

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 000**

51 Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2011** **E 11749393 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015** **EP 2605764**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

17.08.2010 US 374296 P

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

04.05.2015

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse, 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

DHINGRA, KAPIL;
HIGGINS, BRIAN;
KOLINSKY, KENNETH;
LEE, RICHARD J.;
LESTINI, BRIAN;
PACKMAN, KATHRYN E. y
SU, FEI

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 535 000 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).

DESCRIPCION

Composiciones para el tratamiento de cáncer

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una terapia de combinación para el tratamiento de un paciente que sufre un trastorno proliferativo, en particular un tumor sólido, por ejemplo cáncer colorrectal, melanoma y cáncer del tiroides, que comprende administrar en el paciente {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridín-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propán-1-sulfónico y un inhibidor del EGFR, o sea erlotinib o cetuximab

10 Antecedentes de la invención

15 La b-Raf de funcionamiento normal es una quinasa que participa en la transmisión de señales desde la membrana celular al núcleo y se encuentra activa únicamente cuando resulta necesaria para la transmisión de dichas señales. Sin embargo, la b-Raf mutante que presenta la mutación V600E se encuentra activa constantemente y de esta manera desempeña un papel en el desarrollo de tumores. Dicha b-Raf mutante se ha implicado en diversos tumores, por ejemplo el cáncer colorrectal, el melanoma y el cáncer del tiroides.

20 La {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridín-3-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida del ácido propán-1-sulfónico (en lo sucesivo denominada "compuesto I") es un inhibidor de la b-raf quinasa que presenta como diana específica la b-Raf mutante que presenta la mutación V600E. Dicho compuesto se describe en la patente WO n° 2007/002325. De acuerdo con lo anterior, dicho inhibidor se utiliza en la inhibición de tumores, particularmente tumores sólidos, por ejemplo el cáncer colorrectal, el melanoma y el cáncer del tiroides, que comprenden b-Raf que presenta una mutación V600, preferentemente la mutación V600E.

25 Las proteína tirosina quinasas (PTKs) catalizan la fosforilación de los residuos tirosilo en diversas proteínas que participan en la regulación del crecimiento y diferenciación celulares (Wilks et al., Progress in Growth Factor Research 97:2, 1990; Chan A.C. y Shaw A.S., Curr. Opin. Immunol. 8:394-401, 1996). Dichas PTKs pueden dividirse en tirosina quinasas receptoras (por ejemplo EGFR/HER-1, c-erbB-2/HER-2, c-met, PDGFr, FGFr) y las tirosina quinasas no receptoras (por ejemplo src, lck).

30 Es conocido que las tirosina quinasas receptoras de la familia HER, tales como HER-2 y EGFR (HER-1) con frecuencia se expresan aberrantemente en los cánceres humanos comunes tales como el cáncer de mama, el cáncer gastrointestinal (de colon, rectal o de estómago), el cáncer del tiroides, la leucemia, los cánceres de ovario, bronquial y pancreático, y el melanoma. Los niveles elevados de dichos receptores se correlacionan con malos pronóstico y respuesta al tratamiento (Wright C. et al., Br. J. Cancer 65:118-121, 1992).

35 Se han desarrollado inhibidores de las PTKs, y en particular del EGFR. Sin embargo, se conoce que los tumores que comprenden b-Raf que presenta la mutación V600E, resultan resistentes al tratamiento con inhibidores del EGFR. Ver Prewett et al., Clin. Cancer Res. 8:994-1003, 2002, y Ouchi et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 57:693-702, 2006. Sin embargo, los solicitantes han encontrado inesperadamente que la terapia de combinación con compuesto I y un inhibidor de EGFR no sólo es capaz de reducir dicha resistencia sino que también resulta en efectos antineoplásicos mejorados que son significativamente superiores a los resultados obtenidos con cada compuesto por sí solo, sin un incremento significativo de toxicidad.

40 Además de los inhibidores del EGFR, los inhibidores de la topoisomerasa también son agentes antiproliferativos. Sin embargo, también es conocido que los tumores que contienen la mutación V600E sean resistentes al tratamiento con inhibidores de topoisomerasa. Ver Prewett et al., Clin. Cancer Res. 8:994-1003, 2002, y Abal et al., Oncogene 23:1737-44, 2004. Sin embargo, los solicitantes inesperadamente han encontrado que la combinación de compuesto I con un inhibidor de EGFR y un inhibidor de topoisomerasa no sólo es capaz de reducir dicha resistencia, sino que también resulta en efectos antineoplásicos mejorados que son significativamente superiores a los resultados obtenidos con cada compuesto por sí solo o con la terapia de combinación anteriormente indicada de compuesto I e inhibidor de EGFR sin un incremento significativo de la toxicidad.

55 Descripción resumida de la invención

El alcance del presente invento se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

60 La presente invención se refiere a un producto farmacéutico que comprende (A) un primer componente que comprende, a modo de agente activo, {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridín-3-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propán-1-sulfónico, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (B) un segundo componente que comprende, a modo de agente activo, un inhibidor del EGFR erlotinib o cetuximab; en forma de una preparación combinada para la utilización simultánea o secuencial en el tratamiento de cáncer, que comprende b-Raf que presenta una mutación V600.

65

La presente invención también se refiere a un kit que comprende: (A) un primer componente que comprende, a modo de agente activo, el compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) un segundo componente que comprende, a modo de agente activo, un inhibidor de EGFR erlotinib o cetuximab.

5 La presente invención se refiere además a un producto farmacéutico que comprende: (A) un primer componente que comprende, a modo de agente activo, el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) un segundo componente que comprende, a modo de agente activo, un inhibidor de EGFR erlotinib o cetuximab, y opcionalmente (C) un tercer componente que comprende un inhibidor de topoisomerasa irinotecan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de una preparación combinada para la utilización simultánea o
10 secuencial en el tratamiento de cáncer que comprende b-Raf que presenta una mutación V600.

Además, la presente invención se refiere a la combinación que comprende el compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de EGFR erlotinib o cetuximab para el tratamiento de cáncer que comprende b-Raf que tiene una mutación V600.

15 Un aspecto todavía adicional de la presente invención es la utilización de compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor del EGFR erlotinib o cetuximab, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de cáncer que comprende b-Raf que tiene una mutación V600.

20 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra la tolerabilidad, tal como demuestra el % de cambio del peso corporal, de la monoterapia de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid, de la monoterapia de hidroclicloruro de erlotinib a una dosis de 67 mg/kg qd, de la monoterapia de hidroclicloruro de erlotinib a una dosis de 100 mg/kg qd, y de la terapia de combinación de
25 compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid e hidroclicloruro de erlotinib a una dosis de 67 mg/kg qd.

La figura 2 ilustra la actividad antitumoral, tal como demuestra el cambio del volumen tumoral medio en el tiempo, de la monoterapia de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid, de la monoterapia de hidroclicloruro de erlotinib a una dosis de 67 mg/kg qd, de la monoterapia de hidroclicloruro de erlotinib a una dosis de 100 mg/kg qd y de la terapia de
30 combinación de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid e hidroclicloruro de erlotinib a una dosis de 67 mg/kg qd.

La figura 3 ilustra el efecto sobre la supervivencia, tal como demuestra el porcentaje de ratones supervivientes en el tiempo, de la monoterapia de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid, de la monoterapia de hidroclicloruro de erlotinib a una dosis de 67 mg/kg qd, de la monoterapia de hidroclicloruro de erlotinib a una dosis de 100 mg/kg qd, y de la terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid e hidroclicloruro de erlotinib a una dosis de
35 67 mg/kg qd.

La figura 4 ilustra la tolerabilidad, tal como demuestra el % de cambio de peso corporal, de la monoterapia de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid, de la monoterapia de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid, de la monoterapia de cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana, de la terapia de combinación 2x/semana de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg y de la terapia de combinación
40 2x/semana de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg.

La figura 5 ilustra la actividad antitumoral, tal como demuestra el cambio del volumen tumoral medio en el tiempo, de la monoterapia de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid, de la monoterapia de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid, de la monoterapia de cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana, de la terapia de combinación 2x/semana de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg y de la terapia de
45 combinación 2x/semana de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg.

La figura 6 ilustra el efecto sobre la supervivencia, tal como demuestra el porcentaje de ratones supervivientes en el tiempo, de la monoterapia de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid, de la monoterapia de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid, de la monoterapia de cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana, de la terapia de combinación 2x/semana de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg y de la
50 terapia de combinación 2x/semana de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg.

La figura 7 ilustra la tolerabilidad, tal como demuestra el % de cambio de peso corporal, de la monoterapia de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid, de la monoterapia de cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana, de la monoterapia de HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5, de la terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5, de la terapia de combinación de
55 cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana y HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5, de la terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana, y de la terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid, cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana y HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5.

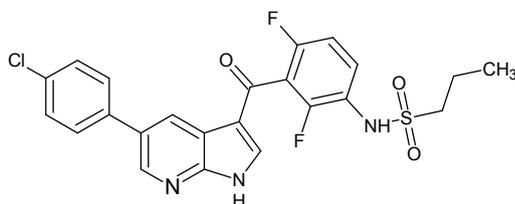
La figura 8 ilustra la actividad antitumoral, tal como demuestra el cambio del volumen tumoral medio, de la monoterapia de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid, de la monoterapia de cetuximab a una dosis de 40 mg/kg

2x/semana, de la monoterapia de HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5, de la terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5, de la terapia de combinación de cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana y HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5, de la terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana, y de la terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid, cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana y HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5.

La figura 9 ilustra el efecto sobre la supervivencia, tal como demuestra el porcentaje de ratones supervivientes, de la monoterapia de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid, de la monoterapia de cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana, de la monoterapia de HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5, de la terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5, de la terapia de combinación de cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana y HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5, de la terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana, y de la terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid, cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana y HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5.

Descripción detallada de la invención

Tal como se ha indicado anteriormente, "compuesto I" se refiere en la presente memoria a {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridín-3-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propán-1-sulfónico. Éste es un compuesto que presenta la estructura siguiente.



El compuesto I es un inhibidor de la b-Raf quinasa que presenta como diana específica b-Raf que presenta la mutación V600E.

La mutación "V600E" de b-Raf, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a una mutación en la proteína b-Raf en la que el residuo valina en la posición 600 de b-Raf se ha sustituido por ácido glutámico.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la referencia a las tirosina quinazas receptoras de la familia HER, tales como HER-2 y EGFR (HER-1), el acrónimo "HER" se refiere al receptor epidérmico humano y el acrónimo "EGFR" se refiere al receptor del factor de crecimiento epidérmico.

La expresión "preparación combinada" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a la combinación simultánea o secuencial. Los agentes activos utilizados en las presentes combinaciones, por ejemplo el compuesto I, o un inhibidor de topoisomerasa tal como, por ejemplo, irinotecán, o un inhibidor del EGFR tal como erlotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cetuximab, pueden utilizarse en cualquier forma de dosificación aplicable, tal como, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones, suspensiones y similares, dependiendo de las propiedades del ingrediente activo seleccionado. El compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse, por ejemplo, por vía oral. El erlotinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse, por ejemplo, por vía oral. El cetuximab puede administrarse, por ejemplo, por vía intraperitoneal o intravenosa. El HCl de irinotecán o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse, por ejemplo, por vía intraperitoneal o intravenosa. Determinadas combinaciones dadas a conocer en la presente memoria pueden mostrar un efecto terapéutico que sea más que aditivo (sinérgico).

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" indica que el portador indicado no presenta propiedades que causarían que un médico razonablemente prudente evitase la administración del mismo en un paciente, considerando la enfermedad o condiciones que deben tratarse y la vía respectiva de administración.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto se refiere a cualquier sal convencional o sal de adición de base que conserve la efectividad y propiedades biológicas del compuesto y que se forme a partir de un ácido orgánico o inorgánico o base orgánica o inorgánica no tóxica adecuada. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de fármaco, o de combinación o composición, que resulta efectiva para producir un efecto terapéutico deseado tras la administración en un paciente, por ejemplo para detener el crecimiento o resultar en la reducción de tamaño de un tumor canceroso o para incrementar la duración de vida del paciente.

Las expresiones “trastorno proliferativo celular” y “trastorno proliferativo” se refieren a trastornos que se asocian a algún grado de proliferación celular anormal. En una realización, el trastorno proliferativo es cáncer.

5 Los términos “cáncer” y “canceroso” se refieren o describen la condición fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por el crecimiento/proliferación celulares no reguladas. Entre los ejemplos de cáncer se incluyen, aunque sin limitación, cáncer colorrectal, melanoma y cáncer de tiroides.

10 La expresión “tumor colorrectal” o “cáncer colorrectal” se refiere a cualquier tumor o cáncer del intestino grueso, que incluye el colon (el intestino grueso entre el ciego y el recto) y el recto, incluyendo, por ejemplo, adenocarcinomas y formas menos prevalentes, tales como linfomas y carcinomas de células escamosas.

15 La expresión “inhibición del crecimiento o proliferación celulares” se refiere a la reducción del crecimiento o proliferación celular en por lo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% ó 100%, e incluye la inducción de la muerte celular.

20 La expresión “sustancialmente reducido” o “sustancialmente diferente” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grado suficientemente elevado de diferencia entre dos valores numéricos (generalmente uno asociado a una molécula y el otro asociado a una molécula de referencia/comparador) de manera que un experto en la materia consideraría que la diferencia entre los dos valores es estadísticamente significativa dentro del contexto de la característica biológica medida por dichos valores.

25 El término “tumor” se refiere a todo crecimiento y proliferación celular neoplásica, sea maligna o benigna, y a todas las células y tejidos precancerosos y cancerosos. Las expresiones “cáncer”, “canceroso”, “trastorno proliferativo celular”, “trastorno proliferativo” y “tumor” no son mutuamente exclusivas tal como se hace referencia a las mismas en la presente memoria.

30 Se dice que se produce la “regresión” de un tumor tras el tratamiento en el caso de que el volumen de dicho tumor se reduzca. En el caso de que el tumor siga presente (volumen tumoral $> 0 \text{ mm}^3$) pero su volumen se haya reducido respecto al que presentaba al inicio del tratamiento, se dice que se ha producido una “regresión parcial” (RP). En el caso de que el tumor se encuentre palpablemente ausente tras el tratamiento, se dice que se ha producido una “regresión completa” (RC).

35 La expresión “molécula pequeña” tal como se utiliza en la presente memoria es un compuesto químico con un peso molecular inferior a 1.000 g/mol, preferentemente inferior a 700 g/mol. Pueden obtenerse moléculas pequeñas según la presente invención mediante reacciones químicas conocidas por el experto en la materia de la química orgánica y/o de la química farmacéutica. Son ejemplos de moléculas pequeñas, aunque sin limitación, el compuesto I o el compuesto conocido como erlotinib, preferentemente hidrocloreuro de erlotinib.

40 La expresión “molécula grande” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a compuestos químicos con un peso molecular superior a 1.000 g/mol. Preferentemente las “moléculas grandes” son compuestos que pueden obtenerse mediante procedimientos de producción biotecnológica, tales como la fermentación. Más preferentemente, la expresión “molécula grande” se refiere a polipéptidos, tales como, por ejemplo, anticuerpos, más específicamente anticuerpos monoclonales. Un ejemplo de una molécula grande según la presente invención es el cetuximab.

45 La presente invención se refiere a un producto farmacéutico que comprende (A) un primer componente que comprende, a modo de agente activo, compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) un segundo componente que comprende, a modo de agente activo, un inhibidor de EGFR erlotinib o cetuximab, siendo la cantidad de dichos agentes activos suficiente para que la combinación de los mismos resulte terapéuticamente efectiva en el tratamiento de cáncer que comprende b-Raf con una mutación V600. La presente invención se refiere además al producto anteriormente indicado en forma de una preparación combinada para la utilización simultánea o secuencial en el tratamiento de cáncer que comprende b-Raf que porta la mutación V600E.

50 En un aspecto se describe un método de tratamiento de un paciente que sufre un trastorno proliferativo, que comprende la administración en el paciente de la combinación o de preparaciones farmacéuticas tales como las indicadas anteriormente.

55 Debe interpretarse que la expresión “tratamiento de un trastorno proliferativo” incluye el mantenimiento o reducción del tamaño tumoral, la inducción de la regresión tumoral (parcial o completa), la inhibición del crecimiento tumoral y/o el incremento de la duración de vida de un paciente que sufre dicho trastorno.

60 La presente invención también se refiere a un kit o a una composición que comprende: (A) un primer componente que comprende, a modo de agente activo, el compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) un segundo componente que comprende, a modo de agente activo, un inhibidor de EGFR erlotinib o cetuximab. El kit o composición puede utilizarse, por ejemplo, en el tratamiento de cáncer que comprende b-Raf con una mutación V600.

65

En una realización de la invención, el trastorno proliferativo es un tumor sólido, en particular cáncer colorrectal, melanoma y/o cáncer de tiroides.

5 En otra realización de la invención, el trastorno proliferativo es un tumor que comprende b-Raf que presenta una mutación V600, preferentemente la mutación V600E.

10 En una realización adicional de la invención, el trastorno proliferativo se selecciona de entre el grupo que consiste de cáncer colorrectal, melanoma y cáncer de tiroides, y el cáncer implica un tumor que comprende b-Raf que presenta una mutación V600, preferentemente la mutación V600E.

En todavía una realización adicional de la invención, el trastorno proliferativo es un tumor sólido que comprende b-Raf que presenta una mutación V600, preferentemente la mutación V600E.

15 En todavía una realización adicional de la invención, el trastorno proliferativo es el cáncer colorrectal.

En todavía una realización adicional de la invención, el trastorno proliferativo es cáncer colorrectal que implica un tumor que comprende b-Raf que presenta una mutación V600, preferentemente la mutación V600E.

20 En todavía una realización adicional de la invención, el inhibidor de EGFR es un inhibidor de EGFR de molécula pequeña. En una de dichas realizaciones, el inhibidor de EGFR es el erlotinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo el hidrocloreto de erlotinib (HCl de erlotinib). El HCl de erlotinib también se conoce bajo su nombre comercial Tarceva[®], y es comercializado, por ejemplo en los Estados Unidos, por Genentech, South San Francisco, E.U.A.

25 En todavía una realización adicional de la invención, el inhibidor de EGFR es un inhibidor de EGFR de molécula grande, por ejemplo un anticuerpo que presenta como diana EGFR. En una de dichas realizaciones, el inhibidor de EGFR puede ser un anticuerpo monoclonal que presenta como diana EGFR, por ejemplo el cetuximab. El cetuximab también se conoce bajo su nombre comercial Erbitux[®] y es comercializado, por ejemplo en los Estados Unidos, por ImClone Systems, Inc., New York, E.U.A.

30 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a un producto farmacéutico para el tratamiento del cáncer colorrectal que implica un tumor que comprende b-Raf que presenta la mutación V600E, que comprende: (A) un primer componente que comprende, a modo de agente activo, el compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) un segundo componente que comprende, a modo de agente activo, erlotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo la cantidad de dicho agente activo suficiente para que la combinación del mismo resulte terapéuticamente efectiva en el tratamiento de dicho cáncer.

35 En una realización adicional, la presente invención se refiere a un producto farmacéutico para el tratamiento del cáncer colorrectal que implica un tumor que comprende b-Raf que presenta la mutación V600E, que comprende: (A) un primer componente que comprende, a modo de agente activo, el compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) un segundo componente que comprende, a modo de agente activo, cetuximab, siendo la cantidad de dichos agentes activos suficiente para que la combinación de los mismos resulte terapéuticamente efectiva en el tratamiento de dicho cáncer.

40 La cantidad de cada compuesto administrado mediante las presentes combinaciones o composiciones puede resultar, aunque ello no necesariamente, terapéuticamente efectiva por sí misma. Es decir, la presente invención contempla específicamente combinaciones en las que la cantidad de compuesto I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o la cantidad de inhibidor de EGFR erlotinib o cetuximab en la combinación pueda ser inferior a la cantidad que resulta terapéuticamente efectiva para cada agente activo en el caso de que dicho agente se administre en monoterapia.

45 El primer componente (A) y el segundo componente (B) de la presente invención se administran en cualquier cantidad y durante cualquier duración para que las cantidades combinadas de los mismos resulten terapéuticamente efectivas en el tratamiento de un trastorno proliferativo.

50 En determinadas realizaciones de la presente invención, el compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de entre aproximadamente 200 mg/día y aproximadamente 3.000 mg/día, de entre aproximadamente 1.000 mg/día y aproximadamente 2.500 mg/día, o de entre aproximadamente 1.700 mg/día y aproximadamente 2.100 mg/día. En todavía otra realización, la cantidad de la dosis es de aproximadamente 1.920 mg/día.

55 En otra realización de la presente invención, las cantidades anteriormente indicadas de compuesto I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse en forma de una única dosis diariamente o divididas, por ejemplo, en dosis iguales (aunque ello no resulta necesario) y administrarse dos veces al día (bid). Por ejemplo, puede administrarse compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de la dosis de

entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1.500 mg bid, de entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1.250 mg bid, de entre aproximadamente 850 mg y aproximadamente 1.050 mg bid, o de aproximadamente 960 mg bid.

5 En una realización de la presente invención, la administración de compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se realiza hasta producirse el avance de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

10 En determinadas realizaciones de la presente invención, el erlotinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una cantidad de dosis de entre aproximadamente 20 mg/día y aproximadamente 500 mg/día, de entre aproximadamente 100 mg/día y aproximadamente 400 mg/día, o de entre aproximadamente 100 mg/día y aproximadamente 200 mg/día.

15 En otra realización de la presente invención, la administración de erlotinib, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se realiza hasta producirse el avance de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

20 En todavía otra realización de la presente invención, se administra el cetuximab a una cantidad de dosis de entre aproximadamente 50 mg/m²/semana y aproximadamente 70 mg/m²/semana, de entre aproximadamente 100 mg/m²/semana y aproximadamente 600 mg/m²/semana, o de entre aproximadamente 200 mg/m²/semana y aproximadamente 500 mg/m²/semana.

25 En todavía otra realización, se administra cetuximab semanalmente realizando la primera administración de una cantidad de entre aproximadamente 400 mg/m² y aproximadamente 500 mg/m² y realizando cada administración posterior de una cantidad de entre aproximadamente 200 mg/m² y aproximadamente 300 mg/m².

30 En todavía otra realización, se administra cetuximab semanalmente realizando la primera administración de una cantidad aproximada de 450 mg/m² y realizando cada administración posterior de una cantidad aproximada de 250 mg/m².

35 En todavía otra realización de la presente invención, la administración de cetuximab se realiza hasta producirse el avance de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

40 Por lo tanto, en otra realización, la presente invención proporciona un producto farmacéutico que comprende: (A) un primer componente que comprende, a modo de agente activo, compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) un segundo componente que comprende, a modo de agente activo, erlotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de una preparación combinada para la utilización simultánea o secuencial en el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que:

(A) se administra en una cantidad de entre aproximadamente 200 mg/día y aproximadamente 3.000 mg/día, de entre aproximadamente 1.000 mg/día y aproximadamente 2.500 mg/día, de entre aproximadamente 1.700 mg/día y aproximadamente 2.100 mg/día o de aproximadamente 1.920 mg/día, y

45 (B) se administra en una cantidad de entre aproximadamente 20 mg/día y aproximadamente 500 mg/día, de entre aproximadamente 100 mg/día y aproximadamente 400 mg/día, o de entre aproximadamente 100 mg/día y aproximadamente 200 mg/día.

50 En dicha realización, el compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse dos veces al día. El trastorno proliferativo que debe tratarse de esta manera es un tumor sólido, en particular cáncer colorrectal, melanoma y cáncer de tiroides, que comprende b-Raf que presenta la mutación V600E. Más particularmente, el trastorno proliferativo es cáncer colorrectal que implica un tumor que comprende b-Raf que presenta la mutación V600E.

55 Además, en dicha realización, el producto de la presente invención puede comprender compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, realizando la administración por vía oral de una cantidad de dosis de entre aproximadamente 850 mg y aproximadamente 1.050 mg dos veces al día o de aproximadamente 960 mg dos veces al día, y erlotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, realizando la administración por vía oral en una cantidad de dosis de entre aproximadamente 100 mg/día y aproximadamente 400 mg/día, o de entre aproximadamente 100 mg/día y aproximadamente 200 mg/día. Ambos agentes pueden, por ejemplo, administrarse hasta producirse el avance de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

60 La presente invención también proporciona un producto farmacéutico que comprende: (A) un primer componente que comprende, a modo de agente activo, compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) un segundo componente que comprende, a modo de agente activo, cetuximab, en forma de una preparación combinada para la utilización simultánea o secuencial en el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que:

(A) se administra en una cantidad de entre aproximadamente 200 mg/día y aproximadamente 3.000 mg/día, de entre aproximadamente 1.000 mg/día y aproximadamente 2.500 mg/día, de entre aproximadamente 1.700 mg/día y aproximadamente 2.100 mg/día o de aproximadamente 1.920 mg/día, y

(B) se administra en una cantidad de entre aproximadamente 50 mg/m²/semana y aproximadamente 700 mg/m²/semana, de entre aproximadamente 100 mg/m²/semana y aproximadamente 600 mg/m²/semana, o de entre aproximadamente 200 mg/m²/semana y aproximadamente 500 mg/m²/semana.

5 En dicha realización, el trastorno proliferativo que debe tratarse de esta manera es un tumor sólido, en particular cáncer colorrectal, melanoma y cáncer de tiroides, que comprende b-Raf que presenta la mutación V600E. Más particularmente, el trastorno proliferativo es cáncer colorrectal que implica un tumor que comprende b-Raf que presenta la mutación V600E.

10 Además, en dicha realización, el producto de la presente invención puede comprender compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, realizando la administración por vía oral de una cantidad de dosis de entre aproximadamente 850 mg y aproximadamente 1.050 mg dos veces al día o de aproximadamente 960 mg dos veces al día, y realizando la administración de cetuximab por vía intravenosa de una cantidad de dosis de entre aproximadamente 200 mg/m²/semana y aproximadamente 500 mg/m²/semana. En una realización, el cetuximab se administra inicialmente en forma de una dosis de 400 mg/m² en una infusión intravenosa de 120 minutos, seguido tras una semana de dosis de 250 mg/m² infundidas por vía intravenosa durante 60 minutos una vez a la semana. Ambos agentes pueden, por ejemplo, administrarse hasta producirse el avance de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

20 La presente invención proporciona además un kit o una composición que comprende: (A) un primer componente que comprende, a modo de agente activo, compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) un segundo componente que comprende, a modo de agente activo, erlotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 La presente invención proporciona además un kit o una composición que comprende: (A) un primer componente que comprende, a modo de agente activo, compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) un segundo componente que comprende, a modo de agente activo, cetuximab.

30 En otro aspecto de la presente invención, el producto farmacéutico que comprende los componentes (A) y (B) indicados anteriormente se administra conjuntamente con radioterapia y/o conjuntamente con la administración de otro agente activo.

35 De esta manera, en determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un producto farmacéutico que comprende los componentes (A) y (B) tal como se ha indicado anteriormente y un tercer componente (C) que comprende, a modo de agente activo, un inhibidor de topoisomerasa, en forma de una preparación combinada para la utilización simultánea o secuencial en el tratamiento de un trastorno proliferativo, tal como tumores sólidos que comprenden b-Raf que presenta una mutación V600, preferentemente la mutación V600E. Tal como se ha indicado anteriormente, la cantidad de cada componente administrado con el presente producto de combinación puede, aunque no necesariamente, resultar terapéuticamente efectivo por sí mismo, y la presente invención contempla específicamente combinaciones en las que la cantidad de cada uno de los agentes activos en la combinación puede ser inferior a la cantidad que resulta terapéuticamente efectiva para cada agente activo al administrar dicho agente en monoterapia.

45 En una realización de la presente invención, el inhibidor de topoisomerasa es un inhibidor de topoisomerasa de tipo I. En una realización de la invención, el inhibidor de topoisomerasa es el irinotecán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo el hidrocloreto de irinotecán (HCl de irinotecán). El HCl de irinotecán es comercializado como Camptosar[®] por Pzifer Inc., New York, E.U.A. El HCl de irinotecán o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse, por ejemplo, por vía intraperitoneal o intravenosa.

50 En una realización de la presente invención, el irinotecán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una cantidad de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 400 mg/m²/semana, o de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 250 mg/m²/semana. En otra realización, el irinotecán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de dosis de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 200 mg/m²/semana. En todavía otra realización, el irinotecán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de dosis de aproximadamente 125 mg/m²/semana.

60 En todavía otra realización, la dosificación del irinotecán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se realiza en un ciclo de seis semanas a una dosis de entre aproximadamente 75 y aproximadamente 175 mg/m² semanales, por ejemplo de aproximadamente 125 mg/m² semanales, durante las primeras cuatro semanas, por ejemplo los días 1, 8, 15 y 22. En otra realización, la dosificación del irinotecán se realiza en un ciclo de seis semanas a una dosis de entre aproximadamente 130 y aproximadamente 230 mg/m² semanales, por ejemplo de aproximadamente 180 mg/m² semanales, cada dos semanas desde la primera semana, por ejemplo los días 1, 15 y 29. En todavía otra realización, la dosificación del irinotecán se realiza una vez cada tres semanas a una dosis de entre aproximadamente 300 y aproximadamente 400 mg/m², por ejemplo de aproximadamente 350 mg/m². En todavía otra realización, la dosificación del irinotecán se realiza una vez cada dos semanas a una dosis de entre aproximadamente 130 y aproximadamente 230 mg/m², por ejemplo de aproximadamente 180 mg/m². La

dosificación puede realizarse mediante infusión, por ejemplo durante aproximadamente 90 minutos. El tratamiento puede realizarse hasta producirse el avance de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

5 Los niveles de dosis de cada uno de los componentes (A), (B) o (C) pueden ser modificados por el médico para que sean inferiores o superiores a los indicados en la presente memoria, dependiendo de las necesidades del paciente y la reacción del mismo frente al tratamiento. Las dosis pueden administrarse según cualquier programa de dosificación determinado por el médico según las necesidades del paciente. Por ejemplo, las dosis de cada uno de los componentes pueden administrarse en dosis individuales o divididas durante un periodo de varios días, o programas diarios alternantes.

10 La presente invención también proporciona un producto farmacéutico que comprende: (A) un primer componente que comprende, a modo de agente activo, compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (B) un segundo componente que comprende, a modo de agente activo, cetuximab, y (C) un tercer componente que comprende, a modo de agente activo, irinotecán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de una preparación combinada para la utilización simultánea o secuencial en el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que:

15 (A) se administra en una cantidad de entre aproximadamente 200 mg/día y aproximadamente 3.000 mg/día, de entre aproximadamente 1.000 mg/día y aproximadamente 2.500 mg/día, de entre aproximadamente 1.700 mg/día y aproximadamente 2.100 mg/día o de aproximadamente 1.920 mg/día,

20 (B) se administra en una cantidad de entre aproximadamente 50 mg/m²/semana y aproximadamente 700 mg/m²/semana, de entre aproximadamente 100 mg/m²/semana y aproximadamente 600 mg/m²/semana, o de entre aproximadamente 200 mg/m²/semana y aproximadamente 500 mg/m²/semana, y

(C) se administra en una cantidad de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 250 mg/m²/semana, de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 200 mg/m²/semana, o de aproximadamente 125 mg/m²/semana.

25 En dicha realización, el trastorno proliferativo que debe tratarse de esta manera es un tumor sólido, en particular cáncer colorrectal, melanoma y cáncer de tiroides, que comprende b-Raf que presenta la mutación V600E. Más particularmente, el trastorno proliferativo es cáncer colorrectal que implica un tumor que comprende b-Raf que presenta la mutación V600E.

30 Además, en la presente realización, el producto de la presente invención comprende compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, realizando la administración por vía oral de una cantidad de dosis de entre aproximadamente 850 mg y aproximadamente 1.050 mg dos veces al día o de aproximadamente 960 mg dos veces al día, y administrando por vía intravenosa cetuximab en una forma de dosificación y una cantidad de dosis de entre aproximadamente 200 mg/m²/semana y aproximadamente 500 mg/m²/semana, y administrando por vía intravenosa irinotecán en una cantidad de dosis de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 200 mg/m²/semana o de aproximadamente 125 mg/m²/semana. Todos los agentes pueden, por ejemplo, administrarse hasta producirse el avance de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

40 La presente invención proporciona además un kit o una composición que comprende: (A) un primer componente que comprende, a modo de agente activo, compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (B) un segundo componente que comprende, a modo de agente activo, cetuximab, y (C) un tercer componente que comprende, a modo de agente activo, irinotecán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 El compuesto I existe en su estado natural en una forma cristalina. Sin embargo, la forma amorfa del compuesto presenta una mayor solubilidad en agua en comparación con la forma cristalina y de esta manera presenta una tasa de disolución mejorada y, por lo tanto, una biodisponibilidad mejorada en comparación con la forma cristalina. Sin modificación, la forma amorfa del compuesto resulta preferente. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en realizaciones preferentes del método y kit de la presente invención, el compuesto I se encuentra en forma sustancialmente amorfa y, más preferentemente, en forma amorfa. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "sustancialmente amorfa" referida a un material comprende materiales que presentan una cristalinidad no superior a aproximadamente 10% y "amorfo" referido a un material comprende los materiales que presentan una cristalinidad no superior a aproximadamente 2%.

55 En una realización de la presente invención, el compuesto I se encuentra contenido en un complejo molecular sólido formado con acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS).

60 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "complejo molecular sólido" se refiere a una composición en la que el compuesto I se encuentra distribuido aleatoriamente (se encuentra "dispersado molecularmente") dentro de una matriz formada por HPMC-AS. Preferentemente, dicha composición de compuesto I y HPMC-AS forma un sistema de una fase, que puede caracterizarse mediante patrones de difracción de rayos X de polvos que se encuentran sustancialmente libres, o libres, de señales cristalinas relacionadas con la forma cristalina del compuesto I. En determinadas realizaciones, el compuesto I se encuentra presente en el polímero en un estado final de subdivisión. En determinadas realizaciones, el compuesto I se encuentra dispersado molecularmente dentro de la matriz de HPMC-AS, de manera que se encuentra inmovilizado en su forma amorfa. El término "inmovilizado" se refiere a que las moléculas de compuesto I interactúan con las moléculas de HPMC-AS de manera que se

mantienen sujetas en la matriz anteriormente indicada y se impide su nucleación cristalina debido a la falta de movilidad. En algunas realizaciones, el polímero puede impedir la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares o las fuerzas de dispersión débiles entre dos o más moléculas de compuesto I.

5 En algunas realizaciones, la proporción entre la cantidad en peso de compuesto I dentro del complejo molecular sólido y la cantidad en peso de HPMC-AS en el mismo es de entre aproximadamente 1:9 y aproximadamente 5:5. En una realización, dicha proporción es de entre aproximadamente 2:8 y aproximadamente 4:6. En otra realización, dicha proporción es de aproximadamente 3:7.

10 En determinadas realizaciones del método y kit de la presente invención, el primer componente comprende el complejo molecular sólido anteriormente indicado de compuesto I y HPMC-AS mezclado con dióxido de silicio coloidal. En determinadas realizaciones, la mezcla es por lo menos 0,5% en peso dióxido de silicio. En una realización de la presente invención, la mezcla es aproximadamente 97% complejo y aproximadamente 3% dióxido de silicio.

15 En otra realización, el primer componente incluye una composición que comprende el complejo molecular sólido anteriormente indicado, mezclado o no mezclado con dióxido de silicio tal como se ha indicado anteriormente, y un portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, el complejo anteriormente indicado o mezcla que lo contiene se suspende en el portador. Un ejemplo de un portador es la hidroxipropilcelulosa (HPC). En una
20 realización, el vehículo contiene aproximadamente 2% en peso de HPC.

Cada componente también puede contener agentes adicionales, tales como agentes conservantes, agentes solubilizadores, agentes estabilizadores, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento y antioxidantes.

25 En determinadas realizaciones, el primer componente puede comprender un complejo molecular sólido de compuesto I y HPMC-AS mezclado con dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilcelulosa, croscovidona (un agente desintegrante), estearato de magnesio (un lubricante que puede utilizarse en operaciones de tableteo y encapsulado) y/o croscarmelosa sódica (un agente desintegrante).

30 En una realización, el primer componente es una cápsula de gelatina dura que comprende un complejo molecular sólido de compuesto I y HPMC-AS mezclado con dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y croscarmelosa sódica.

35 En una realización, el primer componente es una tableta que comprende compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la tableta comprende un complejo molecular sólido de compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y HPMC-AS. El complejo puede mezclarse con, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y croscarmelosa sódica. La tableta puede recubrirse
40 con, por ejemplo, un recubrimiento de película. El recubrimiento de película puede comprender, por ejemplo, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350, talco y rojo óxido de hierro.

45 En determinadas realizaciones, el segundo componente puede comprender cetuximab en solución. En una realización, la solución presenta aproximadamente 2 mg/ml de cetuximab.

En determinadas realizaciones, el segundo componente puede comprender una tableta que comprende erlotinib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo hidrocloreto de erlotinib.

50 En determinadas realizaciones, el tercer componente puede comprender una solución que comprende irinotecán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo hidrocloreto de irinotecán. En una realización, la solución es una solución de dextrosa aproximadamente al 5%. En una realización, cada ml de la solución contiene aproximadamente 20 mg de hidrocloreto de irinotecán, aproximadamente 45 mg de sorbitol y aproximadamente 0,9 mg de ácido láctico. En una realización, la solución presenta un pH de entre aproximadamente 3,0 y
55 aproximadamente 3,8, por ejemplo de aproximadamente 3,5.

Además, la presente invención proporciona la composición que comprende el compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de EGFR erlotinib o cetuximab, opcionalmente también en combinación con un irinotecan inhibidor de topoisomerasa, para el tratamiento de un trastorno proliferativo, en particular de un tumor sólido, más particularmente de cáncer colorrectal, melanoma y/o cáncer de tiroides,
60 comprendiendo todos ellos b-Raf que presenta la mutación V600E.

La invención proporciona además la composición que comprende el compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de EGFR erlotinib o cetuximab, opcionalmente también en combinación con un irinotecan inhibidor de topoisomerasa, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno proliferativo, en particular de un tumor sólido, más particularmente del cáncer colorrectal, el melanoma y/o el cáncer de tiroides, comprendiendo todos ellos b-Raf que presenta la mutación V600E.

65

En un aspecto se describen también métodos de tratamiento de un paciente que sufre un trastorno proliferativo, en particular un tumor sólido, más particularmente cáncer colorrectal, melanoma y/o cáncer de tiroides, comprendiendo todos ellos b-Raf que presenta la mutación V600E, que comprende la administración en dicho paciente de cualquiera de las combinaciones (A) y (B) o (A), (B) y (C) conjuntamente con las dosis y programas de dosificación dados a conocer anteriormente en la presente memoria.

Los solicitantes han llevado a cabo estudios con ratones que contienen un xenoinjerto de cáncer colorrectal humano. Los solicitantes han encontrado que la combinación de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid e hidroclicloruro de erlotinib a una dosis de 67 mg/kg qd produce resultados de la inhibición del crecimiento tumoral (ICT y de duración de vida incrementada (DVI) significativamente mejores que los resultados de la monoterapia correlativa con $p < 0,05$, así como respecto a los resultados conseguidos con monoterapia de hidroclicloruro de erlotinib a una dosis de 100 mg/kg qd. Además, 9 de 10 ratones sometidos a terapia de combinación presentaron regresiones parciales, mientras que no se observaron regresiones (parciales o completas) al utilizar ninguno de los grupos de monoterapia.

Dichos estudios indican que el tratamiento de los pacientes con una combinación de compuesto I e hidroclicloruro de erlotinib resulta superior al tratamiento con cualquiera de los agentes por sí solo. Además, indican que la combinación de dos agentes permite por lo menos una reducción de la dosis de hidroclicloruro de erlotinib necesaria para obtener resultados equivalentes o superiores.

Los solicitantes también han encontrado que los resultados de inhibición del crecimiento (ICT) y de duración de vida incrementada (DVI) obtenidos con la combinación de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana eran significativamente mejores que los resultados con monoterapia correlativa con $p < 0,05$, y también superiores que los resultados obtenidos con la monoterapia de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid. Los solicitantes también han encontrado que la combinación de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana produjo resultados de ICT y DVI significativamente superiores a los resultados con monoterapia correlativa con $p < 0,05$ y también superiores que los resultados obtenidos con la monoterapia de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid. Además, 7 de 9 ratones sometidos a terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana presentaron regresiones parciales, y 10 de 10 ratones sometidos a terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana mostraron regresión, siendo 7 parciales y 3 totales. En contraste, no se observaron regresiones (parciales o completas) en ninguno de los grupos de monoterapia.

Además de lo anteriormente expuesto, los solicitantes han encontrado que la combinación de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid, cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana e hidroclicloruro de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5 produjeron resultados de inhibición del crecimiento tumoral (ICT) y de duración de vida incrementada (DVI) significativamente superiores a los resultados de monoterapias correlativas con $p < 0,05$ y también superiores a los resultados obtenidos con terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid e hidroclicloruro de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5 y con terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana. En el estudio, la terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid e hidroclicloruro de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5 resultó en 4 regresiones parciales de 10 y ninguna regresión completa, y la terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana resultó en 5 regresiones parciales de 10 y ninguna regresión completa. La terapia de combinación de cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana e irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5 y las monoterapias correlativas de compuesto I correlativo, el cetuximab, e hidroclicloruro de irinotecán, no resultaron en ninguna regresión. En contraste, la terapia de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid, cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana e hidroclicloruro de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5 produjo 10 regresiones del total de 10, siendo 9 parciales y una, completa.

Dichos estudios indican que el tratamiento de los pacientes con una combinación de compuesto I y cetuximab resulta superior al tratamiento con cualquiera de los agentes por sí solo. Además, indican que la combinación de dos agentes permite por lo menos una reducción de la dosis de compuesto I necesaria para obtener resultados equivalentes o superiores. Además, los estudios indican que el tratamiento de pacientes con una combinación de compuesto I, cetuximab e hidroclicloruro de irinotecán produce resultados todavía superiores.

Ejemplos

Las abreviaturas utilizadas en la presente invención son las siguientes:

c.s.	cantidad suficiente
x	número de veces
po	vía oral
ip	vía intraperitoneal
bid	dos veces al día
wk	semana

qd	una vez al día
q4d x5	una vez cada cuatro días para un total de cinco dosis
PPC	pérdida de peso corporal

5 En los ejemplos posteriormente, se representa gráficamente la pérdida de peso como el cambio en porcentaje del peso corporal grupal medio, mediante la fórmula: $((W - W_0)/W_0) \times 100$, en la que 'W' representa el peso corporal media del grupo tratado en un día particular, y 'W₀' representa el peso corporal medio del mismo grupo tratado al inicio del tratamiento. La pérdida de peso máxima también se representó utilizando la fórmula anterior, e indicaba la pérdida máxima en porcentaje de peso corporal que se observó en cualquier tiempo durante el experimento completo para un grupo particular.

15 Los datos de eficacia se representan gráficamente como volumen tumoral medio \pm error estándar de la media (SEM). Además, se presentan los volúmenes tumorales de los grupos bajo tratamiento como porcentajes de los volúmenes tumorales en los grupos de control (% de T/C), utilizando la fórmula: $100 \times ((T - T_0)/(C - C_0))$, en la que T representa el volumen tumoral medio de un grupo bajo tratamiento en un día específico durante el experimento, T₀ representa el volumen tumoral medio del mismo grupo bajo tratamiento en el primer día de tratamiento, C representa el volumen tumoral medio de un grupo de control en un día específico del experimento, y C₀ representa el volumen tumoral medio del mismo grupo bajo tratamiento en el primer día de tratamiento.

20 Se calculó el volumen tumoral (en milímetros cúbicos) utilizando la fórmula elipsoide: $(D \times (d^2))/2$, en la que "D" representa el diámetro mayor del tumor y "d" representa el diámetro menor.

25 Además, se calculó la regresión tumoral y/o el cambio en porcentaje del volumen tumoral utilizando la fórmula: $((T - T_0)/T_0) \times 100$, en la que 'T' representa el volumen tumoral medio del grupo bajo tratamiento en un día particular, y 'T₀' representa el volumen tumoral medio del mismo grupo bajo tratamiento al inicio del tratamiento.

30 Se realizó el análisis estadístico mediante el ensayo de suma de rangos y ANOVA unidireccional y un ensayo t posthoc de Bonferroni (SigmaStat, versión 2.0, Jandel Scientific, San Francisco, CA, EUA). Se consideró que las diferencias entre grupos eran significativas en el caso de que el valor de probabilidad (p) fuese $\leq 0,05$.

35 Para la evaluación de la supervivencia, se calculó el porcentaje de duración de vida incrementada (DVI) como: $100 \times [(mediana \text{ de día de supervivencia del grupo bajo tratamiento} - mediana \text{ de día de supervivencia del grupo de control}) / mediana \text{ de día de supervivencia del grupo de control}]$. Se determinó la mediana de supervivencia utilizando el análisis de supervivencia de Kaplan Meier. Se comparó estadísticamente la supervivencia en los grupos bajo tratamiento con el grupo de vehículo y las comparaciones de supervivencia se realizaron entre grupos utilizando el ensayo de rangos logarítmicos (Graph Pad Prism, La Jolla, CA, EUA). Se consideró que las diferencias entre grupos eran significativas en el caso de que el valor de probabilidad (p) fuese $\leq 0,05$.

40 Ejemplo 1

El presente ejemplo describe la formación de una suspensión que comprende compuesto I.

45 En primer lugar se formó un complejo molecular sólido que comprendía compuesto I y acetato succinato de hidroxipropilcelulosa (HPMC-AS).

50 Se disolvieron compuesto I y HPMC-AS en una proporción de aproximadamente 3:7, respectivamente, en dimetilacetamida (DMA). A continuación, se añadió la solución resultante bajo agitación, a ácido hidroc্লórico diluido muy frío, resultando en la coprecipitación del compuesto I y HPMC-AS en forma de un complejo molecular sólido en el que se encontraba presente el compuesto I en un intervalo de tamaños nanoparticulado. La proporción de DMA a ácido se encontraba comprendida en el intervalo de entre 1:5 y 1:10.

55 A continuación, se lavó el coprecipitado con agua para eliminar el DMA, se filtró, se secó hasta $<2\%$ de contenido de humedad y se pasó a través de un tamiz de malla del n° 30 previamente a la evaluación. El complejo molecular sólido resultante presentaba 30% en peso de compuesto I y 70% en peso de HPMC.

A continuación, se mezcló el complejo con dióxido de silicio coloidal (disponible como Aerosil® 200 de Evonik Industries AG, Essen, Alemania) de manera que, por cada 100 gramos de mezcla, 97 gramos eran de complejo y 3 gramos eran de dióxido de silicio coloidal.

60 A continuación, se preparó un vehículo acuoso que contenía 2% de hidroxipropilcelulosa (disponible como Klucel® LF de Aqualon, Wilmington, Delaware, EUA) y HCl 1 N en cs hasta pH 4 con el fin de ajustar el pH.

65 Se equilibraron 23,2 ml de vehículo hasta la temperatura ambiente y se transfirieron lentamente a 773,2 mg de la mezcla anteriormente indicada. La preparación resultante seguidamente se mezcló lentamente hasta obtener una suspensión homogénea. La suspensión resultante contenía 9,375 mg/ml de compuesto I. La suspensión se almacenó a una temperatura de entre 2°C y 8°C y se protegió de la luz.

Ejemplo 2

5 Se implantaron xenoinjertos celulares HT-29 humanas en ratones. Los ratones, la línea celular utilizada, y la implantación se indican posteriormente.

10 Se utilizaron ratones hembra atímicos Crl.NU-Foxn1nu para el ensayo de la eficacia (Charles River, Wilmington, MA, EUA). Los ratones eran de 10 a 12 semanas de edad y pesaban 23 a 25 gramos. Se evaluó la salud de los ratones diariamente mediante observación y se realizó un análisis de muestras de sangre de animales centinela en estanterías compartidas. Se dejó que todos los animales se aclimatasen y recuperasen del estrés derivado del transporte durante una semana. Se proporcionaron agua autoclavada y alimento irradiado (alimento para ratones 5058-ms Pico Lab, Purina Mills, Richmond, IN, EUA) ad libitum y los animales se mantuvieron bajo un ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Se autoclavaron jaulas, lecho y biberones de agua antes de la utilización y se renovaron semanalmente. Todos los experimentos animales se llevaron a cabo según la guía para el cuidado y utilización de animales de laboratorio, las normales locales y los protocolos aprobados por el Roche Animal Care and Use Committee en las instalaciones acreditadas por AAALAC.

20 Se cultivaron células HT-29 (American Type Culture Collection, Rockville, MD) en medio de McCoy-5 suplementado con suero de feto bovino al 10% (FBS) y 1% de L-glutamina 200 nM, se escalaron, se recolectaron y se prepararon de manera que cada ratón recibiese 3×10^6 células en 0,2 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) sin calcio ni magnesio. Las células se implantaron subcutáneamente en el flanco derecho de cada uno de los ratones.

Ejemplo 3

25 El presente ejemplo describe la preparación de una suspensión de hidrocloreto de erlotinib.

30 Se añadió un gramo de Tween 80 a aproximadamente 950 ml de agua. Bajo agitación a alta velocidad, se añadieron tres gramos de carboximetilcelulosa sódica a la solución. Se continuó la mezcla hasta disolver la carboximetilcelulosa sódica. A continuación, se añadió agua c.s. para 1 litro. A continuación, se suspendieron 12,5 gramos de hidrocloreto de erlotinib (disponible de Genentech como Tarceva[®]) en la solución y se pasaron a través de un mezclador. A continuación, la solución se desaireó con nitrógeno.

El contenido de la suspensión final era el siguiente:

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
Hidrocloreto de erlotinib	12,5 g
Carboximetilcelulosa sódica	3 g
Tween 80	1 g
Agua para inyección	c.s. para 1 litro

40 Lo anterior proporcionó una solución que presentaba 12,5 mg/ml de hidrocloreto de erlotinib. La solución se almacenó a una temperatura de entre 2°C y 8°C.

Ejemplo 4

45 Se produjo una suspensión que comprendía compuesto I tal como se describe en el Ejemplo 1.

50 Se preparó la solución de hidrocloreto de erlotinib 12,5 mg/ml tal como se describe en el Ejemplo 3. Se preparó una solución adicional 8,30 mg/ml de una manera similar a la del Ejemplo 3 con la excepción de que se utilizaron 8,30 g de hidrocloreto de erlotinib en lugar de 12,5 g.

55 Se aleatorizaron ratones que contenían xenoinjerto HT-29 de la manera descrita en el Ejemplo 2 en grupos de 10 ratones, cada uno según el volumen tumoral, de manera que todos los grupos presentaban volúmenes tumorales medios de partida similares. El volumen tumoral medio de partida aproximado para el presente estudio fue de 136 mm³.

El tratamiento de los ratones se inició el día 12 después del implante celular y finalizó el día 29 después del mismo. Se sometió cada grupo a una terapia diferente, tal como se indica a continuación:

- (1) ratones que recibieron vehículo del compuesto I bid po y vehículo del hidrocloreto de erlotinib qd po,
- (2) ratones que recibieron compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid po,
- (3) ratones que recibieron hidrocloreto de erlotinib a una dosis de 67 mg/kg qd po,
- (4) ratones que recibieron hidrocloreto de erlotinib a una dosis de 100 mg/kg qd po,
- (5) ratones que recibieron compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid po e hidrocloreto de erlotinib a una dosis de 67 mg/kg qd po.

65

La suspensión de compuesto I y su vehículo correspondiente se dosificaron utilizando una jeringa estéril de 1 cm³ y una aguja de sonda de calibre 18 (0,2 ml/animal) dos veces al día. Se dosificaron la solución de hidrocloreto de erlotinib y su vehículo correspondiente utilizando una jeringa estéril de 1 cm³ y aguja de calibre 18 (0,2 ml/animal) una vez al día desde el día 12 y finalizando el día 29 después de la implantación. Se utilizó la solución 12,5 mg/ml para el hidrocloreto de erlotinib en los grupos de 100 mg/kg y la solución 8,30 mg/ml para el hidrocloreto de erlotinib en los grupos de 67 mg/kg qd. Todas las dosificaciones se basaron en un peso medio de ratón de 25 gramos.

Las mediciones de los tumores se obtuvieron una o dos veces a la semana. Se realizó un seguimiento individual de todos los animales durante el experimento.

Toxicidad

En general, no se observaron indicios importantes de toxicidad en ninguno de los grupos de dosificación en el presente estudio según las mediciones de los cambios de peso corporal y la observación general de los animales individualmente. El hidrocloreto de erlotinib a una dosis de 100 mg/kg qd históricamente no ha sido bien tolerado en combinación (Higgins et al., Anticancer Drugs 15:503-12, 2004), por lo que se utilizó la dosis de 67 mg/kg qd para el brazo de combinación con el fin de garantizar su tolerabilidad. Se incluyó el hidrocloreto de erlotinib a una dosis de 100 mg/kg qd a modo de brazo de monoterapia a título comparativo. Sin embargo, el compuesto I resulta muy bien tolerado y se dosificó a 75 mg/kg bid incluso en combinación con hidrocloreto de erlotinib. Las erupciones en la piel relacionadas con el inhibidor de EGFR eran comunes en los ratones tratados con hidrocloreto de erlotinib, con una naturaleza autolimitante incluso bajo tratamiento continuo. Ver la Tabla 1 y la figura 1.

Tabla 1

Grupo	Frecuencia	Vía	% de cambio de peso corporal al final del estudio, día 29	% máx, de pérdida de peso	% máx, de ganancia de peso	n° de animales ≥ 20% de PPC	Mortalidad
Vehículo de combinación	bid, qd	po	3,5	1,7	4,4	0	0
Compuesto I, 75 mg/kg	bid	po	2,4	-0,1	3,6	0	0
HCl de erlotinib, 67 mg/kg	qd	po	3,1	0,1	3,1	0	0
HCl de erlotinib, 100 mg/kg	qd	po	2,9	-1,6	3,0	0	0
Compuesto I, 75 mg/kg + HCl de erlotinib, 67 mg/kg	bid, qd	po	2,5	-1,0	2,5	0	0

Inhibición del crecimiento tumoral (ICT)

El grupo que recibió la monoterapia de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid mostró una ICT de 91%, mientras que el grupo que recibió hidrocloreto de erlotinib a una dosis de 100 mg/kg qd mostró una ICT de 51% y el grupo que recibió hidrocloreto de erlotinib a una dosis de 67 mg/kg qd mostró una ICT de 38%. No se observó regresión tumoral en ninguno de los grupos anteriormente indicados. El grupo que recibió terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid e hidrocloreto de erlotinib a una dosis de 67 mg/kg qd mostró una ICT superior al 100%, con 9 regresiones parciales (RPs) de un total de 10. Ver las Tablas 2 y 3 y la figura 2.

Tabla 2

Grupo	Frecuencia	Vía	Volumen medio tumoral (mm ³), día de inicio del estudio: 12	SEM	SD	Volumen tumoral medio (mm ³), día de finalización del estudio: 29	SD	SEM
Vehículo de combinación	bid, qd	po	137,99	±1,81	±5,74	1580,20	±74,00	±23,40
Compuesto I, 75 mg/kg	bid	po	134,27	±2,11	±6,67	270,24	±68,06	±21,52
HCl de erlotinib 67 mg/kg	qd	po	136,46	±2,69	±8,49	1025,10	±142,96	±45,21
HCl de erlotinib, 100 mg/kg	qd	po	133,82	±3,09	±9,76	838,75	±215,21	±68,06
Compuesto I, 75 mg/kg + HCl de erlotinib 67 mg/kg	bid, qd	po	137,16	±2,08	±6,59	102,14	±21,26	±6,72

Tabla 3

Grupo	% de T/C, día de finalización del estudio: 29	% de inhibición, día de finalización del estudio: 29	valor de P, día de finalización del estudio: 29	% medio de regresión por grupo	Regresión parcial	Regresión completa	n° de animales por grupo	% de inhibición del crecimiento tumoral
Vehículo de combinación	--	--	--	--	0	0	10	--
Compuesto I, 75 mg/kg bid	9	91	<0,001	--	0	0	10	91
HCl de erlotinib 67 mg/kg qd	62	38	<0,001	---	0	0	10	38
HCl de erlotinib, 100 mg/kg qd	49	51	<0,001	--	0	0	10	51
Compuesto I, 75 mg/kg bid + HCl de erlotinib 67 mg/kg qd	-2	regresión	<0,001	26	9	0	10	>100

5

Evaluación de la supervivencia

El grupo que recibió monoterapia de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg mostró una duración de vida incrementada (DVI) de 100%. El grupo que recibió monoterapia de hidrocloreuro de erlotinib a una dosis de 100 mg/kg qd mostró una DVI de 38%. El grupo que recibió monoterapia de hidrocloreuro de erlotinib a una dosis de 67 mg/kg qd mostró una DVI de 35%. El grupo que recibió terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 75

10

mg/kg bid e hidroclicloruro de erlotinib a una dosis de 67 mg/kg qd mostró una DVI de 142%. Ver la Tabla 4 y la figura 3.

Tabla 4
Cálculos de DVI

Grupo	50% Días de tratamiento	50% Días con vehículo	% de DVI	valor de p
Vehículo de combinación	---	---	---	---
Compuesto I, 75 mg/kg bid	52	26	100	< 0,0001
HCl de erlotinib 67 mg/kg qd	35	26	35	< 0,0001
HCl de erlotinib 100 mg/kg qd	36	26	38	< 0,0001
Compuesto I, 75 mg/kg bid + HCl de erlotinib 67 mg/kg qd	63	26	142	< 0,0001

5 **Análisis estadístico**

10 El % de DVI en la terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid e hidroclicloruro de erlotinib a una dosis de 67 mg/kg qd resultó estadísticamente superior al de todos los brazos de monoterapia (p<0,05). El % de DVI en el grupo de terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid e hidroclicloruro de erlotinib a una dosis de 67 mg/kg qd también resultó ser estadísticamente superior al de todos los brazo de monoterapia sometidos a ensayo (p<0,05 para todas las comparaciones). Ver la Tabla 5.

Tabla 5

Tratamiento	vs	Tratamiento	ICT , p*	DVI , p**
Compuesto I, 75 mg/kg bid		HCl de erlotinib, 67 mg/kg q.d.	<0,05	<0,0001
Compuesto I, 75 mg/kg bid		HCl de erlotinib, 100 mg/kg q.d.	<0,05	<0,0001
Compuesto I, 5 mg/kg bid		HCl de erlotinib, 67 mg/kg q.d. + compuesto I, 75 mg/kg bid	<0,05	0,0003
HCl de erlotinib, 67 mg/kg q.d.		HCl de erlotinib, 100 mg/kg q.d.	<0,05	0,2041
HCl de erlotinib, 67 mg/kg q.d.		HCl de erlotinib, 67 mg/kg q.d. + compuesto I, 75 mg/kg bid	<0,05	<0,0001
HCl de erlotinib, 100 mg/kg q.d.		HCl de erlotinib, 67 mg/kg q.d. + compuesto I, 75 mg/kg bid	<0,05	<0,0001

15 *ANOVA unidireccional, ensayo post-hoc de Bonferroni
** Breslow-Gehan-Wilcoxon

Ejemplo 5

20 Se prepararon dos suspensiones que comprendían compuesto I de una manera similar a la del Ejemplo 1 con la excepción de que se prepararon 20 ml de una suspensión 9,375 mg/ml utilizando 19,4 ml de vehículo y 644 mg de la mezcla, y se prepararon 20 ml de una suspensión 3,125 mg/ml utilizando 19,8 ml de vehículo y 214,8 mg de la mezcla.

25 Se obtuvo cetuximab de ImClone Systems, Inc. (disponible de Erbitux®) en forma de una solución 2 mg/ml.

30 Se aleatorizaron ratones que contenían xenoinjerto HT-29 de la manera descrita en el Ejemplo 2 en grupos de 10 ratones, cada uno según el volumen tumoral, de manera que todos los grupos presentaban volúmenes tumorales medios de partida similares. El volumen tumoral medio de partida aproximado para el presente estudio fue de 135 mm³.

El tratamiento se inició el día 12 posterior al implante celular y finalizó el día 34 posterior al implante celular. Se sometió cada grupo a una terapia diferente, tal como se indica a continuación:

- 5 (1) los ratones recibieron vehículo del compuesto I bid po y vehículo del cetuximab 2x/semana ip,
- (2) los ratones recibieron cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana ip,
- (3) ratones que recibieron compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid po,
- (4) ratones que recibieron compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid po,
- 10 (5) los ratones recibieron compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid po y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana ip,
- (6) los ratones recibieron compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid po y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana ip,

15 La suspensión de compuesto I y su vehículo correspondiente se dosificaron utilizando una jeringa estéril de 1 cm³ y una aguja de sonda de calibre 18 (0,2 ml/animal) dos veces al día. Se utilizó la suspensión 9,375 mg/ml para el compuesto I en los grupos de 75 mg/kg bid y se utilizó la suspensión 3,125 mg/ml para el compuesto I en los grupos de 25 mg/kg bid. Se dosificaron por vía intraperitoneal cetuximab y su vehículo correspondiente utilizando una jeringa estéril de 1 cm³ y una aguja de calibre 26 (0,5 ml/animal) dos veces a la semana en un programa de lunes/jueves o martes/viernes. Todas las dosificaciones se basaron en un peso medio de ratón de 25 gramos.

20 Las mediciones de los tumores se obtuvieron una o dos veces a la semana. Se realizó un seguimiento individual de todos los animales durante el experimento.

Toxicidad

25 En general, no se observaron indicios importantes de toxicidad en ninguno de los grupos de dosificación en el presente estudio según las mediciones de los cambios de peso corporal y la observación general de los animales individualmente. Ver la Tabla 6 y la figura 4. Las erupciones en la piel relacionadas con el inhibidor de EGFR fueron habituales en los ratones tratados con cetuximab, con una naturaleza autolimitante incluso bajo tratamiento continuo. Un ratón aparentemente presentaba una infección bacteriana como secuela de las erupciones, conduciendo a una pérdida progresiva de peso >20%, requiriendo de esta manera su sacrificio humanitario. Este ratón fue omitido del análisis general de inhibición del crecimiento tumoral y de la supervivencia.

30

Tabla 6

Grupo	Frecuencia	Vía	% de cambio de peso corporal al final del estudio, día 34	% máx. de pérdida de peso	% máx. de ganancia de peso	n° de animales ≥ 20% de PPC	Mortalidad
Vehículo de combinación	bid, 2x/semana	po, ip	6,6	0,5	6,6	0	0
Cetuximab 40 mg/kg	2x/semana	ip	7,2	3,7	8,9	0	0
Compuesto I, 25 mg/kg	bid	po	0,1	-2,2	0,3	0	0
Compuesto I, 75 mg/kg	bid	po	-0,1	-1,4	0,7	0	0
Compuesto I, 25 mg/kg + Cetuximab, 40 mg/kg	bid, 2x/semana	po, ip	0,5	-2,1	2,9	1	0
Compuesto I, 25 mg/kg + Cetuximab, 40 mg/kg	bid, 2x/semana	po, ip	-0,8	-2,4	1,6	0	0

Inhibición del crecimiento tumoral (ICT)

35 El grupo que recibió monoterapia de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid mostró una ICT de 74%, y el grupo que recibió monoterapia de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg mostró una ICT de 93%. El grupo que recibió

5 cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana mostró una ICT de 51%. No se observó regresión tumoral en ninguno de los grupos anteriormente indicados. Sin embargo, ambos grupos de terapia de combinación mostraron una ICT >100%. El grupo que recibió compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana mostró 7 regresiones parciales (RPs) de un total de 10, pero ninguna regresión completa (RC). El grupo que recibió compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana mostró 7 RPs de un total de 10 y 3 CRs de un total de 10.

Ver las Tablas 7 y 8 y la figura 5.

Tabla 7

Grupo	Frecuencia	Vía	Volumen tumoral medio (mm ³), día de inicio del estudio: 12	SEM	SD	Volumen tumoral medio (mm ³), día de finalización del estudio: 34	SD	SEM
Vehículo de combinación	bid, 2x/semana	po, ip	133,95	±2,31	±7,31	2011,75	±227,22	±71,85
Cetuximab, 40 mg/kg	2x/semana	ip	133,13	±2,34	±7,39	1052,49	±249,18	±78,80
Compuesto I, 25 mg/kg	bid	po	135,97	±2,75	±8,71	615,99	±148,01	±46,81
Compuesto I, 75 mg/kg	bid	po	137,05	±2,35	±7,44	275,66	±56,34	±17,82
Compound I, 25 mg/kg + Cetuximab 40 mg/kg	bid, 2x/semana	po, ip	134,56	±2,24	±7,07	90,98	±41,56	±13,85
Compound I, 75 mg/kg + Cetuximab 40 mg/kg	bid, 2x/semana	po, ip	137,04	±3,20	±10,10	26,45	±20,60	±6,52

Tabla 8

Grupo	% de T/C día de finalización del estudio: 34	% de inhibición, día de finalización del estudio: 34	valor de p, día de finalización: 34	% medio de regresión por grupo	Regresión parcial	Regresión completa	nº de animales por grupo	% de inhibición del crecimiento tumoral
Vehículo de combinación	--	--	--	--	0	0	10	--
Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	49	51	<0,001	--	0	0	10	51
Compuesto I, 25 mg/kg bid	26	74	<0,001	--	0	0	10	74
Compuesto I, 75 mg/kg bid	7	93	<0,001	--	0	0	10	93
Compound I, 25 mg/kg bid + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	-2	regresión	<0,001	39	7	0	9	>100
Compound I, 75 mg/kg bid + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	-6	regresión	<0,001	81	7	3	10	>100

Evaluación de la supervivencia

5 El grupo que recibió monoterapia de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid mostró una ICT de 44%, y el grupo que recibió monoterapia de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg mostró una ICT de 75%. El grupo que recibió cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana alcanzó una DVI de 16%. El grupo que recibió compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana mostró una DVI de 97%. El grupo que recibió compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana mostró una DVI de 122%. Ver la Tabla 9 y la figura 6.

Tabla 9

Grupo	Cálculos de DVI		% de DVI	valor de p
	50% Días de tratamiento	50% Días con vehículo		
Vehículo de combinación	---	---	---	---
Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	37	32	16	< 0,0001
Compuesto I, 25 mg/kg bid	46	32	44	< 0,0001
Compuesto I, 75 mg/kg bid	56	32	75	< 0,0001
Compound I, 25 mg/kg bid + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	63	32	97	< 0,0001
Compuesto I, 75 mg/kg bid + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	71	32	122	< 0,0001

10 Análisis estadístico

15 Los % de ICT de tanto la terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana como la terapia de combinación de compuesto I a una dosis de 75 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana fueron estadísticamente superiores a los de todos los brazos de monoterapia (p<0,05). Los % de DVI alcanzados en ambas monoterapias también fueron estadísticamente superiores a los de todos los brazos de monoterapia sometidos a ensayo (p<0,05 para todas las comparaciones). Ver la Tabla 10.

Tabla 10

Tratamiento	vs	Tratamiento	ICT valor de p*	DVI valor de p**
Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana		Compuesto I, 25 mg/kg bid	<0,05	0,0010
Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana		Compuesto I, 75 kg/mg bid	<0,05	<0,0001
Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana		Compound I, 25 mg/kg bid + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	<0,05	<0,0001
Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana		Compuesto I, 75 kg/mg bid + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	<0,05	<0,0001
Compuesto I, 25 mg/kg bid		Compuesto I, 75 kg/mg bid	<0,05	0,0025
Compuesto I, 25 mg/kg bid		Compuesto I, 25 mg/kg bid + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	<0,05	<0,0001
Compuesto I, 25 mg/kg bid		Compound I, 75 mg/kg bid + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	<0,05	<0,0001

Tratamiento	vs	Tratamiento	ICT valor de p*	DVI valor de p**
Compuesto I, 75 mg/kg bid		Compound I, 25 mg/kg bid + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	<0,05	0,0089
Compuesto I, 75 mg/kg bid		Compuesto I, 75 mg/kg bid + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	<0,05	0,0002
Compuesto I, 25 mg/kg bid + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana		Compuesto I, 75 mg/kg bid + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	>0,05	0,3210

*ANOVA unidireccional, ensayo post-hoc de Bonferroni

** Breslow-Gehan-Wilcoxon

Ejemplo 6

5 Se preparó una suspensión que comprendía compuesto I de una manera similar a la del Ejemplo 1, con la excepción de que se prepararon 40 ml de una suspensión 3,125 mg/ml utilizando 39,6 ml de vehículo y 429,6 mg de la mezcla.

10 Se obtuvo cetuximab de ImClone Systems, Inc. (disponible de Erbitux®) en forma de una solución 2 mg/ml. Se obtuvo hidrocloreto (HCl) de irinotecán de Pfizer Inc. (disponible como Camptosar®) en forma de una solución madre estéril 20 mg/ml, que se diluyó según necesidad con solución salina estéril hasta 2 mg/ml.

15 Se aleatorizaron ratones que contenían xenoinjerto HT-29 de la manera descrita en el Ejemplo 2 en grupos de 10 ratones, cada grupo según el volumen tumoral, de manera que todos los grupos presentaban volúmenes tumorales medios de partida similares. El volumen tumoral medio de partida aproximado para el presente estudio fue de 135 mm³.

20 El tratamiento se inició el día 11 posterior al implante celular y finalizó el día 32 posterior al implante celular. Se sometió cada grupo a una terapia diferente, tal como se indica a continuación:

- 20 (1) ratones que recibieron vehículo de compuesto I bid po, vehículo de cetuximab 2x/semana ip y vehículo de HCl de irinotecán q4d x5 ip,
 (2) ratones que recibieron HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4d x5 ip,
 (3) ratones que recibieron compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid po,
 (4) los ratones recibieron cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana ip,
 25 (5) ratones que recibieron compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid po e HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4d x5 ip,
 (6) ratones que recibieron cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana ip e HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4d x5 ip,
 (7) los ratones recibieron compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid po y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg
 30 2x/semana ip,
 (8) ratones que recibieron compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid po, cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana ip e HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4d x5 ip.

35 La suspensión de compuesto I y su vehículo correspondiente se dosificaron utilizando una jeringa estéril de 1 cm³ y una aguja de sonda de calibre 18 (0,2 ml/animal) dos veces al día. Se dosificaron por vía intraperitoneal cetuximab y su vehículo correspondiente utilizando una jeringa estéril de 1 cm³ y una aguja de calibre 26 (0,2 ml/animal) dos veces a la semana en un programa de lunes/jueves o martes/viernes. Se dosificó HCl de irinotecán y su vehículo correspondiente por vía intraperitoneal utilizando una jeringa estéril de 1 cm³ y una aguja de calibre 26 (0,2 ml/animal) en un programa de q4d x5. Todas las dosificaciones se basaron en un peso medio de ratón de 25
 40 gramos.

Las mediciones de los tumores se obtuvieron una o dos veces a la semana. Se realizó un seguimiento individual de todos los animales durante el experimento.

45 Toxicidad

En general, no se observaron indicios importantes de toxicidad en ninguno de los grupos de dosificación en el presente estudio según las mediciones de los cambios de peso corporal y la observación general de los animales individualmente. Ver la Tabla 11 y la figura 7. Las erupciones en la piel relacionadas con el inhibidor de EGFR fueron habituales en los ratones tratados con cetuximab, con una naturaleza autolimitante incluso bajo tratamiento continuo.

50

Tabla 11

Grupo	Frecuencia	Vía	% de cambio de peso corporal al final del estudio Día 32	% máx. de pérdida de peso	% máx. de ganancia de peso	n° de animales \geq 20% de PPC	Mortalidad
Vehículo de combinación	bid, 2x/semana, q4d x5	po, ip, ip	3,2	1,3	4,4	0	0
HCl de irinotecán, 40 mg/k	q4d x5	ip	2,7	0,1	2,8	0	0
Compuesto I, 25 mg/kg	bid	po	2,9	-0,6	3,8	0	0
Cetuximab 40 mg/kg	2x/semana	ip	4,0	0,1	4,0	0	0
Compuesto I, 25 mg/kg + HCl de irinotecán, 40 mg/kg	bid, q4d x5	po, ip	1,2	-0,1	2,3	0	0
Cetuximab 40 mg/kg + HCl de irinotecán, 40 mg/kg	2x/semana, q4d x5	ip, ip	2,8	0,2	3,2	0	0
Compuesto I, 25 mg/kg + Cetuximab 40 mg/kg	bid, 2x/semana	po, ip	0,8	0,3	2,6	0	0
Compuesto I, 25 mg/kg + Cetuximab 40 mg/kg + HCl de irinotecán, 40 mg/kg	bid, 2x/semana, q4d x5	po, ip, ip	0,8	-0,7	2,4	0	0

Inhibición del crecimiento tumoral (ICT)

- 5 El grupo que recibió monoterapia de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid mostró una ICT de 76%. El grupo que recibió monoterapia de cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana mostró una ICT de 58%. El grupo que recibió monoterapia de HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5 mostró una ICT de 59%. El grupo que recibió compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5 mostró una ICT de 98%. El grupo que recibió cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana y HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5 mostró una ICT de 92%. El grupo que recibió compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana mostró una ICT de 100%. El grupo que recibió compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid, cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana y HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5 mostró una ICT >100%. No se observó regresión tumoral en ninguno de los grupos de monoterapia. El grupo que recibió compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana mostró 5 regresiones parciales (RPs) de un total de 10, pero ninguna regresión completa (RC). El grupo que recibió compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid, cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana y HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5 mostró 9 RPs de un total de 10 y 1 RT de un total de 10.

Ver las Tablas 12 y 13 y la figura 8.

Tabla 12

Grupo	Frecuencia	Vía	Volumen tumoral medio tumoral (mm ³), día de inicio del estudio: 11	SEM	SD	Volumen tumoral medio (mm ³) Día de finalización del estudio: 32	SD	SEM
Vehículo de combinación	bid, 2x/semana, q4d x5	po, ip, ip	133,61	±5,44	±17,20	1920,46	±395,43	±125,05
HCl de irinotecán, 40 mg/kg	q4d x5	ip	127,56	±4,44	±14,03	862,41	±321,20	±101,57
Compuesto I, 25 mg/kg	bid	po	136,24	±6,05	±19,13	563,72	±140,24	±44,35
Cetuximab 40 mg/kg	2x/semana	ip	132,09	±5,80	±18,33	885,00	±406,03	±128,40
Compuesto I, 25 mg/kg + HCl de irinotecán, 40 mg/kg	bid, q4d x5	po, ip	144,93	±5,35	±16,93	182,76	±69,45	±21,96
Cetuximab 40 mg/kg + HCl de irinotecán, 40 mg/kg	2x/semana, q4d x5	ip, ip	148,52	±6,75	±21,34	295,26	±113,09	±35,76
Compuesto I, 25 mg/kg + cetuximab 40 mg/kg	bid, 2x/semana	po, ip	132,52	±6,39	±20,22	122,05	±35,99	±11,38
Compuesto I, 25 mg/kg + cetuximab 40 mg/kg + HCl de irinotecán, 40 mg/kg	bid, 2x/semana, q4d x5	po, ip, ip	134,61	±6,88	±21,74	40,67	±23,89	±7,55

Tabla 13

Grupo	% de T/C día de finalización del estudio: 32	% de inhibición, día de finalización: 32	valor de p, día de finalización: 32	% medio de regresión por grupo	Regresión parcial	Regresión completa	n° de animales por grupo	% de inhibición del crecimiento tumoral
Vehículo de combinación	--	--	--	--	0	0	10	--
HCl de irinotecán 40 mg/kg q4d x5	41	59	<0,001	--	0	0	10	59

Grupo	% de T/C día de finalización del estudio: 32	% de inhibición, día de finalización: 32	valor de p, día de finalización: 32	% medio de regresión por grupo	Regresión parcial	Regresión completa	nº de animales por grupo	% de inhibición del crecimiento tumoral
Compuesto I, 25 mg/kg bid	24	76	<0,001	---	0	0	10	76
Cetuximab 40 mg/kg 2x/semana	42	58	<0,001	---	0	0	10	58
Compuesto I, 25 mg/kg bid + HCl de irinotecán 40 mg/kg q4d x5	2	98	<0,001	---	4	0	10	98
Cetuximab 40 mg/kg 2x/semana + HCl de irinotecán 40 mg/kg q4d x5	8	92	<0,001	---	0	0	10	92
Compuesto I, 25 mg/kg bid + cetuximab 40 mg/kg 2x/semana	-1	regresión	<0,001	8	5	0	10	>100
Compuesto I, 25 mg/kg bid + cetuximab 40 mg/kg 2x/semana + HCl de irinotecán 40 mg/kg q4d x5	-5	regresión	<0,001	70	9	1	10	>100

Evaluación de la supervivencia

5 El grupo que recibió monoterapia de compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid mostró una DVI de 80%. El grupo que recibió monoterapia de cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana mostró una DVI de 27%. El grupo que recibió monoterapia de HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5 mostró una DVI de 17%. El grupo que recibió compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5 mostró una DVI de 163%. El grupo que recibió cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana y HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5 mostró una DVI de 80%. El grupo que recibió compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid y cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana mostró una DVI de 127%. El grupo que recibió compuesto I a una dosis de 25 mg/kg bid, cetuximab a una dosis de 40 mg/kg 2x/semana y HCl de irinotecán a una dosis de 40 mg/kg q4dx5 mostró una ICT de 259%. en la Tabla 14 y la figura 9.

Tabla 14
Cálculos de DVI

Grupo	50% Días de tratamiento	50% Días con vehículo	% de DVI	valor de p
Vehículo de combinación	---	---	---	---
HCl de irinotecán 40 mg/kg q4d x5	35	30	17	< 0,0001
Compuesto I,	54	30	80	< 0,0001

Grupo	Cálculos de DVI		% de DVI	valor de p
	50% Días de tratamiento	50% Días con vehículo		
25 mg/kg bid				
Cetuximab 40 mg/kg 2x/semana	38	30	27	< 0,0001
Compuesto I, 25 mg/kg bid + HCl de irinotecán 40 mg/kg q4d x5	79	30	163	< 0,0001
Cetuximab 40 mg/kg 2x/semana + HCl de irinotecán 40 mg/kg q4d x5	54	30	80	< 0,0001
Compuesto I, 25 mg/kg bid + cetuximab 40 mg/kg 2x/semana	68	30	127	< 0,0001
Compuesto I, 25 mg/kg bid + cetuximab 40 mg/kg 2x/semana + HCl de irinotecán 40 mg/kg q4d x5	105	30	250	< 0,0001

Análisis estadístico

Los % de ICT de las terapias de combinación compuesto I/cetuximab, compuesto I/HCl de irinotecán y compuesto I/cetuximab/HCl de irinotecán fueron estadísticamente superiores a las de todos los brazos de monoterapia (p<0,05).

5 El % de ICT de la terapia de combinación de compuesto I/cetuximab/HCl de irinotecán también fue estadísticamente superior a la de las terapias de combinación de compuesto I/HCl de irinotecán y cetuximab/HCl de irinotecán (p<0,05).

10 Los % de DVI de las terapias de combinación compuesto I/cetuximab, compuesto I/HCl de irinotecán y compuesto I/cetuximab/HCl de irinotecán fueron estadísticamente superiores a las de todos los brazos de monoterapia (p<0,05 para todas las comparaciones). Los % de DVI de la terapia de combinación de compuesto I/cetuximab/HCl de irinotecán también fueron estadísticamente superiores a los de las terapias de combinación de compuesto I/HCl de irinotecán y compuesto I/cetuximab.

Ver la Tabla 15.

15

Tabla 15

Tratamiento	vs	Tratamiento	ICT, p*	DVI, p**
HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5		Compuesto I, 25 mg/kg bid	>0,05	<0,0001
HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5		Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	>0,05	0,5370
HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5		Compuesto I, 25 mg/kg bid + HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5	<0,05	<0,0001
HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5		HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5 + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	<0,05	<0,0001
HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5		Compound I, 25 mg/kg bid + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	<0,05	<0,0001
HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5		Compuesto I, 25 mg/kg bid + cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana + HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5	<0,05	<0,0001

ES 2 535 000 T3

Tratamiento	vs	Tratamiento	ICT, p*	DVI, p**
Compuesto I, 25 mg/kg bid		Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	>0,05	<0,0001
Compuesto I, 25 mg/kg bid		Compuesto I, 25 mg/kg bid + HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5	<0,05	0,0004
Compuesto I, 25 mg/kg bid		HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5 +		
Compuesto I, 25 mg/kg bid		Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	>0,05	0,3457
Compuesto I, 25 mg/kg bid		Compound I, 25 mg/kg bid + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	<0,05	0,0004
Compuesto I, 25 mg/kg bid		Compuesto I, 25 mg/kg bid + cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana + HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5	<0,05	<0,0001
Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana		Compuesto I, 25 mg/kg bid + HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5	<0,05	<0,0001
Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana		HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5 +		
Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana		Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	<0,05	<0,0001
Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana		Compound I, 25 mg/kg bid + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	<0,05	<0,0001
Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana		Compuesto I, 25 mg/kg bid + cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana + HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5	<0,05	<0,0001
Compuesto I, 25 mg/kg bid + HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5		HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5 +		
Compuesto I, 25 mg/kg bid + HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5		Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	<0,05	0,0006
Compuesto I, 25 mg/kg bid + HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5		Compound I, 25 mg/kg bid + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	>0,05	0,0030
Compuesto I, 25 mg/kg bid + HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5		Compuesto I, 25 mg/kg bid + cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana + HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5	<0,05	0,0420
HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5 + cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana		Compound I, 25 mg/kg bid + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana	<0,05	0,0862
HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5 + cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana		Compuesto I, 25 mg/kg bid + cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana + HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5	<0,05	<0,0001
Compound I, 25 mg/kg bid + Cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana		Compuesto I, 25 mg/kg bid + cetuximab, 40 mg/kg 2x/semana + HCl de irinotecán, 40 mg/kg q4d x5	>0,05	<0,0001

*ANOVA unidireccional, ensayo post-hoc de Bonferroni

** Breslow-Gehan-Wilcoxon

REIVINDICACIONES

1. Un producto farmacéutico que comprende: (A) un primer componente que comprende, a modo de agente activo, {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridín-3-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propán-1-sulfónico (compuesto I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) un segundo componente que comprende, a modo de agente activo, un inhibidor de EGFR, en forma de una preparación combinada para la utilización simultánea o secuencial en el tratamiento de cáncer que comprende b-Raf que presenta una mutación V600, en donde el inhibidor de EGFR se elige entre erlotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cetuximab
2. El producto farmacéutico para uso según la reivindicación 1, para el tratamiento del cáncer colorrectal, el melanoma y el cáncer de tiroides, que comprende b-Raf que presenta la mutación V600E.
3. El producto farmacéutico para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, que comprende además un tercer componente (C), que comprende como agente activo un inhibidor de topoisomerasa, en donde dicho inhibidor de topoisomerasa es irinotecán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. El producto farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridín-3-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propán-1-sulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se encuentra en forma amorfa o sustancialmente amorfa.
5. Un Kit que comprende: (A) un primer componente que comprende, a modo de agente activo, {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridín-3-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propán-1-sulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (B) un segundo componente que comprende, a modo de agente activo, un inhibidor de EGFR en donde el inhibidor de EGFR se elige entre erlotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cetuximab..
6. Un Kit según la reivindicación 5, que comprende además un tercer componente que comprende, a modo de agente activo, irinotecán.
7. Un Kit según la reivindicación 5 ó 6, para la utilización en el tratamiento de cáncer que comprende b-Raf que presenta la mutación V600E.
8. El producto farmacéutico para uso según la reivindicación 1, en el que dicha {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridín-3-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propán-1-sulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra dos veces al día en una cantidad de entre aproximadamente 850 mg y aproximadamente 1.050 mg, y dicho erlotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra diariamente en una cantidad de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 200 mg.
9. El producto farmacéutico para uso según la reivindicación 1, en el que dicha {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridín-3-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propán-1-sulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra dos veces al día en una cantidad de entre aproximadamente 850 mg y aproximadamente 1.050 mg, y dicho cetuximab se administra semanalmente siendo la primera administración de una cantidad de entre aproximadamente 400 mg/m² y aproximadamente 500 mg/m² y siendo cada administración posterior de una cantidad de entre aproximadamente 200 mg/m² y aproximadamente 300 mg/m².
10. El producto farmacéutico para uso según las reivindicaciones 8 y 9, que comprende además irinotecán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. El producto farmacéutico para uso según la reivindicación 10, en el que dicho irinotecán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra semanalmente en una cantidad de entre aproximadamente 50 mg/m² y aproximadamente 200 mg/m².
12. El producto farmacéutico para uso según la reivindicación 10, en el que el irinotecán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en un ciclo de seis semanas a una dosis de entre aproximadamente 75 y aproximadamente 175 mg/m² semanalmente durante las primeras cuatro semanas.
13. El producto farmacéutico para uso según la reivindicación 10, en el que el irinotecán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez cada tres semanas a una dosis de entre aproximadamente 300 y aproximadamente 400 mg/m², o una vez cada dos semanas a una dosis de entre aproximadamente 130 y aproximadamente 230 mg/m².
14. Un producto farmacéutico que comprende: (A) un primer componente que comprende, a modo de agente activo, compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) un segundo componente que comprende, a modo de agente activo, erlotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de una preparación combinada para la utilización simultánea o secuencial en el tratamiento de cáncer que comprende b-Raf que presenta una mutación V600, en el que:

(A) se administra en una cantidad de entre aproximadamente 200 mg/día y aproximadamente 3.000 mg/día, de entre aproximadamente 1.000 mg/día y aproximadamente 2.500 mg/día, de entre aproximadamente 1.700 mg/día y aproximadamente 2.100 mg/día o de aproximadamente 1.920 mg/día, y

5 (B) se administra en una cantidad de entre aproximadamente 20 mg/día y aproximadamente 500 mg/día, de entre aproximadamente 100 mg/día y aproximadamente 400 mg/día, o de entre aproximadamente 100 mg/día y aproximadamente 200 mg/día.

15. Un producto farmacéutico que comprende: (A) un primer componente que comprende, a modo de agente activo, compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (B) un segundo componente que
10 comprende, a modo de agente activo, cetuximab, en forma de una preparación combinada para la utilización simultánea o secuencial en el tratamiento de un trastorno proliferativo, en el que:

(A) se administra en una cantidad de entre aproximadamente 200 mg/día y aproximadamente 3.000 mg/día, de entre aproximadamente 1.000 mg/día y aproximadamente 2.500 mg/día, de entre aproximadamente 1.700 mg/día y aproximadamente 2.100 mg/día o de aproximadamente 1.920 mg/día, y

15 (B) se administra en una cantidad de entre aproximadamente 50 mg/m²/semana y aproximadamente 700 mg/m²/semana, de entre aproximadamente 100 mg/m²/semana y aproximadamente 600 mg/m²/semana, o de entre aproximadamente 200 mg/m²/semana y aproximadamente 500 mg/m²/semana.

16. Un producto farmacéutico que comprende: (A) un primer componente que comprende, a modo de agente activo, compuesto I ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (B) un segundo componente que comprende, a modo de agente activo, cetuximab, y (C) un tercer componente que comprende, a modo de agente activo, irinotecán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de una preparación combinada para la utilización simultánea o secuencial en el tratamiento de cáncer que comprende b-Raf que tiene una mutación V600, en donde:

20 (A) se administra en una cantidad de entre aproximadamente 200 mg/día y aproximadamente 3.000 mg/día, de entre aproximadamente 1.000 mg/día y aproximadamente 2.500 mg/día, de entre aproximadamente 1.700 mg/día y aproximadamente 2.100 mg/día o de aproximadamente 1.920 mg/día,

(B) se administra en una cantidad de entre aproximadamente 50 mg/m²/semana y aproximadamente 700 mg/m²/semana, de entre aproximadamente 100 mg/m²/semana y aproximadamente 600 mg/m²/semana, o de entre aproximadamente 200 mg/m²/semana y aproximadamente 500 mg/m²/semana, y

30 (C) se administra en una cantidad de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 250 mg/m²/semana, de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 200 mg/m²/semana, o de aproximadamente 125 mg/m²/semana.

17. Utilización de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirroló[2,3-b]piridín-3-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propán-1-sulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un inhibidor de EGFR para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de cáncer que comprende b-Raf que presenta una mutación V600, en donde el inhibidor EGFR se elige entre erlotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cetuximab.

35

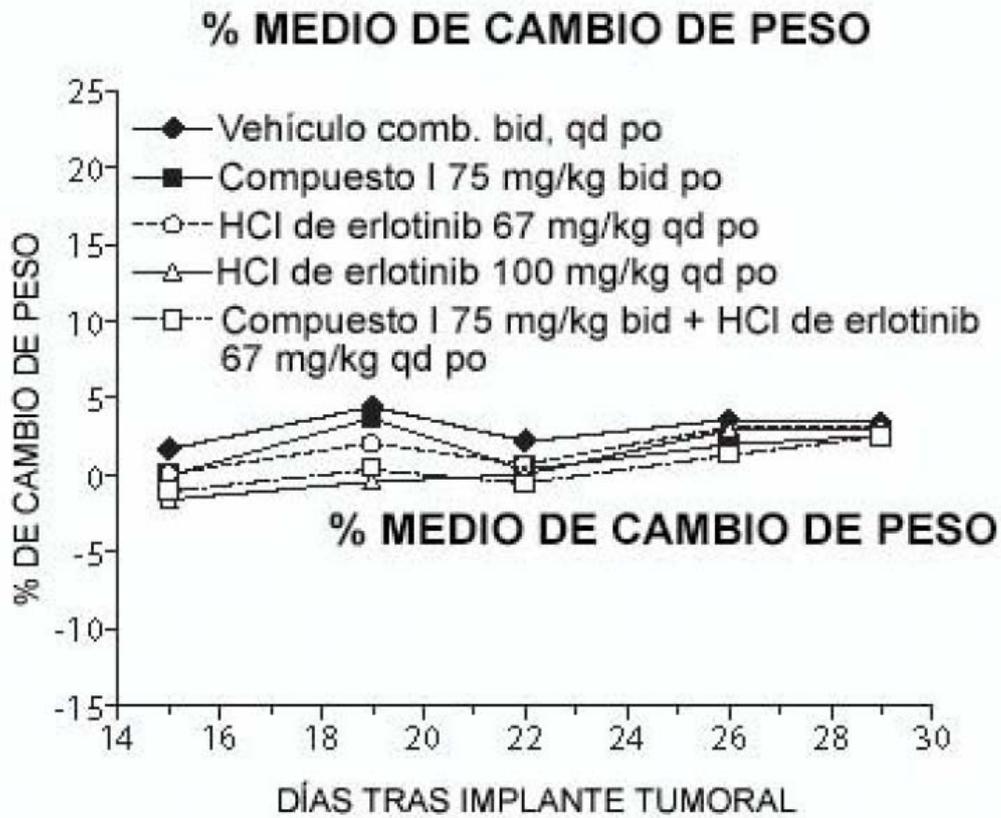
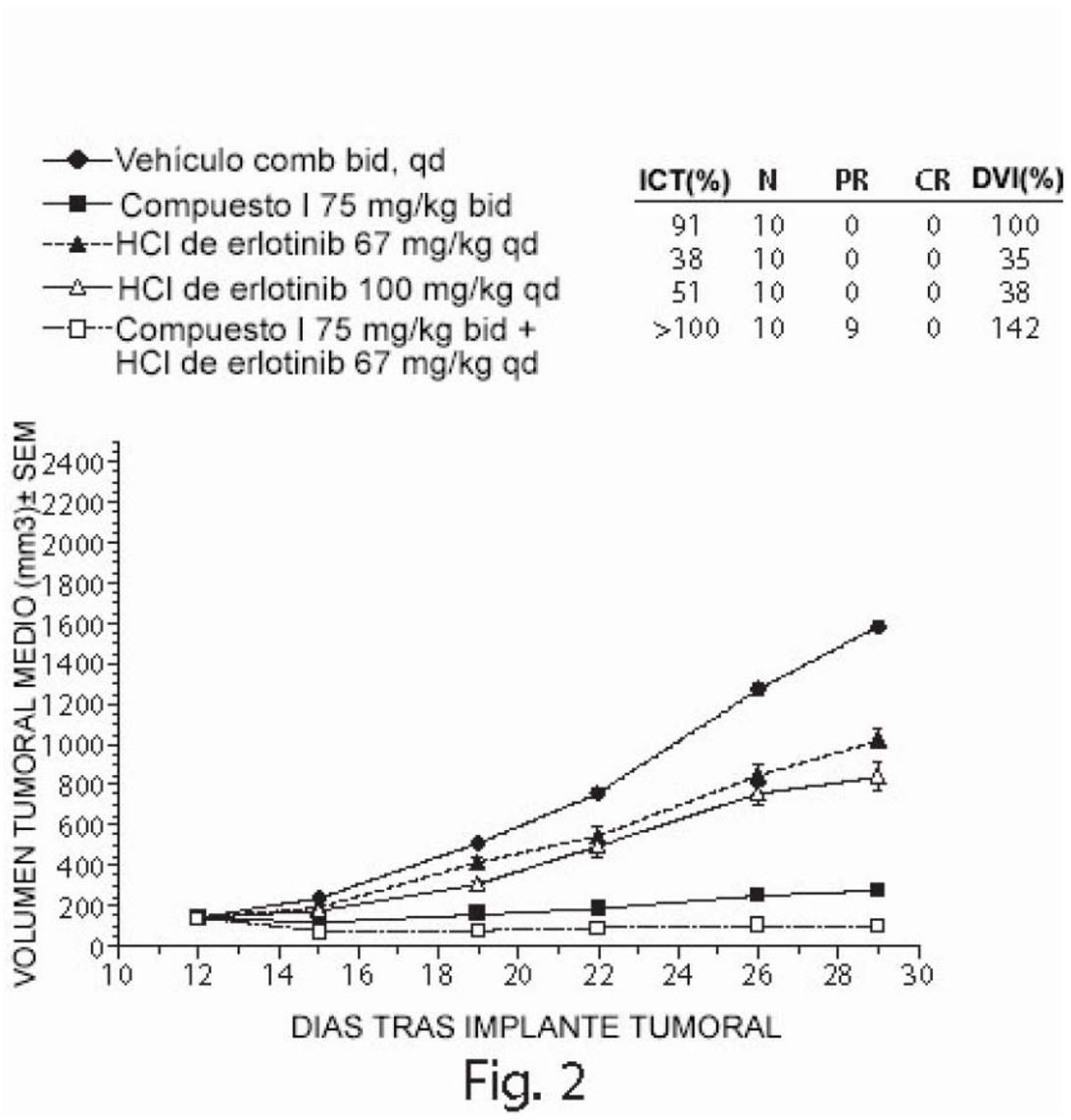


Fig. 1



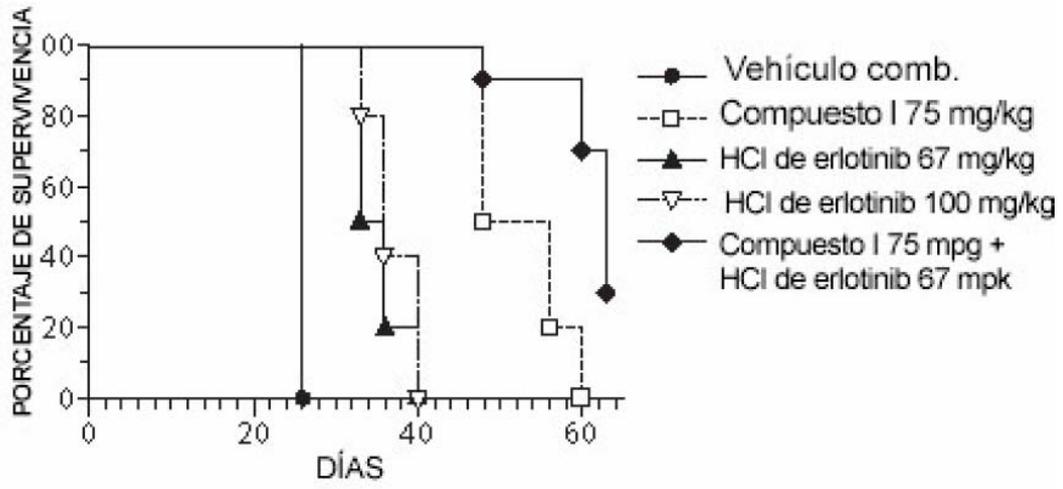


Fig. 3

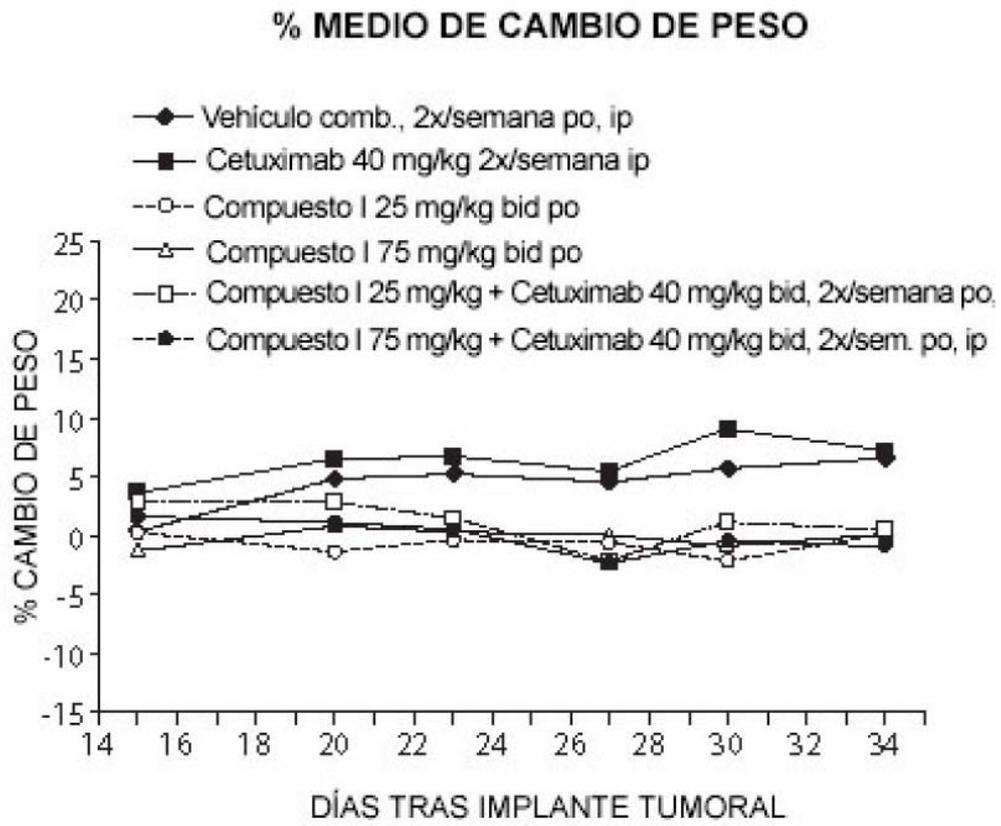


Fig. 4

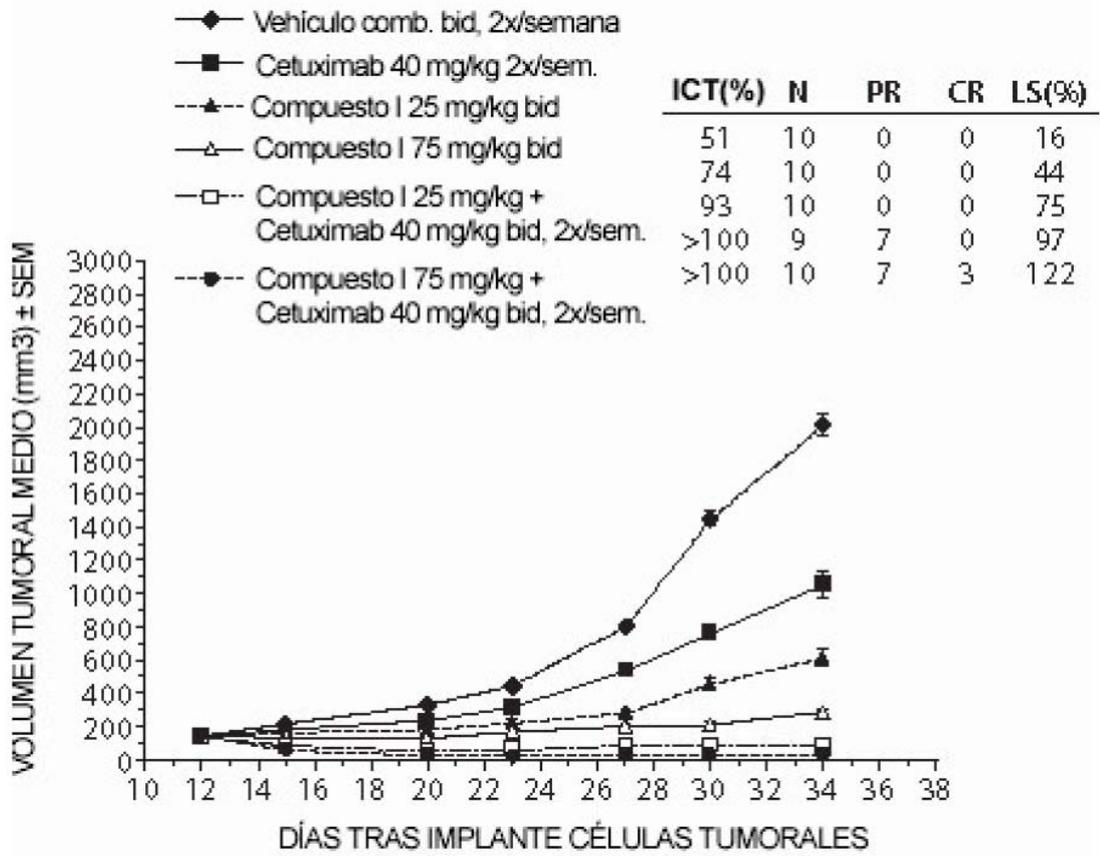


Fig. 5

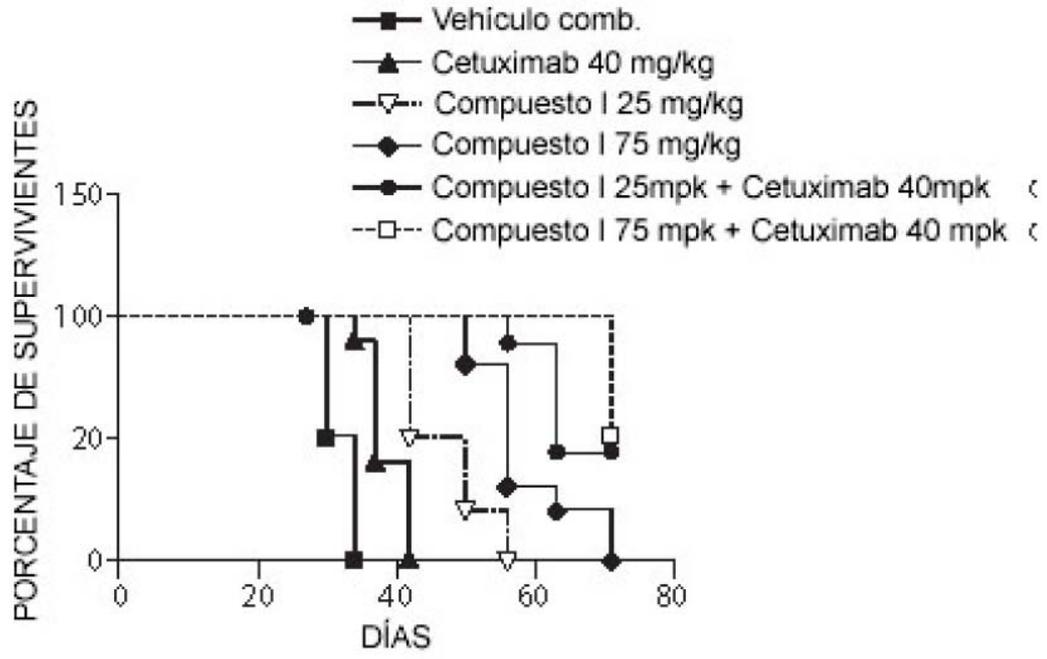


Fig. 6

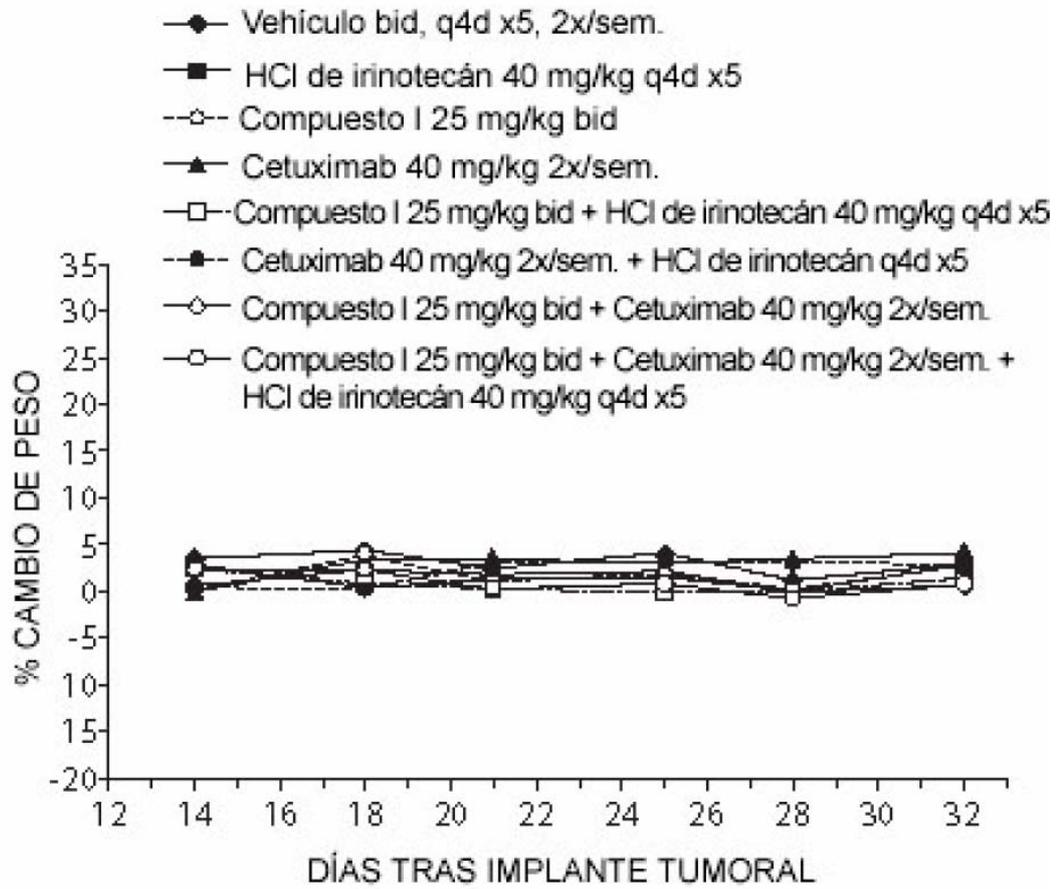


Fig. 7

	ICT(%)	N	PR	CR	DVI(%)
◆ Vehículo bid, q4d x5, 2x/sem.	59	10	0	0	17
■ HCl de irinotecán 40 mg/kg q4d x5	76	10	0	0	80
▲ Compuesto I 25 mg/kg bid	58	10	0	0	27
△ Cetuximab 40 mg/kg bid	98	10	4	0	163
□ Compuesto I 25 mg/kg bid + HCl de irinotecán 40 mg/kg q4d x5	>100	10	5	0	127
● Cetuximab 40 mg/kg 2x/sem. + HCl de irinotecán 40 mg/kg q4d x5	>100	10	9	1	250
○ Compuesto I 25 mg/kg bid + Cetuximab 40 mg/kg 2x/sem.					
○ Compuesto I 25 mg/kg bid + Cetuximab 40 mg/kg 2x/sem. + HCl de irinotecán 40 mg/kg q4d x5					

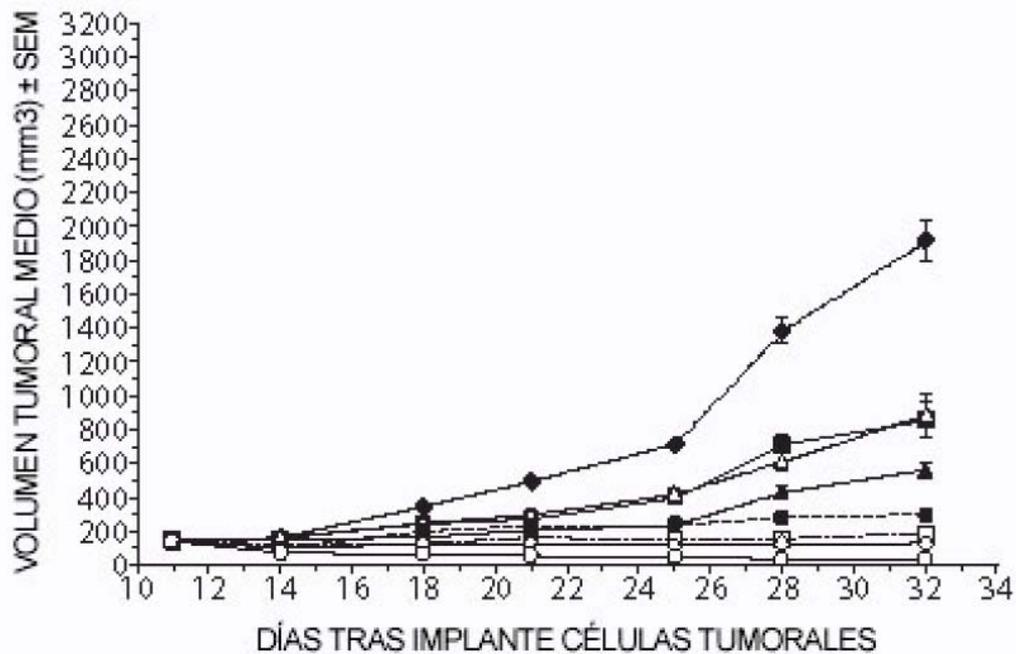


Fig. 8

