

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 115**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2011 PCT/US2011/048922**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2012 WO12027445**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2011 E 11752700 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2608792**

54 Título: **Procedimientos de administración de un inhibidor de EGFR**

30 Prioridad:

**26.08.2010 US 377177 P**

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

**16.02.2018**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**LORENCE, ROBERT MICHAEL;  
SHAHIDI, MEHDI y  
STOPFER, PETER**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 655 115 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**

Procedimientos de administración de un inhibidor de EGFR

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

## 1. CAMPO TÉCNICO

10 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas para usar en un procedimiento para el tratamiento de un paciente que tiene cáncer de pulmón de células no pequeñas en el que hay una etapa de evitar o modificar la coadministración de BIBW 2992 con inhibidores de la glicoproteína P (P-gp).

15 También, la invención se refiere a BIBW 2992 o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un procedimiento para optimizar la eficacia terapéutica del tratamiento de NSCLC en un paciente humano en el que hay una etapa para reducir la dosis o frecuencia de dosis de un inhibidor de P-gp o evitar completamente la administración de un inhibidor de P-gp antes de comenzar la administración de BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

## 20 2. INFORMACIÓN DE ANTECEDENTES

Los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se han estudiado clínicamente para demostrar la eficacia en el tratamiento de ciertos cánceres. Se ha demostrado que los compuestos que inhiben la transducción de señales mediante tirosina quinasas, por ejemplo, del receptor de EGF humano, son útiles para tratar procedimientos fisiopatológicos provocados por la hiperfunción de tirosina quinasas. David W. Fry, *Pharmacol. Ther.* Vol. 82, Nos. 2-3, pp. 207-218, 1999. Se ha demostrado que varios inhibidores irreversibles tienen ventajas terapéuticas tales como supresión tumoral prolongada en comparación con inhibidores reversibles tales como gefitinib. DeBono & Rowinsky, *Br. Med. Bull.* 64:227-254 (2002). Los compuestos se han descrito en los documentos WO 02/50043, WO 2004/0741263 y WO 2005/037824 como inhibidores duales del receptor erbb1 (EGFR) y tirosina quinasas del receptor erbb2 (Her2/neu), apropiados para el tratamiento de, por ejemplo, tumores malignos o benignos, particularmente tumores de origen epitelial y neuroepitelial, metástasis y la proliferación anormal de células endoteliales vasculares (neoangiogénesis), para tratar enfermedades de las vías respiratorias y los pulmones que se acompañan de una producción mayor o alterada de moco causada por la estimulación de tirosina quinasas, así como para tratar enfermedades del tracto gastrointestinal y del conducto biliar y la vesícula biliar que están asociadas con la actividad alterada de las tirosina quinasas.

BIBW 2992 es un inhibidor de la tirosina quinasa altamente selectivo, potente e irreversible de EGFR y HER2 con efectos prometedores en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). *Drugs of the Future* 2008, 33 (8): 649-654; Li, D. et al, *Oncogene* (2008) 27, 4702-4711. También se informó que BIBW 2992 es efectivo en tumores sólidos además de NSCLC. Minkovsky, N. et al., *Current Opinion in Investigational Drugs* 2008, 9(12), 1336-1346. Las características farmacocinéticas (PK) de BIBW 2992 después de dosis únicas y múltiples revelaron absorción moderadamente rápida. *British Journal of Cancer* (2008) 98, 80-85. BIBW 2992 presentó un aumento proporcional a la dosis en la exposición en voluntarios sanos y en pacientes con cáncer.

45 La toxicidad cutánea y la diarrea fueron los eventos adversos más comunes en los resultados preliminares de un ensayo clínico de Fase II en pacientes con adenocarcinoma de pulmón y la activación de mutaciones de EGFR. Mukherji, D., et al, *Expert Opin. Investig. Drugs* (2009) 18(3), 293-300.

P-gp es una proteína de bomba de eflujo transmembrana y parece ser un componente importante de la barrera que protege los tejidos de sustancias potencialmente dañinas bombeándolas fuera de las células. Los regímenes de tratamiento de quimioterapia estándar para el cáncer generalmente implican compuestos altamente tóxicos diseñados para matar las células tumorales. En la resistencia a múltiples fármacos (MDR), las células tumorales usarán P-gp para bombear medicamentos terapéuticos antes de que puedan penetrar en el tumor y eliminar de manera efectiva el cáncer. Juranka PF et al., *FASEB J.* 1989 Dec; 3(14): 2583-92. Si bien esto ha llevado al desarrollo de agentes que inhiben la acción de la P-gp, este enfoque ha sido impredecible ya que muchos ensayos controlados aleatorios que evaluaron los fármacos de sustrato de P-gp utilizados en combinación con o sin moduladores de P-gp no mostraron mejoras significativas en el resultado. Ferry DR et al., *Eur J Cancer.* 1996 Jun; 32A(6):1070-81. Por lo tanto, puede haber otros factores que limitan la efectividad de los inhibidores P-gp in vivo. Un estudio demostró que la efectividad de los inhibidores de la P-gp varió de acuerdo con las distancias celulares de los vasos sanguíneos: los tumores que sobreexpresaban P-g tenían una captación aumentada de doxorubicina en las células proximales, un efecto mínimo o nulo sobre la absorción del fármaco a distancias intermedias de los vasos sanguíneos, pero en celdas más distales. Patel, Krupa J. y col., *BMC Cancer* 2009; 9: 356. El trabajo realizado hasta ahora sobre moduladores de P-gp utilizados para aumentar la efectividad de los fármacos quimioterapéuticos ha demostrado limitaciones e imprevisibilidad de tales moduladores de P-gp y sugiere la importancia de considerar la distribución de fármacos en el diseño y desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.

## BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

5 El trabajo citado anteriormente apoya el principio de que tratar a un paciente que tiene cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) con el inhibidor de EGFR BIBW 2992 requiere una etapa activa para evitar o modificar la coadministración de tales fármacos con inhibidores de P-gp.

## DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

10 Los presentes inventores han descubierto por primera vez que tomando ambos fármacos juntos, un inhibidor de P-gp y un inhibidor de EGFR da como resultado una exposición aumentada a fármacos de dicho inhibidor de EGFR. La administración simultánea de un inhibidor de P-gp junto con un inhibidor de EGFR debe evitarse y/o modificarse o la dosis del inhibidor de EGFR se debe modificar.

15 Alternativamente, la administración de un potente inhibidor de P-gp al menos 6 horas después de la administración de un inhibidor de EGFR puede minimizar la DDI (interacción fármaco fármaco) que se observó durante la ingesta concomitante de inhibidor de EGFR junto con un inhibidor de P-gp.

20 Por lo tanto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en un procedimiento de tratamiento de un paciente con NSCLC, comprendiendo el procedimiento

- a) identificar a un paciente que necesita tratamiento con BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 25 b) determinar que el paciente está recibiendo terapia con un inhibidor de P-gp seleccionado de alfentanil, amilorida, amiodarona, amitriptilina, astemizol, atovacuona, atorvastatina, azelastina, azidopina, azitromicina, bepridil, biricodar, bromocriptina, carbamazepina, carvedilol, cloroquina, clorpromazina, claritromicina, ciclosporina, ciproheptadina, darunavir, desetilamiodarona, desipramina, dextniguldipina, dexrazoxano, diltiazem, dipiridamol, disulfiram, doxazosina, elacridar, emetina, eritromicina, felodipino, fenofibrato, fentanilo, flavonoides, fluoxetina, flufenazina, 30 fluvoxamina, fucidina, gallopamilo, gliburida, gramicidina D, zumo de toronja, ajo, té verde, haloperidol, hidrocortisona, hidroxicina, josamicina, ketoconazol, imipramina, itraconazol, ivermectina, ketoconazol, laniquidar, lansoprazol, levotiroxina, lidocaína, loperamida, lopinavir, loratanida, lovastatina, maprotilina, mefloquina, metadona, mibefradil, midazolam, mitomicina C, nefazodona, nelfinavir, nicardipina, nitrendipina, nobiletina, norverapamilo, omeprazol, zumo de naranja, ofloxacina, paroxetina, pantoprazol, fenotiazinas, fenobarbital, piperina, pimozida, 35 probenecida, progesterona, prometazina, propafenona, propranolol, quercetina, quinacrina, quinidina, quinina, reserpina, ritonavir, saquinavir, sertralina, simvastatina, espironolactona, sufentanilo, tacrolimus, tamoxifeno, tariquidar, telitromicina, terfenadina, testosterona, tetrabenazina, tioridazina, trifluoperazina, trifluopromazina, trimipramina, valinomicina, vanadato, venlafaxina, verapamilo, vinblastina, FK506, RU486(mifepristona), valsopodar PSC 833, zosuquidar y 2n-propilquinolina o combinaciones de los mismos;
- 40 c) causar que la terapia del paciente con el inhibidor de P-gp cese antes del tratamiento con BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- d) administrar BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente;
- 45 e) reanudar el tratamiento con un inhibidor de P-gp no antes de 6 horas después de la administración de BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en el tratamiento de un paciente con NSCLC mediante un procedimiento que comprende

- a) determinar que el paciente está recibiendo terapia con un inhibidor de P-gp seleccionado de alfentanil, amilorida, amiodarona, amitriptilina, astemizol, atovacuona, atorvastatina, azelastina, azidopina, azitromicina, bepridil, biricodar, bromocriptina, carbamazepina, carvedilol, cloroquina, clorpromazina, claritromicina, ciclosporina, ciproheptadina, darunavir, desetilamiodarona, desipramina, dextniguldipina, dexrazoxano, diltiazem, dipiridamol, disulfiram, doxazosina, elacridar, emetina, eritromicina, felodipino, fenofibrato, fentanilo, flavonoides, fluoxetina, flufenazina, 55 fluvoxamina, fucidina, gallopamilo, gliburida, gramicidina D, zumo de toronja, ajo, té verde, haloperidol, hidrocortisona, hidroxicina, josamicina, ketoconazol, imipramina, itraconazol, ivermectina, ketoconazol, laniquidar, lansoprazol, levotiroxina, lidocaína, loperamida, lopinavir, loratadina, lovastatina, maprotilina, mefloquina, metadona, mibefradil, midazolam, mitomicina C, nefazodona, nelfinavir, nicardipina, nitrendipina, nobiletina, norverapamilo, omeprazol, zumo de naranja, ofloxacina, paroxetina, pantoprazol, fenotiazinas, fenobarbital, piperina, pimozida, 60 probenecida, progesterona, prometazina, propafenona, propranolol, quercetina, quinacrina, quinidina, quinina, reserpina, ritonavir, saquinavir, sertralina, simvastatina, espironolactona, sufentanilo, tacrolimus, tamoxifeno, tariquidar, telitromicina, terfenadina, testosterona, tetrabenazina, tioridazina, trifluoperazina, trifluopromazina,

trimipramina, valinomicina, vanadato, venlafaxina, verapamilo, vinblastina, FK506, RU486(mifepristona), valsopodar PSC 833, zosuquidar y 2n-propilquinolina o combinaciones de los mismos;

5 b) reducir la dosis o frecuencia de dosis de dicho inhibidor de P-gp antes de comenzar a administrar BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

c) administrar BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente.

10 En otro aspecto de la invención, se proporciona BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un procedimiento para optimizar la eficacia terapéutica del tratamiento de NSCLC en un paciente humano, que comprende:

15 a) determinar que al paciente se le está administrando un inhibidor de la glicoproteína P (P-gp) seleccionado de alfentanil, amilorida, amiodarona, amitriptilina, astemizol, atovacuona, atorvastatina, azelastina, azidopina, azitromicina, bepridil, biricodar, bromocriptina, carbamazepina, carvedilol, cloroquina, clorpromazina, claritromicina, ciclosporina, ciproheptadina, darunavir, desetilamiodarona, desipramina, dexniguldipina, dexrazoxano, diltiazem, dipiridamol, disulfiram, doxazosina, elacridar, emetina, eritromicina, felodipino, fenofibrato, fentanilo, flavonoides, fluoxetina, flufenazina, fluvoxamina, fucidina, gallopamilo, gliburida, gramicidina D, zumo de toronja, ajo, té verde, haloperidol, hidrocortisona, hidroxicina, josamicina, ketoconazol, imipramina, itraconazol, ivermectina, ketoconazol, laniquidar, lansoprazol, levotiroxina, lidocaína, loperamida, lopinavir, loratadina, lovastatina, maprotilina, mefloquina, metadona, mibefradil, midazolam, mitomicina C, nefazodona, nelfinavir, nicardipina, nitrendipina, nobiletina, norverapamilo, omeprazol, zumo de naranja, ofloxacina, paroxetina, pantoprazol, fenotiazinas, fenobarbital, piperina, pimozida, probenecida, progesterona, prometazina, propafenona, propranolol, quercetina, quinacrina, quinidina, quinina, reserpina, ritonavir, saquinavir, sertralina, simvastatina, espironolactona, sufentanilo, tacrolimus, tamoxifeno, tariquidar, telitromicina, terfenadina, testosterona, tetrabenazina, tioridazina, trifluoperazina, trifluopromazina, trimipramina, valinomicina, vanadato, venlafaxina, verapamilo, vinblastina, FK506, RU486(mifepristona), valsopodar PSC833, zosuquidar y 2n-propilquinolina o combinaciones de los mismos;

30 b) reducir la dosis o frecuencia de dosis de dicho inhibidor de P-gp o evitar completamente la administración de dicho inhibidor de P-gp antes de comenzar o administrar BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

c) administrar BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que tiene NSCLC.

35 En otra realización, se proporciona BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se debe administrar con una dosis de aproximadamente 10 a 50 mg/día, preferiblemente aproximadamente 20 a 50 mg/día, más preferiblemente 40 mg/día, preferiblemente en forma de un comprimido, tomada una vez al día.

40 En otra realización, se proporciona BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se debe administrar sin alimentos, lo que debe entenderse que significa al menos una hora antes de una comida hasta al menos 3 horas después de una comida.

45 En otra realización, se proporciona BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula como un comprimido/gránulos/pellas/polvo dispersable.

50 En otra realización, se proporciona BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que el comprimido/gránulos/pellas/polvo dispersable es dispersable en un solvente acuoso, preferiblemente agua.

55 En otra realización, se proporciona BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula para administración oral después de dispersar o disolver dicho inhibidor, preferiblemente con agitación, por al menos 5, preferiblemente al menos 10, incluso más preferido al menos 5 minutos en un solvente acuoso, preferiblemente agua.

60 En otra realización, se proporciona BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formula para la administración a través de un tubo nasogástrico.

65 En otro aspecto de la invención, se proporciona BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de NSCLC con un régimen de dosis que se ajusta según los eventos adversos de dicho tratamiento inhibidor de EGFR, concomitante con el tratamiento con inhibidor de P-gp, en el que dichos eventos adversos se controlan en un punto temporal después de que el paciente haya iniciado el tratamiento con inhibidores

de EGFR midiendo la cantidad y gravedad de los eventos adversos según lo determinado, por ejemplo, con la clasificación de CTCAE versión 3.0 ([http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)).

- 5 En otro aspecto de la invención, se proporciona BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las realizaciones anteriores, para uso en el tratamiento de NSCLC en el que BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el único ingrediente activo contra el cáncer.

#### DEFINICIONES

10 Todos los términos como se usa en este documento en la presente memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, se entenderán en su significado ordinario como se conoce en la técnica. Otras definiciones más específicas son las siguientes:

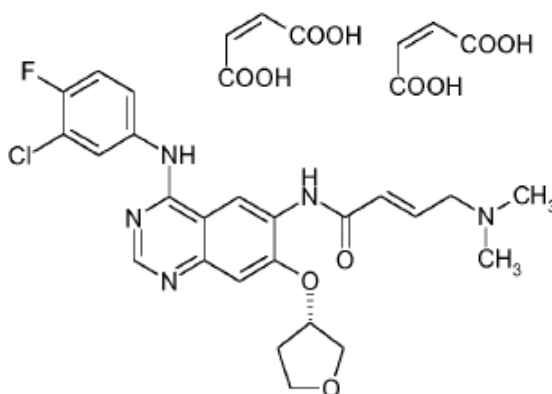
- 15 Los términos "ErbB1", "receptor del factor de crecimiento epidérmico" y "EGFR" se usan indistintamente en este documento y se refieren a EGFR de secuencia nativa como se describe, por ejemplo, en Carpenter et al. *Ana. Rev. Biochem.* 56:881-914 (1987), incluyendo variantes de la misma (por ejemplo, un EGFR mutante por delección como en Humphrey et al., *PNAS (USA)* 87:4207-4211 (1990)). erbB1 se refiere al gen que codifica el producto de proteína EGFR. Como se usa en este documento, la proteína EGFR se describe como el número de registro de GenBank. NP.sub.- -005219 que está codificada por el gen erbB1, número de registro GenBank.NM.sub.- -005228. Véase también W. J. Gullick et al., 1986, *Cancer Res.*, 46: 285-292; S. Cohen et al., 1980, *J. Biol. Chem.*, 255:4834-4842; A. B. Schreiber et al., 1983, *J. Biol. Chem.*, 258: 846-853).

El inhibidor de EGFR incluye inhibidores de EGFR reversibles o irreversibles.

- 25 Los inhibidores de "EGFR reversible" incluyen: clases estructurales 4-anilinoquinazolininas, 4-[aralkilamino]piridopirimidinas y 4-fenilaminopirrolo-pirimidinas. Véase David W. Fry, *Pharmacol. Ther.* Vol. 82, Nos. 2-3, pp. 209-211, 1999. Ejemplos específicos incluyen Gefitinib (compuesto ZD1839 "IRESSA"), Erlotinib (compuesto OSI-774, "TARCEVA"), Lapatinib, tratamiento convencional contra ambos el cáncer con IRESSA y TARCEVA implica la administración oral diaria de no más de 500 mg de los compuestos respectivos.

- "Inhibidor de EGFR irreversible" incluye cualquier compuesto que se una irreversiblemente a EGFR, preferiblemente a cisteína 773 del EGFR. Los ejemplos no limitantes incluyen compuestos descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 6,002,008, US 7,019,012, US 6,251,912, WO 02/50043, WO 2004/074263, WO 2005/037824, BIBW2992, EKB-569, HKI-272, HKI-357, C1-1033, Icotinib o PF-00299804, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- Preferiblemente, BIBW 2992 dimaleato: 2-butenamida, N-[4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]-7-[(3S)-tetrahydro-3-furanil] oxi-6-quinazolinil] -4- (dimetilamino)-, (2E) -, (2Z) -2-butenioato (1: 2)



- 45 P-gp, es la glicoproteína P está codificada por el gen ABCB1 (Ueda K, Clark DP, Chen CJ, Roninson IB, Gottesman MM, Pastan I (enero de 1987). "The human multidrug resistance (mdr1) gene. cDNA cloning and transcription initiation". *J. Biol. Chem.* 262 (2): 505-8. PMID 3027054).

Los moduladores de P-gp incluyen inhibidores como se definen en este documento, preferiblemente tales compuestos que son potentes inhibidores de P-gp.

- 50 Los inhibidores de P-gp potentes incluyen cualquier agente capaz de inhibir potentemente preferiblemente la P-gp. Ejemplos no limitantes incluyen alfentanil, amilorida, amiodarona, amitriptilina, astemizol, atovacuona, atorvasratina, azelastina, azidopina, azitromicina, bepridil, biricodar, bromocriptina, carbamazepina, carvedilol, cloroquina,

clorpromazina, claritromicina, ciclosporina, ciproheptadina, darunavir, desetilamiodarona, desipramina, dextrazoxano, dililitazem, dipiridamol, disulfiram, doxazosina, elacridar, emetina, eritromicina, felodipino, fenofibrato, fentanilo, flavonoides, fluoxetina, flufenazina, fluvoxamina, fucidina, gallopamilo, gliburida, gramicidina D, zumo de toronja, ajo, té verde, haloperidol, hidrocortisona, hidroxicina, josamicina, ketonconazol, imipramina, itraconazol, ivermectina, ketoconazol, laniquidar, lansoprazol, levotiroxina, lidocaína, loperamida, lopinavir, loratadina, lovastatina, maprotilina, mefloquina, metadona, mibefradil, midazolam, mitomicina C, nefazodona, nelfinavir, nicardipina, nitrendipina, nobiletina, norverapamilo, omeprazol, zumo de naranja, ofloxacin, paroxetina, pantoprazol, fenotiazinas, fenobarbital, piperina, pimozida, probenecida, progesterona, prometazina, propafenona, propranolol, quercetina, quinacrina, quinidina, quinina, reserpina, ritonavir, saquinavir, sertralina, simvastatina, espironolactona, sufentanilo, tacrolimus, tamoxifeno, tariquidar, telitromicina, terfenadina, testosterona, tetrabenazina, tioridazina, trifluoperazina, trifluopromazina, trimipramina, valinomicina vanadato, venlafaxina, verapamilo, vinblastina, FK506, RU486(mifepristona), valsopodar PSC 833, zosuquidar y 2n-propilquinolina y combinaciones de los mismos, preferiblemente ciclosporina, eritromicina, ketoconazol, itraconazol, quinidina, sal de fenobarbital con quinidina, ritonavir, valsopodar o verapamilo.

"Modificar" la administración de dichos moduladores de P-gp se entenderá que significa reducir la dosis o frecuencia de dosis de dichos moduladores de P-gp.

"Evitar" completamente la administración de dichos moduladores de P-gp se entenderá que significa ya sea a) no iniciar la administración de dichos moduladores de P-gp o b) detener la administración de dicho modulador de P-gp y luego no reiniciar la administración de dicho modulador de P-gp.

El tratamiento también puede implicar una combinación de tratamientos, que incluyen, pero no limitan a, un inhibidor de tirosina quinasa en combinación con otros inhibidores de la tirosina quinasa, quimioterapia, radiación, etc. Puede hacerse referencia al respecto en EP 09160202.9, PCT/EP/2010050338, WO 2008/121467, US 2009-0306101, US 2006-0058311, US 2005-0043233, US 2003-0225079 y US 2009-0318480.

El uso concomitante de un modulador de P-gp en el tratamiento de un paciente con un primer medicamento, tal como un inhibidor de EGFR, significa que el modulador de P-gp se administra al paciente según un régimen de tratamiento caracterizado por administración repetida de una unidad de dosificación en intervalos de tiempo definidos, por ejemplo una, dos o tres veces al día, además de un régimen de tratamiento paralelo pero independiente caracterizado por la administración repetida de una unidad de dosificación del primer medicamento. Adicionalmente, el uso concomitante de un modulador de P-gp junto con un inhibidor de EGFR significa que ambos fármacos se administrarán en paralelo (simultáneamente) o al máximo dentro de un marco de tiempo de 1 hora entre las administraciones de ambos fármacos.

La divulgación de los documentos WO 02/50043, WO 2004/074263 y WO 2005/037824 incluye la preparación, así como formulaciones farmacéuticas de los compuestos. Adicionalmente, se sabe para el tratamiento de enfermedades tumorales que los compuestos se pueden usar en monoterapia o junto con otros agentes terapéuticos antitumorales, por ejemplo en combinación con inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, etopósido) inhibidores de la mitosis (por ejemplo, vinblastina), compuestos que interactúan con ácidos nucleicos (por ejemplo, cisplatino, ciclofosfamida, adriamicina), antagonistas de la hormona (por ejemplo, tamoxifeno), inhibidores de procedimientos del metabolismo (por ejemplo, 5-FU, etc.), citoquinas (por ejemplo, interferones) o anticuerpos.

La expresión "paciente" se refiere a un paciente humano que padece cáncer y que, por lo tanto, necesita dicho tratamiento. Adicionalmente, se debe entender que la expresión "paciente" incluye pacientes con cáncer que portan tumores con receptor de EGF de tipo salvaje, así como pacientes con cáncer preseleccionados con tumores que albergan mutaciones de EGFR activadoras. Estos se pueden localizar en el dominio de tirosina quinasa del receptor de EGF tal como, por ejemplo, las mutaciones puntuales L858R o L861 en el bucle de activaciones (exón 21), o mutaciones de delección/inserción en marco en la secuencia ELREA (exón 19), o sustituciones en G719 situadas en el bucle de unión de nucleótidos (exón 18). Se han informado mutaciones de activación adicionales en el dominio extracelular del receptor de EGF en diversas indicaciones (por ejemplo, EGFR VIII que muestra delecciones de exón 2-7). También se deben incluir otras mutaciones como la mutación puntual T790M en el exón 20 así como ciertas inserciones del exón 20 (por ejemplo, D770\_N771insNPG) que confieren resistencia a fármacos particulares, así como mutantes dobles tales como la mutación combinada L858R/T790M o el exón-19-del/T790M.

Se debe entender que la expresión "paciente" incluye también pacientes con cáncer que portan tumores con receptor HER2 de tipo salvaje, así como pacientes con cáncer preseleccionados con tumores que albergan mutaciones activadoras de HER2, por ejemplo, M774\_A775insAYVM.

La dosis más alta de BIBW 2992 es de 160 mg una vez al día durante 3 días o, alternativamente, 100 mg una vez al día durante 2 semanas.

La presencia de mutaciones específicas de ganancia de función dentro del dominio tirosina quinasa del receptor EGF en un subgrupo de pacientes con NSCLC se ha asociado con una mayor sensibilidad al tratamiento con gefitinib y erlotinib (Lynch, New England Journal Medicine 350, 2129 (2004)); Paez, Science 304, 1497 (2004); Pao,

Proceedings of the National Academy of Science of the United States 101, 13306 (2004)). El tratamiento con inhibidores de EGFR puede ser un tratamiento de primera línea, o tratamientos de línea posteriores, tales como cánceres inicialmente diagnosticados como sensibles a gefitinib/erlotinib o que se predice que son sensibles a gefitinib/erlotinib por medio de estos métodos. En particular, la mutación puntual L858R (exón 21) así como las mutaciones de delección/inserción en la secuencia ELREA (exón 19) representan la mayoría de los respondedores a gefitinib. Una mutación puntual secundaria en el exón 20, T790M, se asocia con la resistencia adquirida a gefitinib o erlotinib. Esta mutación es análoga a la mutación T315I identificada en pacientes con CML que recaen bajo tratamiento con imatinib (pacientes resistentes a imatinib). Los métodos para detectar mutaciones en el dominio de tirosina quinasa del receptor de EGF son conocidos en la técnica, varias herramientas de diagnóstico correspondientes están aprobadas por la FDA y están disponibles comercialmente, por ejemplo, un ensayo para la detección de mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (Genzyme Corp.; véase también *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceeding (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: Abstract 10060).

Los inhibidores irreversibles en contraste con los inhibidores reversibles (por ejemplo, gefitinib), son capaces de inhibir la proliferación y la fosforilación de EGFR inducida por EGF en líneas celulares que expresan receptores de EGF doble mutantes (kwak, *Proceeding of the National Academy of Science of the United States* 102, 7665 (2005) y Kobayashi, *New England Journal Medicine* 352, 786 (2005)).

Por lo tanto, cualquier aspecto de la presente invención incluye la preselección opcional de pacientes con NSCLC para una mutación de EGFR en el dominio de tirosina quinasa del receptor de EGF, así como la preselección de pacientes con NSCLC para una mutación de HER2. Las mutaciones de EGFR preferiblemente relevantes en este contexto se seleccionan del grupo que consiste en las mutaciones puntuales L858R y L861 en el bucle de activación (exón 21) mutaciones de delección/delección en marco en la secuencia ELREA (exón 19), sustituciones en G719 situadas en el bucle de unión a nucleótidos (exón 18), mutaciones activadoras en el dominio extracelular del receptor de EGF tales como EGFR VIII que muestra delecciones de exón 2-7, la mutación puntual T790M en el exón 20, inserciones del exón 20 tales como D770\_N771 insNPG y mutantes dobles tales como la mutación L858R/T790M combinada y el exón-19-del/T790M. La mutación HER2 preferiblemente relevante en este contexto es la mutación M774\_A775insAYVM.

Uso en un procedimiento de tratamiento:

Un procedimiento de tratamiento de NSCLC incluiría la preselección de pacientes con NSCLC para mutaciones de EGFR y/o HER2 y la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de BIBW 2992 a un paciente con NSCLC preseleccionado que muestra una mutación de EGFR en el dominio de tirosina quinasa del receptor de EGF y/o con un tumor que alberga una mutación activadora de HER2, opcionalmente en combinación con quimioterapia, terapia biológica que incluye anticuerpos terapéuticos, terapia dirigida que incluye inhibidores de mTOR, radioterapia, radioinmunoterapia y/o resección tumoral mediante cirugía. El procedimiento comprende además modificar o evitar completamente la administración de dichos inhibidores de P-gp antes de comenzar la administración de BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro procedimiento de tratamiento de NSCLC en un paciente con NSCLC administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de BIBW 2992 a dicho paciente con NSCLC, opcionalmente en combinación con quimioterapia, terapia biológica que incluye anticuerpos terapéuticos, terapia dirigida que incluye inhibidores mTOR, radioterapia, radioinmunoterapia y/o resección tumoral por cirugía, en la que dicho paciente con NSCLC sería preseleccionado basándose en a) que haya tenido al menos 12 semanas de tratamiento con un inhibidor reversible de EGFR y b) que haya fracasado el tratamiento con dicho inhibidor reversible de EGFR. El procedimiento comprende además modificar o evitar completamente la administración de dichos inhibidores de P-gp antes de comenzar la administración de BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

BIBW 2992 puede estar opcionalmente en forma de sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y las mezclas de los mismos y opcionalmente en forma de sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables, solvatos, hidratos, polimorfos o derivados fisiológicamente funcionales de los mismos. BIBW 2992 se administra por vía oral, entérica, transdérmica, intravenosa, peritoneal o por inyección, preferiblemente por vía oral. En cualquier caso, los inhibidores de P-gp se deben evitar y/o modificar.

Dosificación:

BIBW 2992 se puede administrar al paciente humano en una dosis diaria de 0.01-4 mg/kg de peso corporal (bw), preferiblemente 0.1-2 mg/kg, particularmente preferido en una dosis de 0.2-1.3 mg/kg bw. Para el tratamiento oral, BIBW 2992 se puede administrar diariamente en una dosis total de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 100, 200, o 300 mg, opcionalmente dividida en dosis múltiples, por ejemplo, 1 a 3 dosis para ser administradas durante el día. Preferiblemente, la dosis diaria oral se administra solo una vez al día. Más preferiblemente, la dosis de partida para BIBW 2992 es de 40 mg, preferiblemente en forma de comprimido, una vez al día. Para los pacientes que toleran una dosis inicial de 40 mg, se puede considerar una dosis de 50 mg. Para el paciente que ya tenía el tratamiento con TKI (inhibidor de tirosina quinasa), la dosis inicial es de 50 mg, preferiblemente en forma de comprimido, una vez al

día. Especialmente para dosis más altas, los períodos de tratamiento deben alternar con los períodos de recuperación, sin administrar BIBW 2992. Por ejemplo, el tratamiento podría seguir un horario de "7 días de actividad-7 días de inactividad", uno de 14 días de actividad -14 días de inactividad ", uno de "21 días de actividad - 7 días de inactividad " o un horario de dosis continuo. Los períodos de tiempo de "actividad-inactividad" pueden elegirse más cortos, especialmente si se administran dosis más altas, o se adaptan individualmente a las necesidades del paciente. La dosis preferida de BIBW 2992 es 20, 30, 40, 50 mg, más preferiblemente 40 mg una vez al día.

La dosis para uso intravenoso, por ejemplo, de BIBW2992MA2 puede ser 1-1000 mg, preferiblemente 5-300 mg, particularmente preferido 10-100 mg (las dosis se refieren a la forma de base de BIBW2992), ya sea como un bolo o, especialmente si se aplican dosis más altas, como una infusión intravenosa lenta durante varias horas, por ejemplo, durante aproximadamente 1, 2, 4, 6, 10, 12 o 24 horas.

En una realización, la invención se refiere al uso en un procedimiento de tratamiento descrito anteriormente, caracterizado porque BIBW 2992, o su polimorfo, metabolito, hidrato, solvato, un isómero óptico individual, mezclas de los enantiómeros individuales o racematos de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra de forma intermitente o en una dosis diaria de modo que el nivel en plasma de la sustancia activa se encuentre preferiblemente entre 10 y 5000 nM durante al menos 12 horas del intervalo de dosis.

Sin embargo, puede ser opcionalmente necesario desviarse de la cantidad especificada, según el peso corporal o el procedimiento de administración, la respuesta individual al medicamento, la naturaleza de la formulación utilizada y el tiempo o el intervalo en el que se administra. De este modo, en algunos casos, puede ser suficiente usar menos de la cantidad mínima especificada anteriormente, mientras que en otros casos se deberá exceder el límite superior especificado. Cuando se administran grandes cantidades, puede ser aconsejable diseminarlas durante el día en varias dosis únicas.

Además, la ingesta recomendada para BIBW 2992 es sin alimentos y al menos una hora antes de una comida o al menos 3 horas después de una comida.

BIBW 2992, sus tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables, solvatos, hidratos, polimorfos, derivados fisiológicamente funcionales o profármacos de los mismos, se pueden usar en monoterapia o combinados con otras sustancias activas, opcionalmente también en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas.

Formulaciones farmacéuticas:

Las preparaciones farmacéuticas apropiadas para el uso según la invención incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, y particularmente soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusión, jarabes, emulsiones o polvos dispersables. La cantidad de compuesto farmacéuticamente activo en cada caso debería estar en el intervalo desde 0.1-90% en peso, preferiblemente 0.5-50% en peso de la composición total, esto es, en cantidades que son suficientes para alcanzar el intervalo de dosis dado a continuación. Las dosis especificadas pueden, si es necesario, administrarse varias veces al día.

Se pueden obtener comprimidos apropiados, por ejemplo, mezclando la(s) sustancia(s) activa(s) con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para retrasar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa o acetato de polivinilo. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

Los comprimidos recubiertos se pueden preparar en consecuencia recubriendo núcleos producidos análogamente a los comprimidos con sustancias normalmente usadas para revestimientos de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr una liberación retardada o prevenir incompatibilidades, el núcleo también puede consistir en varias capas. De forma similar, el recubrimiento de comprimido puede consistir en varias capas para conseguir una liberación retardada, posiblemente utilizando los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

Los jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de los mismos pueden contener adicionalmente un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor, por ejemplo, un saborizante tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa de sodio, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes tales como, por ejemplo, hidroxibenzoatos. Las soluciones para inyección e infusión se preparan de la manera habitual, por ejemplo, con la adición de conservantes tales como por ejemplo, hidroxibenzoatos, o estabilizantes tales como sales de metal alcalino de ácido etilendiaminotetraacético, opcionalmente usando emulsionantes y/o dispersantes, mientras que si



se usa agua como los solventes orgánicos diluyentes, se pueden usar opcionalmente como solubilizantes o solventes auxiliares, y transferidos a viales de inyección o ampollas o botellas de infusión.

Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas se pueden preparar, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con portadores inertes tales como lactosa o sorbitol y empaquetándolas en cápsulas de gelatina. Se pueden preparar supositorios apropiados, por ejemplo, mezclando con portadores previstos para este fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o los derivados de los mismos. Los excipientes apropiados pueden ser, por ejemplo, agua, solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites de origen vegetal (por ejemplo, caolín, arcillas, talco, tiza), polvos minerales sintéticos (por ejemplo, sílice y silicatos altamente dispersados), azúcar (por ejemplo, glucosa, lactosa y dextrosa), emulsionantes (por ejemplo, lignina, licores de sulfito usados, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidina) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril sulfato de sodio).

Las preparaciones se administran de la manera habitual, preferiblemente por vía oral o transdérmica, particularmente preferiblemente por vía oral. Cuando se administran por vía oral, los comprimidos pueden, por supuesto, contener aditivos, tales como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico junto con diversos aditivos, tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares, además de los portadores mencionados anteriormente. Lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco también se pueden usar para formar comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas las sustancias activas se pueden combinar con diversos potenciadores del sabor o colorantes además de los excipientes mencionados anteriormente.

Para uso parenteral, las soluciones de las sustancias activas se pueden preparar usando materiales portadores líquidos apropiados.

Las formulaciones preferidas y formas de fármacos para BIBW 2992 se describen en los documentos WO2005/037824 WO2009147238 y WO2011003853.

#### **Ejemplos:**

Los siguientes ejemplos no están destinados, ni deben interpretarse, como limitativos de la invención.

#### Ejemplo 1. Procedimientos de fabricación de BIBW 2992

Los procedimientos de fabricación de BIBW 2992 se pueden encontrar en los documentos US 7,019,012, WO2005/037824 y WO2007/085638.

#### Ejemplo 2. Los datos preclínicos indicaron que BIBW2992 es un sustrato de glicoproteína P (P-gp)

Permeabilidad pasiva a través de capas de células CaCo-2 y perfiles de transporte de P-gp:

Se realizaron experimentos para evaluar su permeabilidad pasiva y transporte potencial por la glicoproteína P (a.k.a. MDR1, ABC1) y la inhibición potencial de la P-gp por BIBW 2992.

B1BW 2992 presentó una alta permeabilidad pasiva y fue un sustrato de P-gp ( $K_m$  estimado 30-30  $\mu M$ ) así como un inhibidor de P-gp con un  $K_i$  estimado de 3.4  $\mu M$  (media de dos experimentos independientes).

#### Ejemplo 3. Los datos clínicos indicaron que BIBW2992 es un sustrato de glicoproteína P (P-gp)

Como se encontró que BIBW 2992 era un sustrato de P-gp in vitro (véase arriba), los investigadores realizaron un ensayo de fase I en voluntarios sanos para evaluar los efectos del potente inhibidor de la P-gp ritonavir sobre la farmacocinética (PK) de BIBW 2992 (un sustrato de P-gp). En este estudio abierto, aleatorizado, cruzado de dos vías, se comparó la exposición relativa después de una dosis oral única de B1BW 2992 (20 mg), coadministrada con dosis orales múltiples de ritonavir (200 mg dos veces durante 3 días), con la exposición después de una sola dosis oral de BIBW 2992 (20 mg) solo en voluntarios sanos de sexo masculino. El estudio fue diseñado para determinar el efecto máximo de la inhibición de la P-gp en la PK de BIBW 2992.

Cuando se administraron 20 mg de BIBW 2992 una vez al día en combinación con 200 mg de ritonavir dos veces al día,  $AUC_{0-\infty}$  de BIBW 2992 aumentó en 47.6% (90% de CI 133.7%, 162.9%),  $AUC_{0-tz}$  aumentó en 49.0% (90% de CI 134.5%, 165.1%) y  $C_{max}$  aumentó en 38.5% (90% de CI 120.6%, 158.9%) en comparación con BIBW 2992 administrado solo. Este fue un resultado sorprendente. Debido a esta concentración relativamente alta en el intervalo micromolar en correlación con las concentraciones promedio plasmáticas máximas BIBW 2992 en estado estacionario ( $I/K_i < 0.1$ ), las interacciones fármaco-fármaco basadas en la inhibición de P-gp por BIBW 2992 se habían considerado como menos probable que ocurra. La mediana del  $t_{max}$  de BIBW 2992 fue de 4.00 horas con y sin ritonavir. Las fases de distribución y eliminación de BIBW 2992 parecían no estar afectadas por el cotratamiento con ritonavir. Tampoco la semivida terminal de BIBW 2992 se modificó.

5 Dado que estudios previos revelaron que las reacciones metabólicas catalizadas por enzimas CYP3A4 juegan un papel secundario para el metabolismo de BIBW 2992 in vivo y la N-desmetilación dependiente de CYP3A4 de BIBW 2992 era demasiado baja para ser detectada cuantitativamente en voluntarios sanos, el aumento en la exposición BIBW 2992 en presencia de ritonavir probablemente se atribuye a la inhibición de los procedimientos de transporte mediados por P-gp durante la fase de absorción de BIBW 2992.

Debido a estos resultados, se implementaron las siguientes medidas para los ensayos clínicos de BIBW 2992 como una enmienda de protocolo que acusaba que:

10 Debe evitarse el uso de inhibidores potentes de la P-gp (incluyendo preferiblemente ciclosporina, eritromicina, ketoconazol, itraconazol, quinidina, sal de fenobarbital con quinidina, ritonavir, valsopodar, verapamilo) durante el tratamiento con BIBW 2992.

15 Ejemplo 4. Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón usando BIBW 2992 después de la falla con un inhibidor reversible de EGFR

20 Los pacientes con adenocarcinoma de pulmón que habían fallado previamente con un inhibidor reversible de EGFR (por ejemplo, gefitinib o erlotinib) y que habían tenido al menos 12 semanas de terapia con dicho inhibidor reversible se identifican como candidatos para el tratamiento con BIBW 2992. Sin embargo, antes tratamiento, se detiene el tratamiento con el potente inhibidor de P-gp. Después de este cese de la terapia con inhibidor de P-gp, el tratamiento con BIBW 2992 se inicia a una dosis de 50 mg al día.

25 Ejemplo 5. Tratamiento con BIBW 2992 de pacientes con cáncer de pulmón que tienen tumores con mutaciones de EGFR.

30 Los pacientes con adenocarcinoma de pulmón que tienen mutaciones de EGFR (que incluyen, pero no se limitan a mutaciones por delección 19, otras mutaciones en el exón 19, mutaciones L858R, otras mutaciones en el exón 21, mutaciones en el exón 18 y mutaciones en el exón 20) se identifican como candidatos para el tratamiento con BIBW 2992. Sin embargo, antes del tratamiento con BIBW 2992, se encuentra que ciertos pacientes toman un inhibidor potente de la P-gp. Antes de comenzar el tratamiento con BIBW 2992, se detiene el tratamiento con el potente inhibidor de P-gp. Después de este cese de la terapia con inhibidor de P-gp, se inicia el tratamiento con BIBW 2992 a una dosis de 50 mg al día.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en un procedimiento para el tratamiento de un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) mediante un procedimiento que comprende
- 5 a) identificar un paciente que necesita el tratamiento con BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 10 b) determinar que el paciente está recibiendo terapia con un inhibidor de P-gp seleccionado de alfentanil, amilorida, amiodarona, amitriptilina, astemizol, atovacuona, atorvastatina, azelastina, azidopina, azitromicina, bepridil, biricodar, bromocriptina, carbamazepina, carvedilol, cloroquina, clorpromazina, claritromicina, ciclosporina, ciproheptadina, darunavir, desetilamiodarona, desipramina, dexniguldipina, dexrazoxano, diltiazem, dipiridamol, disulfiram, doxazosina, elacridar, emetina, eritromicina, felodipino, fenofibrato, fentanilo, flavonoides, fluoxetina, flufenazina, fluvoxamina, fucidina, gallopamilo, gliburida, gramicidina D, zumo de toronja, ajo, té verde, haloperidol, hidrocloridato, hidrocloridato, hidrocortisona, hidroxicina, josamicina, ketoconazol, imipramina, itraconazol, ivermectina, ketoconazol, laniquidar, lansoprazol, levotiroxina, lidocaína, loperamida, lopinavir, loratadina, lovastatina, maprotilina, mefloquina, metadona, mibefradil, midazolam, mitomicina C, nefazodona, nelfinavir, nicardipina, nitrendipina, nobiletina, norverapamilo, omeprazol, zumo de naranja, ofloxacina, paroxetina, pantoprazol, fenotiazinas, fenobarbital, piperina, pimozida, probenecida, progesterona, prometazina, propafenona, propranolol, quercetina, quinacrina, quinidina, quinina, reserpina, ritonavir, saquinavir, sertralina, simvastatina, espironolactona, sufentanilo, tacrolimus, tamoxifeno, tariquidar, telitromicina, terfenadina, testosterona, tetrabenazina, tiordazina, trifluoperazina, trifluopromazina, trimipramina, valinomicina, vanadato, venlafaxina, verapamilo, vinblastina, FK506, RU486 (mifepristona), valsopodar PSC 833, zosuquidar y 2n-propilquinolina o combinaciones de los mismos;
- 15 20 25
- c) hacer que la terapia del paciente con el inhibidor de P-gp cese antes del tratamiento con BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- d) administrar BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente;
- 30 e) reanudar el tratamiento con un inhibidor de P-gp no antes de 6 horas después de la administración de BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- 35 2. Una composición farmacéutica que comprende BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso en un procedimiento para el tratamiento de un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) mediante un procedimiento que comprende
- 40 a) determinar que el paciente está recibiendo terapia con un inhibidor de P-gp seleccionado de alfentanil, amilorida, amiodarona, amitriptilina, astemizol, atovacuona, atorvastatina, azelastina, azidopina, azitromicina, bepridil, biricodar, bromocriptina, carbamazepina, carvedilol, cloroquina, clorpromazina, claritromicina, ciclosporina, ciproheptadina, darunavir, desetilamiodarona, desipramina, dexniguldipina, dexrazoxano, diltiazem, dipiridamol, disulfiram, doxazosina, elacridar, emetina, eritromicina, felodipino, fenofibrato, fentanilo, flavonoides, fluoxetina, flufenazina, fluvoxamina, fucidina, gallopamilo, gliburida, gramicidina D, zumo de toronja, ajo, té verde, haloperidol, hidrocloridato, hidrocloridato, hidrocortisona, hidroxicina, josamicina, ketoconazol, imipramina, itraconazol, ivermectina, ketoconazol, laniquidar, lansoprazol, levotiroxina, lidocaína, loperamida, lopinavir, loratadina, lovastatina, maprotilina, mefloquina, metadona, mibefradil, midazolam, mitomicina C, nefazodona, nelfinavir, nicardipina, nitrendipina, nobiletina, norverapamilo, omeprazol, zumo de naranja, ofloxacina, paroxetina, pantoprazol, fenotiazinas, fenobarbital, piperina, pimozida, probenecida, progesterona, prometazina, propafenona, propranolol, quercetina, quinacrina, quinidina, quinina, reserpina, ritonavir, saquinavir, sertralina, simvastatina, espironolactona, sufentanilo, tacrolimus, tamoxifeno, tariquidar, telitromicina, terfenadina, testosterona, tetrabenazina, tiordazina, trifluoperazina, trifluopromazina, trimipramina, valinomicina, vanadato, venlafaxina, verapamilo, vinblastina, FK506, RU486 (mifepristona), valsopodar PSC 833, zosuquidar y 2n-propilquinolina o combinaciones de los mismos;
- 45 50 b) reducir la dosis o frecuencia de dosis de dicho inhibidor de P-gp antes de comenzar a administrar BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- 55 c) administrar BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente.
- 60 3. Las composiciones farmacéuticas para uso en el procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que el inhibidor de P-gp se selecciona de ciclosporina, eritromicina, ketoconazol, itraconazol, quinidina, sal de fenobarbital con quinidina, ritonavir, valsopodar y verapamilo.
- 65 4. Las composiciones farmacéuticas para uso en el procedimiento según la reivindicación 1, 2 o 3, en el que BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se debe administrar sin alimentos, lo que se entiende que significa al menos una hora antes de una comida hasta al menos 3 horas después de una comida.

5. BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un procedimiento para optimizar la eficacia terapéutica del tratamiento de NSCLC en un paciente humano, que comprende:

- 5 a) determinar que al paciente se le está administrando un inhibidor de la glicoproteína P (P-gp) seleccionado de alfentanil, amilorida, amiodarona, amitriptilina, astemizol, atovacuona, atorvastatina, azelastina, azidopina, azitromicina, bepridil, biricodar, bromocriptina, carbamazepina, carvedilol, cloroquina, clorpromazina, claritromicina, ciclosporina, ciproheptadina, darunavir, desetilamiodarona, desipramina, dexniguldipina, dexrazoxano, diltiazem, dipiridamol, disulfiram, doxazosina, elacridar, emetina, eritromicina felodipino, fenofibrato, fentanilo, flavonoides, fluoxetina, flufenazina, fluvoxamina, fucidina, gallopamilo, gliburida, gramicidina D, zumo de toronja, ajo, té verde, haloperidol, hidrocortisona, hidroxicina, josamicina, ketoconazol, imipramina, itraconazol, ivermectina, ketoconazol, laniquidar, lansoprazol, levotiroxina, lidocaína, loperamida, lopinavir, loratadina, lovastatina, maprotilina, mefloquina, metadona, mibefradil, midazolam, mitomicina C, nefazodona, nelfinavir, nicardipina, nitrendipina, nobiletina, norverapamilo, omeprazol, zumo de naranja, ofloxacina, paroxetina, pantoprazol, fenotiazinas, fenobarbital, piperina, pimozida, probenecida, progesterona, prometazina, propafenona, propranolol, quercetina, quinacrina, quinidina, quinina, reserpina, ritonavir, saquinavir, sertralina, simvastatina, espironolactona, sufentanilo, tacrolimus, tamoxifeno, tariquidar, telitromicina, terfenadina, testosterona, tetrabenazina, tioridazina, trifluoperazina, trifluopromazina, trimipramina, valinomicina, vanadato, venlafaxina, verapamilo, vinblastina, FK506, RU486(mifepristona), valsopodar PSC 833, zosuquidar y 2n-propilquinolina o combinaciones de los mismos;
- 10
- 15
- 20 b) reducir la dosis o frecuencia de dosis de dicho inhibidor de P-gp o evitar completamente la administración de dicho inhibidor de P-gp antes de comenzar a administrar BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- 25 c) administrar BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que tiene dicho cáncer.

6. BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el procedimiento según la reivindicación 5, en el que el inhibidor de P-gp se selecciona de ciclosporina, eritromicina, ketoconazol, itraconazol, quinidina, sal de fenobarbital con quinidina, ritonavir, valsopodar y verapamilo.

7. BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el procedimiento según la reivindicación 5 o 6, en el que BIBW 2992 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se debe administrar sin alimentos, lo que se entiende que significa al menos una hora antes de una comida hasta al menos 3 horas después de una comida.