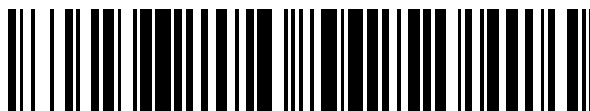


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 824**

51 Int. Cl.:

|                    |                             |           |
|--------------------|-----------------------------|-----------|
| <b>A61K 31/496</b> | (2006.01) <b>A61P 1/16</b>  | (2006.01) |
| <b>A61K 31/519</b> | (2006.01) <b>A61P 43/00</b> | (2006.01) |
| <b>A61P 35/00</b>  | (2006.01) <b>A61K 9/48</b>  | (2006.01) |
| <b>A61P 3/10</b>   | (2006.01)                   |           |
| <b>A61P 17/06</b>  | (2006.01)                   |           |
| <b>A61P 19/02</b>  | (2006.01)                   |           |
| <b>A61P 25/02</b>  | (2006.01)                   |           |
| <b>A61P 9/00</b>   | (2006.01)                   |           |
| <b>A61P 11/06</b>  | (2006.01)                   |           |
| <b>A61P 27/02</b>  | (2006.01)                   |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2009 E 15179438 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 2985025**

54 Título: **Combinación farmacéutica**

30 Prioridad:

**06.06.2008 EP 08157749**  
**08.07.2008 US 78882 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.04.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STEFANIC, MARTIN FRIEDRICH;  
HILBERG, FRANK;  
KAISER, ROLF y  
SHAPIRO, DAVID**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 662 824 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

## Combinación farmacéutica

La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende el compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona (compuesto A) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-*L*-glutámico (compuesto B) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de mesotelioma pleural o peritoneal maligno.

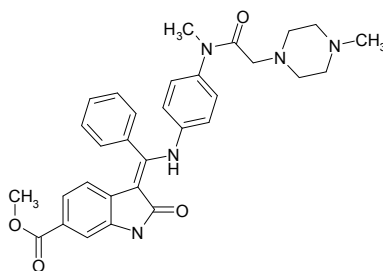
Además, la invención se refiere al compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método de tratamiento de mesotelioma pleural o peritoneal maligno que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de dicho compuesto antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz del compuesto Ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-*L*-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

## Antecedentes de la invención

El compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona (compuesto A) es un compuesto innovador que tiene propiedades farmacológicas valiosas, especialmente para el tratamiento de enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o situaciones patológicas en las que está implicado un componente inmunológico, o enfermedades fibróticas.

La estructura química de este compuesto está representada debajo como Fórmula A.

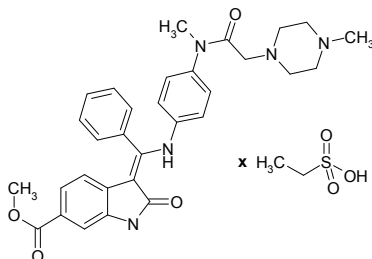
Fórmula A



La forma de base de este compuesto se describe en el documento WO 01/27081, la forma de sal monoetanosulfonato se describe en el documento WO 2004/013099 y diversas formas de sal adicionales se presentan en el documento WO 2007/141283. El uso de esta molécula para el tratamiento de enfermedades inmunológicas o situaciones patológicas en las que está implicado un componente inmunológico se describe en el documento WO 2004/017948, el uso para el tratamiento de enfermedades oncológicas se describe en el documento WO 2004/096224 y el uso para el tratamiento de enfermedades fibróticas se describe en el documento WO 2006/067165.

La forma de sal monoetanosulfonato de este compuesto presenta propiedades que hacen que esta forma de sal sea especialmente adecuada para el desarrollo como un medicamento. La estructura química del 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato se representa más adelante como Fórmula A1.

Fórmula A1



Los estudios preclínicos han demostrado que este compuesto es un inhibidor muy potente y con biodisponibilidad oral de receptores de factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), receptores de factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR) y receptores de factores de crecimiento de fibroblastos (FGFR) que reprime el crecimiento tumoral por medio de mecanismos que inhiben la neovascularización tumoral. Además se ha

demostrado que este compuesto inhibe la señalización en células del músculo endotelial y del músculo liso y pericitos, y reduce la densidad de vasos tumorales.

Además, este compuesto muestra eficacia antitumoral *in vivo* en todos los modelos ensayados hasta ahora a dosis bien toleradas. La siguiente tabla muestra los resultados del ensayo de eficacia antitumoral *in vivo* en modelos de xenoinjertos y en un modelo de tumor de rata singénica.

5

| Cáncer  | Modelo                | Eficacia                               |
|---|-----------------------|--|
| Colorrectal   | HT-29                 | T/C 16% a 100 mg/kg/d                  |
|   | tumores grandes HT-29 | reducción del volumen tumoral          |
| Glioblastoma  | rata singénica GS-9L  | T/C 32% a 50 mg/kg/d                   |
| Cabeza y cuello   | FaDu                  | T/C 11% a 100 mg/kg/d                  |
| Pulmón (no microcítico)   | NCI-H460              | T/C 54% a 25 mg/kg/d                   |
|   | Calu-6                | T/C 24% a 50 mg/kg/d                   |
| Ovario  | SKOV3                 | T/C 19% a 50 mg/kg/d                   |
| Próstata (dependiente de hormonas)                                | PAC-120               | T/C 34% a 100 mg/kg/d                  |
| Renal   | Caki-1                | T/C 13% a 100 mg/kg/d                  |
| Páncreas (transgénico murino)                                     | Rip-Tag               | interferencia con formación de tumores |
| T/C representa la reducción del tamaño del tumor en % del control |                       |  |

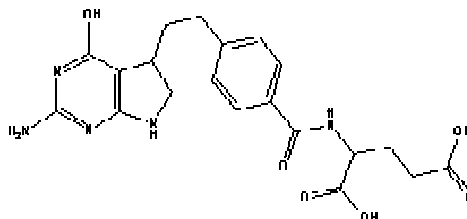
Por lo tanto, este compuesto es adecuado para el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la angiogénesis o la proliferación de células.

10 El compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoi]l-L-glutámico (compuesto B) es un antifolato que inhibe las rutas de síntesis de ADN *de novo* y ha demostrado un efecto clínico beneficioso en pacientes con mesotelioma pleural maligno avanzado (en combinación con cisplatino) cuya enfermedad es no reseccionable o que no se pueden seleccionar para un tratamiento curativo. Este compuesto también ha demostrado una eficacia similar al docetaxel en pacientes que padecen cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico (NSCLC) que no respondieron adecuadamente a una quimioterapia previa de primera línea.

15 El núcleo basado en pirrolopirimidina del compuesto ejerce su actividad antineoplásica alterando procesos metabólicos dependientes de folato esenciales para la replicación celular. Los datos *in vitro* han demostrado que esta molécula inhibe la timidilato sintasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT). Todas estas enzimas son enzimas dependientes de folato que están implicadas en la biosíntesis *de novo* de nucleótidos de timidina y purina.

20 La estructura del compuesto *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoi]l-L-glutámico se representa a continuación como Fórmula B. Este compuesto se describe, por ejemplo, en el documento EP 00432677 y se conoce además como pemetrexed.

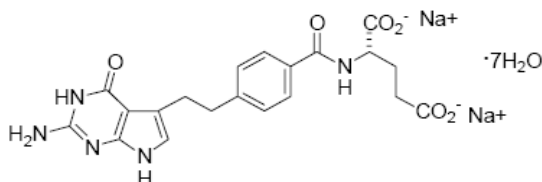
Fórmula B



25 El pemetrexed está aprobado desde 2004 en los Estados Unidos en su forma de sal disódica para uso en combinación con cisplatino para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno y desde 2005 para el tratamiento de pacientes con NSCLC de segunda línea. Se comercializa con el nombre comercial Alimta®.

El ingrediente activo aprobado pemetrexed disódico heptahidrato tiene el nombre químico ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-*L*-glutámico, sal disódica, heptahidrato y se representa más adelante como Fórmula B1. Es un sólido de color blanco a casi blanco con una fórmula molecular de C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>6</sub>·7H<sub>2</sub>O y un peso molecular de 597,49.

5 Fórmula B1



Alimta® se suministra como un polvo liofilizado estéril para infusión intravenosa disponible en viales de una sola dosis. El producto es un sólido liofilizado de color blanco a amarillo claro o verde-amarillento. Cada vial de 500-mg de Alimta® contiene pemetrexed disódico equivalente a 500 mg de pemetrexed y 500 mg de manitol. Puede haberse añadido ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico para ajustar el pH.

El objetivo de la presente descripción es proporcionar una combinación farmacéutica para el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la proliferación celular, la migración o apoptosis de células de mieloma, o la angiogénesis, basada en los compuestos mencionados anteriormente. Esta combinación farmacéutica específica no se conoce en la técnica anterior. Sus ventajas son la posibilidad de conseguir un efecto clínico beneficioso mejorado para pacientes tratados con esta combinación farmacéutica facilitado por uno o más de los siguientes mecanismos:

- Efecto antitumoral aditivo o sinérgico por medio de la combinación de dos principios anticancerosos y estructuras diana diferentes;
- Efecto antitumoral aditivo o sinérgico por medio de un aumento de biodisponibilidad de compuesto B1 en lesiones cancerosas por medio de la reducción de la presión intratumoral con compuesto A1;
- Prevención del rebote proangiogénico después de la intervención quimioterapéutica con el compuesto B1 con o sin radioterapia;
- Mantenimiento de la respuesta tumoral o de la estabilización tumoral conseguida con la combinación de los compuestos A1 y B1, o con el compuesto A1 solo después de la combinación del compuesto A1 y B1, o con el compuesto B1 solo por tratamiento posterior con el compuesto A1.

El método de uso de pemetrexed para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de mesotelioma se describe en el documento WO 01/14379.

El documento WO 2004/096224 describe una combinación farmacéutica que comprende nintedanib monoetanosulfonato y otros agentes terapéuticos para uso en un método de tratamiento de mesoteliomas malignos.

El documento WO 2005/070469 reivindica un método para tratar el mesotelioma maligno en un animal con una combinación de un oligonucleótido antisentido y pemetrexed.

La combinación de un inhibidor de quinasa tipo polo con monoetanosulfonato de nintedanib o con pemetrexed para el tratamiento de mesoteliomas malignos se describe en el documento WO 2006/018182.

La combinación de L-alanosina con pemetrexed se probó en líneas de células tumorales a partir de mesotelioma (US 2006/0041013)

### 35 Sumario de la invención

Un primer objeto de la presente invención es una combinación farmacéutica que comprende el compuesto 3-*Z*-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferiblemente la forma de sal monoetanosulfonato, y el compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-*L*-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente la forma de sal disódica para uso en un método de tratamiento de mesotelioma pleural o peritoneal maligno.

Un objeto adicional de la presente invención es la combinación farmacéutica anterior, que está además en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.

Un objeto adicional de la presente invención es la combinación farmacéutica anterior para el uso mencionado más arriba, que está destinado además a ser un co-tratamiento con radioterapia.

Un objeto adicional de la presente invención es el compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxi-carbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferiblemente la forma de sal monoetanosulfonato, para uso en el tratamiento de mesoteliona pleural o peritoneal maligno, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de dicho compuesto antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz del compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-*L*-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente la forma de sal disódica.

### Leyenda de las Figuras

Figura 1 Evolución del volumen tumoral a lo largo del tiempo de xenoinjertos de NSCLC Calu-6 sin tratamiento (el valor de T/C del grupo tratado con el control equivale a 100% al final del experimento) después del tratamiento con el compuesto A1 (valor de T/C 33%), después del tratamiento con el compuesto B1 (valor de T/C 46%) y después del tratamiento con una combinación de compuesto A1 y compuesto B1 (valor de T/C 15%).

Figura 2: % de cambio de peso corporal de los animales durante el tratamiento como se muestra en la Figura 1.

### Descripción detallada de la invención

Como ya se ha mencionado anteriormente, la presente descripción se refiere a una combinación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una cantidad eficaz del compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-*L*-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un tratamiento combinado de la presente descripción como se define en este documento puede conseguirse por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales de dicho tratamiento. Un tratamiento combinado como se define en el presente documento puede aplicarse como terapia única o puede implicar cirugía o radioterapia o un agente quimioterapéutico o diana adicional además de un tratamiento combinado de la descripción. La cirugía puede comprender la etapa de resección parcial o completa del tumor, antes, durante o después de la administración del tratamiento combinado como se describe en este documento.

De acuerdo con otro aspecto de la presente descripción, es de esperar que el efecto de un método de tratamiento de la presente descripción sea al menos equivalente a la adición de los efectos de cada uno de los componentes de dicho tratamiento usados individualmente, es decir, de cada uno de los compuestos y la radiación ionizante usados individualmente.

De acuerdo con otro aspecto de la presente descripción, es de esperar que el efecto de un método de tratamiento de la presente descripción sea mayor que la adición de los efectos de cada uno de los componentes de dicho tratamiento usados individualmente, es decir, de cada uno de los compuestos y la radiación ionizante usados individualmente.

De acuerdo con otro aspecto de la presente descripción, es de esperar que el efecto de un método de tratamiento de la presente descripción sea un efecto sinérgico. Se dice que un tratamiento combinado produce un efecto sinérgico si el efecto es terapéuticamente superior, medido, por ejemplo, por el grado de respuesta, la duración de la respuesta, la velocidad de respuesta, la velocidad de estabilización, la duración de la estabilización, el tiempo transcurrido para la progresión de la enfermedad, la supervivencia sin progresión o la supervivencia global, al que puede conseguirse tras la dosificación de uno u otro de los componentes del tratamiento combinado a su dosis convencional. Por ejemplo, el efecto del tratamiento combinado es sinérgico si el efecto es terapéuticamente superior al efecto que puede conseguirse con un componente solo. Además, el efecto del tratamiento combinado es sinérgico si se obtiene un efecto beneficioso en un grupo de pacientes que no responden (o responden poco) a un componente solo. Además, se dice que el efecto del tratamiento combinado produce un efecto sinérgico si uno de los componentes se dosifica a su dosis convencional y el otro u otros componentes se dosifican a una dosis reducida y el efecto terapéutico medido, por ejemplo, por el grado de la respuesta, la duración de la respuesta, el porcentaje de respuesta, el porcentaje de estabilización, la duración de la estabilización, el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad, la supervivencia sin progresión o la supervivencia global, es equivalente al que puede conseguirse tras la dosificación de cantidades convencionales de los componentes del tratamiento combinado.

En particular, se considera que está presente sinergia si la dosis convencional de uno de los componentes puede reducirse sin perjudicar a uno o más de los siguientes aspectos: el grado de respuesta, la duración de la respuesta, el porcentaje de respuesta, el porcentaje de estabilización, la duración de la estabilización, el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad, la supervivencia sin progresión o la supervivencia global, en particular sin perjudicar la duración de la respuesta, pero con menos efectos secundarios y/o efectos secundarios menos graves que los que se producen cuando se usan dosis convencionales de cada componente.

Como se ha indicado anteriormente, los tratamientos combinados de la presente invención definidos en este documento son de interés por sus efectos antiangiogénicos y/o de permeabilidad vascular. La angiogénesis y/o el

5 aumento de la permeabilidad vascular están presentes en una amplia serie de patologías incluyendo cáncer (incluyendo sarcoma de Kaposi, leucemia, mieloma múltiple y linfoma), diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda, asma, linfodema, endometriosis, hemorragia uterina disfuncional, fibrosis, cirrosis y enfermedades oftálmicas con proliferación de vasos de la retina incluyendo degeneración macular relacionada con la edad. Es de esperar que los tratamientos combinados de la presente descripción sean particularmente útiles en la profilaxis y tratamiento de enfermedades tales como cáncer y sarcoma de Kaposi. En particular, es de esperar que estos tratamientos combinados ralenticen ventajosamente el crecimiento de tumores sólidos primarios y recurrentes de, por ejemplo, el colon, páncreas, cerebro, vejiga, ovario, mama, próstata, pulmones y piel. Es de esperar que los tratamientos combinados de la presente descripción ralenticen ventajosamente el crecimiento de tumores en cáncer de pulmón, incluyendo mesotelioma pleural maligno, cáncer de pulmón microcítico (SCLC) y cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer colorrectal, tumor estromático gastrointestinal (GIST), cáncer pancreático, cáncer hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de células renales y cáncer del tracto urinario, cáncer de próstata, cáncer de ovario, tumores cerebrales, sarcomas, cánceres de piel y neoplasias hematológicas (leucemias, mielodisplasia, mieloma, linfomas).

10 Más particularmente, es de esperar que estos tratamientos combinados de la presente descripción inhiban cualquier forma de cáncer asociado con VEGF incluyendo leucemia, mieloma múltiple y linfoma y también, por ejemplo, inhiban el crecimiento de los tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con VEGF, especialmente los tumores que son significativamente dependientes de VEGF para su crecimiento y propagación, incluyendo, por ejemplo, ciertos tumores del colon (incluyendo recto), páncreas, cerebro, riñón, cáncer hepatocelular, vejiga, ovario, mama, próstata, pulmón, vulva, piel y particularmente mesotelioma pleural maligno y NSCLC. Más especialmente, es de esperar que los tratamientos combinados de la presente invención ralenticen ventajosamente el crecimiento de tumores en el mesotelioma pleural maligno. Más especialmente, es de esperar que los tratamientos combinados de la presente descripción ralenticen ventajosamente el crecimiento de tumores en cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC).

15 En otro aspecto de la presente descripción, es de esperar que la combinación inhiba el crecimiento de los tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con VEGF, especialmente los tumores que son significativamente dependientes de VEGF para su crecimiento y propagación.

20 Las ventajas de la presente invención pueden proporcionar un efecto clínico beneficioso mejorado para pacientes con cáncer tratados con esta combinación farmacéutica que implica uno o más de los siguientes mecanismos:

25 • Efecto antitumoral aditivo o sinérgico por medio de la combinación de dos principios anticancerosos y estructuras diana diferentes; El compuesto A1 es un compuesto antiangiogénico que se dirige al sistema vascular tumoral (células endoteliales, pericitos y células de músculo liso) con supresión del crecimiento (o nuevo crecimiento) tumoral y la extensión metastásica; el compuesto B1 es un agente citotóxico que interacciona con las rutas de síntesis de ADN *de novo*. A diferencia de las células normales, las células cancerosas son genéticamente inestables, lo que hace que se repliquen de manera incorrecta. Según progresan los tumores, esta inestabilidad genética conduce a subpoblaciones de células tumorales con diferentes características biológicas. Un tratamiento antitumoral como el compuesto B1 puede acabar incluso con la mayor parte del tejido tumoral, sin embargo, finalmente, algunos clones celulares se volverán refractarios. Después de que se hayan destruido las células sensibles al tratamiento, las células resistentes pueden dividirse rápidamente de nuevo para restaurar un tumor que sea intrínsecamente resistente a la terapia. Por lo tanto, la fijación como objetivo simultáneo de diferentes principios que impulsan el crecimiento y la propagación del cáncer con la combinación descrita de compuesto A1 y compuesto B1 reduce el riesgo de resistencia tumoral primaria y secundaria y también de escape del tumor. Se ha demostrado la validez de estas estrategias para el tratamiento combinado y de multimodalidad en una diversidad de malignidades humanas sólidas y hematológicas, pero no para el objeto de combinación de la presente invención, es decir, la combinación de compuesto A1 y compuesto B1. Puede ser de importancia en el contexto de la presente invención el hecho de que el compuesto A1 principalmente actúe sobre las células genéticamente estables del sistema vascular del tumor que son menos propensas a la mutación espontánea y desarrollo de resistencia que las células malignas.

30 • Efecto antitumoral aditivo o sinérgico por medio de un aumento de biodisponibilidad de compuesto B1 en lesiones cancerosas por medio de la reducción de la presión intratumoral con compuesto A1. El tratamiento con el compuesto A1 puede reducir significativamente la densidad y permeabilidad de los vasos contribuyendo de esta manera a un aumento en la perfusión neta del tumor y una reducción de la presión intratumoral. Este proceso puede conducir a un aumento de la disponibilidad de moléculas tales como el compuesto B1 dentro de las lesiones tumorales.

35 • Prevención del rebote pro-angiogénico por el compuesto A1 después de la intervención quimioterapéutica con el compuesto B1 con o sin radioterapia. La quimioterapia convencional con el compuesto B1 o con radioterapia puede seguirse por un denominado rebote proangiogénico de factores pro-angiogénicos solubles y células endoteliales circulantes derivadas de médula ósea que pueden disminuir el efecto terapéutico y ayudar al tumor a compensar las lesiones causadas por el compuesto B1 o la radioterapia. La eliminación de este efecto durante los periodos de ruptura sin compuesto B1 o sin radioterapia por el tratamiento continuado con compuesto A1 puede

comprometer este sólido proceso de reparación y conducir a un efecto antitumoral mayor y más sostenible.

- Mantenimiento de la respuesta tumoral o de la estabilización tumoral conseguida con la combinación de los compuestos A1 y B1, o con el compuesto A1 solo después de la combinación del compuesto A1 y B1, o con el compuesto B1 solo por tratamiento posterior con el compuesto A1.

5 • A pesar de sus méritos demostrados, el tratamiento con agentes quimioterapéuticos convencionales tales como el compuesto B1 está limitado principalmente por sus toxicidades inevitables en tejidos sanos en división y la aparición frecuente relativamente rápida de resistencia tumoral y la posterior recaída o progresión tumoral. Por lo tanto, una estrategia para mantener los efectos beneficiosos conseguidos con la quimioterapia, en este caso con el compuesto B1, tiene una alta importancia y valor para el paciente con cáncer. El tratamiento con compuesto A1 como adición al tratamiento con compuesto B1 y también después de terminar el tratamiento con el compuesto B1 puede conseguir este objetivo, como puede evaluarse por una prolongación de la duración de la respuesta tumoral o de la estabilización tumoral, supervivencia sin progresión y supervivencia global. Los siguientes datos de fase clínica II sobre el tratamiento del mantenimiento con el compuesto A1 solo que se recogieron en pacientes con recaída de cáncer de ovario después de completarse la quimioterapia sustentan adicionalmente el concepto del tratamiento de mantenimiento.

#### Resultados de estudio preclínico

Para analizar los efectos antitumorales de la combinación de la inhibición de la angiogénesis tumoral por interferencia con la cascada de señalización de VEGFR con la modalidad de tratamiento anti-proliferativo establecido de NSCLC con el compuesto B1, se realizó el siguiente experimento in vivo. Se distribuyeron aleatoriamente ratones desnudos que llevaban xenoinjertos Calu-6 subcutáneos establecidos (línea de células tumorales NSCLC humana) y se trataron con compuesto B1 o con compuesto A1 solo o con la combinación de los dos fármacos. Después de 38 días de tratamiento, los tumores de los ratones tratados de control habían alcanzado el criterio de evaluación y tenían un volumen medio de ~1400 mm<sup>3</sup>. Los resultados de la Figura 1 demuestran que la combinación de dosis subóptimas de compuesto A1 y compuesto B1 tiene como resultado una eficacia antitumoral mejorada con un valor de T/C de 15% en comparación con tratamientos con un solo agente (valores de T/C de 33% y 46%, respectivamente).

Los resultados de la Figura 2 demuestran que las dosis aplicadas durante este experimento tumoral no ocasionaron pérdidas de peso en los ratones tratados. Se redujo el aumento de peso de los ratones en los grupos de tratamiento en comparación con el peso de los ratones de control, pero se toleró bien.

#### 30 Resultados de estudio de Fase I

Se realizó otro estudio, particularmente un estudio de aumento de la dosis de etiqueta descubierta de Fase I, para investigar la combinación del compuesto A1 junto con una dosis convencional de compuesto B1 en pacientes tratados previamente con NSCLC en estadio avanzado recurrente. Los posibles efectos aditivos o sinérgicos de los nuevos regímenes terapéuticos pueden hacer que las combinaciones de estos agentes sean particularmente atractivas para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado en comparación con un solo agente solo.

Los objetivos principales de este ensayo fueron determinar la seguridad, tolerancia, Dosis Máxima Tolerada (MTD) y farmacocinética del compuesto A1 en combinación con una dosis convencional de compuesto B1.

#### Métodos

Para este ensayo fueron elegibles pacientes con NSCLC en estadio avanzado, PS 0-1, tratados previamente con un régimen de quimioterapia basado en platino de primera línea. El ensayo era un diseño de aumento de la dosis, de etiqueta descubierta, con compuesto A1 a una dosis de partida de 100 mg *bid*, tomada los días 2-21, combinado con dosis convencional de compuesto B1 (500 mg/m<sup>2</sup>) administrada como una infusión intravenosa de 10 minutos el día 1 de un ciclo de 21 días. Los pacientes se trataron durante un mínimo de cuatro y un máximo de seis ciclos de la terapia combinada, con una opción de monoterapia de compuesto A1 después de finalizar la fase de combinación. El compuesto A1 se aumentó a dosis de 50 mg por cohorte hasta que se determinó la dosis MTD. La MTD se definió como la dosis de compuesto A1 que era una dosis de cohorte por debajo de la dosis a la que dos o más de seis pacientes experimentaron toxicidad limitante de la dosis (DLT) en el primer ciclo de tratamiento. Las evaluaciones tumorales se realizaron en la selección y después de cada segundo ciclo de tratamiento de acuerdo con RECIST (Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos).

#### 50 Resultados

En este estudio se trataron veintiséis pacientes (13 hombres, 13 mujeres, edad media de 61,5 años) en total y 12 se trataron con la MTD. Se determinó que la dosis MTD de compuesto A1 era de 200 mg *bid* (dos veces al día) en combinación con una dosis convencional de compuesto B1. Generalmente, la combinación de compuesto A1 y compuesto B1 se toleraba bien. Durante el primer curso de tratamiento, 7 pacientes desarrollaron toxicidad limitante de la dosis (DLT): 1 de 6 pacientes tratados con 100 mg de compuesto A1 *bid*, 1 de 6 pacientes tratados con 150 mg de compuesto A1 *bid*, 3 de 12 pacientes tratados con 200 mg de compuesto A1 *bid*, y 2 de 2 pacientes tratados con

250 mg de compuesto A1 *bid*. Estas DLT incluyeron elevaciones de las enzimas hepáticas, acontecimientos gastrointestinales incluyendo vómitos y náuseas, fatiga y confusión y todos ellos fueron de grado 3 según el CTC (Criterio de Toxicidad Común del Instituto Nacional de la Salud). Estos acontecimientos desaparecieron después de interrumpir la medicación de estudio. En el estudio no se produjo ningún acontecimiento de grado 4 según el CTC.

5 Las mejores respuestas por RECIST incluyeron (20 evaluables para la respuesta) 1 Respuesta completa (CR) y 13 pacientes con Enfermedad Estable (SD). El paciente con la CR se había mantenido con monoterapia con compuesto A1 durante un periodo de más de 63 semanas. La mitad de los 26 pacientes tratados tenían la Enfermedad Estable (SD) a la mejor respuesta global de acuerdo con las evaluaciones de los investigadores, teniendo el grupo de Dosis Máxima Tolerada (MTD) 58,3% SD como mejor respuesta global. La Mediana de Supervivencia Sin Progresión (PFS) para todos los pacientes fue de 5,4 meses.

10

#### Conclusiones

En este estudio se demostró que la combinación de compuesto A1 y compuesto B1 en pacientes NSCLC tratados previamente era segura y se toleraba bien. La Dosis Máxima Tolerada (MTD) de compuesto A1 fue de 200 mg *bid* (dos veces al día) cuando se administró con el compuesto B1 a una dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> (dosis recomendada de pemetrexed para el tratamiento de NSCLC). Se observaron signos de eficacia clínica en el pequeño número de

15 pacientes tratados en este ensayo.

#### Resultados del estudio de fase II

##### Ensayo de fase II en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado

Este estudio se realizó como estudio de fase II doble ciego, aleatorizado, de dos dosis diferentes de compuesto A1 administrado por vía oral en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado que habían fracasado en al menos un régimen de quimioterapia anterior. Los puntos finales de eficacia primaria evaluados eran la velocidad de respuesta y el tiempo a la progresión. Puntos finales secundarios importantes eran la supervivencia y la tolerabilidad de compuesto A1.

20

#### Métodos

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir el compuesto A1 a una dosis de 250 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día. La dosis de compuesto A1 podía reducirse escalonadamente a no menos de 100 mg dos veces al día en el caso de una toxicidad excesiva que evitaría un tratamiento crónico. Los pacientes fueron tratados hasta el diagnóstico de la progresión de la enfermedad de cáncer de pulmón subyacente. La enfermedad progresiva, para el análisis del punto final primario, se definió como una evidencia radiológica de la progresión del tumor de acuerdo con criterios RECIST.

30

#### Resultados

Este estudio aleatorizado implicó a 73 pacientes en total, 36 pacientes a una dosis de 250 mg dos veces al día y 37 pacientes a una dosis de 150 mg dos veces al día.

La puntuación del estado del comportamiento ECOG es una escala de 0 a 5 con criterios utilizados por doctores e investigadores para evaluar cómo progresa una enfermedad de un paciente, evaluar cómo afecta la enfermedad a las capacidades diarias del paciente y determinar un tratamiento apropiado y un pronóstico. (Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFaden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5: 649-655, 1982). El tiempo de Progreso de Supervivencia Libre (PFS) se define como el tiempo durante y después del tratamiento en el que un paciente vive con una enfermedad que no empeora. El tiempo de Supervivencia Global (OS) se define como el tiempo en el que un paciente vive después de haberle sido diagnosticado o haber sido tratado de una enfermedad.

35

El compuesto A1 a 150 mg dos veces al día y 250 mg dos veces al día era equivalente en términos de tiempo de Supervivencia Libre de la Progresión (PFS) medio (48 frente a 53 días). Los tiempos de Supervivencia Global (OS) correspondientes eran 144 días para pacientes que recibían la dosis de 150 mg y 208 días para pacientes que recibían la dosis de 250 mg. Cuando se consideran pacientes con un ECOG de línea base de 0 ó 1, el PFS medio era mayor en comparación con todos los pacientes; en cuanto a todos los pacientes, el PFS medio era independiente de la dosis (150 mg dos veces al día: 81 días; 250 mg dos veces al día: 85 días). En el subgrupo con ECOG 0 ó 1, se consiguió un beneficio clínico en cerca del 60% de los pacientes; uno de 17 pacientes con un ECOG de línea base de 2 tenía una enfermedad estable. Un paciente tratado con 250 mg de compuesto A1 dos veces al día mantuvo una reducción del 74% (respuesta parcial) en el tamaño del tumor a lo largo de 9 meses. La supervivencia global (OS) media de todos los pacientes era 153 días. (ECOG 0-2) y pacientes con una puntuación ECOG de 0-1 tenían una OS media de 264 días.

45

50

#### Conclusión

El compuesto A1 mostró signos esperanzadores de eficacia en pacientes de cáncer de pulmón no microcítico con una puntuación del comportamiento ECOG de 0 ó 1. No existía evidencia de una diferencia en la eficacia entre las

55



dos dosis de compuesto A1.

Ensayo de mantenimiento de fase II en pacientes con cáncer de ovario avanzado

Se realizó un ensayo de Fase II doble ciego, aleatorizado, para evaluar la eficacia y seguridad de compuesto A1 como terapia de mantenimiento en una población de pacientes que había experimentado una recaída temprana (< 12 meses después de una quimioterapia precedente, indicando una refractoriedad relativa a la terapia estándar basada en platino) de cáncer de ovario. La terapia con el compuesto A1 consistía en comenzar como mantenimiento después de conseguir un beneficio clínico al tratamiento de inducción citotóxica de la recaída. El objetivo del ensayo era explorar el potencial terapéutico del compuesto A1 en comparación con placebo, es decir, si el compuesto A1 mostraba signos de mantenimiento del beneficio clínico (respuesta objetiva o estabilización del tumor) a la terapia de recaída inducida por un régimen citotóxico inmediatamente precedente. El punto final de la eficacia primaria de este ensayo era la Tasa de Supervivencia Libre de la Progresión (PFSR) a los 9 meses después de iniciar el tratamiento con el compuesto A1. Como puntos finales secundarios se evaluaron la tasa de PFS a los 3 meses y 6 meses, respectivamente, y el tiempo hasta el siguiente tratamiento anti-tumor.

Métodos

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir compuesto A1 a una dosis de 250 mg dos veces al día o placebo. La dosis de compuesto A1 o placebo podía reducirse escalonadamente a no menos de 100 mg dos veces al día en el caso de una toxicidad excesiva que evitaría un tratamiento crónico. Los pacientes fueron tratados hasta el diagnóstico de la progresión de la enfermedad de cáncer de ovario subyacente. La enfermedad progresiva para el análisis del punto final primario, se definió como la progresión radiológica o la progresión del marcador del tumor (CA-125).

Resultados

En total se incluyeron 84 pacientes en el ensayo, 44 pacientes fueron aleatorizados para recibir compuesto A1 a una dosis de 250 mg dos veces al día, y 40 pacientes para recibir placebo. Hubo de excluir a un paciente del análisis en el grupo de tratamiento con compuesto A1. En general, las características de los pacientes estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento, si en todo caso existía una desviación hacia pacientes con un pronóstico peor en el grupo de tratamiento del compuesto A1 (más pacientes con metástasis, especialmente metástasis del hígado, CA-125 de línea base media más elevada, mayor porcentaje de pacientes con líneas posteriores de terapia [2 o más terapias previas]).

De acuerdo con los resultados de los datos preliminares dl 19 de noviembre de 2008, la tasa de PFS a los 9 meses (36 semanas) era 16,5% en el grupo de tratamiento con compuesto A1 y 6,4% en el grupo de tratamiento con placebo. La tasa de PFS a los 6 meses (24 semanas) era 28,3% en el grupo de tratamiento con compuesto A1 y 19,2% en el grupo de tratamiento con placebo. La tasa de PFS no era diferente entre los grupos de tratamiento a los 3 meses (12 semanas; el primer instante de formación de imágenes rutinarias). En conjunto, la probabilidad de permanecer exento de progresión era mayor para pacientes tratados con compuesto A1. Los cinco pacientes que permanecieron en tratamiento hasta completarse el período de estudio de 9 meses fueron tratados en el grupo de tratamiento con compuesto A1.

Pudo diagnosticarse una enfermedad progresiva debido a un aumento del marcador del tumor solamente ("progresión del marcador del tumor"). Basado en los datos radiológicos, desechando la progresión del marcador del tumor, el tiempo medio para la progresión era 143 días (95%, CI 82-175 días) para pacientes tratados con compuesto A1, y 85 días (95% CI 78-89 días) para placebo. El tiempo entre la progresión del marcador del tumor y la progresión radiológica también era mayor en el grupo de tratamiento con compuesto A1.

Conclusión

El análisis del ensayo sugiere que el compuesto A1, administrado como tratamiento a largo plazo, puede ser activo para mantener el beneficio clínico conseguido con la quimioterapia, al retardar la progresión ulterior de la enfermedad tumoral bajo tratamiento. Son apropiadas reducciones de la dosis guiada de toxicidad a no menos de 100 mg dos veces al día.

**Realizaciones adicionales**

Otras sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la combinación de acuerdo con la presente descripción distintas de las ya descritas anteriormente en la presente memoria pueden incluir, por ejemplo, sales de adición de ácidos. Estas sales de adición de ácidos incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos u orgánicos que producen aniones farmacéuticamente aceptables tales como con haluros de hidrógeno o con ácido sulfúrico o fosfórico, o con ácido trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables con una base inorgánica u orgánica que produce un catión farmacéuticamente aceptable. Estas sales con bases inorgánicas u orgánicas incluyen, por ejemplo, una sal de metal alcalino tal como sal de sodio o potasio, y una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio o magnesio.

De acuerdo con la presente descripción, los compuestos de la combinación pueden formularse usando uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, cuando sea adecuado. Ya se han descrito formulaciones adecuadas para los compuestos A1 y B1 en la literatura científica y en solicitudes de patente relacionadas con estos compuestos. Estas formulaciones se incorporan como referencia en la presente memoria.

5 La formulación para el compuesto de fórmula A1 puede ser una suspensión de lípidos de la sustancia activa que comprende preferiblemente un vehículo lipídico, un espesante y un agente deslizante/solubilizante, más preferiblemente en el que el vehículo lipídico se selecciona entre glicéridos de aceite de maíz, dietilenglicolmonoetiléter, etanol, glicerol, glicofurol, macroglicérolcaprilocaprato, macroglicérolinooleato, glicéridos parciales de cadena media, triglicéridos de cadena media, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600, polioxil aceite de ricino, polioxil aceite de ricino hidrogenado, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, aceite de soja refinado, triacetina, citrato de trietilo o mezclas de los mismos, el espesante se selecciona entre excipientes formadores de oleogel tales como Sílice Coloidal o Bentonita, o excipientes lipófilos o anfífilos de alta viscosidad tales como aceite de ricino polioxil hidrogenado, macroglicérol-hidroxiestearatos de aceite vegetal hidrogenado, macroglicérol-ricinooleato o grasas hidrogenadas, y el agente deslizante/solubilizante se selecciona entre lecitina, que comprende además opcionalmente uno o más macroglicérols, preferiblemente seleccionados entre macroglicérol-hidroxiestearato o macroglicérol-ricinooleato. La formulación en suspensión lipídica se puede preparar por métodos convencionales para producir formulaciones conocidas en la literatura científica, es decir, por mezcla de los ingredientes a una temperatura predeterminada, en un orden predeterminado, con el fin de obtener una suspensión homogénea.

20 La formulación anterior puede incorporarse preferiblemente en una cápsula farmacéutica, preferiblemente una cápsula de gelatina blanda, caracterizada porque la cubierta de la cápsula comprende, por ejemplo, glicerol como agente plastificante, o una cápsula de gelatina dura o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), opcionalmente con un precinto o banda. La forma de dosificación farmacéutica en cápsula se puede preparar por métodos convencionales para la producción de cápsulas conocidos en la literatura científica. La cápsula de gelatina blanda puede prepararse mediante métodos convencionales para producir cápsulas de gelatina blanda conocidos en la literatura científica, tales como por ejemplo el "procedimiento de matriz rotatoria", descrito por ejemplo en Swarbrick, Boylann, Encyclopedia of pharmaceutical technology, Marcel Dekker, 1990, Vol. 2, pp 269 ff o en Lachmann et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 2ª Edición, páginas 404-419, 1976, u otros procedimientos, tales como aquellos descritos por ejemplo en Jimerson R. F. et al., "Soft gelatin capsule update", Drug Dev. Ind. Pharm., Vol. 12, No. 8-9, pp. 1133-44, 1986.

La formulación definida anteriormente o la cápsula definida anteriormente puede usarse en un intervalo de dosificación de 0,1 mg a 20 mg de sustancia activa/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,5 mg a 4 mg de sustancia activa/kg de peso corporal.

35 Las cápsulas definidas anteriormente pueden envasarse en un recipiente de vidrio adecuado o un recipiente de plástico flexible, o en una bolsa de aluminio o en una bolsa polybag doble.

Los siguientes ejemplos de sistemas de vehículo (formulaciones), cápsulas de gelatina blanda, materiales de envasado voluminosos y de un proceso de fabricación son ilustrativos de la presente invención y no deben considerarse de ninguna manera una limitación de su alcance.

40 Ejemplos de sistemas vehículo (formulaciones), cápsulas de gelatina dura, materiales de envasado voluminosos y de un proceso de fabricación para la preparación de una formulación en suspensión lipídica del compuesto A1

La sustancia activa en todos los ejemplos 1 a 10 es 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato (compuesto A1).

### Ejemplo 1

Sistema de vehículo basado en lípidos

| Formulación                 | A      | B      | C      |
|-----------------------------|--------|--------|--------|
| Ingredientes                | [%]    | [%]    | [%]    |
| Sustancia activa            | 43,48  | 43,48  | 43,48  |
| Triglicéridos, cadena media | 28,70  | 37,83  | 38,045 |
| Grasa hidrogenada           | 27,39  | 18,26  | 18,26  |
| Lecitina                    | 0,43   | 0,43   | 0,215  |
| Total (mezcla de relleno)   | 100,00 | 100,00 | 100,00 |

**Ejemplo 2**

Sistema de vehículo basado en lípidos con tensioactivo adicional

| <b>Ingredientes</b>         | <b>[%]</b> |
|-----------------------------|------------|
| Sustancia activa            | 42,19      |
| Triglicéridos, cadena media | 41,77      |
| Grasa hidrogenada           | 12,66      |
| Cremophor RH40              | 2,95       |
| Lecitina                    | 0,42       |
| Total (mezcla de relleno)   | 100,00     |

**Ejemplo 3**

5 Sistema de vehículo hidrófilo

| <b>Ingredientes</b>       | <b>[%]</b> |
|---------------------------|------------|
| Sustancia activa          | 31,75      |
| Glicerol 85%              | 3,17       |
| Agua purificada           | 4,76       |
| Macrogol 600              | 58,10      |
| Macrogol 4000             | 2,22       |
| Total (mezcla de relleno) | 100,00     |

**Ejemplo 4**

Cápsula de gelatina blanda que contiene 50 mg de sustancia activa

|                                 |                            | <b>Formulación A</b>  | <b>Formulación B</b>  | <b>Formulación C</b>  |
|---------------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Ingredientes</b>             | <b>Función</b>             | <b>mg por cápsula</b> | <b>mg por cápsula</b> | <b>mg por cápsula</b> |
| Sustancia activa                | Ingrediente activo         | 60,20                 | 60,20                 | 60,20                 |
| Triglicéridos, cadena media     | Vehículo                   | 40,95                 | 53,70                 | 54,00                 |
| Grasa hidrogenada               | Espesante                  | 38,25                 | 25,50                 | 25,50                 |
| Lecitina                        | Humectante /<br>Deslizante | 0,60                  | 0,60                  | 0,30                  |
| Gelatina                        | Peliculante                | 72,25                 | 72,25                 | 72,25                 |
| Glicerol 85%                    | Plastificante              | 32,24                 | 32,24                 | 32,24                 |
| Dióxido de titanio              | Colorante                  | 0,20                  | 0,20                  | 0,20                  |
| Óxido de hierro A               | Colorante                  | 0,32                  | 0,32                  | 0,32                  |
| Óxido de hierro B               | Colorante                  | 0,32                  | 0,32                  | 0,32                  |
| <b>Peso total de la cápsula</b> |                            | <b>245,33</b>         | <b>245,33</b>         | 245,33                |

## ES 2 662 824 T3

### Ejemplo 5

Cápsula de gelatina blanda que contiene 100 mg de sustancia activa

|                                 |                            | <b>Formulación A</b>  | <b>Formulación B</b>  | <b>Formulación C</b>  |
|---------------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Ingredientes</b>             | <b>Función</b>             | <b>mg por cápsula</b> | <b>mg por cápsula</b> | <b>mg por cápsula</b> |
| Sustancia activa                | Ingrediente activo         | 120,40                | 120,40                | 120,40                |
| Triglicéridos, cadena media     | Vehículo                   | 81,90                 | 107,40                | 106,8                 |
| Grasa hidrogenada               | Espesante                  | 76,50                 | 51,00                 | 51,00                 |
| Lecitina                        | Humectante /<br>Deslizante | 1,20                  | 1,20                  | 1,80                  |
| Gelatina                        | Peliculante                | 111,58                | 111,58                | 111,58                |
| Glicerol 85%                    | Plastificante              | 48,79                 | 48,79                 | 48,79                 |
| Dióxido de titanio              | Colorante                  | 0,36                  | 0,36                  | 0,36                  |
| Óxido de hierro A               | Colorante                  | 0,06                  | 0,06                  | 0,06                  |
| Óxido de hierro B               | Colorante                  | 0,17                  | 0,17                  | 0,17                  |
| <b>Peso total de la cápsula</b> |                            | <b>440,96</b>         | <b>440,96</b>         | <b>440,96</b>         |

### Ejemplo 6

5 Cápsula de gelatina blanda que contiene 125 mg de sustancia activa

|                                 |                            | <b>Formulación A</b>  | <b>Formulación B</b>  | <b>Formulación C</b>  |
|---------------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Ingredientes</b>             | <b>Función</b>             | <b>mg por cápsula</b> | <b>mg por cápsula</b> | <b>mg por cápsula</b> |
| Sustancia activa                | Ingrediente activo         | 150,50                | 150,50                | 150,50                |
| Triglicéridos, cadena media     | Vehículo                   | 102,375               | 134,25                | 133,5                 |
| Grasa hidrogenada               | Espesante                  | 95,625                | 63,75                 | 63,75                 |
| Lecitina                        | Humectante /<br>Deslizante | 1,50                  | 1,50                  | 2,25                  |
| Gelatina                        | Peliculante                | 142,82                | 142,82                | 142,82                |
| Glicerol 85%                    | Plastificante              | 62,45                 | 62,45                 | 62,45                 |
| Dióxido de titanio              | Colorante                  | 0,47                  | 0,47                  | 0,47                  |
| Óxido de hierro A               | Colorante                  | 0,08                  | 0,08                  | 0,08                  |
| Óxido de hierro B               | Colorante                  | 0,22                  | 0,22                  | 0,22                  |
| <b>Peso total de la cápsula</b> |                            | <b>556,04</b>         | <b>556,04</b>         | <b>556,04</b>         |

**Ejemplo 7**

Cápsula de gelatina blanda que contiene 150 mg de sustancia activa

|                                 |                         | <b>Formulación A</b>  | <b>Formulación B</b>  | <b>Formulación C</b>  |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Ingredientes</b>             | <b>Función</b>          | <b>mg por cápsula</b> | <b>mg por cápsula</b> | <b>mg por cápsula</b> |
| Sustancia activa                | Ingrediente activo      | 180,60                | 180,60                | 180,60                |
| Triglicéridos, cadena media     | Vehículo                | 122,85                | 161,10                | 160,20                |
| Grasa hidrogenada               | Espesante               | 114,75                | 76,50                 | 76,50                 |
| Lecitina                        | Humectante / Deslizante | 1,80                  | 1,80                  | 2,70                  |
| Gelatina                        | Peliculante             | 142,82                | 142,82                | 142,82                |
| Glicerol 85%                    | Plastificante           | 62,45                 | 62,45                 | 62,45                 |
| Dióxido de titanio              | Colorante               | 0,47                  | 0,47                  | 0,47                  |
| Óxido de hierro A               | Colorante               | 0,08                  | 0,08                  | 0,08                  |
| Óxido de hierro B               | Colorante               | 0,22                  | 0,22                  | 0,22                  |
| <b>Peso total de la cápsula</b> |                         | <b>626,04</b>         | <b>626,04</b>         | <b>626,04</b>         |

**Ejemplo 8**

5 Cápsula de gelatina blanda que contiene 200 mg de sustancia activa

|                                 |                         | <b>Formulación A</b>  | <b>Formulación B</b>  | <b>Formulación C</b>  |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Ingredientes</b>             | <b>Función</b>          | <b>mg por cápsula</b> | <b>mg por cápsula</b> | <b>mg por cápsula</b> |
| Sustancia activa                | Ingrediente activo      | 240,80                | 240,80                | 240,80                |
| Triglicéridos, cadena media     | Vehículo                | 163,30                | 214,80                | 216,00                |
| Grasa hidrogenada               | Espesante               | 153,50                | 102,00                | 102,00                |
| Lecitina                        | Humectante / Deslizante | 2,40                  | 2,40                  | 1,20                  |
| Gelatina                        | Peliculante             | 203,19                | 203,19                | 203,19                |
| Glicerol 85%                    | Plastificante           | 102,61                | 102,61                | 102,61                |
| Dióxido de titanio              | Colorante               | 0,57                  | 0,57                  | 0,57                  |
| Óxido de hierro A               | Colorante               | 0,90                  | 0,90                  | 0,90                  |
| Óxido de hierro B               | Colorante               | 0,90                  | 0,90                  | 0,90                  |
| <b>Peso total de la cápsula</b> |                         | <b>868,17</b>         | <b>868,17</b>         | <b>868,17</b>         |

**Ejemplo 9**

Los materiales de envasado voluminosos para envasar las cápsulas de gelatina blanda de los ejemplos anteriores 1 a 4 pueden ser bolsas de aluminio o bolsas polybag dobles.

**Ejemplo 10**

A continuación se describe un proceso de fabricación para la preparación de una formulación en suspensión de la sustancia activa y un proceso para la encapsulación.

- 5 a. Se mezclan con antelación grasa hidrogenada y parte de los triglicéridos de cadena media en la unidad de procesado. A continuación, se añaden lecitina, el resto de los triglicéridos de cadena media y la sustancia activa. La suspensión se mezcla, homogeneiza, desairea y finalmente se tamiza para producir la formulación (Mezcla de relleno).
- b. Los componentes de la masa básica de gelatina se mezclan y se disuelven a temperatura elevada. Después, se añaden y se mezclan los colores correspondientes y más agua, produciendo la masa de gelatina coloreada.
- 10 c. Después de ajustar la máquina de encapsulación, se procesan la Mezcla de relleno y la Masa de gelatina coloreada en cápsulas de gelatina blanda usando el proceso de matrices rotatorias. Este proceso se describe, por ejemplo, en Swarbrick, Boilann, Encyclopedia of pharmaceutical technology, Marcel Dekker, 1990, Vol. 2, página 629 y siguientes.
- 15 d. Después de la encapsulación, se retiran las trazas de los triglicéridos de cadena media de lubricante de la superficie de la cápsula, usando etanol desnaturalizado con acetona, que contiene pequeñas cantidades de Phosal® 53 MCT, usado en este documento como agente antiadherente.
- e. El secado inicial se lleva a cabo usando un secador rotatorio. Para la etapa final de secado, se colocan las cápsulas en bandejas. El secado se lleva a cabo a 15 – 26°C y baja humedad relativa.
- 20 f. Después de la inspección visual de 100% de las cápsulas para la separación de las cápsulas deformadas o con fugas, las cápsulas se clasifican por tamaño y se lavan adicionalmente usando etanol desnaturalizado con acetona.
- 25 g. Finalmente, las cápsulas se imprimen, usando una tecnología de impresión offset o una tecnología de impresión de inyección de tinta. De forma alternativa, la impresión de la cápsula se puede realizar usando tecnología de impresión de cinta, una tecnología en la que se imprimen precintos de gelatina antes de la etapa c de encapsulación.

El compuesto B1 (pemetrexed) puede administrarse de acuerdo con la práctica clínica conocida. Por ejemplo, en caso de NSCLC, la dosis recomendada de pemetrexed es 500 mg/m<sup>2</sup> administrados por infusión intravenosa durante 10 minutos, administrada el primer día de cada ciclo de 21 días.

- 30 Las dosificaciones y los programas pueden variar de acuerdo con la patología particular y el estado global del paciente. Las dosificaciones y los programas también pueden variar si, además de un tratamiento combinado de la presente invención, se usan uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales. El programa puede determinarse por el especialista que está tratando a cualquier paciente particular.

- 35 La radioterapia puede administrarse de acuerdo con las prácticas conocidas en radioterapia clínica. Las dosificaciones de la radiación ionizante serán las conocidas para uso en radioterapia clínica. La radioterapia usada incluirá, por ejemplo, el uso de rayos  $\gamma$ , rayos X y/o la administración directa de radiación de radioisótopos. En la presente invención también se incluyen otras formas de factores que dañan al ADN tales como microondas y radiación UV. Por ejemplo, los rayos X pueden dosificarse en dosis diarias de 1,8-2,0 Gy, 5 días por semana durante 5-6 semanas. Normalmente una dosis fraccionada total estará en el intervalo de 45-60 Gy. Pueden administrarse dosis individuales más grandes, por ejemplo de 5-10 Gy como parte de un curso de radioterapia. Pueden administrarse dosis individuales intraoperatoriamente. Puede usarse radioterapia hiperfraccionada con lo que se administran dosis pequeñas de rayos X regularmente durante un periodo de tiempo, por ejemplo 0,1 Gy por hora durante varios días. Los intervalos de dosificación para los radioisótopos varían ampliamente, y dependen de la vida media del isótopo, la concentración y tipo de radiación emitida y de la captación por las células.
- 40

- 45 El tamaño de la dosis de cada terapia que se requiere para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una patología particular necesariamente variará dependiendo del hospedador tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad a tratar. Por consiguiente, la dosificación óptima puede determinarse por el especialista que está tratando a cualquier paciente particular. Por ejemplo, puede ser necesario o deseable reducir las dosis mencionadas anteriormente de los componentes de los tratamientos combinados para reducir la toxicidad.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Combinación farmacéutica que comprende el compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método de tratamiento de mesotelioma pleural o peritoneal.
2. Combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación farmacéutica es para uso en un método de tratamiento de mesotelioma pleural maligno.
- 10 3. Combinación farmacéutica para uso según la reivindicación 1 o 2, en la que la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenilmetilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona es su forma de sal de monoetanosulfonato.
4. Combinación farmacéutica para uso según la reivindicación 1 o 2, en la que la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico es su forma de sal disódica.
- 15 5. Combinación farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende la forma de sal de monoetanosulfonato del compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il) -metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenilmetilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona y la forma de sal disódica del compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico.
- 20 6. La combinación farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que está en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.
7. La combinación farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que está destinada adicionalmente a tratamiento conjunto con radioterapia.
- 25 8. El compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método de tratamiento de mesotelioma pleural o peritoneal maligno que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de dicho compuesto antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz del compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 9. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el compuesto es para uso en un método de tratamiento de mesotelioma pleural maligno.
10. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que en la que la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona está en su forma de sal monoetanosulfonato.
- 35 11. Combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico está en su forma de sal disódica.

Figura 1

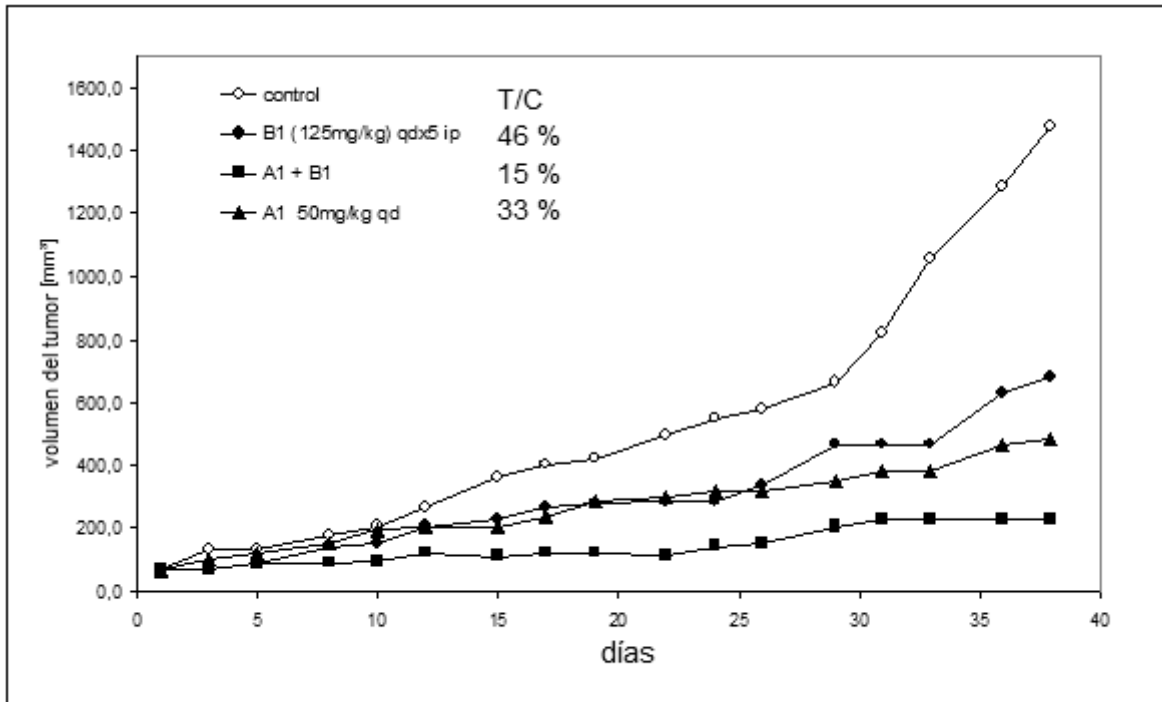




Figura 2

