores de origen epitelial y neuroepitelial, metastatización y la proliferación anormal de células endoteliales vasculares (neoangiogénesis), para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas y pulmones que van acompañadas de una mayor producción o producción alterada de moco
 15 causada por estimulación por tirosina quinasas, así como para el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal y conducto biliar y vesícula biliar, que están asociadas con la actividad alterada de tirosina quinasas. La descripción de los documentos WO 02/50043, WO 2004/074263 y WO 2005/037824, incluye la preparación así como formulaciones farmacéuticas de los compuestos. Además, se sabe que los compuestos se pueden usar para el tratamiento de enfermedades tumorales en monoterapia o junto con otros agentes terapéuticos antitumorales, por
 20 ejemplo, en combinación con inhibidores de topoisomerasa (p. ej., etopósido), inhibidores de mitosis (p. ej., vinblastina), compuestos que interactúan con ácidos nucleicos (p. ej., cis-platino, ciclofosfamida, adriamicina), antagonistas de hormonas (p. ej., tamoxifeno), inhibidores de procesos metabólicos (p. ej., 5-FU, etc.), citoquinas (p. ej., interferones) o anticuerpos. El tratamiento de enfermedades tumorales con la combinación de los inhibidores de VEGFR 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metilamino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona y uno de los inhibidores dobles de EGFR/HER2 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-
 25 1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina o 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(homomorfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina se describe en el documento WO 2004/096224.

- 30 Para el tratamiento de enfermedades de naturaleza oncológica ya se ha sugerido un gran número de agentes quimioterapéuticos, inmunoterapéuticos o inmunomoduladores, antiangiogénicos u hormonales, que se pueden usar como monoterapia (tratamiento con un agente) o como politerapia (tratamiento simultáneo, separado o secuencial con más de un agente) y/o que se pueden combinar con radioterapia o radioinmunoterapia. En relación con esto, agente quimioterapéutico significa un compuesto químico natural, semisintético o sintético que, solo o por activación
 35 adicional, por ejemplo con radiaciones en el caso de radioinmunoterapia, inhibe o mata las células en crecimiento, y que se puede usar o está aprobado para usar en el tratamiento de enfermedades de naturaleza oncológica, que normalmente se denominan también cánceres. En la bibliografía, estos agentes se clasifican en general de acuerdo con su mecanismo de acción. En esta materia se puede hacer referencia, por ejemplo, a la clasificación hecha en "Cancer Chemotherapeutic Agents", *American Chemical Society*, 1995, W.O. Foye Ed.

- 40 La eficacia de los agentes quimioterapéuticos se puede mejorar usando terapias de combinación con otros compuestos quimioterapéuticos, inmunoterapéuticos, inmunomoduladores, antiangiogénicos u hormonales. Las politerapias constituyen el patrón oro en muchos ámbitos de la terapia del cáncer.

- Aunque ya se ha sugerido el concepto de combinar varios agentes terapéuticos o terapias, y aunque se están investigando y están en ensayos clínicos diferentes politerapias, siguen siendo necesarias composiciones terapéuticas nuevas y eficaces para el tratamiento de enfermedades de cáncer, que muestren ventajas frente a las
 45 terapias convencionales. El propósito de la presente invención es proporcionar una terapia de combinación con un inhibidor doble para el tratamiento de diferentes enfermedades de cáncer.

Sumario de la invención

- 50 Se ha encontrado que una politerapia para el tratamiento de diferentes enfermedades de cáncer, en especial de las subindicaciones de cáncer específicas mencionadas en lo sucesivo, que comprende la coadministración a un paciente y/o el cotratamiento de un paciente con cantidades eficaces de:

(1) como compuesto **1**

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina o una de sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptable,

(2) y como agente quimioterapéutico adicional 2 cetuximab;

opcionalmente en combinación con radioterapia, radioinmunoterapia y/o resección tumoral por cirugía,

proporciona ventajas inesperadas, p. ej., eficacia superior basada en los efectos aditivos o sinérgicos y/o mejor tolerabilidad y menos efectos secundarios del tratamiento para el pacientes, por ejemplo, debido a la administración de dosis menores de los agentes terapéuticos que implica menos efectos secundarios.

Cualquier referencia al compuesto 1 en relación con la invención debe entenderse que incluye sus sales de adición de ácido, solvatos, hidratos o polimorfos farmacológicamente aceptables.

El término "paciente" se refiere a un paciente mamífero humano o no humano que padece cáncer y por lo tanto necesita dicho tratamiento, preferiblemente el paciente es una persona humana. Además, la expresión "paciente" debe entenderse que incluye los pacientes de cáncer que tienen tumores con receptor de EGF genéticamente intacto así como pacientes de cáncer preseleccionados con tumores que albergan mutaciones activantes de EGFR. Estas pueden estar localizadas en el dominio de tirosina quinasa del receptor de EGF tal como por ejemplo las mutaciones puntuales L858R o L861 en el bucle de activación (exón 21), o mutaciones de eliminación/inserción en el marco en la secuencia ELREA (exón 19), o sustituciones en G719 situado en el bucle de unión de nucleótidos (exón 18). Se han descrito mutaciones activantes adicionales en el dominio extracelular del receptor EGF en diferentes indicaciones (p. ej., eliminaciones del exón 2-7 que presentan EGFR VIII). También hay que incluir otras mutaciones tales como la mutación puntual T790M en el exón 20 así como determinadas inserciones en el exón 20 (p. ej. D770_N771insNPG) que confieren resistencia a fármacos particulares, así como mutantes dobles tales como la mutación combinada L858R/T790M del exón-19-del/T790M.

El término "paciente" debe entenderse que incluye también los pacientes con cáncer que tienen tumores con el receptor HER2 genéticamente intacto así como pacientes con cáncer preseleccionados con tumores que albergan mutaciones activantes de HER2, p. ej. M774_A775insAYVM.

La indicación "cáncer" como se usa en el contexto de la invención debe entenderse en un sentido más general como una enfermedad caracterizada por proliferación celular inadecuada, migración, apoptosis o angiogénesis, preferiblemente por proliferación celular inadecuada. La proliferación celular inadecuada significa la proliferación celular que resulta del crecimiento celular inadecuado, de la división celular excesiva, de la división celular a una velocidad acelerada y/o de la supervivencia celular inadecuada.

"Radioterapia" significa administrar radiación ionizante a un paciente, como se usa convencionalmente en la terapia del cáncer. La radioterapia se puede aplicar antes, en paralelo o después de cotratamiento por administración de los principios activos 1 y 2.

La "resección tumoral por cirugía" es una opción convencional en la terapia del cáncer y se puede aplicar antes o después de cotratamiento por administración de los principios activos 1 y 2.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer que comprende cantidades eficaces de:

(1) como compuesto 1

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,

o una de sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptable,

(2) y como agente quimioterapéutico adicional 2 cetuximab;

opcionalmente en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente adaptados para un cotratamiento con radioterapia o radioinmunoterapia, en forma de una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades que implican proliferación celular, migración o apoptosis de células cancerosas, o angiogénesis, preferiblemente que implican proliferación celular o apoptosis de células cancerosas.

Un segundo aspecto de la presente invención se dirige al uso del compuesto 1, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de las subindicaciones de cáncer específicas a las que se hace referencia en lo sucesivo, que comprende cantidades eficaces de:

(1) como compuesto 1, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,

o una de sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptable: y

(2) como agente quimioterapéutico adicional **2** cetuximab;

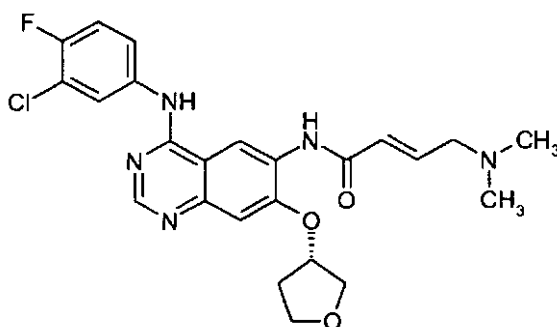
opcionalmente en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente adaptados para un cotratamiento con radioterapia o radioinmunoterapia, en forma de una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial.

5 La expresión "una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer" debe entenderse que es intercambiable con "un medicamento para el tratamiento del cáncer".

Descripción detallada de la invención

En una realización, con relación a cualquier aspecto de la invención, el compuesto **1** se selecciona del grupo que consiste en

10 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,



y

15 dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, y

el agente quimioterapéutico **2** es cetuximab.

En una realización preferida **B**, en relación con el primer y segundo aspectos de la invención, el compuesto **1** es

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina (BIBW2992),

20 el agente quimioterapéutico **2** es cetuximab,

y la indicación de cáncer se selecciona del grupo que consiste en:

- o tumores de cabeza y cuello: SCC, AC, cánceres de células de transición, cánceres mucoepidermoides, carcinomas indiferenciados;
- o cánceres colorrectales metastásicos o no metastásicos: AC, incluyendo las formas hereditarias de AC, carcinoide, sarcoma;
- o cánceres pancreáticos: AC, incluyendo los cánceres ductales y acinosos, papilares, adenoescamosos, indiferenciados, tumores del páncreas endocrino;
- o cánceres de mama metastásicos o no metastásicos: AC, incluyendo los cánceres invasivos ductales, lobulares y medulares, tubulares, cánceres mucinosos, carcinoma de Paget, carcinoma inflamatorio, carcinoma ductal y lobular in situ;
- o cánceres de próstata: AC, de células pequeñas, SCC;
- o Cánceres gástricos: AC, adenoescamosos, anaplásico;
- o cáncer de ovario;
- o cánceres de pulmón de células no pequeñas (CPCNP): SCC, carcinoma de células fusiformes, AC, carcinoma broncoalveolar, CPCNP de células grandes, CPCNP de células claras.

En una realización preferida **C**, en relación con el primer y el segundo aspectos de la invención, el compuesto **1** es

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina (BIBW2992),

el agente quimioterapéutico **2** es cetuximab,

y la indicación de cáncer se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 o tumores de cabeza y cuello: SCC, AC, cánceres de células de transición, cánceres mucoepidermoides, carcinomas indiferenciados;
- o cánceres colorrectales metastásicos o no metastásicos: AC, incluyendo las formas hereditarias de AC, carcinoide, sarcoma;
- 10 o cánceres pancreáticos: AC, incluyendo los cánceres ductales y acinosos, papilares, adenoescamosos, indiferenciados, tumores del páncreas endocrino;
- o cánceres de mama metastásicos o no metastásicos: AC, incluyendo los cánceres invasivos ductales, lobulares y medulares, tubulares, cánceres mucinosos, carcinoma de Paget, carcinoma inflamatorio, carcinoma ductal y lobular in situ;
- o cánceres de próstata: AC, de células pequeñas, SCC;
- 15 o cánceres de pulmón de células no pequeñas (CPCNP): SCC, carcinoma de células fusiformes, AC, carcinoma broncoalveolar, CPCNP de células grandes, CPCNP de células claras.

En una realización preferida **D**, en relación con el primer y el segundo aspecto de la invención, el compuesto **1** es

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina (BIBW2992),

- 20 o una de sus sales farmacológicamente aceptable, preferiblemente la sal de dimaleato,

el agente quimioterapéutico **2** es cetuximab,

y la indicación de cáncer se selecciona del grupo que consiste en:

- o tumores de cabeza y cuello: SCC, AC, cánceres de células de transición, cánceres mucoepidermoides, carcinomas indiferenciados;
- 25 o cánceres colorrectales metastásicos o no metastásicos: AC, incluyendo las formas hereditarias de AC, carcinoide, sarcoma;
- o cánceres pancreáticos: AC, incluyendo los cánceres ductales y acinosos, papilares, adenoescamosos, indiferenciados, tumores del páncreas endocrino;
- 30 o cánceres de mama metastásicos o no metastásicos: AC, incluyendo los cánceres invasivos ductales, lobulares y medulares, tubulares, cánceres mucinosos, carcinoma de Paget, carcinoma inflamatorio, carcinoma ductal y lobular in situ;
- o cánceres de próstata: AC, de células pequeñas, SCC;
- o cánceres de pulmón de células no pequeñas (CPCNP): SCC, carcinoma de células fusiformes, AC, carcinoma broncoalveolar, CPCNP de células grandes, CPCNP de células claras.

- 35 Se sabe que los pacientes con cáncer que llevan mutaciones activantes de EGFR en sus tumores, es decir, en el dominio de tirosina quinasa del receptor de EGF, pueden mostrar una mayor sensibilidad al tratamiento con inhibidores del EGFR. Análogamente, los pacientes con cáncer que llevan mutaciones activantes de HER2, p. ej. M774_A775insAYVM, en sus tumores pueden mostrar una mayor sensibilidad al tratamiento con inhibidores de HER2. Ambos grupos de pacientes así como un subgrupo que lleva tanto mutaciones activantes de EGFR como de HER2, pueden mostrar una mayor sensibilidad al tratamiento con inhibidores dobles del receptor erbb1 (EGFR) y erbb2 (Her2/neu).
- 40

- 45 La presencia de mutaciones de ganancia de función específicas dentro del dominio de tirosina quinasa del receptor de EGF en un subgrupo de pacientes de CPCNP se ha asociado con una mayor sensibilidad al tratamiento con gefitinib y erlotinib (Lynch, *New England Journal Medicine* 350, 2129 (2004); Paez, *Science* 304, 1497 (2004); Pao, *Proceedings of the National Academy of Science of the United States* 101, 13306 (2004)). En particular, la mutación puntual L858R (exón 21) así como las mutaciones por eliminación/inserción de la secuencia ELREA (exón 19) dan cuenta de la mayoría de los que responden a gefitinib. Una mutación puntual secundaria en el exón 20, T790M, está asociada con la resistencia adquirida a gefitinib o erlotinib. Esta mutación es análoga a la mutación T315I

identificada en pacientes de CML que recaen con el tratamiento con imatinib (pacientes resistentes a imatinib).

Inhibidores irreversibles (p. ej., HKI-272 o CL 387.785), a diferencia de los inhibidores reversibles (p. ej., gefitinib), pueden inhibir la proliferación y la fosforilación de EGFR inducida por EGF en líneas celulares que expresan receptores de EGF mutantes dobles (Kwak, *Proceedings of the National Academy of Science of the United States* 102, 7665 (2005) y Kobayashi, *New England Journal Medicine* 352, 786 (2005)).

Para el uso terapéutico de una composición farmacéutica de la invención, puede ser importante la preselección de pacientes con cáncer con una mutación de EGFR en el dominio de tirosina quinasa del receptor de EGF, así como una preselección de pacientes con cáncer con una mutación de HER2. Las mutaciones de EGFR preferiblemente relevantes en este contexto se seleccionan del grupo que consiste en las mutaciones puntuales L858R o L861 en el bucle de activación (exón 21), mutaciones de eliminación/inserción en el marco en la secuencia ELREA (exón 19), sustituciones en G719 situado en el bucle de unión de nucleótidos (exón 18), mutaciones activantes en el dominio extracelular del receptor de EGF tales como eliminaciones del exón 2-7 que presentan EGFR VIII, la mutación puntual T790M en el exón 20, inserciones en el exón 20 tales como D770_N771insNPG, y mutantes dobles tales como la mutación combinada L858R/T790M y exón-19-del/T790M. La mutación de HER2 preferiblemente relevante en este contexto es la mutación M774_A775insAYVM.

En la técnica se conocen métodos para detectar mutaciones en el dominio de tirosina quinasa del receptor de EGF, varias herramientas de diagnóstico correspondientes están aprobadas por la FDA y disponibles en el comercio, p. ej., un ensayo para detectar mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (Genzyme Corp.; véase también *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO *Annual Meeting Proceedings* (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (20 de junio Suplemento), 2006: Abstract 10060).

Las indicaciones de cáncer más importantes con mutaciones de EGFR o HER2 relevantes en relación con la preselección de pacientes con mutaciones se seleccionan del grupo que consisten en

- o tumores de cabeza y cuello: SCC, AC, cánceres de células de transición, cánceres mucoepidermoides, carcinomas indiferenciados;
- o cánceres colorrectales metastásicos o no metastásicos: AC, incluyendo las formas hereditarias de AC, carcinoide, sarcoma;
- o cánceres pancreáticos: AC, incluyendo los cánceres ductales y acinosos, papilares, adenoescamosos, indiferenciados, tumores del páncreas endocrino;
- o cánceres de mama metastásicos o no metastásicos: AC, incluyendo los cánceres invasivos ductales, lobulares y medulares, tubulares, cánceres mucinosos, carcinoma de Paget, carcinoma inflamatorio, carcinoma ductal y lobular in situ;
- o cánceres de próstata: AC, de células pequeñas, SCC;
- o cánceres gástricos: AC, adenoescamosos, anaplásico;
- o cáncer de ovario;
- o cánceres de pulmón de células no pequeñas (CPCNP): SCC, carcinoma de células fusiformes, AC, carcinoma broncoalveolar, CPCNP de células grandes, CPCNP de células claras,

pero en especial

- o cánceres de pulmón de células no pequeñas (CPCNP): SCC, carcinoma de células fusiformes, AC, carcinoma broncoalveolar, CPCNP de células grandes, CPCNP de células claras, en especial pacientes metastásicos de segunda línea de tratamiento que han fracasado en al menos un régimen quimioterapéutico previo o pacientes de 3^a/4^a línea de tratamiento que han recibido Tarceva® o Iressa® durante al menos 12 semanas y después fracasaron.

Método de tratamiento:

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son adecuadas en un método para el tratamiento del cáncer, que comprende la coadministración simultánea, separada o secuencial de cantidades eficaces de:

(1) como compuesto 1

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

o una de sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptable; y

(2) como agente quimioterapéutico adicional **2** cetuximab;

en forma de una preparación combinada opcionalmente adaptada para un cotratamiento con radioterapia o radioinmunoterapia, a una persona que necesite dicho tratamiento.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un fármaco o un agente farmacéutico que producirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando un investigador o médico.

10 De acuerdo con la presente invención, los elementos de la combinación de **1** y **2** se pueden administrar por las vías de administración oral (incluyendo bucal o sublingual), entérica, parenteral (p. ej., inyección intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, transdérmica o subcutánea, o implante), nasal, vaginal, rectal o tópica (p. ej., inhalación) y se pueden formular, solos o juntos, en formulaciones farmacéuticas unitarias adecuadas que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, convencionales, adecuados para la vía de administración.

En una realización preferida del elemento **1** de la combinación según la invención, se administra por vía oral, entérica, transdérmica, intravenosa, peritoneal o por inyección, preferiblemente por vía oral.

15 *Dosificaciones / compuesto **1**:*

En el método de tratamiento descrito antes, caracterizado porque el compuesto **1**, o su polimorfo, hidrato, solvato o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se administra de forma intermitente o en una dosificación diaria, de modo que el nivel plasmático de la sustancia activa preferiblemente está entre 10 y 5000 nM, durante al menos 12 h del intervalo de dosificación.

20 El compuesto **1** se puede administrar a un paciente humano con una dosis diaria de 0,01-4 mg/kg de peso corporal (pc), preferiblemente 0,1-2 mg/kg, en particular se prefiere con una dosis de 0,2-1,3 mg/kg de pc. Para el tratamiento oral, el compuesto **1** se puede administrar diariamente con una dosis total de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 100, 200 o 300 mg, opcionalmente dividida en múltiples dosis, p. ej., 1 a 3 dosis para administrar a lo largo del día. Preferiblemente, la dosis diaria oral se administra una sola vez. Estas dosis se pueden aplicar con el compuesto **1**
25 BIBW2992 o una dosis equivalente de BIBW2992MA₂ que contiene cantidades respectivas del componente de base activa. En especial para dosis más altas los periodos de tratamiento deberían alternar con periodos de recuperación, sin administrar el principio activo de fórmula (I). Por ejemplo, el tratamiento podría seguir un esquema de "7 días con - 7 días sin dosificación", "14 días con - 14 días sin dosificación", "21 días con - 7 días sin dosificación" o un esquema de dosificación continuo. Los periodos "con-sin dosificación" se pueden elegir más cortos, en especial si se
30 administran dosis más altas, o se pueden adaptar individualmente a las necesidades del paciente.

La dosificación para el uso intravenoso de BIBW2992MA₂ puede ser 1-300 mg, se prefiere en particular 1-100 mg (las dosificaciones son con respecto a la forma básica de BIBW2992), administrados en forma de un bolo, o en especial si se aplican dosis más altas, en forma de una infusión intravenosa lenta a lo largo de varias horas, p. ej., a lo largo de aproximadamente 1, 2, 4, 6, 10, 12 ó 24 horas.

35 Sin embargo, opcionalmente puede ser necesario desviarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso corporal o el método de administración, la respuesta individual a la medicación, la naturaleza de la formulación usada y el tiempo o intervalo a lo largo del cual se administra. Por lo tanto, en algunos casos, puede ser suficiente usar menos de la cantidad mínima especificada antes, mientras que en otros casos habrá que superar el límite superior especificado. Cuando se administran cantidades grandes, puede ser aconsejable distribuir las a lo largo del
40 día en una serie de dosis individuales.

*Dosificaciones / agente quimioterapéutico **2**:*

Las dosificaciones y los programas de tratamiento para el agente quimioterapéutico **2** son conocidos en la técnica y se pueden aplicar de forma análoga en la invención. La dosificación del agente quimioterapéutico **2** se puede reducir, p. ej., se puede variar en el intervalo de 1/1 a 1/20 de las dosificaciones descritas en la técnica anterior.

45 Sin embargo, opcionalmente puede ser necesario desviarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso corporal o el método de administración, la respuesta individual a la medicación, la naturaleza de la formulación usada y el tiempo o intervalo a lo largo del cual se administra. Por lo tanto, en algunos casos, puede ser suficiente usar menos de la cantidad mínima especificada antes, mientras que en otros casos habrá que superar el límite superior especificado. Cuando se administran cantidades grandes, puede ser aconsejable distribuir las a lo largo del
50 día en una serie de dosis individuales.

Dosificaciones / radioterapia o radioinmunoterapia:

Las dosificaciones y programas de tratamiento para radioterapia y radioinmunoterapia son conocidos en la técnica y se pueden aplicar de forma análoga conjuntamente con los métodos de tratamiento descritos en lo que antecede. La dosificación del componente de radioterapia y radioinmunoterapia se puede reducir, p. ej., puede variar en el

intervalo de 1/1 a 1/20 de las dosificaciones descritas en la técnica anterior.

Composiciones farmacéuticas:

5 Como se usa en el presente documento, el término "composición" se pretende que abarque 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 debería estar en el intervalo de 0,1-90% en peso, preferiblemente 0,5-5% en peso de la composición total, es decir, en cantidades que son suficientes para lograr los intervalos de dosificación dados en lo que antecede. Las dosis especificadas, si es necesario, se pueden dar varias veces al día.

10 Como ya se ha mencionado antes, los componentes **1** y **2** de la composición para una politerapia, se pueden administrar por separado (lo que implica que se formulan por separado) o juntos. Por lo tanto, la administración de un elemento de la combinación de la presente invención puede ser antes, simultánea o posterior a la administración del otro elemento de la combinación.

15 Una realización de la invención se refiere a un kit de preparación de la combinación farmacéutica para el tratamiento de enfermedades de cáncer, que comprende

- (i) un primer compartimento que contiene una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto **1**,

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-quinazolina,

20 o una de sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptable; y

- (ii) un segundo recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende como agente quimioterapéutico adicional **2** cetuximab, en una cantidad terapéuticamente eficaz,

estando dicho kit opcionalmente adaptado para un cotratamiento con radioterapia o radioinmunoterapia.

25 En una realización preferida, la invención se refiere a una kit de preparación de la combinación terapéutica, en el que la formulación del compuesto **1** según la presente invención, es para la administración oral.

30 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los componentes **1** y **2** de esta invención, se pueden presentar de forma conveniente en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el excipiente que está constituido por uno o más ingredientes secundarios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan por asociación uniforme e íntima de los principios activos con un excipiente líquido o un excipiente sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, formación del producto en la forma farmacéutica deseada. En las composiciones farmacéuticas los compuestos activos se incluyen en una cantidad suficiente para producir el efecto farmacológico deseado.

35 Excipientes adecuados pueden ser, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como parafinas (p. ej. fracciones del petróleo), aceites de origen vegetal (p. ej., aceite de cacahuete o sésamo), alcoholes mono o polifuncionales (p. ej. etanol o glicerol), excipientes tales como p. ej. polvos minerales naturales (p. ej., caolín, arcillas, talco, yeso), polvos minerales sintéticos (p. ej., sílice y silicatos muy dispersados), azúcares (p. ej., glucosa, lactosa y dextrosa), emulsionantes (p. ej., lignina, lejjas residuales sulfúricas, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (p. ej., estearato magnésico, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

40 Las preparaciones se administran de la forma habitual, preferiblemente por vía oral o transdérmica, en particular preferiblemente por vía oral. Cuando se administran por vía oral, los comprimidos por supuesto pueden contener aditivos, tales como p. ej. citrato sódico, carbonato de calcio y fosfato de dicalcio, junto con diferentes aditivos, tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares, además de los excipientes mencionados antes. También se pueden usar lubricantes tales como estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco, para formar comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas se pueden combinar con diferentes potenciadores del sabor o colorantes además de los excipientes mencionados antes.

Para uso parenteral, se pueden preparar disoluciones de las sustancias activas usando materiales excipientes líquidos adecuados.

50 Formas farmacéuticas dirigidas al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de formulaciones farmacéuticas y dichas composiciones. 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 disgregantes, tales como povidona, copovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz, ácido alginico, crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa o polacrilina de potasio; (c) agentes aglutinantes tales como celulosa microcristalina o goma arábiga;

y (d) agentes lubricantes tales como estearato magnésico, ácido esteárico, ácido fumárico o talco.

Comprimidos recubiertos se pueden preparar, por consiguiente, recubriendo los núcleos producidos de forma análoga a los comprimidos, con sustancias usadas normalmente para los recubrimientos de comprimidos, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr la liberación retardada o prevenir incompatibilidades, el núcleo también puede consistir en una serie de capas. Igualmente, el recubrimiento del comprimido puede consistir en una serie de capas para lograr la liberación retardada, posiblemente usando los excipientes mencionados antes para los comprimidos.

Comprimidos, cápsulas o gránulos pueden estar sin recubrir o se pueden recubrir por técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción retardada o 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 material de liberación sostenida tal como etilcelulosa o copolímero de metacrilato de amonio (tipo B).

Formas farmacéuticas líquidas para la administración oral según la presente invención incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados normalmente 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, de sabor, aroma y conservantes.

Jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas de acuerdo con la invención, pueden contener adicionalmente un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor, p. ej., un agente de sabor tal como extracto de vainilla o 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.

Las composiciones farmacéuticas que contienen 1 y 2, por separado o juntos, pueden estar en forma de una suspensión o disolución acuosa u oleaginosa inyectable estéril. La suspensión se puede formular de acuerdo con métodos conocidos usando los agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado en lo que antecede. Una preparación inyectable estéril adecuada también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral, no tóxico, por ejemplo, una disolución de 1,3-butanodiol. Los ejemplos de vehículos y disolventes aceptables adecuados que se pueden usar son agua, disolución de Ringer y una disolución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden usar de forma convencional aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede usar cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, son útiles ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de composiciones inyectables según la presente invención. Las preparaciones para la administración parenteral según la presente invención que contienen 1 y 2, por separado o juntos, incluyen disoluciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles.

Disoluciones para inyección e infusión se preparan de la forma habitual, p. ej., con la adición de conservantes tales como p-hidroxibenzoatos o estabilizantes tales como sales de metales alcalinos de ácido etilendiaminatetraacético, opcionalmente usando emulsionantes y/o dispersantes, mientras que si se usa agua como diluyente, se pueden usar opcionalmente disolventes orgánicos como solubilizantes o disolventes auxiliares, y transferirlos a viales o ampollas de inyección o botellas de infusión.

Ejemplos de disolventes o vehículos no acuosos adecuados para las preparaciones según la presente invención son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y aceite de maíz, gelatina, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Dichas formas farmacéuticas también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, incorporando agentes esterilizantes en las composiciones, por irradiación de las composiciones, o calentando las composiciones. También se pueden fabricar en forma de composiciones sólida estériles que se pueden reconstituir en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril antes de usar.

Composiciones para administración bucal, nasal o sublingual según la presente invención, se pueden preparar con excipientes estándar bien conocidos en la técnica.

La dosificación de los principios activos en las composiciones según la presente invención puede variar, aunque la cantidad de los principios activos 1 y 2 puede ser tal que se obtenga una forma farmacéutica adecuada. Por lo tanto, la dosificación seleccionada y la forma farmacéutica seleccionada dependerán del efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento. Los intervalos de dosificación adecuados para la combinación son desde la dosis máxima tolerada para el agente individual a dosis inferiores, p. ej., a la décima parte de la dosis máxima tolerada.

Los siguientes Ejemplos 1 a 6 sirven para ilustrar la invención sin limitarla. Los ejemplos contienen como sustancia activa el compuesto 1.

Ejemplo 1: Comprimidos de liberación inmediata recubiertos que contienen 75 mg de sustancia activa por procedimiento de granulación en seco.

Composición:

1 comprimido contiene:

5	sustancia activa	75,0 mg
	fosfato de calcio anhidro	108,0 mg
	almidón de maíz	35,5 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	estearato magnésico	1,5 mg
10	hidroxipropilmetilcelulosa	7,5 mg
	polietilenglicol	1,0 mg
	polidextrosa	5,0 mg
	talco	1,0 mg
	pigmentos	0,5 mg
15	agua (volátil)	***
		<u>245,0 mg</u>

Preparación:

La sustancia activa se mezcla con el fosfato de calcio, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y la mitad de la cantidad especificada de estearato magnésico. Se producen cintas en un rodillo compactador y estas se friccionan a través de un tamiz de tamaño de malla 1,5 mm usando una máquina adecuada y se mezcla con el resto del estearato magnésico. Este granulado se comprime en una máquina de hacer comprimidos para formar comprimidos de la forma deseada.

Peso del núcleo: 230 mg.

Forma del comprimido: 9 mm, redondo, biconvexo

Los núcleos de comprimido posteriormente se recubren con un recubrimiento de película acuoso que consiste esencialmente en hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polidextrosa, talco y pigmentos.

Peso del comprimido recubierto: 245 mg.

Ejemplo 2. Comprimidos de liberación prolongada que contienen 100 mg de sustancia activa por procedimiento de granulación orgánica.

1 comprimido contiene:

	sustancia activa	100,0 mg
	lactosa	34,0 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	80 mg
35	polivinilpirrolidona	4,0 mg
	estearato magnésico	2,0 mg
	etanol (volátil)	***
		<u>220,0 mg</u>

Preparación:

La sustancia activa, lactosa e hidroxipropilcelulosa se mezclan entre sí y se humedecen uniformemente con una disolución de polivinilpirrolidona en etanol. Después de cribar (tamaño de malla 2,0 mm) la composición húmeda y secarla en un secador de tipo bastidor a 50°C, se vuelve a cribar (tamaño de malla 1,5 mm) y se añade el lubricante. La mezcla final se comprime para formar comprimidos.

Peso del comprimido: 220 mg

Forma del comprimido: 10 mm, cara plana con bordes biselados.

Ejemplo 3: Comprimidos que contienen 150 mg de sustancia activa por procedimiento de granulación acuosa

1 comprimido contiene:

	sustancia activa	150,0 mg
	lactosa en polvo	98,0 mg
	almidón de maíz	40,0 mg
	silíce coloidal	1,0 mg
5	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	estearato magnésico	<u>1,0 mg</u>
		300,0 mg

Preparación:

10 La sustancia activa mezclada con la lactosa, almidón de maíz, se humedece con disolución acuosa de polivinilpirrolidona al 20% y se pasa por un tamiz con un tamaño de malla de 1,5 mm. Los gránulos, secados a 45°C, se pasan por el mismo tamiz otra vez y se mezclan con la cantidad especificada de estearato magnésico y silíce coloidal. Los comprimidos se prensan a partir de la mezcla final.

Peso del comprimido: 300 mg

Forma del comprimido: 14 mm x 6,8 mm, biconvexo oblongo con grabado.

15

Ejemplo 4: Cápsulas duras que contienen 150 mg de sustancia activa en gránulos

Composición:

1 cápsula contiene:

	sustancia activa	150,0 mg
20	celulosa microcristalina	80,0 mg
	lactosa (liofilizada)	87,0 mg
	silíce coloidal	<u>10,0 mg</u>
		320,0 mg

Preparación:

25 La sustancia activa se mezcla con los excipientes en una mezcladora de alta cizalladura, se pasa por un tamiz con un tamaño de malla de 0,75 mm y se mezcla homogéneamente usando un aparato adecuado. La mezcla acabada se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

Relleno de la cápsula: 320 mg

Forma de la cápsula: tamaño 1, cápsula dura opaca.

30

Ejemplo 5:

Supositorios que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición:

1 supositorio contiene:

35	sustancia activa	150,0 mg
	polietilenglicol 1500	550,0 mg
	polietilenglicol 6000	460,0 mg
	monoestearato de polioxietilensorbitán	840,0 mg
		2.000,0 mg

40 Preparación:

Después de fundir la masa de supositorio, la sustancia activa se suspende homogéneamente en la misma y el fundido se vierte en moldes enfriados.

45 **Ejemplo 6:** Cápsulas duras que contienen 150 mg de sustancia activa en gránulos recubiertos y 150 mg de una segunda sustancia activa en gránulos recubiertos

Composición:

ES 2 412 879 T3

1 cápsula contiene:

	sustancia activa	150,0 mg
	sustancia activa 2	150,0 mg
	lactosa en polvo	98,0 mg
5	almidón de maíz	40,0 mg
	polivinilpirrolidona	10,0 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	7,5 mg
	polietilenglicol	1,0 mg
	polidextrosa	5,0 mg
10	talco	1,0 mg
	agua (volátil)	***
		<u>462,50 mg</u>

Preparación:

15 Las sustancias activas se extruden por separado con la mitad de la lactosa y el almidón de maíz por un procedimiento de extrusión en húmedo y se redondean en un esferonizador hasta gránulos. Cada fracción se seca en una secadora de lecho fluidizado/máquina de recubrimiento y posteriormente se recubren con la mitad de una disolución de los otros excipientes. Los gránulos secados se mezclan homogéneamente y se envasan en cápsulas duras de tamaño 0.

20 Relleno de la cápsula: 462,5 mg

Forma de la cápsula: tamaño 0, cápsula dura opaca.

REIVINDICACIONES

1.- Una composición farmacéutica (realización B) que comprende cantidades eficaces de:

como compuesto 1

5 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,

o una de sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptable,

y como agente quimioterapéutico 2 cetuximab.

2.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en forma de un kit de preparación combinado para el tratamiento de enfermedades de cáncer, que comprende

(i) un primer compartimento que contiene una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 1 definido en la reivindicación 1; y

(ii) un segundo recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del agente quimioterapéutico adicional 2 cetuximab;

15 estando dicho kit opcionalmente adaptado para un cotratamiento con radioterapia o radioinmunoterapia.

3.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que el compuesto 1 es

sal dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina.

4.- Uso de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina para la fabricación de una composición farmacéutica según la reivindicación 1 (realización B) que comprende cantidades eficaces de:

25 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina;

o una de sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptable,

y cetuximab,

en forma de una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un paciente que padece cáncer seleccionado del grupo que consiste en

30 o tumores de cabeza y cuello: SCC, AC, cánceres de células de transición, cánceres mucoepidermoides, carcinomas indiferenciados;

o cánceres colorrectales metastásicos o no metastásicos: AC, incluyendo las formas hereditarias de AC, carcinoide, sarcoma;

35 o cánceres pancreáticos: AC, incluyendo cánceres ductales y acinosos, papilares, adenoescamosos, indiferenciados, tumores del páncreas endocrino;

o cánceres de mama metastásicos o no metastásicos: AC, incluyendo los cánceres invasivos ductales, lobulares y medulares, tubulares, cánceres mucinosos, carcinoma de Paget, carcinoma inflamatorio, carcinoma ductal y lobular in situ;

o cánceres de próstata: AC, de células pequeñas, SCC;

40 o cánceres gástricos: AC, adenoescamosos, anaplásico;

o cáncer de ovario;

o cánceres de pulmón de células no pequeñas (CPCNP): SCC, carcinoma de células fusiformes, AC, carcinoma broncoalveolar, CPCNP de células grandes, CPCNP de células claras.

- 5.- El uso de la reivindicación 4, en el que el paciente es un paciente de cáncer preseleccionado que se ha mostrado que tiene un tumor que alberga una mutación activante de EGFR.
- 6.- El uso de la reivindicación 5, en el que la mutación de EGFR se selecciona del grupo que consiste en la mutación puntual L858R, mutaciones por eliminación/inserción en la secuencia ELREA, la mutación puntual T790M en el exón 20, y mutaciones dobles tales como la mutación combinada L858R/T790M.
- 7.- El uso de la reivindicación 4, en el que el paciente es un paciente con cáncer preseleccionado que se ha mostrado que tiene un tumor que alberga una mutación activante de HER2.
- 8.- El uso de la reivindicación 7, en el que la mutación de HER2 es la mutación M774_A775insAYVM.

Figura 1: Xenoinjertos de cáncer gástrico N87 en ratones

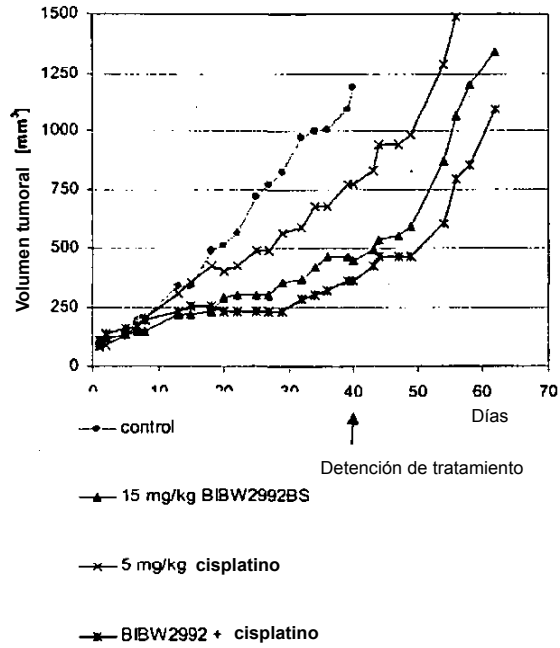


Figura 2: Xenoinjertos de carcinoma de ovario SKOV-3 en ratones

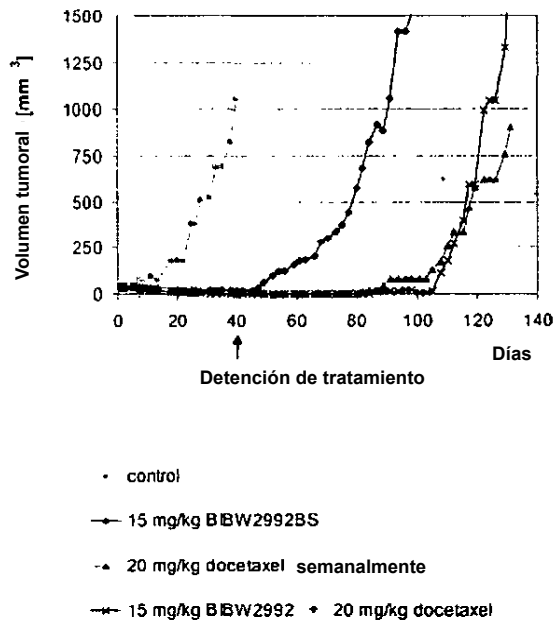


Figura 3: Xenoinjertos de carcinoma de ovario SKOV-3 en ratones

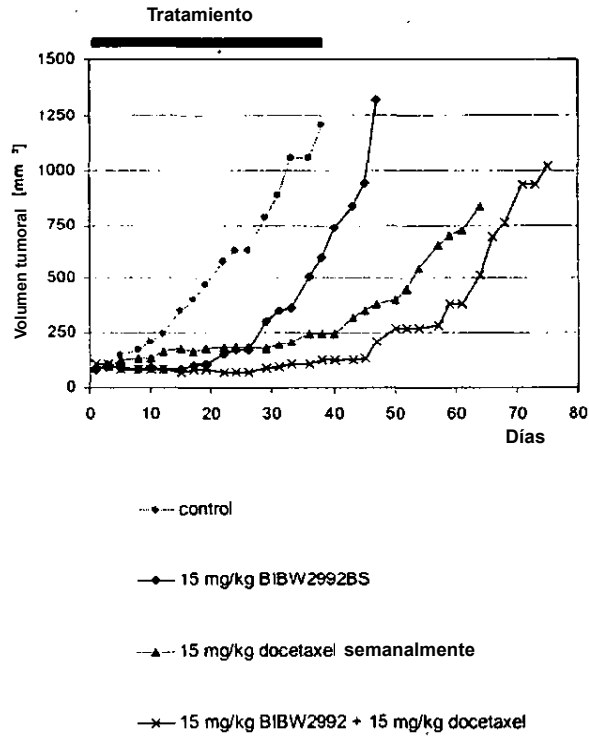


Figura 4: Xenoinjertos de cáncer de ovario SKOV-3 en ratones

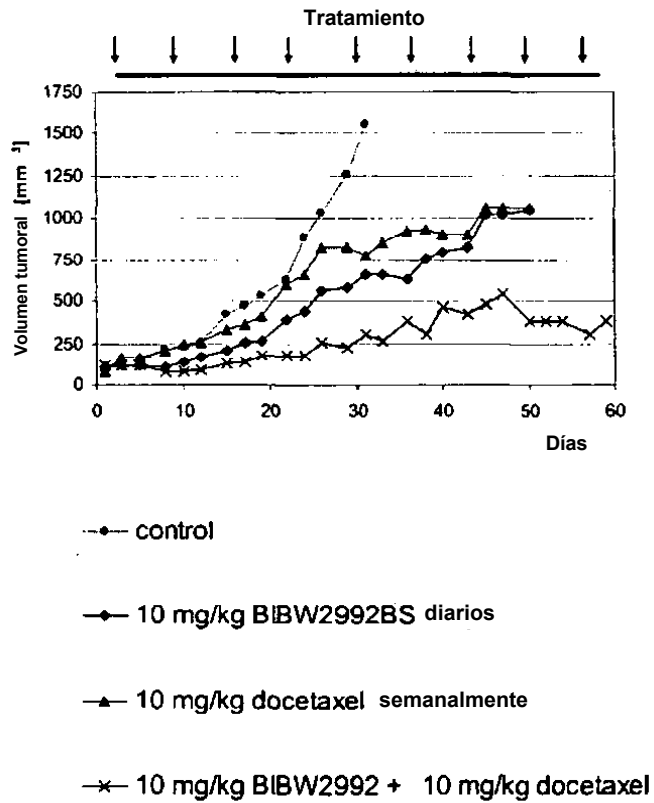


Figura 5: Xenoinjertos de carcinoma de ovario SKOV-3 en ratones

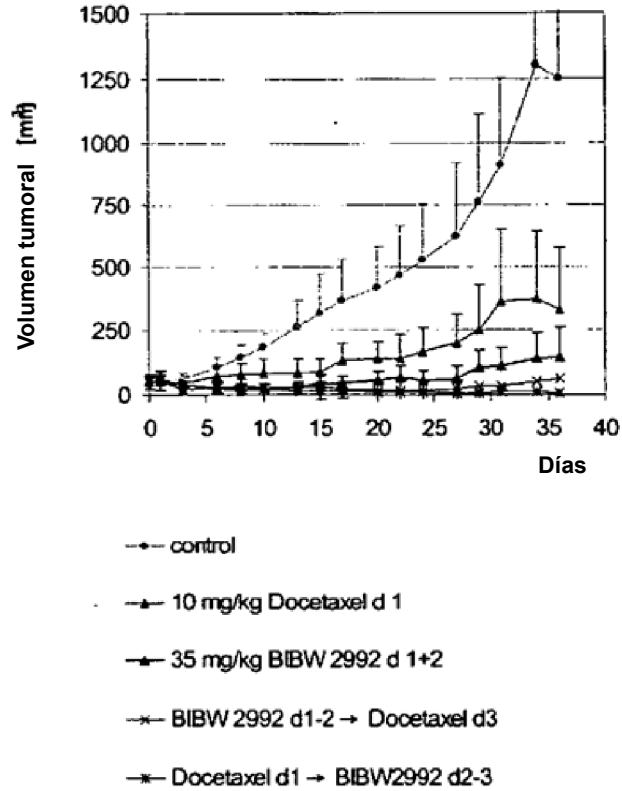


Figura 6: Xenoinjertos de mama MDA-MB-453

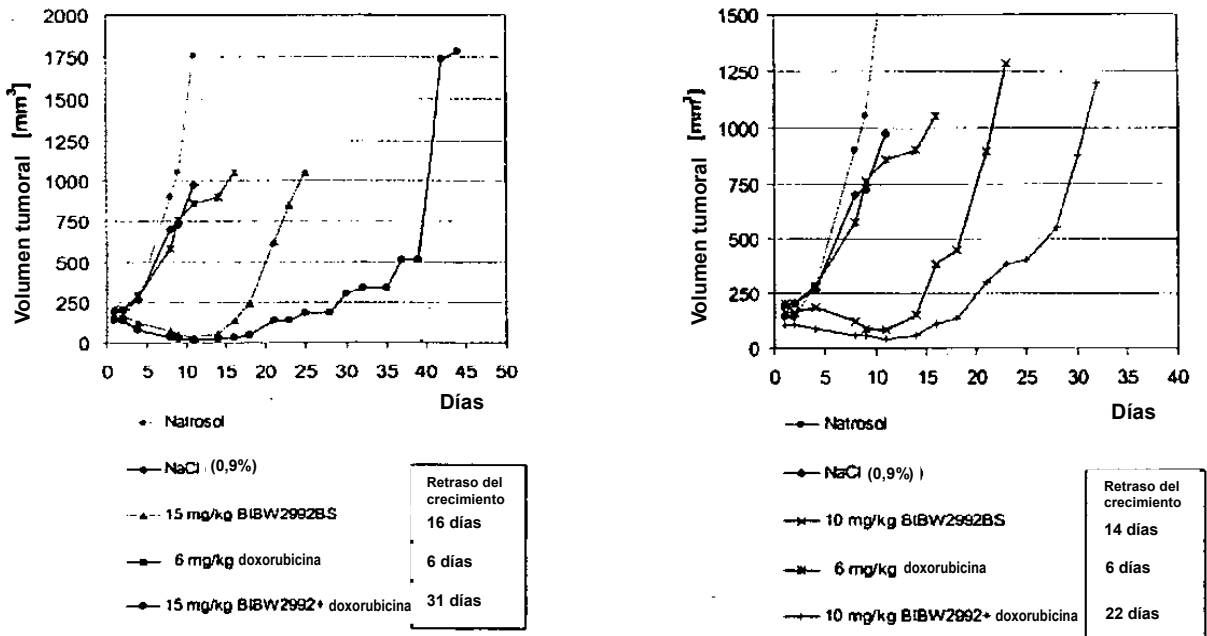


Figura 7: Inhibición de 5-FU combinado con BIBW2992 en anclaje independiente del ensayo celular de SKOV-3

