

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 912**

51 Int. Cl.:

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2009 PCT/US2009/052644**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2010 WO2010017163**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2009 E 09791127 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2326329**

54 Título: **Combinaciones antineoplásicas de 4-anilino-3-cianoquinolinas y capecitabina**

30 Prioridad:

04.08.2008 US 85913 P
24.04.2009 US 172466 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2017

73 Titular/es:

WYETH LLC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US

72 Inventor/es:

WANG, KENNETH;
ZACHARCHUK, CHARLES;
BINLICH, FLORENCE y
QUINN, SUSAN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 614 912 T3

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

DESCRIPCIÓN

Combinaciones antineoplásicas de 4-anilino-3-cianoquinolinas y capecitabina

Antecedentes de la invención

5 El cáncer de mama es la malignidad más frecuentemente diagnosticada en mujeres y una de las dos causas principales de muertes relacionadas con cáncer en mujeres en todo el mundo [Parkin DM, Fernández LM. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *Breast Journal*. Enero-Febrero de 2006; Supl. 12 1:S70-80]. La incidencia del cáncer de mama se estima que alcanzará a 5 millones de mujeres en la próxima década.

10 Entre la mujeres con cáncer de mama primario, el 40 a 50% desarrollará enfermedad metastática, que a pesar de la quimioterapia citotóxica activa y los más nuevos agentes biológicos permanece incurable [Smith I. Goals of treatment for patients with metastatic breast cancer. *Seminars in Oncology*. Febrero de 2006; 33 (1 Supl. 2):S2-5]. Como resultado, se pretende un tratamiento para la paliación y mejora de calidad de vida, inhibición de la progresión de la enfermedad y mejora en el tiempo de supervivencia.

15 La familia del homólogo del oncogén viral de leucemia eritroblástica (erb) de los inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) consiste en 4 miembros: erbB-1 (EGFR [receptor del factor de crecimiento epidérmico]), erbB-2 (HER2, neu), erbB-3 (HER3) y erbB-4 (HER4). La familia de receptores erbB está implicada en la proliferación celular, tumorigénesis y metástasis y se expresa de forma anormal en múltiples tipos de tumores. El papel oncogénico de erbB-2 se ha documentado lo más extensamente en el cáncer de mama, donde se da la amplificación génica (como se mide por hibridación fluorescente positiva *in situ* [FISH]) o sobreexpresión (como se mide por inmunohistoquímica [IHC]3+) en el 25%-30% de los cánceres de mama. Los sujetos con cánceres de mama que sobreexpresan erbB-2 se han asociado con enfermedad más agresiva y pronóstico más pobre que para los sujetos cuyos tumores no sobreexpresan erbB-2 [Pegram MD, *et al.*, The molecular and cellular biology of HER2/neu gene amplification/overexpression and the clinical development of herceptin (trastuzumab) therapy for breast cancer. *Cancer Treatment & Research*. 2000; 103:57 75].

25 Muchos agentes citotóxicos diferentes están disponibles actualmente para el tratamiento de cáncer de mama metastático (CMM), y múltiples factores determinan la elección del tratamiento. Estos incluyen terapia adyuvante previa, características del tumor, características del sujeto y preferencia del sujeto. Como la antraciclina y los taxanos son los agentes citotóxicos más activos en el cáncer de mama, los regímenes que contienen antraciclina/taxano son el soporte de la terapia adyuvante.

30 La capecitabina ha estado en el mercado desde 1998, cuando fue la primera quimioterapia oral aprobada por la FDA para el tratamiento del cáncer de mama metastático [FDA. Información de prescripción para Xeloda® (capecitabina) Gobierno de EE.UU.; 2006]. La capecitabina (5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)carbonil]-citidina) es un análogo de carbamato de fluoropiridina con actividad antitumoral. La capecitabina se usa como monoterapia y en regímenes de terapia de combinación para el tratamiento y gestión paliativa de varias formas de cáncer que incluyen el cáncer colorectal y de mama. A pesar de su utilidad clínica demostrada, hay un número de desventajas asociadas con el uso de la capecitabina que pueden ser limitantes de la dosis y que pueden dejar pacientes incapaces de tolerar el tratamiento que usa capecitabina. Las reacciones adversas normalmente vistas durante la terapia sistémica que usa capecitabina incluyen diarrea, estomatitis, náusea y vómito, síndrome mano-pie, anemia, hiperbilirrubinemia, dermatitis y alopecia. Otros efectos adversos asociados con la administración sistémica de capecitabina incluyen estreñimiento, dolor abdominal, edema, disminución del apetito, disnea, dolor de espalda, neutropenia, trastornos de las uñas, pirexia, astenia, fatiga, debilidad, dolor de cabeza, mareos, anorexia, artralgia, mialgia, fiebre neutropénica, tos, dolor de garganta, leucopenia y trombocitopenia.

45 Se ha descrito el uso del anticuerpo trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo, las células del cáncer de mama pueden volverse resistentes al trastuzumab en la base del receptor erbB-2 truncado en el dominio extracelular (DEC), que no puede reconocerse más por el anticuerpo [Xia, W. Truncated ErbB2 receptor (p95ErbB2) is regulated by heregulin through heterodimer formation with ErbB3 yet remains sensitive to the dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitor GW572016. *Oncogene* 2004, 23:646-653], o por la coactivación de la señalización de erbB-1 [Rampaul, RS, *et al.*, Clinical value of epidermal growth factor receptor expression in primary breast cancer. *Adv Anat Pathol* 2005, 12:271-273; Zaczek, A, *et al.*, The diverse signaling network of EGFR, HER2, HER3 and HER4 tyrosine kinase receptors and the consequences for therapeutic approaches. *Histol Histopathol* 2005, 20:1005-1015].

Lo que se necesita son terapias efectivas adicionales para tumores sólidos y/o cáncer de mama.

Compendio de la invención

En un aspecto, se proporciona una terapia de combinación. Esta terapia de combinación comprende un régimen que implica los dos agentes antineoplásicos HKI-272 (neratinib) y capecitabina.

Se describe en esta memoria, una terapia de combinación para el tratamiento de un neoplasma tumoral sólido en un sujeto que incluye administrar HKI-272 y administrar capecitabina.

5 La terapia de combinación inventiva se utiliza para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastático ErbB-2 positivo. Esta terapia de combinación comprende repartir una combinación de HKI-272 y capecitabina.

En aún un aspecto adicional, se proporciona un paquete farmacéutico para el uso en un método para tratar cáncer de mama metastático Erb-2 positivo en un mamífero individual e incluye (a) al menos una dosis unitaria de capecitabina; y (b) al menos una dosis unitaria de HKI-272.

10 En otro aspecto, se describe una composición farmacéutica y contiene capecitabina, HKI-272, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En aún otro aspecto, se proporciona la combinación inventiva para usar en un método para tratar cáncer de mama metastático Erb-2 positivo en un mamífero que lo necesita e incluye administrar una dosis unitaria de un compuesto de capecitabina y administrar una dosis unitaria de un compuesto HKI-272.

15 También se describe en esta memoria, una terapia de combinación para un neoplasma que sobreexpresa Erb-1 (amplificado) y/o que sobreexpresa Erb-2 (amplificado). Esta terapia de combinación comprende un régimen que implica los dos agentes antineoplásicos SKI-606 (bosutinib) y capecitabina.

También se describe en esta memoria una terapia de combinación para el tratamiento de un neoplasma tumoral sólido en un sujeto que incluye administrar SKI-606 (Bosutinib) y administrar capecitabina.

20 También se describe en esta memoria la terapia de combinación que se utiliza para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastático ErbB-2 positivo. Esta terapia de combinación comprende repartir una combinación de SKI-606 y capecitabina.

También se describe en esta memoria un paquete farmacéutico para tratar un neoplasma en un mamífero individual e incluye (a) al menos una dosis unitaria de capecitabina; y (b) al menos una dosis unitaria de SKI-606.

25 También se describe en esta memoria una composición farmacéutica y contiene capecitabina, SKI-606, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

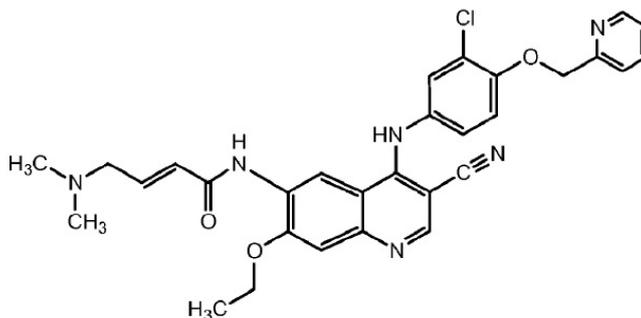
También se describe en esta memoria un método para tratar un neoplasma asociado con la sobreexpresión o amplificación de Erb-1 y/o Erb-2 en un mamífero que lo necesita e incluye administrar una dosis unitaria de un compuesto de capecitabina y administrar una dosis unitaria de un compuesto SKI-606.

30 Otros aspectos y ventajas de la invención serán fácilmente evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

Descripción detallada de la invención

35 Se describe un régimen antineoplásico que utiliza los dos componentes activos neratinib (HKI-272) y capecitabina. Este régimen está particularmente bien adaptado para el tratamiento de neoplasmas asociados con Erb-2 (HER-2). En una realización, estos dos componentes son los únicos componentes antineoplásicos en el régimen. En otra realización, el régimen implica además el reparto de otros agentes activos, que no son antineoplásicos.

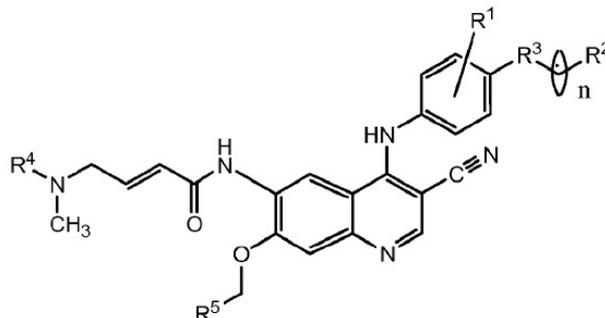
Como se usa en esta memoria, "un compuesto HKI-272" se refiere, en una realización, a un compuesto que tiene la siguiente estructura del núcleo:



40 O un derivado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Derivados adecuados pueden incluir, por ejemplo, un éster, éter o carbamato. La estructura del núcleo representada anteriormente es particularmente un compuesto HKI-272, denominado HKI-272 o neratinib, que tiene el nombre químico [(2E)-N-[4-[[3-cloro-4-[(piridin-2-

il)metoxi]fenil]amino]-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)but-2-enamida]. En una realización, el compuesto HKI-272 útil en las composiciones y métodos descritos en esta memoria es HKI-272.

En otra realización, un compuesto HKI-272 tiene la estructura:



5 En donde:

R¹ es halógeno;

R² es piridinilo, tiofenilo, pirimidinilo, tiazolilo o fenilo, en donde R² está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes;

R³ es O o S;

10 R⁴ es CH₃ o CH₂CH₂OCH₃;

R⁵ es CH₃ o CH₂CH₃; y

n es 0 o 1.

El término "halógeno" como se usa en esta memoria se refiere a Cl, Br, I y F.

15 Estos compuestos HKI-272, de los cuales HKI-272 es una especie, se caracterizan por la capacidad de actuar como potentes inhibidores de HER-2. Véase, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. núms. 6.288.082 y 6.297.258 y la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. núm. 2007/0104721. Estos compuestos y su preparación se describen en detalle en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. núm. 2005/0059678. Por conveniencia, "un compuesto HKI-272" se usa a lo largo de esta especificación. Sin embargo, en otra realización, otro compuesto de la(s) estructura(s) proporcionada(s) anteriormente se sustituye por HKI-272 en una o más de las combinaciones
20 descritas en detalle debajo.

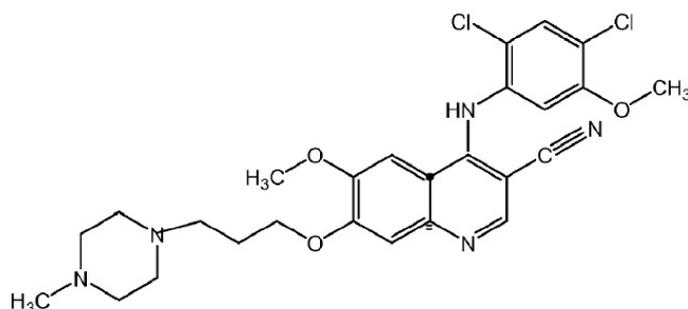
HKI-272, otros compuestos HKI-272, y métodos de fabricación y formulación de los mismos se han descrito. Véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. núm. 2005/0059678 y Patente de EE.UU. núm. 6.002.008. Los métodos descritos en estos documentos pueden usarse también para preparar los compuestos de 3-quinolina sustituidos usados en esta memoria. Además de los métodos descritos en estos documentos, las
25 Publicaciones de Patente Internacional núms. WO-96/33978 y WO-96/33980 describen métodos que son útiles para la preparación de estos compuestos HKI-272. Aunque estos métodos describen la preparación de ciertas quinazolininas, también son aplicables a la preparación de 3-cianoquinolininas correspondientemente sustituidas.

El nombre químico para la capecitabina es 5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)-carbonil]-citidina. La capecitabina está cubierta en las patentes de EE.UU., que incluyen las Patentes de EE.UU. núms. 4.966.891 y 5.472.949. La capecitabina está actualmente disponible comercialmente como XELODA® [ROCHE]. Los métodos para la
30 fabricación de capecitabina se enseñan en las Patentes de EE.UU. núms. 5.453.497 y 5.476.932. En la extensión necesaria, cualquiera y todas las patentes y aplicaciones anteriores se usan de acuerdo con la invención como se describe.

Los compuestos de HKI-272 y capecitabina y las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables correspondientes de los mismos incluyen isómeros o bien de forma individual o como una mezcla, tales como enantiómeros,
35 diastereómeros e isómeros posicionales.

Se describe un régimen antineoplásico que utiliza los dos componentes activos bosutinib (SKI-606) y capecitabina. Este régimen está particularmente bien adaptado para el tratamiento de neoplasmas asociados con Erb-2 (HER-2). Este régimen se usa para el tratamiento de neoplasmas asociados con Erb-1. Estos dos componentes son los
40 únicos componentes antineoplásicos en el régimen. Este régimen implica además el reparto de otros agentes activos, que no son antineoplásicos.

Como se usa en esta memoria, SKI-606 se refiere a un compuesto inhibidor de Src que tiene la siguiente estructura del núcleo:



O un derivado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Derivados adecuados pueden incluir, por ejemplo, un éster, éter o carbamato. La estructura del núcleo representada anteriormente se denomina SKI-606 o bosutinib, que tiene el nombre químico 4-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenilamino)-6-metoxi-7-[3-(4-metil-piperizin-1-il)-propoxil]-quinolina-3-carbonitrilo. Otras 4-anilino-3-cianoquinolinas se describen en las Patentes de EE.UU. núms. 6.002.008; 6.288.082; 6.297.258; 6.780.996; 7.297.795 y 7.399.865.

Los compuestos SKI-606 y capecitabina y las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables correspondientes de los mismos incluyen isómeros o bien de forma individual o como una mezcla, tal como enantiómeros, diastereómeros e isómeros posicionales.

“Sales y ésteres farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales y ésteres que son farmacéuticamente aceptables y tienen las propiedades farmacológicas deseadas. Dichas sales incluyen, por ejemplo, sales que pueden formarse donde los protones ácidos presentes en los compuestos son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Sales inorgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, las formadas con los metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio. Sales orgánicas adecuadas también incluyen, por ejemplo, las formadas con bases orgánicas tales como las bases amina, por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares, y aquellas que pueden formar sales de N-tetraalquilamonio tal como sales de N-tetrabutilamonio. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir también sales de adición de ácido formadas a partir de la reacción de restos básicos, tales como aminas, en el compuesto parental con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácidos clorhídrico y bromhídrico) y ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, propiónico, láctico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, y los ácidos alcano- y areno-sulfónico tales como ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico, naftalenosulfónico, toluenosulfónico, canforsulfónico). Otros ejemplos adecuados de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no están limitados a sulfato; citrato; acetato; oxalato; cloruro; bromuro; yoduro; nitrato; bisulfato; fosfato; fosfato ácido; isonicotinato; lactato; salicilato; citrato ácido; tartrato; oleato; tannato; pantotenato; bitartrato; ascorbato; succinato; maleato; gentisinato; fumarato; gluconato; glucaronato; sacarato; formiato; benzoato; glutamato; metanosulfonato; etanosulfonato; bencenosulfonato; p-toluensulfonato; pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)); y sales de ácidos grasos tales como sales de caproato, laurato, miristato, palmitato, estearato, oleato, linoleato y linolenato.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen ésteres formados a partir de grupos carboxi, sulfoniloxi y fosfonoxi presentes en los compuestos de la invención, por ejemplo, alquilésteres de cadena lineal que tienen de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alquilo de cadena ramificada que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, que incluyen metil, etil, propil, butil, 2-metilpropil y 1,1-dimetiletilésteres, cicloalquilésteres, alquilarilésteres, bencilésteres y similares. Cuando hay dos grupos ácidos presentes, una sal o éster farmacéuticamente aceptable puede ser una mono-ácido-mono-sal o éster o una di-sal o éster; y de forma similar donde hay más de dos grupos ácidos presentes, algunos o todos de dichos grupos pueden salificarse o esterificarse. Los compuestos utilizados en esta memoria pueden estar presentes en forma no salificada o no esterificada, o en forma salificada y/o esterificada, y el nombre de dichos compuestos se pretende que incluyan tanto el compuesto original (no salificado y no esterificado) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables. Además, uno o más compuestos utilizados en esta memoria pueden estar presentes en más de una forma estereoisomérica, y el nombre de dichos compuestos se pretende que incluya todos los estereoisómeros sencillos y todas las mezclas (tanto racémicas como de otro tipo) de dichos estereoisómeros.

Según una realización, se describe el uso de la combinación de HKI-272 y el compuesto de capecitabina para el tratamiento de un cáncer de mama metastático Erb-2 positivo o un cáncer de mama localmente avanzado.

También se describe en esta memoria el uso de la combinación SKI-606 y el compuesto de capecitabina para el tratamiento de neoplasmas. El neoplasma es un neoplasma asociado con Erb-2 o de sobreexpresión. El neoplasma

es un cáncer de mama. Por ejemplo, el cáncer de mama puede ser un cáncer de mama metastático Erb-2 positivo o un cáncer de mama localmente avanzado.

5 Como se usa en esta memoria, el término “cantidad efectiva” o “cantidad farmacéuticamente efectiva” cuando se administra a un sujeto para tratar un neoplasma, es suficiente para inhibir, ralentizar, reducir o eliminar lesiones o el crecimiento tumoral en un sujeto, o para inhibir, ralentizar o reducir la progresión de la enfermedad y/o aumentar la tasa de supervivencia libre de progresión del sujeto.

10 Según una realización, el uso de una combinación del compuesto HKI-272 y el compuesto de capecitabina también proporciona el uso de combinaciones en que el compuesto HKI y/o el compuesto de capecitabina se usan a una dosis subterapéuticamente efectiva. Una dosis subterapéuticamente efectiva se refiere a una dosis menor que la cantidad que es efectiva cuando el fármaco se reparte solo (monoterapia). Aunque menos deseable, es posible que uno de los agentes activos pueda usarse en una cantidad supraterapéutica, es decir, a una mayor dosis en la combinación que cuando se usa solo. En esta realización, el(los) otro(s) agente(s) activo(s) pueden usarse en una cantidad terapéutica o subterapéutica.

15 También se describe en esta memoria el uso de una combinación del compuesto SKI-606 y el compuesto de capecitabina para el uso de combinaciones en que el compuesto inhibidor de Src y/o el compuesto de capecitabina se usan a una dosis subterapéuticamente efectiva. Una dosis subterapéuticamente efectiva se refiere a una dosis menor que la cantidad que es efectiva cuando el fármaco se reparte solo (monoterapia). Aunque menos deseable, es posible que uno de los agentes activos pueda usarse en una cantidad supraterapéutica, es decir, a una mayor dosis en la combinación que cuando se usa solo. El(los) otro(s) agente(s) activo(s) puede(n) usarse en una cantidad terapéutica o subterapéutica.

20 El término “que trata” o “tratamiento” se refiere a la administración del compuesto de 4-anilino-3-cianoquinolina (por ejemplo, HKI-272, SKI-606, EKB-569) y los compuestos de capecitabina a un sujeto para prevenir o retrasar, aliviar o frenar o inhibir el desarrollo de los síntomas o procesos asociados con neoplasmas.

25 Como se usa en esta memoria, los neoplasmas que amplifican/sobreexpresan erB-2 (usado de forma intercambiable con Her-2 y neu) incluyen ciertos cánceres de mama. Otros neoplasmas en que erb-2 se amplifica o sobreexpresa pueden incluir, cánceres de ovario, vejiga, gástrico, páncreas, colorectal, próstata y pulmón, que incluyen cánceres de pulmón de células no pequeñas.

30 Los neoplasmas en que ErbB1 se expresa o sobreexpresa incluyen una variedad de tumores humanos sólidos, que incluyen cánceres de pulmón de células no pequeñas (NSCL), próstata, mama, colorectal y de ovario. Los métodos para la exploración de muestras para determinar si el neoplasma sobreexpresa erb-1 y/o erB-2/Her-2 se conocen por los expertos en la técnica.

35 Como se usa en esta memoria, el término “que proporciona” con respecto a proporcionar un compuesto de 4-anilino-3-cianoquinolina (por ejemplo HKI-272, SKI-606, EKB-569) y un compuesto de capecitabina, significa o bien administrar directamente dicho compuesto y un compuesto de capecitabina, o administrar un profármaco, derivado o análogo que formará una cantidad efectiva de dicho compuesto y/o compuesto de capecitabina en el cuerpo.

40 Como se usa en esta memoria y excepto donde se anote, los términos “individuo”, “sujeto” y “paciente” se usan de forma intercambiable, y se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, terneras, ovejas, caballos, primates no humanos y seres humanos. De forma deseable, el término “individuo”, “sujeto” o “paciente” se refiere a un ser humano. En la mayoría de las realizaciones, los sujetos o pacientes necesitan el tratamiento terapéutico. Por consiguiente, el término “sujeto” o “paciente” como se usa en esta memoria significa cualquier paciente o sujeto mamífero al que puede administrarse el compuesto 4-anilino-3-cianoquinolina (por ejemplo, HKI-272, SKI-606, EKB-569) y compuestos de capecitabina.

Régimen que usa el compuesto HKI-272 y compuesto de capecitabina

45 Como se usa en esta memoria, los componentes del régimen combinado terapéutico, es decir, el compuesto HKI-272 y el compuesto de capecitabina, pueden administrarse de forma simultánea. De forma alternativa, los dos componentes pueden administrarse en un régimen escalonado, es decir, con el compuesto HKI-272 dándose en un momento diferente durante el curso del ciclo que el compuesto de capecitabina. Este diferencial de tiempo puede oscilar desde varios minutos, horas, días, semanas o más entre la administración de los al menos dos agentes. Por lo tanto, el término combinación (o combinado) no necesariamente significa administrado al mismo tiempo o como una dosis unitaria o composición única, sino que cada uno de los componentes se administran durante un periodo de tratamiento deseado. Los agentes pueden administrarse también por diferentes rutas. En una realización, 1 “ciclo” incluye 21 días (3 semanas).

Estos regímenes o ciclos pueden repetirse, o alternarse, como se desee. Otros regímenes de dosificación y variaciones son probables, y se determinan mediante la guía de un médico.

En una realización, la capecitabina se administra al menos una vez durante un periodo de 21 días. Más deseablemente, la capecitabina se administra diariamente durante 14 días durante un periodo de 21 días. Típicamente, un régimen implica repetir esta dosificación durante 3 a 6 ciclos.

5 En una realización, la capecitabina y/o el compuesto HKI-272 se administran solo una vez en el tratamiento. En otra realización, la capecitabina y/o el compuesto HKI-272 se administran al menos una vez durante un periodo de 21 días. En una realización adicional, la capecitabina y/o el compuesto HKI-272 se administran al menos dos veces durante un periodo de 21 días. En aún otra realización, la capecitabina y/o el compuesto HKI-272 se administran en los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 y/o 21 del ciclo.

10 En aún una realización adicional, la capecitabina y/o el compuesto HKI-272 se administra al menos una vez al día. En aún otra realización, la capecitabina y/o el compuesto HKI-272 se administra en el día 1. En aún una realización adicional, el compuesto HKI-272 se administra oralmente al menos una vez al día. En otra realización, el compuesto HKI-272 se administra al menos 1, 2, 3 o 4 veces al día. En una realización adicional el compuesto de capecitabina se administra 1, 2, 3 o 4 veces al día.

15 En una realización, se administra una dosis de carga única del compuesto de capecitabina y/o el compuesto HKI-272. La dosis de carga única del compuesto de capecitabina y/o el compuesto HKI-272 puede ser la misma dosis que las dosis posteriores o la dosis de carga única puede ser mayor que la dosis administrada al paciente a lo largo del tratamiento restante. En una realización adicional, el compuesto de capecitabina /o el compuesto HKI-272 puede administrarse en una dosis mayor solo una vez por ciclo, es decir, un día por ciclo.

20 Las dosis únicas y dosis múltiples del HKI-272 y/o la capecitabina se contemplan. Estos compuestos pueden formularse de forma separada en combinación con uno o más vehículo(s) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Régimen que usa el SKI-606 y capecitabina

25 Como se describe en esta memoria, los componentes de un régimen combinado terapéutico, es decir, el compuesto SKI-606 y el compuesto de capecitabina, pueden administrarse de forma simultánea. De forma alternativa, los dos componentes pueden administrarse en un régimen escalonado, es decir, con el compuesto SKI-606 dándose en un momento diferente durante el curso del ciclo que el compuesto de capecitabina. Este diferencial de tiempo puede oscilar de varios minutos, horas, días, semanas o más entre la administración de los al menos dos agentes. Por lo tanto, el término combinación (o combinado) no necesariamente significa administrado al mismo tiempo o como una dosis unitaria o composición única, sino que cada uno de los componentes se administra durante un periodo del tratamiento deseado. Los agentes también pueden administrarse por rutas diferentes. Como se describe en esta memoria, 1 "ciclo" incluye 21 días (3 semanas).

30

Estos regímenes o ciclos pueden repetirse, o alternarse, como se desee. Otros regímenes de dosificación y variaciones son probables, y se determinan a través de la guía de un médico.

35 Como se describe en esta memoria, la capecitabina se administra al menos una vez durante un periodo de 21 días. También se describe que la capecitabina se administra diariamente durante 14 días durante un periodo de 21 días. Típicamente, un régimen implica repetir esta dosificación durante 3 a 6 ciclos.

40 Como se describe en esta memoria, la capecitabina y/o el compuesto SKI-606 se administran solo una vez en el tratamiento. Como también se describe en esta memoria, la capecitabina y/o el compuesto SKI-606 se administra al menos una vez durante un periodo de 21 días. Como también se describe en esta memoria, la capecitabina y/o el compuesto SKI-606 se administra al menos dos veces durante un periodo de 21 días. Como se describe en esta memoria, la capecitabina y/o el compuesto SKI-606 se administra en los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 y/o 21 del ciclo.

45 Como también se describe en esta memoria, la capecitabina y/o el compuesto SKI-606 se administra al menos una vez al día. Como también se describe en esta memoria, la capecitabina y/o el compuesto SKI-606 compuesto SKI-606 se administra en el día 1. Como también se describe en esta memoria, el compuesto SKI-606 se administra de forma oral al menos una vez al día. Como se describe en esta memoria, el compuesto SKI-606 se administra al menos 1, 2, 3 o 4 veces al día. Como se describe en esta memoria el compuesto de capecitabina se administra 1, 2, 3 o 4 veces al día.

50 Como se describe en esta memoria, se administra una dosis de carga única del compuesto de capecitabina y/o el compuesto SKI-606. La dosis de carga única del compuesto de capecitabina y/o el compuesto SKI-606 puede ser la misma dosis que las dosis posteriores o la dosis de carga única puede ser mayor que la dosis administrada al paciente a lo largo del tratamiento restante. Como se describe además en esta memoria, el compuesto de capecitabina /o el compuesto SKI-606 puede administrarse a una mayor dosis solo una vez por ciclo, es decir, un día por ciclo.

Las dosis únicas y dosis múltiples del SKI-606 y/o la capecitabina son posibles. Estos compuestos pueden formularse de forma separada en combinación con uno o más vehículo(s) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 En una realización, ejemplos adecuados de vehículos farmacéuticos usados en esta memoria incluyen, aunque no están limitados a, excipientes, diluyentes, cargas, disgregantes, lubricantes y otros agentes que pueden funcionar como un vehículo. El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y deseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario además de para uso farmacéutico humano. Dichos excipientes pueden ser sólidos, líquidos, semisólidos o, en el caso de una composición en aerosol, gaseosos. Las composiciones farmacéuticas se preparan de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, tal como se describe en Remingtons Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985). Vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos que son compatibles con los demás ingredientes en la formulación y biológicamente aceptables. Excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación en comprimido o comprimido oblongo incluyen, por ejemplo, excipientes inertes tales como lactosa, carbonato sódico, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes ligantes tales como gelatina o almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como 4-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y anti-oxidantes, tal como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimido o comprimido oblongo pueden ser no recubiertas o recubiertas o bien para modificar su disgregación y la posterior absorción del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia usando agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en la técnica.

Según una realización, el compuesto HKI-272 puede administrarse, por ejemplo, oralmente, a un intervalo de dosis de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg. En una realización, el compuesto HKI-272 se administra a un intervalo de dosis de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 90 mg/kg. En otra realización, el compuesto HKI-272 se administra a un intervalo de dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 mg/kg. En una realización adicional, el compuesto HKI-272 se administra a un intervalo de dosis de aproximadamente 10 a aproximadamente 70 mg/kg. En aún otra realización, el compuesto HKI-272 se administra a un intervalo de dosis de aproximadamente 15 a aproximadamente 60 mg/kg. En aún una realización adicional, el compuesto HKI-272 se administra a un intervalo de dosis de aproximadamente 20 a aproximadamente 240 mg por día, al menos aproximadamente 40 mg, al menos aproximadamente 120 mg, o al menos aproximadamente 160 mg, en los días en el ciclo en que se administra. Un experto en la técnica podría realizar de forma rutinaria ensayos de actividad empíricos para determinar la bioactividad del compuesto en bioensayos y así determinar que dosis administrar cuando el compuesto se reparte por otra ruta.

En una realización, la dosis oral del compuesto HKI-272 es al menos aproximadamente 700 mg/semana. En otra realización, la dosis oral del compuesto HKI-272 es aproximadamente 800 mg/semana a al menos aproximadamente 1700 mg/semana. En otra realización, la dosis oral del compuesto HKI-272 es aproximadamente 840 mg/semana a aproximadamente 1680 mg/semana. En otra realización, la dosis oral del compuesto HKI-272 es aproximadamente 900 mg/semana a aproximadamente 1600 mg/semana. En una realización adicional, la dosis oral del compuesto HKI-272 es aproximadamente 1000 mg/semana a aproximadamente 1500 mg/semana. En aún otra realización, la dosis oral del compuesto HKI-272 es aproximadamente 1100 mg/semana a aproximadamente 1400 mg/semana. En aún una realización adicional, la dosis oral del compuesto HKI-272 es aproximadamente 1200 mg/semana a aproximadamente 1300 mg/semana. Se determinan dosis precisas por el médico que las administra en base a la experiencia con el sujeto individual a tratar. Otros regímenes de dosificación y variaciones son probables, y se determinan a través de la guía del médico.

45 La capecitabina puede usarse según la dosis actualmente aprobada/recomendada de capecitabina para la monoterapia de cáncer de colon o mama, es decir, una cantidad equivalente a 1250 mg/m² administrada de forma oral dos veces al día (equivalente a 2500 mg/m² de dosis diaria total) durante 14 días seguido por un periodo de descanso de 7 días dado como ciclos de 3 semanas, durante tanto tiempo como se necesite. Típicamente la duración media del tratamiento es 3 a 6 ciclos de tres semanas. Las formas de dosificación unitaria aprobadas actualmente son un comprimido recubierto de película coloreada de melocotón claro que contiene 150 mg de capecitabina y un comprimido recubierto de película coloreada de melocotón que contiene 500 mg de capecitabina. En otra realización, las dosis de capecitabina pueden reducirse para usar en la terapia de combinación de la presente invención. De forma alternativa, altas dosis de capecitabina pueden usarse durante un periodo de uno a múltiples días con dosis reducidas repartiéndose en ciertos días en un ciclo. Por ejemplo, una dosis oral de partida diaria puede estar en el intervalo de, por ejemplo, 1250 mg a 3000 mg, 1500 mg a 4000 mg, 1500 mg a 2000 mg, 2000 mg a aproximadamente 3600 mg, o aproximadamente 2400 mg a aproximadamente 3600 mg por día, en los días en el ciclo en que se administra. En otra realización, la combinación de la invención permite dosis diarias menores (subterapéuticas) de la capecitabina a usar, minimizando así el riesgo de efectos secundarios que limiten la dosis. En una realización, la dosis diaria de capecitabina es 750 mg a 2000 mg, 900 a 1800 mg, o aproximadamente 1250 mg a 1450 mg/día.

Las dosis precisas se determinan por el médico que las administra en base a la experiencia con el sujeto individual a tratar. Otros regímenes de dosis y variaciones son probables, y se determinan a través de la guía del médico. En una realización, el compuesto de capecitabina se administra mediante infusión intravenosa u oralmente, preferiblemente en la forma de comprimidos o cápsulas.

5 Como se describe en esta memoria, las cantidades subterapéuticamente efectivas del compuesto HKI-272 y el compuesto de capecitabina pueden usarse para alcanzar un efecto terapéutico cuando se administran en combinación. En una realización, el compuesto HKI-272 se proporciona a dosis de 5 a 50% menores que cuando se proporcionan junto con el compuesto de capecitabina. En otra realización, el compuesto HKI-272 se proporciona a dosis de 10 a 25% menores que cuando se proporcionan junto con el compuesto de capecitabina. En una
10 realización adicional, el compuesto HKI-272 se proporciona a dosis de 15 a 20% menores que cuando se proporcionan junto con el compuesto de capecitabina. En una realización, una dosis de compuesto HKI-272 resultante es aproximadamente 8 a 40 mg. En otra realización, una dosis de compuesto HKI-272 resultante es aproximadamente 8 a 30 mg. En una realización adicional, una dosis de compuesto HKI-272 resultante es aproximadamente 8 a 25 mg. Las cantidades subterapéuticamente efectivas del compuesto HKI-272 y el compuesto
15 de capecitabina se espera que reduzcan los efectos secundarios del tratamiento.

Como se describe en esta memoria puede administrarse el compuesto SKI-606, por ejemplo, de forma oral, a un intervalo de dosis de aproximadamente 0,01 a 600 mg/kg. El compuesto SKI-606 puede administrarse a un intervalo de dosis de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 600 mg/kg. El compuesto SKI-606 puede administrarse a un intervalo de dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg/kg. El compuesto SKI-606 puede
20 administrarse a un intervalo de dosis de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/kg. El compuesto SKI-606 puede administrarse a un intervalo de dosis de aproximadamente 100 a aproximadamente 600 mg/kg. El compuesto SKI-606 puede administrarse a un intervalo de dosis de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg por día, al menos aproximadamente 40 mg, al menos aproximadamente 120 mg o al menos aproximadamente 160 mg, en los días en el ciclo en que se administra. Un experto en la técnica podría realizar de forma rutinaria ensayos de actividad empíricos para determinar la bioactividad del compuesto en bioensayos y así determinar que dosis
25 administrar cuando el compuesto se reparte por otra ruta.

La dosis oral del compuesto SKI-606 puede ser al menos aproximadamente 1000 mg/semana. La dosis oral del compuesto SKI-606 puede ser aproximadamente 1000 mg/semana a al menos aproximadamente 3000 mg/semana. La dosis oral del compuesto SKI-606 puede ser aproximadamente 800 mg/semana a aproximadamente 2800 mg/semana. La dosis oral del compuesto SKI-606 puede ser aproximadamente 800 mg/semana a aproximadamente 2100 mg/semana. La dosis oral del compuesto SKI-606 puede ser aproximadamente 1000 mg/semana a aproximadamente 2500 mg/semana. La dosis oral del compuesto SKI-606 puede ser aproximadamente 1100 mg/semana a aproximadamente 2400 mg/semana. La dosis oral del compuesto SKI-606 puede ser aproximadamente 1200 mg/semana a aproximadamente 2800 mg/semana. Las dosis precisas se determinan por el
30 médico que las administra en base a la experiencia con el sujeto individual a tratar. Otros regímenes de dosificación y variaciones son probables, y se determinan a través de la guía del médico.

La capecitabina puede usarse según la dosis aprobada/recomendada actualmente aprobada/recomendada de capecitabina para monoterapia de cáncer de colon o mama, es decir, una cantidad equivalente de 250-500 mg/m² administrada oralmente dos veces al día (equivalente a 500-1000 mg/m² de dosis diaria total) durante 14 días
40 seguido por un periodo de descanso de 7 días dada como ciclos de 3 semanas, durante el tiempo que se necesite. Típicamente la duración media del tratamiento es 3 a 6 ciclos de tres semanas. Las formas de dosificación unitaria aprobadas actualmente son un comprimido recubierto de película coloreada en melocotón claro que contiene 150 mg de capecitabina y un comprimido recubierto de película coloreada en melocotón que contiene 500 mg de capecitabina. En otra realización, las dosis de capecitabina pueden reducirse para el uso en la terapia de
45 combinación de la presente invención. De forma alternativa, pueden usarse altas dosis de capecitabina durante un periodo de uno a múltiples días, con dosis reducidas repartiéndose en ciertos días en un ciclo. Por ejemplo, una dosis oral de partida diaria puede estar en el intervalo de, por ejemplo, 100 mg a 1500 mg, 250 mg a 1500 mg, 500 mg a 1000 mg, 500 mg a aproximadamente 2000 mg, o aproximadamente 500 mg a aproximadamente 3600 mg por día, en los días en el ciclo en que se administra. En otra realización, la combinación de la invención permite dosis
50 diarias menores (subterapéuticas) de la capecitabina a usar, minimizando así el riesgo de efectos secundarios limitantes de la dosis. En una realización, la dosis diaria de capecitabina es 500 mg a 1000 mg, 250 a 1500 mg o aproximadamente 100 mg a 2000 mg/día.

De forma alternativa, uno o más de los agentes activos en la combinación descrita en esta memoria se va a usar en una cantidad supratrapéutica, es decir, a una dosis mayor en la combinación que cuando se usa solo. En esta
55 realización, el(los) otro(s) agente(s) activo(s) se usa(n) en una cantidad terapéutica o subterapéutica.

En una realización, un régimen como se proporciona en esta memoria se usa para tratar un cáncer de mama metastático que sobreexpresa erB-2 o locamente avanzado.

Además, el compuesto de capecitabina /o compuesto de 4-anilino-3-cianoquinolina (por ejemplo, HKI-272, SKI-606, EKB-569) puede administrarse también después de la finalización de la quimioterapia como terapia de
60 mantenimiento.

Componentes opcionales de los regímenes

Los regímenes descritos en esta memoria pueden incluir también la administración de otros agentes activos que no son antineoplásicos, pero que mejoran los síntomas de la enfermedad neoplásica y/o terapia.

5 En aún una realización adicional, la combinación puede incluir un anti-diarreico. Un experto en la técnica sería capaz fácilmente de seleccionar un anti-diarreico adecuado para usar en esta memoria que incluye, sin limitación, loperamida o hidrocloreuro de difenoxilato y sulfato de atropina. De forma alternativa, el anti-diarreico puede administrarse al paciente antes de o posterior al tratamiento con el compuesto de capecitabina y/o el HKI-272.

10 En una realización adicional, la combinación contiene además un agente antiemético. Ejemplos de agentes antieméticos incluyen, sin limitación, metoclopramida, dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, tropisetrón y palonosetrón, entre otros. De forma alternativa, el antiemético puede administrarse a un paciente antes de o posterior al tratamiento con el compuesto de capecitabina y/o HKI-272.

15 En aún una realización adicional, la combinación también contiene una antihistamina. Ejemplos de antihistaminas incluyen, sin limitación, ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato (Gravol), meclizina, prometazina, (pentazina, Fenergán, promacot), o hidroxizina, entre otros. De forma alternativa, la antihistamina puede administrarse al paciente antes de o posterior al tratamiento con el compuesto de capecitabina y/o compuesto HKI-272.

20 En aún otra realización, la combinación puede incluir un factor de crecimiento para prevenir y/o tratar la neutropenia. Dichos factores de crecimiento pueden seleccionarse fácilmente por los expertos en la técnica según las directrices prácticas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO; 2006). De forma alternativa, el factor de crecimiento puede administrarse al paciente antes de o posterior al tratamiento con el compuesto de capecitabina y/o HKI-272.

En aún otra realización, el régimen puede usarse en combinación con otros agentes antineoplásicos.

25 Como es típico con los tratamientos de oncología, los regímenes de dosificación se monitorizan estrechamente por el médico que trata, en base a numerosos factores que incluyen la gravedad de la enfermedad, respuesta a la enfermedad, cualquier toxicidad relacionada con el tratamiento, edad y salud de la paciente. Los regímenes de dosificación se espera que varíen según la ruta de administración.

30 Las dosificaciones y horarios descritos anteriormente pueden variarse según el estado de enfermedad particular y la condición total de la paciente. Por ejemplo, puede ser necesario o deseable reducir las dosis mencionadas anteriormente de los componentes del tratamiento de combinación para reducir la toxicidad. Las dosificaciones y horarios pueden variar también si, además de una combinación de un HKI-272 y una capecitabina, se usan uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales. La programación del horario puede determinarse por el profesional que está tratando cualquier paciente particular usando sus aptitudes y conocimiento profesional.

Paquetes y kits farmacéuticos

35 También se incluye un producto o paquete farmacéutico que contiene un tratamiento antineoplásico para un mamífero individual que comprende uno o más recipiente(s) que tiene(n) una, una a cuatro, o más unidad(es) del compuesto HKI-272 en forma de dosificación unitaria y, opcionalmente, una, una a cuatro, o más unidad(es) de los compuestos HKI-272 y capecitabina, y opcionalmente, otro agente activo. Las combinaciones pueden estar en forma de un kit de partes.

40 Para el compuesto HKI-272 y/o el compuesto de capecitabina, se desea que cada compuesto de la combinación de compuestos esté en forma de una dosis unitaria. El término “dosis unitaria” o “forma de dosis unitaria” como se usa en esta memoria describe una única forma de dosis que incluye, sin limitación, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas, polvos en bolsitas o viales, bolsas de infusión salina, como se describen anteriormente.

45 Las formas de dosis unitaria contienen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg de un compuesto HKI-272. En otra realización, la forma de dosis unitaria contiene aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg del compuesto HKI-272. En otra realización, la forma de dosis unitaria contiene aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg del compuesto HKI-272. En una realización adicional, la forma de dosis unitaria contiene aproximadamente 75 a aproximadamente 300 mg del compuesto HKI-272. En aún una realización adicional, la forma de dosis unitaria contiene aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg del compuesto HKI-272. En aún otra realización, la forma de dosis unitaria contiene aproximadamente 120 a aproximadamente 300 mg del compuesto HKI-272. En aún una realización adicional, la forma de dosis unitaria contiene aproximadamente 160 a aproximadamente 300 mg del compuesto HKI-272. En otra realización, la forma de dosis unitaria contiene aproximadamente 200 a aproximadamente 300 mg del compuesto HKI-272. En aún otra realización, la forma de dosis unitaria contiene aproximadamente 240 a aproximadamente 300 mg del compuesto HKI-272. En una realización adicional, la forma de dosis unitaria contiene aproximadamente al menos aproximadamente 120 mg. En aún una realización adicional, la forma de dosis unitaria contiene al menos aproximadamente 160 mg. En otra realización, la forma de dosis unitaria contiene al menos aproximadamente 240 mg.

Actualmente, las dosis unitarias de capecitabina están disponibles comercialmente como comprimidos de 150 mg o 500 mg bajo la marca XELODA®. Sin embargo, otras dosis unitarias adecuadas pueden prepararse como se desee o se necesite.

5 La invención por lo tanto incluye administrar un compuesto HKI-272 y un compuesto de capecitabina a un sujeto para el tratamiento de cáncer de mama metastático Erb-2 positivo. En una realización, el compuesto HKI-272 se administra de forma separada del compuesto de capecitabina. En una realización adicional, el compuesto HKI-272 se administra antes del compuesto de capecitabina. En otra realización, el compuesto HKI-272 se administra posteriormente al compuesto de capecitabina. En aún otra realización, el compuesto HKI-272 y el compuesto de capecitabina se administran de forma simultánea, pero separadamente. En una realización, el compuesto HKI-272 y el compuesto de capecitabina se administran juntos como un preparado combinado.

En una realización, un producto contiene un compuesto HKI-272 y un compuesto de capecitabina como un preparado combinado para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un neoplasma en un mamífero que lo necesita. En una realización, el compuesto HKI-272 se formula de forma separada a partir del compuesto de capecitabina.

15 En una realización, un paquete farmacéutico contiene un tratamiento de cáncer de mama metastático Erb-2 positivo para un mamífero individual, en donde el paquete contiene unidades de un compuesto HKI-272 en forma de dosificación unitaria y unidades de compuesto de capecitabina en forma de dosificación unitaria. En otra realización, un paquete farmacéutico contiene un tratamiento de cáncer de mama metastático Erb-2 positivo para un mamífero individual, en donde el paquete contiene unidades de un compuesto HKI-272 en forma de dosificación unitaria y unidades de un compuesto de capecitabina en forma de dosificación unitaria. En aún otra realización, un paquete farmacéutico como se describe en esta memoria contiene un tratamiento de cáncer de mama metastático Erb-2 positivo para un mamífero individual.

25 También se describe un producto o paquete farmacéutico que contiene un tratamiento antineoplásico para un mamífero individual que comprende uno o más recipiente(s) que tiene(n) una, una a cuatro, o más unidad(es) del compuesto SKI-606 en forma de dosificación unitaria y, opcionalmente, una, una a cuatro, o más unidad(es) de los compuestos SKI-606 y capecitabina, y opcionalmente, otro agente activo. Las combinaciones pueden estar en forma de un kit de partes.

30 Para el compuesto SKI-606 y/o el compuesto de capecitabina, se desea que cada compuesto de la combinación de compuestos esté en forma de una dosis unitaria. El término "dosis unitaria" o "forma de dosis unitaria" como se usa en esta memoria describe una forma de dosis única que incluye, sin limitación, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas, polvos en bolsitas o viales, bolsas de infusión salina, como se describe anteriormente.

35 Las formas de dosis unitaria contienen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 600 mg de un compuesto SKI-606. La forma de dosis unitaria puede contener aproximadamente 5 a aproximadamente 600 mg del compuesto SKI-606. La forma de dosis unitaria puede contener aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg del compuesto SKI-606. La forma de dosis unitaria puede contener aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg del compuesto SKI-606. La forma de dosis unitaria puede contener aproximadamente 150 a aproximadamente 500 mg del compuesto SKI-606. La forma de dosis unitaria puede contener aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg del compuesto SKI-606. La forma de dosis unitaria puede contener aproximadamente al menos aproximadamente 120 mg. La forma de dosis unitaria puede contener al menos aproximadamente 160 mg. La forma de dosis unitaria puede contener al menos aproximadamente 200 mg.

Actualmente, las dosis unitarias de capecitabina están disponibles comercialmente como comprimidos de 150 mg o 500 mg bajo la marca XELODA®. Sin embargo, otras dosis unitarias adecuadas pueden prepararse como se desee o se necesite.

45 También se describe en esta memoria la administración de un compuesto SKI-606 y un compuesto de capecitabina a un sujeto para el tratamiento de un neoplasma. Como se describe en esta memoria, el compuesto SKI-606 se administra de forma separada del compuesto de capecitabina. Como se describe en esta memoria, el compuesto SKI-606 se administra antes del compuesto de capecitabina. Como se describe en esta memoria, el compuesto SKI-606 se administra posteriormente al compuesto de capecitabina. Como se describe en esta memoria, el compuesto SKI-606 y el compuesto de capecitabina se administran de forma simultánea, pero de forma separada. Como se describe en esta memoria, el compuesto SKI-606 y el compuesto de capecitabina se administran juntos como un preparado combinado.

50 Como se describe en esta memoria, un producto puede contener un compuesto SKI-606 y un compuesto de capecitabina como un preparado combinado para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un neoplasma en un mamífero que lo necesita. Como se describe en esta memoria, el compuesto SKI-606 se formula de forma separada del compuesto de capecitabina.

55 Como se describe en esta memoria, un paquete farmacéutico puede contener un tratamiento de un neoplasma para un mamífero individual, en donde el paquete contiene unidades de un compuesto SKI-606 en forma de dosificación

unitaria y unidades de un compuesto de capecitabina en forma de dosificación unitaria. Como se describe en esta memoria, un paquete farmacéutico puede contener un tratamiento de un neoplasma para un mamífero individual, en donde el paquete contiene unidades de un compuesto SKI-606 en forma de dosificación unitaria y unidades de un compuesto de capecitabina en forma de dosificación unitaria. Como se describe en esta memoria, un paquete farmacéutico como se describe en esta memoria contiene un tratamiento de cáncer de mama metastático para un mamífero individual.

La administración de los componentes individuales o una composición que contiene dos o más de los componentes individuales pueden emplear cualquier ruta adecuada. Dichas rutas pueden seleccionarse de, por ejemplo, oral, intravenosa (i.v.), respiratoria (por ejemplo, nasal o intrabronquial), infusión, parenteral (al lado de i.v., tal como inyecciones intralesional, intraperitoneal y subcutánea), intraperitoneal, transdérmica (que incluyen todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y los revestimientos internos de los pasajes corporales que incluyen tejidos epitelial y mucoso) y vaginal (que incluye administración intrauterina). Otras rutas de administración son también factibles e incluyen, sin limitación, reparto mediado por liposomas, tópica, nasal, sublingual, uretral, intratecal, reparto ocular u ótico, implante, rectal o intranasal.

Mientras los componentes pueden repartirse por medio de la misma ruta, un producto o paquete descrito en esta memoria puede contener un compuesto de capecitabina para repartir por una ruta diferente que la de un compuesto HKI-272, por ejemplo, uno o más de los componentes puede repartirse oralmente, mientras el otro se administra por otra ruta. En una realización, el HKI-272 se prepara para reparto oral y el compuesto de capecitabina se prepara para reparto intravenoso. Opcionalmente, otros componentes activos pueden repartirse por las mismas o diferentes rutas que los compuestos HKI-272 y/o capecitabina. Otras variaciones serían evidentes para un experto en la técnica.

En aún otra realización, los compuestos o componentes del régimen terapéutico se administran una vez a la semana. En ciertas situaciones, la dosificación con el HKI-272 puede retrasarse o interrumpirse por un breve periodo (por ejemplo, 1, 2 o tres semanas) durante el tratamiento. Dicho retraso o interrupción puede darse una vez, o más, durante el tratamiento. La cantidad efectiva se conoce por un experto en la técnica; también dependerá de la forma del HKI-272. Un experto en la técnica podría realizar de forma rutinaria ensayos de actividad empíricos para determinar la bioactividad del HKI-272 en bioensayos y así determinar una dosificación adecuada a administrar.

Los compuestos HKI-272 y capecitabina u otros compuestos opcionales usados en la combinación y los productos descritos en esta memoria pueden formularse de cualquier manera adecuada. Sin embargo, las cantidades de cada compuesto en la dosis unitaria pueden variar ampliamente dependiendo del tipo de composición, régimen, tamaño de una dosificación unitaria, clase de excipientes y otros factores bien conocidos por los expertos en la técnica. En una realización, la dosis unitaria puede contener, por ejemplo, 0,000001 por ciento en peso (% en peso) a 10% en peso de cualquier compuesto. En otra realización la dosis unitaria puede contener aproximadamente 0,00001% en peso a 1% en peso, siendo el resto el excipiente o excipientes.

Las composiciones descritas en esta memoria pueden estar en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo, comprimido, comprimido oblongo, cápsula, formas bucales, pastillas, pastillas para chupar y líquidos, suspensiones o disoluciones orales; inyección parenteral (que incluye intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), por ejemplo, como una disolución, suspensión o emulsión estéril; administración tópica, por ejemplo, una pomada o crema; administración rectal, por ejemplo, un supositorio; o la ruta de administración puede ser por inyección directa en el tumor o por reparto regional o por reparto local. En otras realizaciones, uno o ambos componentes del tratamiento de combinación puede repartirse de forma endoscópica, intratraqueal, intralesional, percutánea, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intratumoral. En general las composiciones descritas en esta memoria pueden prepararse de una manera convencional usando excipientes o vehículos convencionales que se conocen bien en la técnica. Las composiciones farmacéuticas para uso oral pueden estar también en forma de cápsulas de gelatina dura en que el ingrediente activo se mezcla con un excipiente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o unas cápsulas de gelatina blanda en que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. En una realización, uno o ambos de dicho compuesto de capecitabina y dicho HKI-272 se reparten de forma oral a dicho sujeto.

Las cápsulas pueden contener mezclas del(de los) compuesto(s) activo(s) con rellenos inertes y/o diluyentes tales como los almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, almidón de maíz, patata o tapioca), azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosas en polvo, tales como celulosas cristalina y microcristalina, harinas, gelatinas, gomas, etc.

Las formulaciones de comprimido o comprimido oblongo útiles pueden hacerse por métodos de compresión convencional, granulación en húmedo o granulación en seco y utilizan diluyentes farmacéuticamente aceptables, agentes ligantes, lubricantes, disgregantes, agentes que modifican la superficie (que incluyen tensioactivos), agentes de suspensión o estabilización, que incluyen, aunque no están limitados a, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, laurilsulfato sódico, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido algínico, goma arábiga, goma de xantano, citrato sódico, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, dextrina, sacarosa, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro sódico, talco, almidones secos y azúcar en polvo. Los agentes de modificación de superficie preferidos incluyen agentes de modificación de

superficie no iónicos y aniónicos. Ejemplos representativos de agentes que modifican la superficie incluyen, aunque no están limitados a, poloxámero 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol de cetosteárido, cera emulgente de cetomacrogol, ésteres de sorbitano, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato sódico, silicato de magnesio y aluminio, y trietanolamina.

- 5 Las formulaciones orales en esta memoria, por ejemplo, comprimidos, comprimidos oblongos o cápsulas descritos anteriormente, pueden utilizar formulaciones de liberación retardada o en tiempo estándar para alterar la absorción del(de los) compuesto(s) activo(s). La formulación oral puede consistir además en administrar el ingrediente activo en agua o un zumo de fruta, que contiene solubilizantes o emulgentes apropiados como se necesite.

- 10 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en el grado que exista capacidad de administrarla con jeringa de forma fácil. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenaje y debe conservarse frente a la acción contaminante de los microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol
- 15 líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. Las formulaciones inyectables preferidas que contienen capecitabina se describen en la técnica. En una realización, los compuestos pueden administrarse parenteralmente o intraperitonealmente.

- 20 Las disoluciones o suspensiones de estos compuestos activos como una base libre o sal farmacológicamente aceptable pueden prepararse en agua mezclada de forma adecuada con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones pueden prepararse también en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones normales de almacenaje y uso, estos preparados pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. En una realización, uno o ambos de los compuestos de capecitabina y HKI-272 se reparten de forma intravenosa.

- 25 Para el uso en esta memoria, las administraciones transdérmicas incluyen todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y los revestimientos internos de los pasajes corporales que incluyen tejidos epitelial y mucoso. Dichas administraciones pueden realizarse usando los compuestos actuales, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, disoluciones y supositorios (rectales y vaginales). La administración transdérmica puede conseguirse a través del uso de un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un vehículo que es inerte al compuesto activo, no es tóxico a la piel y permite el
- 30 reparto del agente para absorción sistémica en la corriente sanguínea por medio de la piel. El vehículo puede tomar cualquier número de formas tales como cremas y pomadas, pastas, geles y dispositivos oclusivos. Las cremas y pomadas pueden ser líquidos viscosos o emulsiones semisólidas de tipo o bien aceite en agua o agua en aceite. Las pastas comprendidas por polvos absorbentes dispersos en petróleo o petróleo hidrófilo que contienen el ingrediente activo pueden ser también adecuadas. Una variedad de dispositivos oclusivos pueden usarse para liberar el
- 35 ingrediente activo en la corriente sanguínea tal como una membrana semi-permeable que cubre un recipiente que contiene el ingrediente activo con o sin un vehículo, o una matriz que contiene el ingrediente activo. Otros dispositivos oclusivos se conocen en la bibliografía.

- 40 Las formulaciones de supositorios pueden hacerse a partir de materiales tradicionales, que incluyen manteca de cacao, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de fusión del supositorio, y glicerina. Las bases de supositorio solubles en agua, tales como polietilenglicoles de varios pesos moleculares, pueden usarse también.

- 45 En otra realización, uno o ambos de los compuestos HKI-272 y capecitabina pueden repartirse mediante el uso de liposomas que condensan con la membrana celular o se endocitan, es decir, empleando ligandos unidos al liposoma, o unidos directamente al oligonucleótido, que se une a los receptores de proteína de la membrana superficial de la célula dando por resultado la endocitosis. Usando liposomas, particularmente donde la superficie del liposoma porta ligandos específicos para las células diana, o se dirigen preferentemente de otra forma a un órgano específico, se puede enfocar el reparto de uno o más compuestos en las células diana *in vivo*. (Véase, por ejemplo, Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989). En otros casos, el preparado preferido de uno o más de los componentes puede ser un polvo liofilizado. Los materiales encapsulantes pueden emplearse también con uno o más de los compuestos
- 50 y el término "composición" puede incluir el ingrediente activo en combinación con un material encapsulante como una formulación, con o sin otros vehículos. Por ejemplo, los compuestos pueden repartirse también como microesferas para la lenta liberación en el cuerpo. En una realización, las microesferas pueden administrarse por medio de inyección intradérmica de microesferas que contienen fármaco, que liberan lentamente de forma subcutánea (véase Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995; como formulaciones de gel biodegradable e inyectable (véase, por ejemplo, Gao, *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995); o como microesferas para la administración oral (véase, por ejemplo, Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997). Tanto la ruta transdérmica como la intradérmica proporcionan constante reparto durante semanas o meses. Los sellos pueden usarse también en el reparto de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, medicamentos anti-ateroscleróticos.
- 55

- 60 En una realización un kit incluye un primer recipiente con una composición adecuada que contiene un compuesto HKI-272 y un segundo recipiente con una composición adecuada que contiene un compuesto de capecitabina. Por

- consiguiente, se proporciona un kit para usar en el tratamiento o profilaxis del cáncer. Este kit incluye comprendiendo: a) compuesto HKI-272 junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria; b) un compuesto de capecitabina junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y c) un recipiente para contener dichas formas de dosificación primera y segunda.
- 5 En otra realización, los paquetes farmacéuticos contienen un tratamiento antineoplásico para un mamífero individual que comprende un recipiente que tiene una unidad de un compuesto HKI-272 en forma de dosificación unitaria, un recipiente que tiene una unidad de un compuesto de capecitabina, y opcionalmente, un recipiente con otro agente activo.
- 10 También se describe en esta memoria un primer recipiente con una composición adecuada que contiene un compuesto SKI-606 y un segundo recipiente con una composición adecuada que contiene un compuesto de capecitabina. Por consiguiente, se describe en esta memoria un kit para usar en el tratamiento o profilaxis de cáncer. Este kit puede incluir comprendiendo: a) compuesto SKI-606 junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria; b) un compuesto de capecitabina junto con un excipiente o
- 15 vehículo farmacéuticamente aceptable, en una segunda forma de dosificación unitaria; y c) un recipiente para contener dichas formas de dosificación primera y segunda.
- En algunas realizaciones, las composiciones están en paquetes en una forma lista para la administración. En otras realizaciones, las composiciones están en forma concentrada en paquetes, opcionalmente con el diluyente necesario para hacer una disolución final para la administración. En aún otras realizaciones, el producto contiene un
- 20 compuesto descrito en esta memoria en forma sólida y, opcionalmente, un recipiente separado con un disolvente o vehículo adecuado.
- En aún otras realizaciones, los paquetes/kits anteriores incluyen otros componentes, por ejemplo, instrucciones para la dilución, mezcla y/o administración del producto, otros recipientes, jeringas, agujas, etc. Otros de dichos componentes del paquete/kit son fácilmente evidentes para un experto en la técnica.
- 25 Además de los agentes quimioterapéuticos opcionales y los compuestos opcionales anotados anteriormente, los regímenes y métodos descritos en esta memoria pueden realizarse antes de, al mismo tiempo que, o después de otros procedimientos de no medicación. En una realización, la radiación puede realizarse antes de, al mismo tiempo que, o después del tratamiento con los compuestos HKI-272 y capecitabina.
- En una realización adicional, se proporciona un producto que contiene capecitabina y un HKI-272. El producto es útil como un preparado combinado para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de cáncer de mama metastático Erb-2 positivo.
- 30 En aún una realización adicional, se proporciona un paquete farmacéutico para el tratamiento de cáncer de mama metastático Erb-2 positivo en un mamífero individual. El paquete farmacéutico contiene al menos una unidad de capecitabina y al menos una unidad de un HKI-272.
- 35 En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica y contiene capecitabina, un HKI-272 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. De forma deseable, la composición farmacéutica es útil para tratar un neoplasma en un mamífero.
- También descrito en esta memoria, se proporciona un método para tratar un neoplasma asociado con la sobreexpresión o amplificación de HER-2 en un mamífero que lo necesita. El método incluye administrar una dosis
- 40 unitaria de un compuesto de capecitabina y administrar una dosis unitaria de un compuesto 4-anilino-3-cianoquinolina (por ejemplo, HKI-272, SKI-606, EKB-569). En una realización, para identificar los pacientes para el tratamiento según el uso en los métodos de la invención, se emplean métodos de exploración aceptados para determinar factores de riesgo asociados con una enfermedad o proceso fijado como objetivo o sospechado o para determinar el estado de una enfermedad o proceso existente en un sujeto. Estos métodos de exploración incluyen,
- 45 por ejemplo, pruebas diagnósticas convencionales para determinar factores de riesgo que están asociados con la enfermedad o proceso fijado como objetivo o sospechado. Estos y otros métodos rutinarios permiten al clínico seleccionar pacientes que necesitan la terapia usando las formulaciones de la presente invención. En una realización, el "individuo", "sujeto" o "paciente" puede no haber tenido tratamiento quimioterapéutico previamente. En otra realización, el "individuo", "sujeto" o "paciente" puede haber experimentado anteriormente un tratamiento quimioterapéutico. En otra realización, el "individuo", "sujeto" o "paciente" puede haber sido administrado
- 50 anteriormente con un inhibidor de clase aniloquinazolina. En una realización adicional, el "individuo", "sujeto" o "paciente" puede haber sido administrado anteriormente con lapatinib o gefitinib como el inhibidor de clase aniloquinazolina. De forma deseable, el conteo en sangre del paciente antes del tratamiento con las combinaciones descritas es suficientemente estable para permitir la administración de las combinaciones descritas en esta
- 55 memoria. En una realización, el conteo de neutrófilos del paciente antes de la administración de los compuestos de capecitabina y HKI-272 es al menos 1500. En otra realización, el conteo de plaquetas del paciente antes de la administración de los compuestos de capecitabina y HKI-272 es al menos 100.000/L.

Los siguientes ejemplos ilustran los usos de las combinaciones de la invención. Se entenderá fácilmente que alteraciones o modificaciones, por ejemplo, en la formulación de los componentes, las rutas de reparto y la dosificación, pueden hacerse por razones conocidas para los expertos en la técnica.

Ejemplos

5 La combinación de lapatinib y capecitabina se ha elegido como la terapia comparadora en este estudio debido a la reciente aprobación por la FDA para el tratamiento de sujetos con cáncer de mama avanzado o metastático cuyos tumores sobreexpresan erbB-2 y quien ha recibido terapia anterior que incluye una antraciclina, un taxano y trastuzumab. El ensayo de registro indicó una TRT de 24% y TPT medio de 27 semanas para la combinación de ambos fármacos (por revisión independiente).

10 Los análisis farmacocinéticos (PK) preliminares demostraron que la absorción de neratinib fue relativamente lenta, y la concentración máxima (C_{max}) se consiguió generalmente en las 3 a 6 horas. Después de la administración oral, la C_{max} de neratinib y el área bajo la curva de concentración frente a tiempo (AUC) aumentó de una manera dependiente de la dosis en general. Los valores medios de C_{max} y AUC en el estado estacionario fueron 70,1 ng/mL y 975 ng.h/mL para el grupo de dosis de 180 mg, respectivamente, 73,5 ng/mL y 939 ng.h/mL para el grupo de dosis de 240 mg, respectivamente, 90,4 ng/mL y 1333 ng.h/mL para el grupo de dosis de 320 mg, respectivamente, y 105 ng/mL y 1704 ng.h/mL para la mayor dosis de 400 mg, respectivamente. La exposición a neratinib (AUC) aumentó 1,2 a 2,7 veces (relación de acumulación media) cuando se comparó la exposición en estado estacionario en el día 21 después de la administración diaria repetida con la exposición en el día 1 después de la administración de 80 a 400 mg de neratinib. La relación de acumulación media fue 1,2 después de una dosis de 240 mg, indicando acumulación no significativa de neratinib después de la administración de dosis diaria repetida a la dosis a usar en este ensayo propuesto.

Los datos indicaron una lenta distribución de neratinib con un gran volumen de distribución aparente (V_z/F en el día 1: aproximadamente 3188 a 6181 L) después de la absorción oral. Después de la administración oral en el día 1, se eliminó el neratinib con una vida media terminal aparente media ($t_{1/2}$) de aproximadamente 13 a 17 horas. Hubo variabilidad de moderada a grande en $t_{1/2}$, C_{max} y AUC de neratinib; los coeficientes de variación (CVs) oscilaron generalmente de 8% a 90%.

En un estudio en fase 2 en curso, el neratinib se está administrando como dosis orales diarias de 240 mg en sujetos con cáncer de mama metastático o avanzado que sobreexpresa erbB-2, que recibieron hasta 4 regímenes de tratamiento de quimioterapia citotóxica previos, con terapia previa de trastuzumab para la enfermedad metastática o localmente avanzada (≥ 6 semanas) o sin exposición previa al tratamiento dirigido a erbB-2. Los resultados preliminares se obtuvieron para 124 sujetos evaluables por la eficacia en base a una evaluación independiente y 131 sujetos evaluables por la evaluación del investigador. Para sujetos con terapia que contenía trastuzumab previa en la disposición metastática, la TRT fue 26% (95% de CI: 16-39%; evaluado independientemente) y 35% (95% de CI: 23-47%; evaluado por el investigador), mientras una TRT de 51% (95% de CI: 38-64%; evaluado independientemente) y 62% (95% de CI: 49-74%; evaluado por el investigador) se observó en los sujetos que no habían tomado anteriormente trastuzumab. La Supervivencia libre de progresión media (SLP) para la evaluación independiente (y el investigador) fue 23 (22), con una tasa de SLP de 16 semanas del 61% (57%) en sujetos que habían recibido antes trastuzumab. Para sujetos que no habían tomado antes trastuzumab, la SLP por evaluación independiente (y por investigador) fue 40 (35), con una tasa de SLP de 16 semanas de 75% (78%).

40 El EA predominante fue diarrea, que era reversible y generalmente gestionable mediante medicación, interrupción temporal del tratamiento o reducción de la dosis. La diarrea que se consideró relacionada con el neratinib se dio con una frecuencia del 94% de los sujetos. De estos, la diarrea de grado 3-4 se experimentó por el 25% de los sujetos. Otros EAs normales fueron náuseas (relacionadas con neratinib en el 30%, grado 3-4 en el 2% de los sujetos), vómito (relacionado en el 23%, grado 3-4 en el 2%), fatiga (relacionado en el 20%, grado 3-4 en <2%) y anorexia (relacionado en 16%, grado 3-4 en 4%). Estos datos muestran que las dosis orales diarias de 240 mg de neratinib se toleran generalmente bien, y el neratinib tiene una actividad antitumoral significativa en los sujetos con cáncer de mama avanzado erbB-2 positivo [Burstein, HJ, Awada, A, Badwe R, *et al.*, 2007. Presentada en el Poster presentado al SABCS, San Antonio, EE.UU.]

Ejemplo 1: Actividad anti-tumoral de la combinación de neratinib (HKI-272) y capecitabina.

50 Los sujetos con tumores sólidos se enrolarán en cada grupo de dosis de la combinación de neratinib y capecitabina. Cada sujeto participará en solo 1 grupo de dosis. Para el propósito de este estudio, un ciclo se define como un periodo de 21 días.

Cada sujeto participará a 1 solo nivel de dosis. Los sujetos recibirán comprimidos de neratinib oral (160 o 240 mg) diarios en combinación con capecitabina oral (750 o 1000 mg/m² BID (dos veces al día)) en los días 1-14 de un ciclo de 21 días (sin capecitabina administrada los días 15-21). Por propósitos comparativos, se administra oralmente lapatinib [TYKERB®] una vez al día de forma continua según las instrucciones del fabricante.

55

Nivel de dosis	Dosis de neratinib (mg) Dosificación oral diaria continua	Dosis de capecitabina (mg/m ²) BID Días 1-14 de cada ciclo de 21 días
1	160	750 (diariamente 1500 totales)
2	240	750 (diariamente 1500 totales)
3	240	1000 (diariamente 2000 totales)

- Si el nivel de dosis 1 no se tolera, la Parte 2 continuará con 2 brazos: A (neratinib) y C (lapatinib + capecitabina).
 - Si el nivel de dosis 1 se tolera pero el nivel de dosis 2 no se tolera, un nivel de dosis intermedio a 200 mg de neratinib en combinación con 750 mg/m² BID de capecitabina puede investigarse para DMT.
- 5
- Los retrasos y ajustes de dosis estarán permitidos. A todos los sujetos se deja un máximo de retraso de dosis de 3 semanas consecutivas para eliminar las toxicidades.

10 Como se usa en esta memoria, una respuesta completa (RC) se refiere a la desaparición de todas las lesiones diana. Una respuesta parcial (RP) se refiere a una disminución de al menos 30% en la suma del diámetro más largo (DML), tomando como referencia la suma de DML de la línea base. La enfermedad estable se define como que no tiene ni suficiente disminución para cumplir los requisitos para RP ni suficiente aumento para cumplir los requisitos para EP, tomando como referencia la suma de DML más pequeña desde que empezó el tratamiento.

Ejemplo 2: HKI-272 + capecitabina en cáncer de mama erbB-2 positivo

15 Las pacientes que tienen diagnosticados cánceres de mama metastáticos se tratan usando un régimen de HKI-272 y capecitabina durante tres ciclos de 21 días. Los grupos de control incluyen pacientes que recibirán monoterapia de HKI-272 oral (240 mg diarios) (Grupo 1) o una combinación de lapatinib [TYKERB®, 1250 mg diarios orales] y capecitabina [XELODA®, 2000 mg diarios orales] (Grupo 2) según las recomendaciones del fabricante.

20 Las pacientes reciben comprimidos de HKI-272 orales (o bien 160 mg o 240 mg) diarios en combinación con capecitabina oral (o bien 750 mg o 1000 mg dos veces al día) en los días 1-14 de un ciclo de 21 días (no se administró capecitabina los días 15-21). La dosificación oral de HKI-272 comienza en el ciclo 1 y continua en los restantes días de cada ciclo.

25 Se anticipa que los resultados mostrarán que HKI-272 en combinación con la capecitabina mejorará significativamente la velocidad de respuesta objetiva en comparación con la combinación de lapatinib y capecitabina y/o prolongó el tiempo de la progresión tumoral (TPT) del sujeto cuando se compara con la monoterapia de capecitabina. Se anticipa además que los efectos secundarios se minimizarán en comparación con la combinación de lapatinib y capecitabina, en vista de las menores dosis efectivas permitidas por la combinación de HKI-272 y capecitabina.

30 Todas las publicaciones citadas en esta memoria se incorporan en esta memoria por referencia. Mientras la invención se ha descrito con referencia a realizaciones particulares, se apreciará que pueden hacerse modificaciones sin separarse del espíritu de la invención. Dichas modificaciones se pretende que caigan en el alcance de las reivindicaciones anexas.

Ejemplo de referencia 3: Actividad anti-tumoral de la combinación de bosutinib (SKI-606) y capecitabina

Los sujetos con tumores sólidos se enrolarán en cada grupo de dosis de la combinación de bosutinib y capecitabina. Cada sujeto participará en solo en 1 grupo de dosis. Para el propósito de este estudio, un ciclo se define como un periodo de 21 días.

35 Cada sujeto participará en solo 1 nivel de dosis. Los sujetos recibirán comprimidos de bosutinib orales (200-400 mg) diariamente en combinación con capecitabina oral (500-1000 mg/m² BID (dos veces al día)) en los días 1-14 de un ciclo de 21 días (no se administró capecitabina los días 15-21). Por propósitos comparativos, se administra lapatinib [TYKERB®] de forma oral una vez al día de forma continua según la instrucción del fabricante.

Nivel de dosis	Dosis de bosutinib (mg) Dosificación oral diaria continua	Dosis de capecitabina (mg/m ²) BID Días 1-14 de cada ciclo de 21 días
1	200	250 (diariamente 500 totales)
2	300	300 (diariamente 600 totales)
3	400	500 (diariamente 1000 totales)

- Si el nivel de dosis 1 no se tolera, la Parte 2 continuará con 2 brazos: A (bosutinib) y C (lapatinib + capecitabina).
 - Si el nivel de dosis 1 se tolera pero el nivel de dosis 2 no se tolera, un nivel de dosis intermedio a 200 mg de bosutinib en combinación con 750 mg/m² BID de capecitabina puede investigarse para DMT.
- 5
- Se permitirán retrasos y ajustes de dosis. A todos los sujetos se les permite un máximo de un retraso de dosis de 3 semanas consecutivas para permitir que se eliminen las toxicidades.

10 Como se usa en esta memoria, una respuesta completa (RC) se refiere a la desaparición de todas las lesiones diana. Una respuesta parcial (RP) se refiere a una disminución de al menos 30% en la suma del diámetro más largo (DML), tomando como referencia la suma del DML de la línea base. La enfermedad estable se define como que no tiene suficiente disminución para cumplir los requisitos para RP ni suficiente aumento para cumplir los requisitos para EP, tomando como referencia la menor suma de DML desde que empezó el tratamiento.

Ejemplo de referencia 4: SKI-606 + capecitabina en cáncer de mama erBB-2 positivo

15 Las pacientes que tienen diagnosticado cánceres de mama metastáticos se tratan usando un régimen de SKI-606 y capecitabina durante tres ciclos de 21 días. Los grupos de control incluyen pacientes que recibirán monoterapia SKI-606 oral (200-400 mg diarios) (Grupo 1) o una combinación de lapatinib [TYKERB®, 1250 mg orales diarios] y capecitabina [XELODA®, 1000 mg orales diarios] (Grupo 2) según las recomendaciones del fabricante.

20 Las pacientes reciben comprimidos SKI-600 orales (o bien 200 mg o 400 mg) diarios en combinación con capecitabina oral (o bien 250 mg o 500 mg dos veces al día) en los días 1-14 de un ciclo de 21 días (no se administra capecitabina los días 15-21). La dosificación oral de SKI-606 comienza en el ciclo 1 y continúa en los días restantes de cada ciclo.

25 Se anticipa que los resultados mostrarán que SKI-606 en combinación con capecitabina mejorará significativamente la velocidad de respuesta objetiva en comparación con la combinación de lapatinib y capecitabina y/o prolongó el tiempo para la progresión tumoral (TPT) del sujeto cuando se compara con la monoterapia de capecitabina. Se anticipa además que los efectos secundarios se minimizarán en comparación con la combinación de lapatinib y capecitabina, en vista de las menores dosificaciones efectivas permitidas por la combinación de SKI-606 y capecitabina.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de neratinib y sales farmacéuticamente aceptables del mismo con capecitabina para usar en un método para tratar un cáncer de mama metastático Erb-2 positivo.
- 5 2. La combinación para usar según la reivindicación 1, en donde el cáncer de mama es un cáncer de mama localmente avanzado.
3. La combinación para usar según la reivindicación 1, en donde uno o ambos de los componentes activos se proporciona en una cantidad subterapéuticamente efectiva.
4. La combinación para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la capecitabina se administra en una cantidad de aproximadamente 1250 mg a aproximadamente 3000 mg diarios.
- 10 5. La combinación para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la capecitabina se administra al menos una vez durante un periodo de 21 días.
6. La combinación para usar según la reivindicación 5, en donde el régimen de capecitabina se continúa durante 3 a 6 ciclos.
- 15 7. La combinación para usar según la reivindicación 1, en donde el neratinib o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de al menos aproximadamente 40 mg.
8. La combinación para usar según la reivindicación 7, en donde el neratinib o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de al menos aproximadamente 120 mg.
9. La combinación para usar según la reivindicación 8, en donde el neratinib o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de al menos aproximadamente 240 mg.
- 20 10. La combinación para usar según la reivindicación 1, en donde el neratinib o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra diariamente.
11. La combinación para usar según la reivindicación 1, en donde el neratinib o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra durante al menos 2 semanas continuas.
- 25 12. Un producto que contiene capecitabina, neratinib o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para reparto simultáneo, separado o secuencial en un régimen combinado para usar en un método para tratar un cáncer de mama metastático Erb-2 positivo en un mamífero.
13. Un paquete farmacéutico para usar en un método para tratar un cáncer de mama metastático Erb-2 positivo en un mamífero individual, comprendiendo dicho paquete farmacéutico:
 - (a) al menos una dosis unitaria de capecitabina; y
 - 30 (b) al menos una dosis unitaria de neratinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.