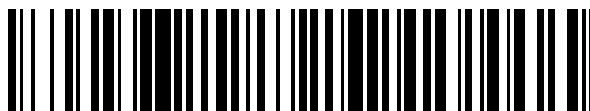


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 003**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2014 PCT/EP2014/062490**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14202492**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2014 E 14732136 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019 EP 3010513**

54 Título: **Combinación de RO5503781 y capecitabina para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

19.06.2013 US 201361836894 P

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

07.02.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HIGGINS, BRIAN;
NICHOLS, GWEN y
PACKMAN, KATHRYN E.**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 741 003 T3

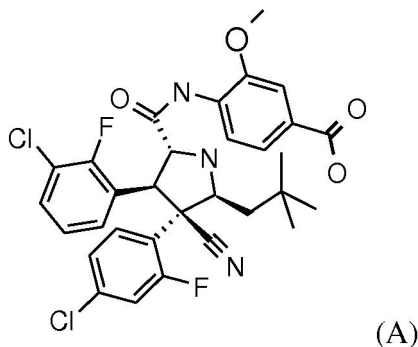
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

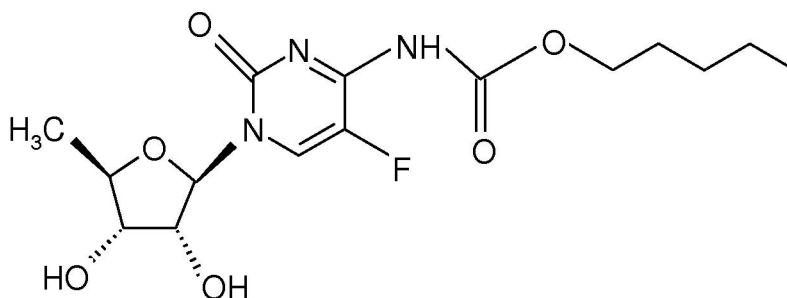
Combinación de RO5503781 y capecitabina para el tratamiento del cáncer

5 CAMPO DE LA INVENCÓN

La presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento del cáncer administrando (i) una composición farmacéutica que contiene (i) un compuesto de fórmula



10 ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (compuesto A), un antagonista de la interacción de p53/MDM2 y (ii) una
15 composición farmacéutica que contiene capecitabina que es un carbamato de fluoropirimidina con actividad antineoplásica. Es un profármaco sistémico administrado por vía oral de 5'-desoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) que se convierte intracelularmente en 5-fluorouracilo, un agente antineoplásico. La capecitabina se comercializa en los Estados Unidos por Roche Laboratories con la marca comercial Xeloda®. El nombre químico de la capecitabina es 5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)-carbonil]-citidina y tiene la siguiente fórmula estructural:



20 La capecitabina está cubierta en patentes de EE. UU., incluyendo la patente de EE. UU. n.º 4.966.891 y 5.472.949. También se enseñan procedimientos mejorados para la fabricación de capecitabina en las patentes de EE. UU. n.º 5.453.497 y 5.476.932, y la solicitud USSN 60/532.266, presentada el 22 de diciembre de 2003. El compuesto A se divulga en el documento WO2011/098398 y en la patente de EE. UU. n.º 8.354.444. Los preparados farmacéuticos específicos que comprenden el compuesto A también se divulgan en la solicitud de patente internacional n.º PCT/EP2014/050974.

30 La invención también se refiere a un kit que contiene las dos composiciones anteriores.

ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

35 p53 es un factor de transcripción que puede activar un panel de genes implicados en la regulación del ciclo celular y la apoptosis. p53 es un potente inhibidor del ciclo celular que está regulado estrechamente por MDM2 a nivel celular. MDM2 y p53 forman un bucle de autorregulación. MDM2 se puede unir a p53 e inhibir su capacidad para transactivar genes regulados por p53. Además, MDM2 media en la degradación dependiente de ubiquitina de p53. p53 puede activar la expresión del gen MDM2, elevando así el nivel celular de la proteína MDM2. Este bucle de autorregulación asegura que tanto MDM2 como p53 se mantengan a un nivel bajo en células en proliferación normal. MDM2 también es un cofactor para E2F, que desempeña un papel principal en la regulación del ciclo celular.

40 La proporción de MDM2 con respecto a p53 (E2F) está regulada incorrectamente en muchos cánceres. Se ha demostrado que los defectos moleculares que se producen con frecuencia en el locus p16INK4/p19ARF, por ejemplo, afectan a la degradación de la proteína MDM2. La inhibición de la interacción de MDM2-p53 en células tumorales con activación de la vía de p53-MDM2 debe dar lugar a la acumulación de p53, detención del ciclo celular y/o apoptosis.

La viabilidad del antagonismo de p53/MDM2 como estrategia se ha demostrado por el uso de diferentes herramientas macromoleculares para la inhibición de la interacción de MDM2-p53 (por ejemplo, moléculas pequeñas, oligonucleótidos antisentido, péptidos). Las combinaciones de inhibidores de MDM2 con agentes quimioterápicos ya se han divulgado en la técnica anterior (documento WO2008/034039; Curr. Pharm. Design, 2011, Vol. 17 (6), 640-652; Tumor Biol. (2010) 31: 287-295).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que padece cáncer, que comprende administrar al paciente, de forma simultánea o secuencial, un primer componente que consiste en una composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de ácido 4-[[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (compuesto A) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un segundo componente que consiste en una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de capecitabina.

Esta combinación de compuestos quimioterápicos es particularmente útil en el tratamiento del cáncer de colon.

Se descubrió inesperadamente que la administración de los dos componentes de acuerdo con la presente invención da como resultado efectos antineoplásicos mejorados que son significativamente superiores a los resultados obtenidos con cada compuesto en solitario. A saber, la administración de los dos componentes de acuerdo con la presente invención dio como resultado un índice terapéutico mejorado (es decir, una eficacia superior) en comparación con cualquiera de los componentes en solitario sin un aumento significativo de la toxicidad. De forma alternativa, la invención permite la reducción de la cantidad de al menos un componente (en comparación con la cantidad administrada típicamente en monoterapia) mientras se mantiene un índice terapéutico deseable. En modos de realización preferentes, la cantidad de ambos componentes (en comparación con la cantidad administrada típicamente en monoterapia) se reduce produciendo una toxicidad reducida mientras se mantiene todavía un índice terapéutico deseable.

En un modo de realización, la presente invención se refiere a un producto farmacéutico que comprende a) un primer componente que comprende el compuesto A; y b) un segundo componente que comprende capecitabina para el tratamiento simultáneo o secuencial del cáncer, en particular tumores sólidos y/o hemáticos tales como tumores de mama, de colon, colorrectal, de pulmón y pancreático, sarcoma o leucemias tales como leucemia mielógena aguda (LMA).

En otro modo de realización, se proporciona compuesto A y capecitabina para el uso simultáneo o secuencial en el tratamiento del cáncer, en particular tumores sólidos y/o hemáticos tales como tumores de mama, de colon, colorrectal, de pulmón y pancreático, sarcoma o leucemias tales como leucemia mielógena aguda (LMA).

En otro modo de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que padece cáncer, que comprende administrar al paciente compuesto A en una cantidad de aproximadamente 400 hasta aproximadamente 3200 mg/día, o de aproximadamente 400 hasta aproximadamente 1600 mg/día, o de aproximadamente 1000 hasta aproximadamente 2500 mg/día, o de aproximadamente 1250 hasta aproximadamente 1800 mg/día, durante un periodo de administración de hasta aproximadamente 7 días, preferentemente una vez por semana o hasta aproximadamente 5 días, más preferentemente una vez por semana, en los días 1-3, o en los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un periodo de descanso de aproximadamente 21 a aproximadamente 23 días, preferentemente hasta aproximadamente 23 días conjuntamente con, en combinación con compuesto A, capecitabina en una cantidad de aproximadamente 800-1500 mg/m² dos veces al día durante un periodo de 14 días.

El desarrollo de un ciclo de tratamiento preferente es de aproximadamente 28 días, aunque se contemplan ciclos en cualquier lugar entre aproximadamente 14 y aproximadamente 28 días. Este ciclo de tratamiento se repite mientras el tumor permanezca bajo control y la pauta sea tolerada clínicamente.

Las dosificaciones de compuesto A se pueden aplicar como una dosis adaptada a la superficie corporal ("SC") (mg/m²/día) o después de una dosis fija (mg/día). El compuesto A se puede administrar como una dosis única diaria o dividido en múltiples dosis diarias.

La medición del cuerpo de un paciente en metros cuadrados ("m²") típicamente varía de aproximadamente 1,4 m² hasta aproximadamente 2,2 m². Por tanto, la cantidad total de compuesto A que se administrará en un ciclo de tratamiento (mg) usando una dosis adaptada a la SC se calcularía de la siguiente manera:

[Intensidad de la dosis (mg/m²/semana)] × [SC (m²)] × [número de semanas en el ciclo de tratamiento].

Para la capecitabina en combinación con el compuesto A, la dosis preferente es de 800-1500 mg/m² dos veces al día durante un periodo de 14 días.

ES 2 741 003 T3

- 5 En un modo de realización, el compuesto A se administra diariamente durante aproximadamente 5 días, en los días 1-5 de un ciclo de tratamiento semanal, seguido de un periodo de descanso de 23 días ("5+/23-"). El compuesto A se administra diariamente, una o dos veces al día (bid), preferentemente una vez al día. El compuesto se administra al paciente en una forma farmacéutica unitaria oral, lo más preferentemente en forma de comprimido.
- 10 Preferentemente, la pauta de tratamiento de 5 días por semana se repite cada veintiocho días, o tan pronto como lo permita la recuperación de la toxicidad, siempre que el tumor esté bajo control o remita y el paciente tolere la pauta. Preferentemente, estos ciclos de tratamiento se repiten un total de hasta aproximadamente 12 ciclos.
- 15 En un modo de realización, el compuesto A se administra diariamente en una cantidad de aproximadamente 400 hasta aproximadamente 3000 mg/día durante hasta aproximadamente 3 días en los días 1-5 de un ciclo semanal de 28 días.
- 20 En un modo de realización, el compuesto A se administra diariamente en una cantidad de aproximadamente 400 hasta aproximadamente 1500 mg/día durante hasta aproximadamente 5 días en los días 1-5 de un ciclo semanal de 28 días.
- 25 En un modo de realización, el compuesto A se administra diariamente en una cantidad de aproximadamente 800 hasta aproximadamente 3200 mg/día semanalmente en los días 1, 7, 15 de un ciclo semanal de 28 días.
- 30 En otro modo de realización, el compuesto A se administra diariamente en una cantidad de aproximadamente 800 hasta aproximadamente 3200 mg/día semanalmente en los días 1, 7, 15 de un ciclo semanal de 28 días.
- 35 En otro modo de realización, el compuesto A se administra diariamente en una cantidad de aproximadamente 1250 hasta aproximadamente 1800 mg/día semanalmente en los días 1, 7, 15 de un ciclo semanal de 28 días.
- 40 En un modo de realización, el compuesto A se administra diariamente en una cantidad de aproximadamente 400 hasta aproximadamente 1600 mg/día durante hasta aproximadamente 7 días en los días 1-7 de un ciclo semanal de 28 días.
- 45 En un modo de realización, el compuesto A se administra en una cantidad de aproximadamente 400 mg/día hasta aproximadamente 1600 mg/día, diariamente, hasta aproximadamente 7 días, seguido de un periodo de descanso de hasta aproximadamente 21 días, comenzando dicha administración a partir del primer día de un ciclo de tratamiento de 28 días.
- 50 En un modo de realización, el compuesto A se administra en una cantidad de aproximadamente 400 mg/día hasta aproximadamente 3200 mg/día, diariamente, hasta aproximadamente 3 días, seguido de un periodo de descanso de hasta aproximadamente 23 días, comenzando dicha administración a partir del primer día de un ciclo de tratamiento de 28 días.
- 55 En un modo de realización, el compuesto A se administra en una cantidad de aproximadamente 800 mg/día hasta aproximadamente 3000 mg/día una vez por semana, seguido de un periodo de descanso de hasta aproximadamente 23 días, comenzando dicha administración el primer día de un ciclo de tratamiento de 28 días.
- 60 En un modo de realización, el compuesto A se administra de aproximadamente 400 mg/día hasta aproximadamente 1500 mg/día.
- 65 En un modo de realización, el compuesto A se administra de aproximadamente 1000 mg/día hasta aproximadamente 2500 mg/día.
- En un modo de realización, el compuesto A se administra de aproximadamente 1250 mg/día hasta aproximadamente 1800 mg/día.
- En un modo de realización, el compuesto A y la capecitabina se administran, simultánea o secuencialmente, de acuerdo con los grupos de tratamiento 6, 7, 8 o 9 de acuerdo con el ejemplo 1.
- En un modo de realización, se proporciona un kit que comprende: (a) un primer componente que contiene una o más formas farmacéuticas unitarias orales de un ingrediente activo que comprende capecitabina y (b) un segundo componente que comprende ácido 4- $\{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-3-(3\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-4\text{-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil}]\text{-amino}\}$ -3-metoxi-benzoico. Dentro de este modo de realización, preferentemente el primer componente contiene un número suficiente de unidades para que a un paciente se le pueda administrar aproximadamente 800-1500 mg/m² de capecitabina dos veces al día durante un periodo de 14 días y el segundo componente contiene un número suficiente de dosis para que a un paciente se le pueda administrar aproximadamente 400-3000 mg por día de ácido 4- $\{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-3-(3\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-$

4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoico durante un periodo de hasta 5 días.

Las abreviaturas usadas en el presente documento son como sigue:

x	veces
v.o.	por vía oral
bid	dos veces al día
sem.	semana
qd	una vez al día
qd x 5	una vez al día durante cinco días

5

qsemanal o

1x/sem.	una vez por semana
PPC	pérdida de peso corporal
DE	desviación estándar

10

La línea celular LoVo se seleccionó para su implante en ratones ya que es una línea celular de p53 natural que carece de amplificación o sobreexpresión de MDM2 y, por lo tanto, se considera que refleja más la realidad clínica de la población de pacientes con cáncer colorrectal de interés.

15

La presente invención se puede ejemplificar mediante estudios preclínicos en animales controlados, como se muestra en los ejemplos a continuación, que ilustran la invención sin limitación.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

20

Las formulaciones de compuesto A y capecitabina fueron las siguientes. Si no se indica explícitamente de otro modo, las cantidades proporcionadas a continuación son concentraciones [mg/ml]. El compuesto A se usa en concentraciones de 10 mg/ml y 12,5 mg/ml. La capecitabina se usa en concentraciones de 12,5 mg/ml, 25 mg/ml y 50 mg/ml. Las soluciones de vehículo para compuesto A y capecitabina son las siguientes:

25

Solución de vehículo para compuesto A

Klucel LF: 20,0 mg/ml

30

Tween 80: 1,0 mg/ml

Metilparabeno: 0,9 mg/ml

Propilparabeno: 0,1 mg/ml

35

Agua para inyectables: c.s. hasta 1,0 ml

Solución de vehículo para suspensión oral de capecitabina

40

Klucel LF: 20,0 mg/ml

Polisorbato 80 1,0 mg/ml

Metilparabeno: 0,9 mg/ml

45

Propilparabeno: 0,1 mg/ml

Agua purificada: c.s. hasta 1,0 ml

50

El compuesto A se proporciona como polvo para su constitución antes de dosificarlo. El polvo se puede mantener a temperatura ambiente. La solución de vehículo se prepara inmediatamente antes de la constitución o, si se prepara antes, se mantiene a 2 °C-8 °C.

Instrucciones de constitución:

55

1. Se saca el vehículo del frigorífico de almacenamiento.
2. Se toma un vial de polvo de compuesto A para su constitución. Se añade la cantidad de vehículo indicada

en la etiqueta. Para una constitución más fácil, se recomienda añadir una pequeña parte para humedecer el polvo en primer lugar y a continuación añadir la cantidad restante de vehículo. Se mezcla la suspensión usando una barra magnética a baja velocidad durante 30 minutos o se agita con vórtice hasta que el polvo esté completamente húmedo y suspendido antes de dosificarlo. Si es necesario, se usa una espátula para ayudar a humedecer el polvo periódicamente durante el transcurso del mezclado.

3. Se continúa mezclando mientras se extrae para dosificación.

La suspensión de capecitabina se debe almacenar a 2 °C-8 °C después de la preparación. Mientras se prepara esta suspensión, se requiere un buen mezclado (agitando durante al menos 30 minutos). La agitación debe continuar mientras se dosifica la suspensión.

Se usaron los siguientes grupos de tratamiento en el estudio

- 15 1. Control de vehículo qd x 5 v.o. + qd x 14 v.o.
2. Compuesto A 80 mg/kg qd x 5 v.o.
- 20 3. Compuesto A 100 mg/kg qsemanal x 3 v.o.
4. Capecitabina 200 mg/kg qd x 14 v.o.
5. Capecitabina 400 mg/kg qd x 14 v.o.
- 25 6. Compuesto A 80 mg/kg qd x 5 +
Capecitabina 200 mg/kg qd x 14
- 30 7. Compuesto A 80 mg/kg qd x 5 +
Capecitabina 400 mg/kg qd x 14
- 35 8. Compuesto A 100 mg/kg qsemanal x 3 +
Capecitabina 200 mg/kg qd x 14
- 40 9. Compuesto A 100 mg/kg qsemanal x 3 +
Capecitabina 400 mg/kg qd x 14

Tabla 1: Resumen de eficacia

Grupo	Pauta	Volumen medio del tumor	% de T/C (EOS)	% de inhibición (EOS)	% de aumento de la esperanza de vida
Vehículo	qd x 5 qd x 14	131,10	-----	-----	-----
<u>Comp. A</u>					
80 mg/kg	qd x 5	130,39	38	62	23
100 mg/kg	qsemanal x 3	130,11	45	55	17
<u>Capecitabina</u>					
200 mg/kg	qd x 14	130,14	28	72	40
400 mg/kg	qd x 14	130,66	12	88	49
<u>Comp. A +</u>					
<u>Capecitabina</u>					
80 mg/kg + 200 mg/kg	qd x 5-qd x 14	130,78	13	87	40
80 mg/kg + 400 mg/kg	qd x 5-qd x 14	131,16	5	95	49
100 mg/kg + 200 mg/kg	qsemanal x 3-qd x 14	130,13	6	94	77
100 mg/kg + 400 mg/kg	qsemanal x 3-qd x 14	130,88	-1	reregresión	109

Todas las dosis anteriores son por vía oral.

Inhibición del crecimiento tumoral (ICT) y evaluación de la supervivencia/aumento de la esperanza de vida (AEV)

5 Los datos de eficacia se representaron gráficamente como el volumen medio del tumor \pm error estándar de la media (EEM). Además, los volúmenes de los tumores de los grupos tratados se presentaron como porcentajes de los volúmenes de los tumores de los grupos de control (% de T/C), usando la fórmula: $100 \times ((T - T_0)/(C - C_0))$, donde T representaba el volumen medio del tumor de un grupo tratado en un día específico durante el experimento, T_0 representaba el volumen medio del tumor del mismo grupo tratado el primer día de tratamiento; C representaba el volumen medio del tumor de un grupo de control en el día específico durante el experimento, y C_0 representaba el volumen medio del tumor del mismo grupo tratado el primer día de tratamiento.

15 El volumen del tumor (en milímetros cúbicos) se calculó usando la fórmula elipsoide: $(D \times (d^2))/2$, donde "D" representa el diámetro grande del tumor y "d" representa el diámetro pequeño. En algunos casos, la regresión tumoral y/o el cambio porcentual en el volumen del tumor se calcularon usando la fórmula: $((T-T_0)/T_0) \times 100$, donde "T" representa el volumen medio del tumor del grupo tratado en un día particular, y " T_0 " representa el volumen medio del tumor del mismo grupo tratado al inicio del tratamiento.

20 El análisis estadístico se determinó mediante la prueba del orden para datos independientes y Anova unidireccional y una prueba de la t de Bonferroni *a posteriori* (SigmaStat, versión 2.0, Jandel Scientific, San Francisco, CA, EE. UU.). Las diferencias entre los grupos se consideraron significativas cuando el valor de probabilidad (p) era $\leq 0,05$.

25 Para la evaluación de supervivencia, el porcentaje de aumento de la esperanza de vida (AEV) se calculó como: $100 \times [(mediana \text{ de días de supervivencia del grupo tratado} - mediana \text{ de días de supervivencia del grupo de control})/mediana \text{ de días de supervivencia del grupo de control}]$. La mediana de la supervivencia se determinó utilizando el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. La supervivencia en los grupos tratados se comparó estadísticamente con el grupo del vehículo y las comparaciones de supervivencia se realizaron entre los grupos

mediante la prueba del orden logarítmico (Graph Pad Prism, La Jolla, CA, EE. UU.). Las diferencias entre los grupos se consideraron significativas cuando el valor de probabilidad (p) era $\leq 0,05$.

- 5 Para el grupo de 80 mg/kg de comp. A + 400 mg/kg de capecitabina hubo 2 regresiones tumorales parciales; para el grupo de 100 mg/kg de comp. A + 200 mg/kg de capecitabina 2 regresiones tumorales parciales y para el grupo de 100 mg/kg de comp. A + 400 mg/kg de capecitabina 6 regresiones tumorales parciales y una regresión tumoral total.

Análisis de los resultados

- 10 En el estudio anterior, el compuesto A dio una actividad antitumoral en monoterapia y una supervivencia de un 62 % ($p < 0,001$), 23 % ($p < 0,0001$) y 55 % ($p < 0,001$), 17 % ($p < 0,0001$) para las pautas de 80 mg/kg. qd x 5 y de 100 mg/kg qsemanal, respectivamente. La capecitabina tuvo actividad antitumoral como monoterapia [(ICT y supervivencia (AEV)] con un 72 % ($p < 0,001$), 40 % ($p < 0,0001$) y 88 % ($p < 0,001$), 49 % ($p < 0,0001$) para las pautas de 200 mg/kg qd y 400 mg/kg qd, respectivamente.

- 15 En combinación, el compuesto A a 80 mg/kg qd x 5 más capecitabina a 200 mg/kg qd produjo un 87 % de ICT ($p < 0,001$) y un 40 % de AEV ($p < 0,0001$). El compuesto A en combinación con capecitabina a 400 mg/kg qd produjo un 95 % con 2/10 regresiones parciales ($p < 0,001$) y un 49 % ($p < 0,0001$) de supervivencia.

- 20 El compuesto A a 100 mg/kg qsemanal más capecitabina a 200 mg/kg qd produjo un 94 % de ICT con 2/10 regresiones parciales ($p < 0,001$) y un 77 % de AEV ($p < 0,0001$). Para el compuesto A a 200 mg/kg en combinación con capecitabina a 400 mg/kg qd, predominó la regresión (>100 %) con 6/10 regresiones parciales y 1/10 completas ($p < 0,001$) y un 109 % de AEV ($p < 0,0001$) de supervivencia.

- 25 Las comparaciones estadísticas cruzadas para el estudio anterior muestran que la ICT y el AEV para ambas parejas de compuesto A a 80 mg/kg qd x 5 + capecitabina no son significativamente mejores que sus grupos de monoterapia de capecitabina correlativos. La ICT y el AEV para la pareja de compuesto A a 100 mg/kg qsemanal + capecitabina a 200 mg/kg son significativamente mejores que los dos grupos de monoterapia correlativos. La ICT en la pareja de compuesto A a 100 mg/kg qsemanal + capecitabina a 400 mg/kg no fue significativamente mejor que el grupo de monoterapia con capecitabina correlativo; sin embargo, el AEV fue significativamente mejor que ambos grupos de monoterapia correlativos.

- 30 Aunque la ICT fue equivalente en ambas parejas de compuesto A a 100 mg/kg qsemanal + capecitabina, el AEV fue significativamente mejor en la pareja de compuesto A a 100 mg/kg qsemanal + capecitabina a 400 mg/kg, lo que sugiere un efecto regresivo más constante para este grupo.
- 35

REIVINDICACIONES

1. Un producto farmacéutico que comprende a) un primer componente que comprende compuesto A; y b) un segundo componente que comprende capecitabina para su uso en el tratamiento simultáneo o secuencial del cáncer, en particular tumores sólidos y/o hemáticos tales como tumores de mama, de colon, colorrectal, de pulmón y pancreático, sarcoma o leucemias tales como leucemia mielógena aguda (LMA), en el que el compuesto A es ácido 4- $\{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-3-(3\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-4\text{-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil}]$ -amino-3-metoxi-benzoico.
2. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la capecitabina se dosifica a aproximadamente 800 hasta aproximadamente 1500 mg/m² dos veces al día durante un periodo de 14 días.
3. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la dosificación de ácido 4- $\{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-3-(3\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-4\text{-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil}]$ -amino-3-metoxi-benzoico en una cantidad de aproximadamente 400 mg/día hasta aproximadamente 1600 mg/día, diariamente, durante aproximadamente 7 días, seguido de un periodo de descanso de hasta aproximadamente 21 días, comenzando dicha administración el primer día de un ciclo de tratamiento de 28 días.
4. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la dosificación de ácido 4- $\{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-3-(3\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-4\text{-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil}]$ -amino-3-metoxi-benzoico es en una cantidad de aproximadamente 400 mg/día hasta aproximadamente 3200 mg/día, diariamente, durante aproximadamente 3 días, seguido de un periodo de descanso de hasta aproximadamente 23 días, comenzando dicha administración el primer día de un ciclo de tratamiento de 28 días.
5. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la dosificación de ácido 4- $\{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-3-(3\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-4\text{-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil}]$ -amino-3-metoxi-benzoico es en una cantidad de aproximadamente 800 mg/día hasta aproximadamente 3000 mg/día, una vez por semana, seguido de un periodo de descanso de hasta aproximadamente 23 días, comenzando dicha administración el primer día de un ciclo de tratamiento de 28 días.
6. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el ácido 4- $\{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-3-(3\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-4\text{-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil}]$ -amino-3-metoxi-benzoico se administra en una cantidad de aproximadamente 400 mg/día hasta aproximadamente 1500 mg/día.
7. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el ácido 4- $\{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-3-(3\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-4\text{-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil}]$ -amino-3-metoxi-benzoico se administra en una cantidad de aproximadamente 1000 mg/día hasta aproximadamente 2500 mg/día.
8. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el ácido 4- $\{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-3-(3\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-4\text{-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil}]$ -amino-3-metoxi-benzoico se administra en una cantidad de aproximadamente 1250 mg/día hasta aproximadamente 1800 mg/día.
9. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el ciclo de tratamiento se repite cada 28 días hasta aproximadamente 12 ciclos.
10. El producto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en el que el ácido 4- $\{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-3-(3\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-4\text{-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil}]$ -amino-3-metoxi-benzoico se administra semanalmente en los días 1, 7, 15 de una ciclo semanal de 28 días.
11. El producto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en el que el ácido 4- $\{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-3-(3\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-4\text{-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil}]$ -amino-3-metoxi-benzoico se administra una vez al día durante 5 días a la semana cada 28 días.
12. Un kit, que comprende: (a) un primer componente que contiene una o más formas farmacéuticas unitarias orales de un ingrediente activo que comprende capecitabina y (b) un segundo componente que comprende ácido 4- $\{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-3-(3\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-4\text{-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil}]$ -amino-3-metoxi-benzoico.
13. El kit de la reivindicación 12, en el que el primer componente contiene un número suficiente de unidades para que a un paciente se le pueda administrar aproximadamente 800-1500 mg/m² de capecitabina dos veces al día durante un periodo de 14 días y el segundo componente contiene un número suficiente de dosis para que a un paciente se le pueda administrar aproximadamente 400-3000 mg por día de ácido 4- $\{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-3-(3\text{-cloro-2-fluoro-fenil})-4\text{-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil}]$ -amino-3-metoxi-benzoico durante un periodo de hasta 5 días.