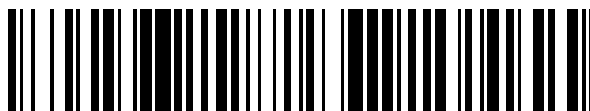


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 698**

51 Int. Cl.:

A61K 31/357	(2006.01)
A61K 31/47	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)
A61P 35/02	(2006.01)
A61P 35/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2014 PCT/JP2014/067723**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14208774**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2014 E 14739971 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 3013335**

54 Título: **Terapia de combinación para el tratamiento del cáncer que comprende eribulina y lenvatinib**

30 Prioridad:

26.06.2013 US 201361839542 P

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

26.03.2019

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku
Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**NOMOTO, KENICHI y
WU, JIAYI**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 705 698 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

Terapia de combinación para el tratamiento del cáncer que comprende eribulina y lenvatinib

5 La invención proporciona composiciones para su uso en el tratamiento del cáncer.

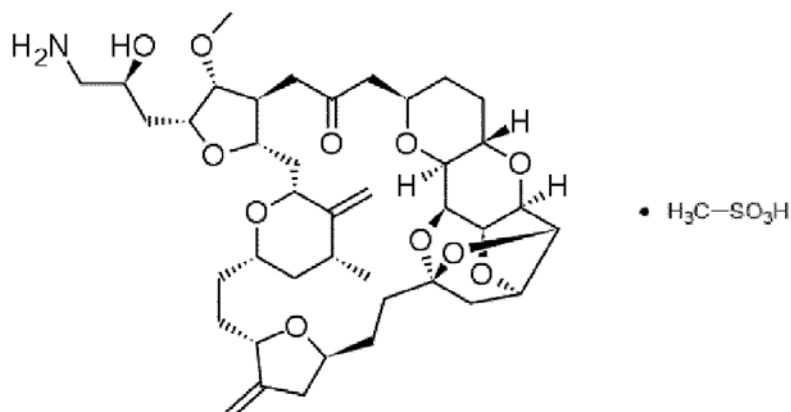
Antecedentes de la invención

10 El cáncer es un término usado para describir una amplia variedad de enfermedades que se caracterizan todas por un crecimiento maligno incontrolado de un tipo particular de células. Se inicia en un tejido que contiene tales células y, si el cáncer no se ha extendido a ningún tejido adicional en el momento del diagnóstico, se puede tratar mediante, por ejemplo, cirugía, radiación u otro tipo de terapia localizada. Sin embargo, cuando hay evidencia de que el cáncer se ha metastatizado desde su tejido de origen, se usan normalmente distintos planteamientos para su tratamiento. De hecho, puesto que no es posible determinar la extensión de la metástasis, los planteamientos sistémicos de la
15 terapia se inician habitualmente cuando se detecta cualquier evidencia de que se ha extendido. Estos planteamientos suponen la administración, por ejemplo, de fármacos quimioterapéuticos que interfieren con el crecimiento de células que se dividen rápidamente, tales como células cancerosas.

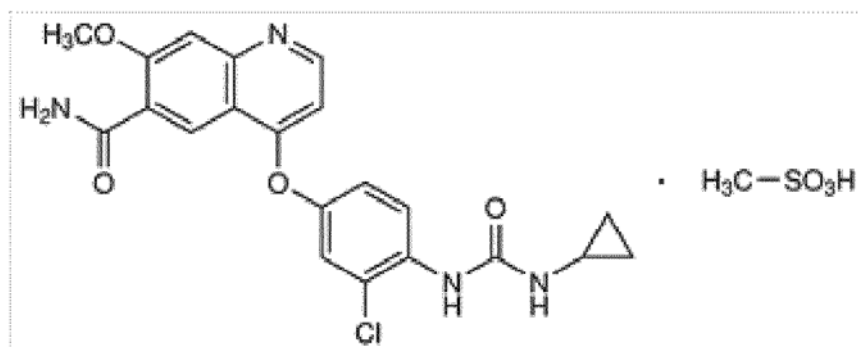
20 La halicondrina B es un compuesto macrocíclico estructuralmente complejo que se aisló originalmente de la esponja marina *Halichondria okadai*, y se encontró posteriormente en *Axinella sp.*, *Phakellia carteri*, y *Lissodendoryx sp.* Se publicó una síntesis total de la halicondrina B en 1992 (Aicher et al., *J. Am. Chem. Soc.* 114:3162-3164, 1992). Se ha demostrado que la halicondrina B inhibe la polimerización de la tubulina, el ensamblaje de microtúbulos, el entrecruzamiento de beta-tubulinas, la unión de GTP y vinblastina a la tubulina, y la hidrólisis *in vitro* del GTP dependiente de tubulina. Esta molécula ha demostrado también que tiene propiedades anticancerosas *in vitro* e *in vivo*. Análogos de la halicondrina B que tienen actividades anticancerosas se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6 214 865 B1.

30 La eribulina es un análogo sintético de la halicondrina B. La eribulina también es conocida como ER-086526, y se le ha asignado el número CAS 253128-41-5 y el número de designación del INC de Estados Unidos NSC-707389. La sal mesilato de la eribulina (mesilato de eribulina, que se comercializa con el nombre comercial HALAVEN® y que es conocido también como E7389) ha sido aprobada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama que han recibido previamente al menos dos pautas quimioterapéuticas para el tratamiento de la enfermedad metastásica que deben haber incluido una antraciclina y un taxano en el entorno adyuvante o metastásico.

35 El nombre químico del mesilato de eribulina es (2R,3R,3aS,7R,8aS,9S,10aR,11S,12R,13aR,13bS,15S,18S,21S,24S,26R,28R,29aS)-2-[(2S)-3-amino-2-hidroxi-propil]hexacosahidro-3-metoxi-26-metil-20,27-bis(metilen)-11,15:18,21:24,28-triepoxi-7,9-etano-12,15-metano-9H,15H-furo[3,2-*i*]furo[2',3':5,6]pirano [4,3-*b*][1,4]dioxaciclopentacosin-5(4H)-ona, metanosulfonato (sal), y se puede representar como:



40 El E7080 (conocido también como mesilato de lenvatinib) es un inhibidor activo de múltiples receptores tirosina-cinasa (por ejemplo, el receptor tirosina-cinasa implicado en la angiogénesis y la proliferación tumoral) que incluyen el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el receptor α del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α), KIT, y receptores protooncogén RET. Se le ha asignado el número CAS 857890-39-2 (véase también 417716-92-8). El nombre químico del mesilato de lenvatinib es 4-[3-cloro-4-[[[(ciclopropilamino)carbonil]amino]fenoxi]-7-metoxi-6-quinolinacarboxamida, metanosulfonato (1:1). [Se denomina también 4-[3-cloro-4-(N'-ciclopropilureido)fenoxil]-7-metoxiquinolona-6-carboxamida, y N-{4-[(6-carbamoiil-7-metoxiquinolín-4-il)oxi]-2-clorofenil}-N'-ciclopropilurea, monometanosulfonato]. El mesilato de lenvatinib se puede
50 representar como:



Sumario de la invención

5 La invención se basa en la observación de que la combinación de eribulina y lenvatinib muestra unos efectos antitumorales mejorados (por ejemplo sinérgicos). Por tanto, la presente invención se caracteriza por la administración conjunta de eribulina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, mesilato de eribulina) y lenvatinib (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, mesilato de lenvatinib) en pautas de tratamiento del cáncer.

10 Así pues, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que está en riesgo de desarrollar un cáncer, caracterizado por que dicha composición comprende:

15 (a) Eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y en la que la composición es para su administración al sujeto con lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(b) Lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en la que la composición es para su administración al sujeto con eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 Se describen métodos para tratar a un sujeto (por ejemplo, un paciente humano) que está en riesgo de desarrollar un cáncer. Los métodos implican administrar a un sujeto (i) eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, mesilato de eribulina) y (ii) lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, mesilato de lenvatinib). Se describe el uso de estos agentes para el tratamiento de tal sujeto, así como el uso de estos agentes para la preparación de medicamentos para el tratamiento de tal sujeto, tal como se describe en el presente documento. Todas las descripciones de métodos del presente documento son aplicables en el contexto de tales usos.

25 El sujeto puede estar diagnosticado de cáncer, estar en tratamiento por cáncer, o en recuperación tras una terapia del cáncer. Asimismo, el cáncer puede ser un tumor primario, una metástasis y/o un tumor sólido. En varios ejemplos, el cáncer se puede seleccionar del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal, cáncer de sangre (por ejemplo, leucemia), cáncer del sistema linfático, cáncer de tiroides, cáncer de huesos (por ejemplo, osteosarcoma), y fibrosarcoma.

35 La eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, mesilato de eribulina) pueden ser para su administración mediante infusión intravenosa, por ejemplo, durante un periodo de 1 a 20 minutos, o de 2 a 5 minutos. Asimismo, la eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, mesilato de eribulina) puede ser para su administración en una cantidad en el intervalo de 0,1 mg/m² a 20 mg/m², o 1,4 mg/m² o 1,1 mg/m². Además, la eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, mesilato de eribulina) puede ser para su administración una vez en cada uno de los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días.

40 El lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, mesilato de lenvatinib) puede ser para su administración por vía oral, por ejemplo, en una cantidad en el intervalo de 0,1 mg a 100 mg, o de 4 mg a 24 mg. Asimismo, en varios ejemplos, el lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, mesilato de lenvatinib) puede ser para su administración diaria.

45 La eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, mesilato de eribulina) y el lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, mesilato de lenvatinib) pueden ser para su administración simultánea o secuencial.

50 El tratamiento con las composiciones para su uso de acuerdo con la invención puede: (i) reducir el número de células cancerosas; (ii) reducir el volumen del tumor; (iii) aumentar la tasa de regresión del tumor; (iv) reducir o ralentizar la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; (v) reducir o ralentizar la metástasis del tumor;

(vi) reducir o inhibir el desarrollo del tumor; (vii) prevenir o retrasar la aparición y/o la reaparición del cáncer y/o prolongar el tiempo de supervivencia sin enfermedad o tumor; (viii) aumentar el tiempo de supervivencia total; (ix) reducir la frecuencia del tratamiento; y/o (x) aliviar uno o más de los síntomas asociados al cáncer.

- 5 La invención proporciona también una composición farmacéutica para su uso en un método para reducir el tamaño de un tumor en un sujeto, en el que la composición comprende (i) eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (ii) lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y comprendiendo el método administrar la composición al sujeto.
- 10 Se describen métodos para reducir el tamaño de un tumor en un sujeto. Estos métodos implican administrar a un sujeto (i) eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, mesilato de eribulina) y (ii) lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, mesilato de lenvatinib). Se describe el uso de estos agentes para reducir el tamaño de un tumor en un sujeto, tal como se describe en el presente documento.
- 15 Asimismo, la invención incluye kits para su uso en un método para tratar un cáncer, reducir el tamaño de un tumor o inducir o aumentar una respuesta inmunitaria a un tumor en un sujeto. Los kits incluyen (i) eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, mesilato de eribulina) y (ii) lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, mesilato de lenvatinib). Opcionalmente, estos agentes están presentes en una forma farmacéutica.
- 20 Otras características de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada, las figuras y las reivindicaciones siguientes.

Breve descripción de las figuras

- 25 La Figura 1 es un gráfico que muestra los efectos antitumorales del E7389 en combinación con el E7080 en un modelo de xenoinjerto de melanoma maligno humano A375 en ratones. Los datos representan la media \pm SEM (n = 6). Las flechas los días 17 y 24 tras el trasplante muestran el día de inicio de los tratamientos, la flecha representa el E7389, y la línea representa el E7080, i.v. = intravenoso, p.o. = vía oral, Q1Dx14 = una vez al día durante 14 días, Q7Dx2 = una vez a la semana durante 2 semanas. * $P < 0,05$ frente a 3,0 mg/kg de E7389, agente individual el día 30 (análisis de varianza de una vía seguido de una prueba de comparación múltiple de Dunnett).
- 30 La Figura 2 es un gráfico que muestra el cambio relativo del peso corporal de los animales tratados con E7389 solo, E7080 solo, y E7389 + E7080 combinados. Los datos representan la media \pm SEM (n = 6). Las flechas los días 17 y 24 tras el trasplante muestran el día de inicio de los tratamientos, la flecha representa el E7389, y la línea representa el E7080, i.v. = intravenoso, p.o. = vía oral, Q1Dx14 = una vez al día durante 14 días, Q7Dx2 = una vez a la semana durante 2 semanas. Se observó pérdida de peso corporal tras administrar E7389 solo en una cantidad de 3,0 mg/kg y en los grupos de tratamiento con la combinación. Se observó una recuperación parcial de la pérdida de peso corporal en todos los ratones tras finalizar el tratamiento farmacológico.
- 35 La figura 3 es un gráfico que muestra los efectos antitumorales del E7389 en combinación con el E7080 en xenoinjertos de cáncer de pulmón de células no pequeñas NCI-H1993 (izquierda) o PC-9 (derecha) humano en ratones. Los datos representan la media \pm SD (n = 5). Las flechas en el día 0 y el día 7 muestran la inyección de E7389, y la línea desde el día 0 hasta el día 11 muestra el tratamiento de E7080. i.v. = intravenoso, p.o. = vía oral, Q1Dx12 = una vez al día durante 12 días, Q7Dx2 = una vez a la semana durante 2 semanas. * $P < 0,05$: análisis estadístico del grupo de la combinación frente a cada grupo de terapia individual (prueba ANOVA de mediciones repetidas).
- 45

Descripción de las realizaciones

- 50 La invención proporciona composiciones para su uso en métodos de tratamiento del cáncer que implican la administración de eribulina y lenvatinib (o una sal farmacéuticamente de los mismos, por ejemplo, la sal mesilato). Tal como se muestra en la sección de Ejemplos, más adelante, el mesilato de eribulina y el mesilato de lenvatinib, cuando se usan en combinación, potencian sus efectos anticancerosos entre sí. En un ejemplo, la terapia de combinación da como resultado una regresión del tumor. De acuerdo con esto, el tratamiento del cáncer mediante la
- 55 administración de eribulina y lenvatinib (o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, por ejemplo, la sal mesilato), puede (i) reducir el número de células cancerosas; (ii) reducir el volumen del tumor; (iii) aumentar la tasa de regresión del tumor; (iv) reducir o ralentizar la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; (v) reducir o ralentizar la metástasis del tumor; (vi) reducir o inhibir el desarrollo del tumor; (vii) prevenir o retrasar la aparición y/o la reaparición del cáncer y/o prolongar el tiempo de supervivencia sin enfermedad o tumor; (viii) aumentar el tiempo de supervivencia total; (ix) reducir la frecuencia del tratamiento; y/o (x) aliviar uno o más de los síntomas
- 60 asociados al cáncer.

Composiciones farmacéuticas, dosificación y métodos

- 65 Métodos para la síntesis de eribulina (y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, tal como el mesilato de eribulina) se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 6 214 865; la patente de Estados Unidos

n.º 7 982 060, la patente de Estados Unidos n.º 8 350 067, y la patente de Estados Unidos n.º 8 093 410. Métodos relativos al lenvatinib (y sales farmacéuticamente aceptables del mismo tal como el mesilato de lenvatinib) y la síntesis del mismo se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 7 612 092.

5 Tal como se ha indicado previamente, la eribulina y/o el lenvatinib se pueden usar opcionalmente en la presente invención en forma de sal. No hay limitaciones particulares en cuanto a la sal usada, ya sea una sal de un ácido inorgánico o una sal de un ácido orgánico. Por ejemplo, la sal se puede seleccionar entre una sal de ácido metanosulfónico (por ejemplo, mesilato de eribulina o mesilato de lenvatinib), sal de ácido clorhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido cítrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido yodhídrico, sal de ácido nítrico, bisulfato, sal de ácido fosfórico, sal de ácido superfosfórico, sal de ácido isonicotínico, sal de ácido acético, sal de ácido láctico, sal de ácido salicíco, sal de ácido tartárico, sal de ácido pantoténico, sal de ácido ascórbico, sal de ácido succínico, sal de ácido maleico, sal de ácido fumárico, sal de ácido glucónico, sal de ácido sacarínico, sal de ácido fórmico, sal de ácido benzoico, sal de ácido glutamínico, sal de ácido etanosulfónico, sal de ácido bencenosulfónico, sal de ácido *p*-toluensulfónico, y sal de ácido pamoico (pamoato).

15 Las composiciones farmacéuticas que incluyen eribulina o lenvatinib (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como la sal mesilato) se pueden preparar usando métodos convencionales conocidos en la técnica (véanse, por ejemplo, las patentes mencionadas previamente). Las composiciones farmacéuticas usadas en la invención se pueden preparar, por ejemplo, mezclando o disolviendo el principio o principios activos, con el grado de pureza deseado, en un diluyente, vehículo, excipiente o estabilizante fisiológicamente aceptable (véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences* (20ª edición), ed. A. Gennaro, 2000, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, PA). Diluyentes aceptables incluyen agua y solución salina, incluyendo opcionalmente tampones tales como fosfato, citrato u otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), ácido ascórbico; polipéptidos de bajo peso molecular (con menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona, aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos, u otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tal como EDTA; alcoholes de azúcar tales como manitol o sorbitol; contraiones formadores de sales tal como el sodio; y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN®, PLURONICS®, o PEG.

30 Opcionalmente, las formulaciones de la invención contienen un conservante farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la concentración del conservante varía de un 0,1 a un 2,0 %, normalmente v/v. Conservantes adecuados incluyen aquellos conocidos en la técnica farmacéutica, tales como alcohol bencílico, fenol, m-cresol, metilparabeno y propilparabeno. Asimismo, las formulaciones de eribulina y/o lenvatinib (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como las sales mesilato) incluyen opcionalmente una sal farmacéuticamente aceptable, tal como cloruro de sodio, a concentraciones fisiológicas, por ejemplo. Así, en un ejemplo, la eribulina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como el mesilato de eribulina) se formula en una inyección con cloruro de sodio al 0,9 % (USP). En otro ejemplo, el lenvatinib (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de lenvatinib) se formula para administración oral, por ejemplo, en forma de líquido, comprimido o cápsula.

45 En algunos ejemplos, las formulaciones mencionadas anteriormente (y otras) se pueden usar para administración parenteral de los fármacos. Por tanto, los fármacos se pueden administrar a través de vías que incluyen las vías intravenosa, intratumoral, peritumoral, intraarterial, intradérmica, intravesical, oftálmica, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, pulmonar, subcutánea y transcutánea. También se pueden usar otras vías, incluidas, por ejemplo, las vías de administración transmucosa, transdérmica, por inhalación, intravaginal, rectal y oral.

50 La dosificación de la eribulina y/o el lenvatinib (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como la sal mesilato) administrada puede diferir notablemente dependiendo del tipo de enfermedad objetivo, la elección del método de administración, así como la edad, el sexo y el peso del paciente, la gravedad de los síntomas, junto con otros factores, tal como puede ser evaluado por los expertos en la técnica. Los fármacos se administran usando cantidades y pautas que obtienen el efecto deseado (por ejemplo, la regresión del tumor; véase también, por ejemplo, la lista de efectos (i)-(x) expuesta previamente). Las cantidades pueden tener efectos aditivos o sinérgicos sobre una o más características del tratamiento del cáncer (por ejemplo, la regresión del tumor), tal como es conocido en la técnica.

60 Los fármacos se pueden administrar a un paciente simultáneamente o secuencialmente y en cualquier orden (por ejemplo, la administración de eribulina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como el mesilato de eribulina) antes del lenvatinib (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de lenvatinib), o viceversa. Muchas pautas usadas para administrar fármacos quimioterapéuticos implican, por ejemplo, la administración de un fármaco (o fármacos) seguido de la repetición de este tratamiento tras un periodo (por ejemplo, 1-4 semanas) durante el cual el paciente se recupera de cualquier efecto adverso del tratamiento. Normalmente, el número de ciclos de administración de la eribulina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como el mesilato de eribulina) y/o el lenvatinib (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de lenvatinib), son de 4-8, por ejemplo, de 4-7, o 6. Puede ser deseable usar ambos fármacos en cada administración o, de modo alternativo, tener algunos de los tratamientos (o todos) que incluyan solo uno de los fármacos.

Así, por ejemplo, la dosificación diaria de eribulina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como el mesilato de eribulina) puede estar en el intervalo, por ejemplo, de 0,001 mg/m² a 100 mg/m² (por ejemplo, en el intervalo de 0,01 mg/m² a 50 mg/m², de 0,1 mg/m² a 5 mg/m², o en el intervalo de 0,7 mg/m² a 1,5 mg/m², o en cualquier cantidad individual dentro de estos intervalos (por ejemplo, 1,4 mg/m² o 1,1 mg/m²)). El fármaco se puede administrar en una sola dosis al día, a la semana, al mes o al año, o bien se puede administrar más de una dosis del fármaco al día, a la semana, al mes o al año. Por ejemplo, en un protocolo de administración, el fármaco se puede administrar una vez al día los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. En otro ejemplo, el fármaco se puede administrar una vez al día los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. El fármaco se puede administrar a lo largo de un periodo de, por ejemplo, 1 minuto a 1 hora (o más largo), por ejemplo, a lo largo de un periodo de 2 a 5 minutos.

Más específicamente, en un ejemplo, una dosis recomendada de mesilato de eribulina es de 1,4 mg/m² administrada por vía intravenosa a lo largo de un periodo de 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. Una dosis recomendada de mesilato de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) es de 1,1 mg/m² administrada por vía intravenosa a lo largo de un periodo de 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días, mientras que la dosis recomendada de mesilato de eribulina en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) es de 0,7 mg/m² administrada por vía intravenosa a lo largo de un periodo de 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. Asimismo, una dosis recomendada de mesilato de eribulina en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min) es de 1,1 mg/m² administrada por vía intravenosa a lo largo de un periodo de 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. En otro ejemplo, se administran 1,1 mg/m² de mesilato de eribulina por vía intravenosa a lo largo de un periodo de 2 a 5 minutos los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días.

La dosificación diaria de lenvatinib (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de lenvatinib) para adultos no está particularmente limitada, si bien el fármaco se puede administrar en el intervalo de, por ejemplo, de 0,1 mg a 100 mg, por ejemplo, de 4 mg a 24 mg, o en cualquier cantidad individual dentro de este intervalo (por ejemplo, 15 mg). El fármaco se puede administrar en una sola dosis al día, a la semana, al mes o al año, o bien se puede administrar más de una dosis del fármaco al día, a la semana, al mes o al año. Por ejemplo, en un protocolo de administración, el fármaco se puede administrar una vez al día los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. En otras realizaciones, el fármaco se puede administrar una vez al día los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días, o los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 35 días. De modo alternativo, el fármaco se puede administrar una vez al día durante el transcurso de un ciclo de administración de eribulina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como el mesilato de eribulina) y después, opcionalmente, se puede administrar diariamente durante el transcurso de uno o más ciclos adicionales de administración de eribulina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como el mesilato de eribulina). Además, el lenvatinib (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de lenvatinib), se puede administrar periódicamente (por ejemplo, diariamente, semanalmente o dos veces a la semana) tras completar uno o más ciclos de tratamiento con eribulina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como el mesilato de eribulina), opcionalmente durante varias semanas, meses o años adicionales (por ejemplo, indefinidamente).

Las pautas de dosificación indicadas previamente para la eribulina y el lenvatinib (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como la sal mesilato) se inician normalmente el mismo "día 1" y se pueden usar conjuntamente diferentes pautas (por ejemplo, una cualquiera de las indicadas anteriormente) para los dos fármacos. Así, por ejemplo, ambos fármacos se pueden administrar los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días, o ambos fármacos se pueden administrar los días 1, 8, y 15 de un ciclo de 28 días, etc. De forma alternativa, un fármaco (por ejemplo, la eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como el mesilato de eribulina) se puede administrar los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días, mientras que el otro fármaco (por ejemplo, el lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de lenvatinib), se puede administrar los días 1, 8, y 15 de un ciclo de 28 días. En una opción adicional, la eribulina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como el mesilato de eribulina) se administra por vía intravenosa a lo largo de un periodo de 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días, mientras que el lenvatinib (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de lenvatinib) se administra una vez al día comenzando el mismo día que la eribulina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, el mesilato de eribulina) en una cantidad de 4-24 mg.

Además de la eribulina y el lenvatinib (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como la sal mesilato), las composiciones para su uso en la presente invención pueden incluir también la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Entre estos agentes, son adecuados los agentes inmunomoduladores (por ejemplo, anticuerpos o vacunas), agentes quimioterapéuticos/antitumorales, agentes antibacterianos, antieméticos, y antiinflamatorios.

Las composiciones para su uso en la invención se pueden usar para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto (por ejemplo, un paciente humano) y/o reducir el tamaño de un tumor. El sujeto puede estar diagnosticado de cáncer, estar en riesgo de desarrollar un cáncer, estar en tratamiento por cáncer, o en recuperación tras una terapia del cáncer. Además, las composiciones se pueden usar para tratar o prevenir la metástasis y/o la reparación. El tratamiento puede ser solo quimioterapéutico, si bien se contempla el tratamiento en combinación con un procedimiento quirúrgico para eliminar o reducir el tamaño de un tumor, con radioterapia y/o con una terapia de ablación.

Los tipos de cáncer que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal, cáncer de sangre (por ejemplo, leucemia), cáncer del sistema linfático, cáncer de tiroides, cáncer de huesos (por ejemplo, osteosarcoma), y fibrosarcoma.

Kits

La invención proporciona también kits que incluyen un envase con eribulina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como el mesilato de eribulina) y/o un envase con lenvatinib (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de lenvatinib). En tales kits los fármacos se pueden proporcionar en cantidades suficientes para tratar el cáncer en un paciente que lo necesite (por ejemplo, cantidades suficientes para una única administración o para múltiples administraciones). Así pues, los kits pueden incluir múltiples envases que incluyen cada uno cantidades eficaces de una dosis única de una composición o composiciones farmacéuticas de eribulina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como el mesilato de eribulina) y/o lenvatinib (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el mesilato de lenvatinib). Opcionalmente, en los kits pueden estar incluidos instrumentos, dispositivos y/o diluyentes necesarios para la administración de la composición o composiciones farmacéuticas. Asimismo, los kits pueden incluir componentes adicionales, tales como instrucciones o pautas de administración, para tratar a un paciente que sufre cáncer con los fármacos.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Efecto del E7389 en combinación con el E7080 en xenoinjertos de melanoma maligno humano A375 en ratones.

Sumario

Se examinó la actividad antitumoral del E7389 (mesilato de eribulina) intravenoso en combinación con E7080 (mesilato de lenvatinib) oral en un modelo preclínico con xenoinjertos de melanoma maligno humano A375 subcutáneos en ratones atímicos hembra. El E7389 se administró en una cantidad de 0,05, 0,2, o 3,0 mg/kg (dosis máxima tolerada [MTD]) solo, o se administró conjuntamente con 15 mg/kg (MTD) de E7080. La combinación de E7389 y E7080 produjo la regresión del tumor, mientras que cada agente individual daba como resultado un retraso del desarrollo del tumor. La administración de 3,0 mg/kg de E7389 en una pauta de una vez a la semana durante dos semanas (Q7Dx2) en combinación con 15 mg/kg de E7080 que se dosificó diariamente durante 14 días (Q1Dx14) dio como resultado una pérdida adicional de peso corporal en los animales. Sin embargo, el peso corporal se recuperó tras finalizar el tratamiento farmacológico.

Métodos

Preparación de las formulaciones de dosificación del compuesto de ensayo

El E7080 se disolvió en API a una concentración de 1,5 mg/ml. La solución de dosificación del E7080 se formuló para 7 días. La solución madre se dividió en alícuotas y se almacenó a 4 °C hasta su uso. Se diluyeron 0,5 mg/ml de E7389 con un 3 % de EtOH en solución salina a concentraciones de 0,005, 0,02 y 0,3 mg/ml. El E7389 se formuló en el momento para cada día de dosificación.

Medición de la actividad antitumoral

Se mantuvieron células de melanoma maligno humano A375 en cultivos monocapa en un medio de cultivo Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) complementado con un 10 % de suero fetal bovino y un 1 % de penicilina-estreptomicina-glutamina a 37 °C en una incubadora humidificada con 5 % de CO₂. El día de la inoculación, las células se recogieron mediante tripsinización, se lavaron y se mezclaron en una proporción 1:1 (v/v) con solución salina tamponada con fosfato (PBS)/Matrigel enfriada con hielo. Se inocularon células de melanoma maligno A375 (5 x 10⁶ células por animal) subcutáneamente cerca del área axilar derecha usando una aguja de calibre 26 en un volumen de 0,1 ml en 80 ratones hembra inmunocomprometidas (Mouse/CrI:NU-Foxn1^{nu}; Charles River Laboratories).

El experimento consistía en un grupo de control tratado con vehículo, un grupo tratado con un fármaco individual, E7389 o E7080, y tres grupos tratados con la combinación de fármacos (resumido en la Tabla 1). Cada grupo estaba compuesto por seis ratones para un total de 48 ratones el primer día de tratamiento. Se seleccionaron cuarenta y ocho de los 80 ratones basándose en el volumen de sus tumores, y se dividieron aleatoriamente en ocho grupos lo que dio como resultado 300 mm³ de volumen tumoral medio en cada grupo 17 días después de la implantación del

tumor. Tras la asignación aleatorizada se inició el tratamiento farmacológico. El E7080 se administró por vía oral diariamente durante 14 días (Q1Dx14) a un volumen de 0,1 ml por 10 g de peso corporal. El E7389 (0,05 mg/kg) se administró por vía intravenosa diariamente durante 14 días. En el grupo de la combinación, el E7389 se administró tres horas después de la administración oral del E7080. El E7389 en una cantidad de 0,2 o 3,0 mg/kg se administró según la pauta Q7Dx2 bien como agente individual o bien en combinación con el E7080 (Q1Dx14). El grupo de control se trató con vehículo (API para dosificación oral diaria (Q1Dx14) durante 14 días y un 3 % de EtOH en solución salina para dosificación intravenosa, según una pauta Q7Dx2).

La salud general de los ratones se controló diariamente. Se determinó el volumen del tumor mediante mediciones con un calibrador (mm) usando la fórmula $(l \times w^2)/2 = \text{mm}^3$, en la que l y w se refieren a las dimensiones perpendiculares mayor y menor recogidas en cada medición. Las dimensiones del tumor y el peso corporal se registraron dos veces por semana comenzando el primer día de tratamiento. El peso corporal relativo se calculó tal como sigue: $\text{Peso corporal relativo} = (\text{peso corporal el día de la medición})/(\text{peso corporal el primer día de tratamiento})$.

Los datos generados consistían en un grupo de pesos corporales medios en cada medición y un grupo de volúmenes tumorales medios en cada medición. Se calculó la media \pm SEM para el volumen del tumor y el peso corporal relativo para cada grupo experimental.

Se sacrificaron los animales en los que las mediciones del tumor alcanzaron ≥ 20 mm en el eje mayor, o en los que se produjo una ulceración, antes de la terminación del estudio. El estudio finalizó el día 30.

Tabla 1: Diseño del estudio para la investigación de la actividad antitumoral del E7389 en combinación con el E7080 en xenoinjertos de melanoma maligno humano A375

Grupo	Tratamiento	N.º de animales
A	Vehículo (API) p.o. Q1Dx14 + 3 % EtOH en solución salina i.v. Q7Dx2	6
B	E7080 15 mg/kg p.o. Q1Dx14	6
C	E7389 0,2 mg/kg i.v. Q7Dx2	6
D	E7389 3,0 mg/kg i.v. Q7Dx2	6
E	E7389 0,05 mg/kg i.v. Q1Dx14	6
F	E7080 15 mg/kg p.o. Q1Dx14 + E7389 0,2 mg/kg i.v. Q7Dx2	6
G	E7080 15 mg/kg p.o. Q1Dx14+ E7389 3,0 mg/kg i.v. Q7Dx2	6
H	E7080 15 mg/kg p.o. Q1Dx14+ E7389 0,05 mg/kg i.v. Q1Dx14	6

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los grupos de administración de 3,0 mg/kg de E7389 como agente individual y de su combinación con 15 mg/kg de E7080 se efectuó mediante análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguido de una prueba de comparación múltiple de Dunnett. Un valor de $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis estadístico se efectuó usando un software Graphpad Prism (versión 5).

Resultados

La Figura 1 muestra el efecto del E7389 en combinación con el E7080 en xenoinjertos de melanoma maligno humano A375 en ratones. La administración del agente individual, el E7389 o el E7080, a la dosis máxima de 3,0 mg/kg (MTD para el E7389) y 15 mg/kg (MTD para el E7080) daba como resultado un retraso del desarrollo del tumor, pero no la regresión del tumor. La combinación del E7389 con el E7080 potenciaba la actividad antitumoral del E7389 a todas las dosis ensayadas. La inhibición del crecimiento tumoral se observó en todos los grupos de la combinación en un modo dependiente de la dosis (Figura 1). La administración de 3,0 mg/kg de E7389 en combinación con el E7080 causó una pérdida adicional de peso corporal. Sin embargo, se observó una recuperación de la pérdida de peso corporal tras finalizar el tratamiento farmacológico (Figura 2).

El E7080 se administró por vía oral diariamente durante 14 días. El E7389 en una cantidad de 0,05 mg/kg se administró por vía intravenosa diariamente durante 14 días. En la pauta de combinación, el E7389 se dosificó tres horas después de la administración oral del E7080. El E7389 en una cantidad de 0,2 o 3,0 mg/kg se administró

según la pauta Q7Dx2 bien como agente individual o bien en combinación. El estudio terminó 30 días después del trasplante. La administración de 3,0 mg/kg (Q7Dx2) y 0,05 mg/kg (Q1Dx14) de E7389 combinada con la administración diaria de 15 mg/kg de E7080 (Q1Dx14) dio como resultado la regresión del tumor en este estudio.

5 Conclusiones

El tratamiento con E7389 individual en una cantidad de 3,0 mg/kg y en combinación mostraron una potente actividad antitumoral en el modelo de xenoinjerto de melanoma maligno humano A375. La pérdida de peso corporal parecía reversible ya que todos los animales se recuperaron parcialmente tras finalizar el tratamiento farmacológico. El E7389 administrado a una dosis baja según una pauta metronómica (0,05 mg/kg Q1Dx14) combinado con una dosificación diaria de 15 mg/Kg de E7080 (Q1Dx14) daba como resultado una notable regresión del tumor en comparación con el tratamiento del agente individual E7389 a 3,0 mg/kg.

15 Ejemplo 2

Tratamiento del cáncer de mama en un paciente mediante terapia de combinación

Se trató un paciente con cáncer de mama con una combinación de E7389 (mesilato de eribulina) y E7080 (mesilato de lenvatinib) de acuerdo con el siguiente protocolo. El E7389 se administró a 1,4 mg/m² por vía intravenosa a lo largo de un periodo de 2 a 5 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. El E7080 se administró por vía oral a 24 mg/día en cada día del ciclo de 21 días del tratamiento con E7389, comenzando el mismo día. El paciente es tratado durante un total de 4-6 ciclos, dependiendo de factores tales como la aparición y la gravedad de los efectos adversos, así como los efectos clínicos, determinados por un profesional de la medicina. Opcionalmente, el tratamiento con E7080 continúa tras finalizar el tratamiento con E7389.

25 Ejemplo 3

Efecto del E7389 en combinación con el E7080 en xenoinjertos de cáncer de pulmón de células no pequeñas NCI-H1993 y PC-9 humano en ratones

30 Sumario

Se examinó la actividad antitumoral del E7389 (mesilato de eribulina) intravenoso en combinación con E7080 (mesilato de lenvatinib) oral en un modelo preclínico con xenoinjertos de cáncer de pulmón de células no pequeñas NCI-H1993 o PC-9 humano subcutáneos en ratones atímicos hembra. El E7389 se administró solo en una cantidad de 1,5 mg/kg, o se administró conjuntamente con 10 mg/kg de E7080. La combinación de E7389 y E7080 mostraba una actividad antitumoral significativamente más potente que la de cada una de las monoterapias.

40 Métodos

Preparación de las formulaciones de dosificación del compuesto de ensayo

El E7080 se disolvió en ADI a una concentración de 1,0 mg/ml. Se diluyeron 0,5 mg/ml de E7389 con solución salina a concentraciones de 0,15 mg/ml.

Medición de la actividad antitumoral

Las líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas, NCI-H1993 y PC-9, se mantuvieron en cultivos monocapa en medio RPMI-1640 complementado con un 10 % de suero fetal bovino y un 1 % de penicilina-estreptomicina-anfotericina a 37 °C en una incubadora humidificada con un 5 % de CO₂. El día de la inoculación, las células se recogieron mediante tripsinización, se lavaron y se mezclaron en una proporción 1:1 (v/v) con medio/GelTrex. Se inocularon células de cáncer de pulmón de células no pequeñas NCI-H1993 y PC-9 (10 x 10⁶ células por animal) humano subcutáneamente cerca del área axilar derecha usando una aguja de calibre 26 en un volumen de 0,1 ml en ratones hembra inmunocomprometidas (Mouse: BALB/c Slc *nu/nu*; Japan SLC, Inc.).

El experimento consistía en un grupo de control no inyectado, un grupo tratado con un fármaco individual, el E7389 (1,5 mg/kg) o el E7080 (10 mg/kg), y grupos tratados con la combinación de fármacos. Cada grupo estaba compuesto por cinco ratones. Se seleccionaron los ratones basándose en el volumen de sus tumores, y se dividieron aleatoriamente en grupos lo que dio como resultado aproximadamente 200 mm³ (NCI-H1993: 191 mm³, PC-9: 227 mm³) de volumen tumoral medio en cada grupo 10 días (NCI-H1993) u 8 días (PC-9) después de la inoculación de las células tumorales. Tras la asignación aleatorizada se inició el tratamiento farmacológico. El E7389 (1,5 mg/kg) se administró por vía intravenosa semanalmente durante dos semanas (Q7Dx2). El E7080 se administró por vía oral diariamente durante 12 días (Q1Dx12). Ambos fármacos se administraron a un volumen de 0,1 ml por 10 g de peso corporal.

El volumen del tumor se determinó mediante mediciones con un calibrador (mm) usando la fórmula

$$\text{Volumen del tumor (mm}^3\text{)} = \text{longitud (mm)} \times \text{anchura}^2 \text{ (mm}^2\text{)} \times 1/2$$

Longitud: diámetro máximo del tumor
 Anchura: diámetro perpendicular a la longitud

5 Se calculó la media \pm SD para el volumen del tumor para cada grupo experimental.

Análisis estadístico

10 El análisis estadístico de cada grupo de administración del agente individual y del grupo de la combinación o del grupo no inyectado se efectuó mediante una prueba ANOVA de dos vías-RM (con mediciones repetidas). Un valor de $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis estadístico se efectuó usando un software Graphpad Prism (versión 6.02).

Resultados

15 La figura 3 muestra el efecto del E7389 en combinación con el E7080 en xenoinjertos de cáncer de pulmón de células no pequeñas NCI-H1993 (izquierda) o PC-9 (derecha) humano en ratones. El tratamiento individual del E7389 (1,5 mg/kg) o el E7080 (10 mg/kg) daba como resultado una actividad antitumoral significativa en ambos modelos de xenoinjertos. La combinación del E7389 con el E7080 potenciaba significativamente la actividad antitumoral en comparación con la de cada tratamiento individual en ambos modelos de xenoinjertos.

Conclusiones

25 El tratamiento de combinación de E7389 y E7080 mostraba una actividad antitumoral significativamente más potente que la de cada una de las terapias individuales.

Realizaciones específicas

Realizaciones específicas de la invención son las siguientes:

30 [1] Una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que está en riesgo de desarrollar un cáncer, caracterizado por que dicha composición comprende:

- 35 a) Eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y en la que la composición es para su administración al sujeto con lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
- b) Lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en la que la composición es para su administración al sujeto con eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

40 [2] La composición para su uso de acuerdo con [1], en el que:

- a) dicho sujeto es un paciente humano; y/o
- b) dicho sujeto está diagnosticado de cáncer, en tratamiento por cáncer, o en recuperación tras una terapia del cáncer.

45 [3] La composición para su uso de acuerdo con [1] o [2], en el que:

- a) dicho cáncer es un tumor primario o una metástasis; y/o
- b) dicho cáncer es un tumor sólido; y/o
- 50 c) dicho cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal, cáncer de sangre (por ejemplo, leucemia), cáncer del sistema linfático, cáncer de tiroides, cáncer de huesos (por ejemplo, osteosarcoma), y fibrosarcoma.

55 [4] La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de [1] a [3], en el que:

- a) dicha eribulina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma es mesilato de eribulina; y/o
- 60 b) dicho lenvatinib o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es mesilato de lenvatinib.

[5] La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de [1] a [4], en el que dicha eribulina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su administración mediante infusión intravenosa.

[6] La composición para su uso de acuerdo con [5], en el que dicha infusión intravenosa es durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 minutos, opcionalmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 minutos.

5 [7] La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de [1] a [6], en el que:

a) dicha eribulina o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su administración en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/m² a aproximadamente 20 mg/m², opcionalmente de aproximadamente 1,4 mg/m² o 1,1 mg/m²; y/o

10 b) dicha eribulina o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su administración una vez en cada uno de los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días; y/o

c) dicho lenvatinib, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para administración oral; y/o

15 d) dicho lenvatinib, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para su administración en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg, opcionalmente en el intervalo de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 24 mg; y/o

e) dicho lenvatinib, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para administración diaria; y/o

f) dicha eribulina o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma y dicho lenvatinib, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son para su administración sustancialmente simultánea o secuencial.

20 [8] La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de [1] a [7], en el que dicho tratamiento: (i) reduce el número de células cancerosas; (ii) reduce el volumen del tumor; (iii) aumenta la tasa de regresión del tumor; (iv) reduce o ralentiza la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; (v) reduce o ralentiza la metástasis del tumor; (vi) reduce o inhibe el desarrollo del tumor; (vii) previene o retrasa la aparición y/o la reaparición del cáncer y/o prolonga el tiempo de supervivencia sin enfermedad o tumor; (viii) aumenta el tiempo de supervivencia total; (ix) reduce la frecuencia del tratamiento; y/o (x) alivia uno o más de los síntomas asociados al cáncer.

30 [9] Una composición farmacéutica para su uso en un método para reducir el tamaño de un tumor en un sujeto, en el que la composición comprende (i) eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (ii) lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y comprendiendo el método administrar la composición al sujeto.

35 [10] Un kit para su uso en un método para tratar un cáncer, reducir el tamaño de un tumor o inducir o aumentar una respuesta inmunitaria a un tumor en un sujeto, comprendiendo el kit (i) eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 [11] El kit para su uso de acuerdo con [10], en el que dicha (i) eribulina o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y dicho (ii) lenvatinib o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, están en una forma farmacéutica.

45 [12] Eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método para tratar a un sujeto que está en riesgo de desarrollar un cáncer, caracterizado por que dicho compuesto es para su administración al sujeto con lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 [13] La eribulina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con [12], en el que dicho compuesto y dicho lenvatinib, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son para su administración sustancialmente simultánea o secuencial, siendo opcionalmente dicho compuesto mesilato de eribulina.

[14] Lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar a un sujeto que está en riesgo de desarrollar un cáncer, caracterizado por que dicho compuesto es para su administración al sujeto con eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

55 [15] El lenvatinib o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con [14], en el que dicho compuesto y dicha eribulina, o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma, son para su administración sustancialmente simultánea o secuencial, siendo opcionalmente dicho compuesto mesilato de lenvatinib.

60 En el presente documento el uso de formas en singular tales como "un", "uno", "una", "el" y "la", no excluye la indicación de la forma en plural correspondiente, a menos que el contexto indique lo contrario. Análogamente, el uso de términos en plural no excluye la indicación de la forma en singular correspondiente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que está en riesgo de desarrollar un cáncer, **caracterizado por que** dicha composición comprende:
- 5 a) Eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y en la que la composición es para su administración al sujeto con lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
- b) Lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en la que la composición es para su administración al sujeto con eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
- a) dicho sujeto es un paciente humano; y/o
- 15 b) dicho sujeto está diagnosticado de cáncer, en tratamiento por cáncer, o en recuperación tras una terapia del cáncer.
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que:
- a) dicho cáncer es un tumor primario o una metástasis; y/o
- 20 b) dicho cáncer es un tumor sólido; y/o
- c) dicho cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma), cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal, cáncer de sangre (por ejemplo, leucemia), cáncer del sistema linfático, cáncer de tiroides, cáncer de huesos (por ejemplo, osteosarcoma), y fibrosarcoma.
- 25 4. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:
- a) dicha eribulina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma es mesilato de eribulina; y/o
- 30 b) dicho lenvatinib o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es mesilato de lenvatinib.
5. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:
- 35 a) dicha eribulina, o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma, son para su administración mediante infusión intravenosa.
6. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicha infusión intravenosa es durante un periodo de 1 a 20 minutos, opcionalmente de 2 a 5 minutos.
- 40 7. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:
- a) dicha eribulina o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su administración en una cantidad en el intervalo de 0,1 mg/m² a 20 mg/m², opcionalmente de 1,4 mg/m² o 1,1 mg/m²; y/o
- 45 b) dicha eribulina o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma es para su administración una vez en cada uno de los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días; y/o
- c) dicho lenvatinib, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para administración oral; y/o
- d) dicho lenvatinib, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para su administración en una cantidad en el intervalo de 0,1 mg a 100 mg, opcionalmente en el intervalo de 4 mg a 24 mg; y/o
- 50 e) dicho lenvatinib, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para administración diaria; y/o
- f) dicha eribulina o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma y dicho lenvatinib, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son para su administración simultánea o secuencial.
8. Una composición farmacéutica para su uso en un método para reducir el tamaño de un tumor en un sujeto, en el que la composición comprende (i) eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (ii) lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y comprendiendo el método administrar la composición al sujeto.
- 55 9. Un kit para su uso en un método para tratar un cáncer, reducir el tamaño de un tumor o inducir o aumentar una respuesta inmunitaria a un tumor en un sujeto, comprendiendo el kit (i) eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 10. El kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicha (i) eribulina o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y dicho (ii) lenvatinib, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, están en una forma farmacéutica.
- 65 11. Eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método para tratar a un sujeto

que está en riesgo de desarrollar un cáncer, **caracterizado por que** dicho compuesto es para su administración al sujeto con lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 12. La eribulina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho compuesto y dicho lenvatinib, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son para su administración simultánea o secuencial, siendo opcionalmente dicho compuesto mesilato de eribulina.

10 13. Lenvatinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar a un sujeto que está en riesgo de desarrollar un cáncer, **caracterizado por que** dicho compuesto es para su administración al sujeto con eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 14. El lenvatinib o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicho compuesto y dicha eribulina, o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma, son para su administración simultánea o secuencial, siendo opcionalmente dicho compuesto mesilato de lenvatinib.

Fig. 1

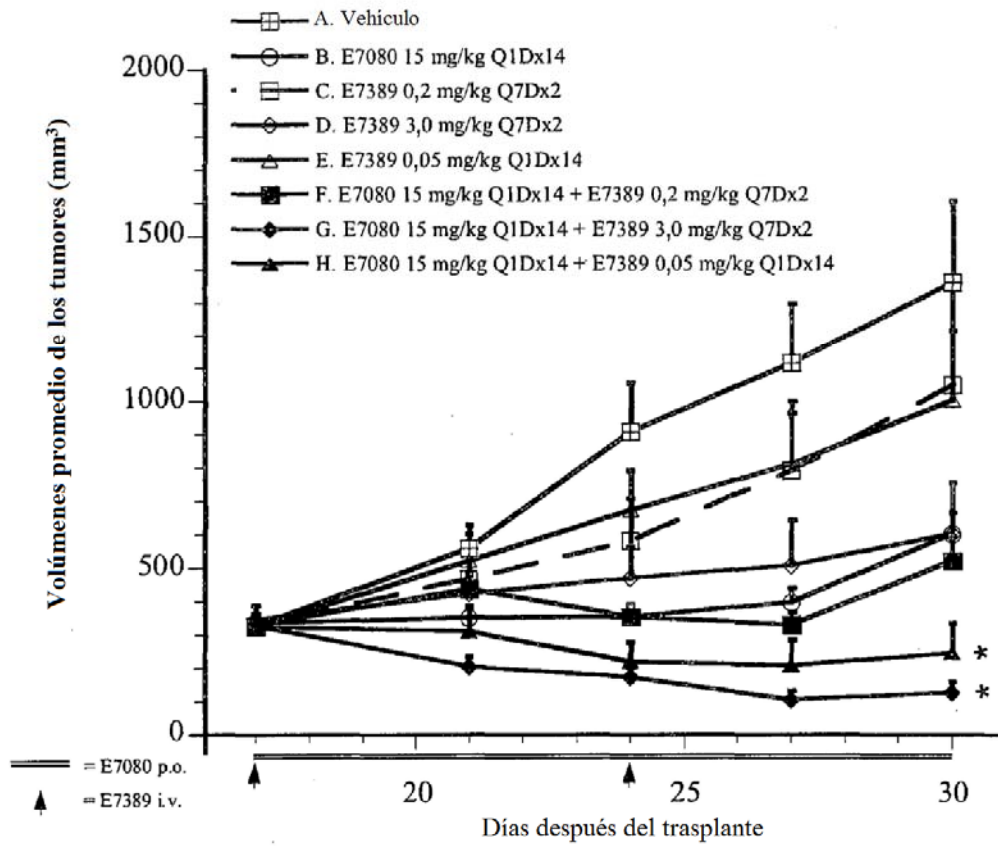


Fig. 2

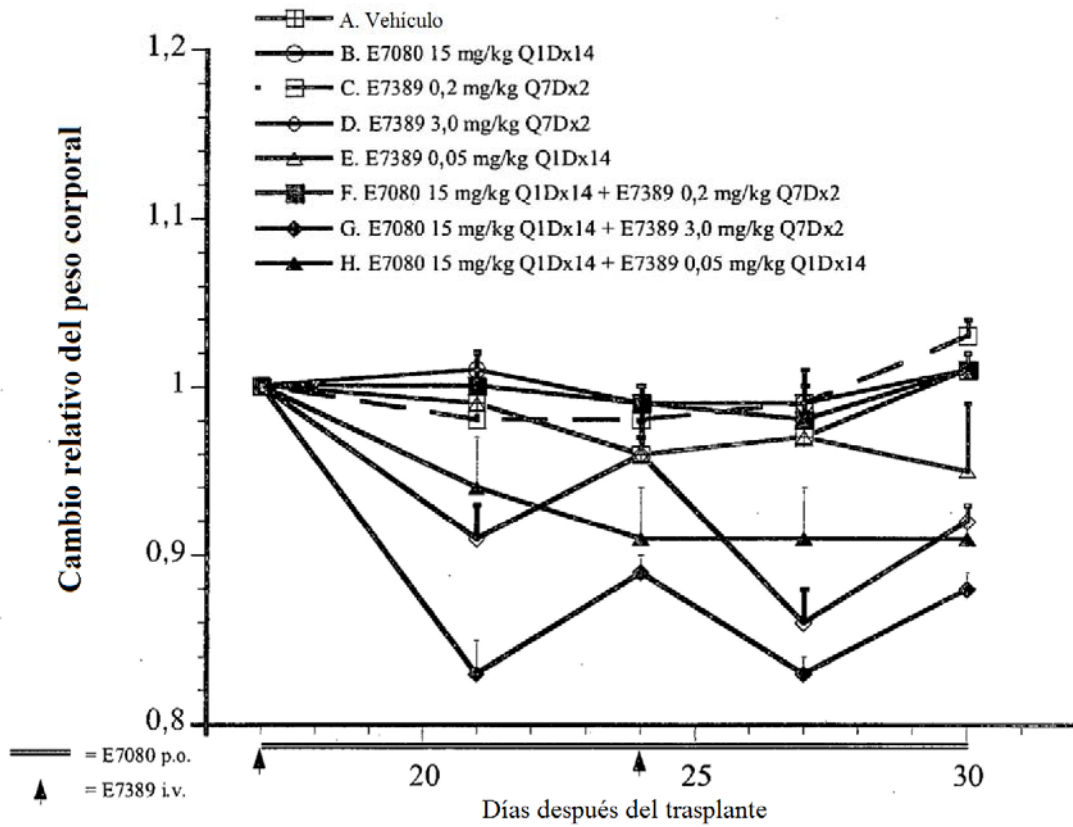


Fig. 3

