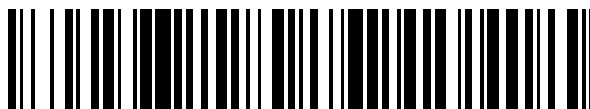


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 747 073**

51 Int. Cl.:

A61K 31/555 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/7068 (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/EP2014/062496**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014** **WO14202497**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2014** **E 14731223 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019** **EP 3010508**

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

30 Prioridad:

19.06.2013 US 201361836899 P

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

10.03.2020

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 2 747 073 T3

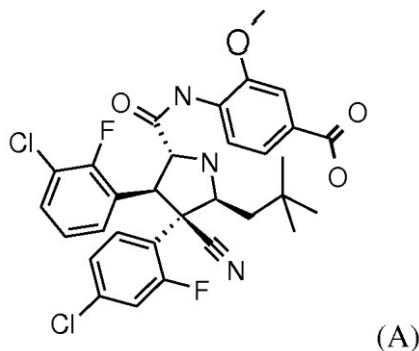
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

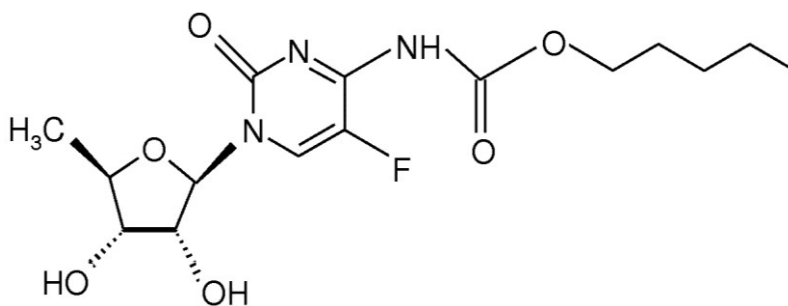
5 CAMPO DE LA INVENCION

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



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)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (Compuesto A), que un antagonista de la interacción p53-MDM2, (ii) una composición farmacéutica que contiene capecitabina que es un carbamato de fluoropirimidina con actividad antineoplásica y (iii) una composición farmacéutica que contiene oxaliplatino que es un agente antineoplásico basado en platino. La capecitabina 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 invención también está dirigida al producto farmacéutico que comprende componentes, como se indica en los puntos (i), (ii) y (iii) anteriores, para su uso en el tratamiento del cáncer combinado, secuencial o simultáneo.

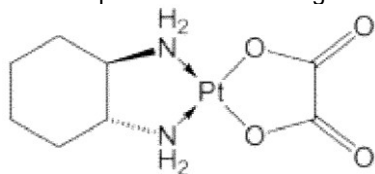
La capecitabina se comercializa en los Estados Unidos con la marca comercial Xeloda®. La denominación química de la capecitabina es 5'-desoxi-5-fluoro-*N*-[(pentiloxi)-carbonil]-citidina y tiene la siguiente fórmula estructural:



La capecitabina está cubierta en patentes de EE. UU., incluyendo las patentes 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.

El oxaliplatino es un agente antineoplásico a base de platino que tiene la fórmula estructural



y es comercializado por Sanofi-Aventis bajo la marca registrada Eloxatin™. Las dosificaciones, en particular también la dosis máxima tolerada (MTD), las pautas de dosificación están disponibles públicamente para el experto en la técnica, es decir, un facultativo clínico.

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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.

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 p53-MDM2 en células tumorales con activación de la vía de p53-MDM2 debe dar lugar a 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 p53-MDM2 (por ejemplo, anticuerpos, oligonucleótidos antisentido, péptidos).

Azmi *et al.* (Current Pharmaceutical Design, 2011, 17640-652) divulga que los inhibidores de HDM2 pueden actuar de manera sinérgica con fármacos de platino, mostrando una actividad antitumoral potenciada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En un modo de realización, la presente invención se refiere a un producto farmacéutico que comprende a) como un primer componente una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de 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)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (Compuesto A) o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; b) un segundo componente que comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de capecitabina; y c) un tercer componente que comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de oxaliplatino para el tratamiento combinado, secuencial o simultáneo del cáncer, en particular tumores sólidos tales como cáncer de colon, colorrectal, de mama y de pulmón.

En este modo de realización, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con b) y c) son preferentemente los medicamentos comercializados como Xeloda™ y Eloxatin™, respectivamente.

En otro modo de realización, esta combinación de compuestos quimioterápicos es particularmente útil en el tratamiento del cáncer de colon.

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, 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-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (Compuesto A) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, un segundo componente que consiste en una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de capecitabina, y un tercer componente que consiste en una composición farmacéutica que contiene oxaliplatino.

Se descubrió inesperadamente que la administración de los tres 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 tres 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 los 3 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 otro modo de realización, la presente invención proporciona un producto farmacéutico, o se refiere a un procedimiento de tratamiento de un paciente que padece cáncer, caracterizado por la administración del Compuesto A en una cantidad de aproximadamente 800 a 3200 mg/día, o de 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 hasta aproximadamente 23 días, preferentemente de hasta aproximadamente 23 días conjuntamente con, en combinación con el Compuesto A, capecitabina en una cantidad de aproximadamente 800-1500 mg/m² dos veces al día durante un periodo de 14 días y oxaliplatino en una cantidad de aproximadamente 75-130 mg/m² una vez cada tres semanas.
- El desarrollo de un ciclo 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 dividida 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 como sigue:
- $$[\text{Intensidad de la dosis (mg/m}^2\text{/semana)}] \times [\text{SC (m}^2\text{)}] \times [\text{número de semanas en el ciclo de tratamiento}].$$
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- En un modo de realización, el Compuesto A se administra diariamente en una cantidad de aproximadamente 800 hasta aproximadamente 3000 mg/día durante hasta aproximadamente 5 días en los días 1-5 de un ciclo semanal de 28 días.
- 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.
- 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.
- En otro 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.
- En otro modo de realización, la presente invención proporciona un producto farmacéutico que comprende el Compuesto A, capecitabina y oxaliplatino en las dosis y las pautas de dosificación de acuerdo con los grupos de tratamiento 9 y 10 del Ejemplo 1 como se divulga en el presente documento.
- En otro modo de realización, la presente invención proporciona a) el Compuesto A o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; b) capecitabina; y c) oxaliplatino para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer combinado, secuencial o simultáneo, en particular tumores sólidos como el cáncer de colon, colorrectal, de mama y de pulmón. En este modo de realización, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con b) y c) son preferentemente los medicamentos comercializados como Xeloda™ y Eloxatin™, respectivamente.
- Las abreviaturas usadas en el presente documento son como sigue:
- x veces

v.o.	por vía oral
<i>bid</i>	dos veces al día
sem.	semana
qd	una vez al día
qd x 5	una vez al día durante cinco días
qsemanal o 1x/sem.	una vez por semana
PPC	pérdida de peso corporal
DE	desviación estándar

La línea celular LoVo se seleccionó para su implante en ratones, ya que presenta activación de la vía de p53-MDM2 pero 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.

5

EJEMPLOS

Ejemplo 1

10 Las formulaciones de Compuesto A y capecitabina/oxaliplatino fueron como sigue. 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. El oxaliplatino se dosifica a 5 mg/kg. Las soluciones de vehículo para Compuesto A y capecitabina son como sigue:

15

Solución de vehículo para Compuesto A

Klucel LF: 20,0 mg/ml

20

Tween 80: 1,0 mg/ml

Metilparabeno: 0,9 mg/ml

Propilparabeno: 0,1 mg/ml

25

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

Solución de vehículo para suspensión oral de capecitabina

30

Klucel LF: 20,0 mg/ml

Polisorbato 80: 1,0 mg/ml

Metilparabeno: 0,9 mg/ml

35

Propilparabeno: 0,1 mg/ml

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

40

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 2-8 °C.

Instrucciones de constitución:

45

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 en vórtex 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.

50

3. Se continúa mezclando mientras se extrae para dosificación.

55

La suspensión de capecitabina se debe almacenar a 2-8 °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. La dosificación de oxaliplatino se puede efectuar usando una sustancia

farmacéutica comercialmente disponible, o de acuerdo con instrucciones bien conocidas por los expertos en la técnica.

Se usaron los siguientes grupos de tratamiento en el estudio:

- 5 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.
- 10 3. Compuesto A 100 mg/kg qsemanal x 3 v.o.
4. Capecitabina 200 mg/kg qd x 14 v.o.
- 15 5. Oxaliplatino 5 mg/kg qsemanal ip x 2
6. Capecitabina 200 mg/kg qd x 14 v.o. + Oxaliplatino 5mg/kg qsemanal ip x 2
- 20 7. Compuesto A 80 mg/kg qd x 5 + Capecitabina 200 mg/kg qd x 14
8. Compuesto A 100 mg/kg qsemanal x 3 + Capecitabina 200 mg/kg qd x 14
- 25 9. Compuesto A 80 mg/kg qd x 5 + Capecitabina 200 mg/kg qd x 14 + Oxaliplatino 5 mg/kg qsemanal ip x 2
- 30 10. Compuesto A 100 mg/kg qsemanal x 3 + Capecitabina 200 mg/kg qd x 14 + Oxaliplatino 5 mg/kg qsemanal ip x 2

Tabla 1: Resultados del tratamiento

Grupo	Pauta	Volumen medio del tumor	% de T/C (EOS)	% de inhibición (EOS)	% de incremento de la esperanza de vida
<u>Vehículo</u>	qd x 5	129,71	-----	-----	-----
	qd x 14		-----	-----	-----
	qsemanal x 2 ip		-----	-----	-----
<u>Comp. A</u>					
80 mg/kg	qd x 5	130,73	38	64	21
100 mg/kg	qsemanal x 3	130,23	40	60	21
<u>Capecitabina</u>					
200 mg/kg	qd x 14	129,07	25	75	36
<u>Oxaliplatino</u>					
5 mg/kg	qsemanal x 2 ip	130,60	77	23	0
<u>Capecitabina + Oxaliplatino</u>					
200 mg/kg	qd x 14 +	128,37	11	89	62
5 mg/kg	qsemanal x 2				
<u>Comp. A + Capecitabina</u>					
80 mg/kg +	qd x 5	130,12	7	93	41
200 mg/kg	qd x 14				
100 mg/kg +	qsemanal x 3	130,37	6	94	71
200 mg/kg	qd x 14				
<u>Comp. A + Capecitabina + Oxaliplatino</u>					
80 mg/kg +	qd x 5	130,59	-10	regresión	100
200mg/kg +	qd x 14				

<u>Grupo</u>	<u>Pauta</u>	<u>Volumen medio del tumor</u>	<u>% de T/C (EOS)</u>	<u>% de inhibición (EOS)</u>	<u>% de incremento de la esperanza de vida</u>
5 mg/kg	qsemanal x 2				
<u>Comp. A + Capecitabina + Oxaliplatino</u>					
100mg/kg +	qsemanal x 3	133,09	-11	regresión	124
200mg/kg +	qd x 14				
5 mg/kg	qsemanal x 2				
La dosificación de Comp. A y capecitabina es por v.o. El oxaliplatino es ip.					

Análisis de los resultados

- 5 Este estudio se realizó para someter a prueba la adición de Comp. A a capecitabina más oxaliplatino ("Xelox") y ver cómo se compara la actividad con las biquimioterapias Xelox y Comp. A/capecitabina. La inhibición del crecimiento (TGI) para biquimioterapias capecitabina + Comp. A fue estadísticamente equivalente al TGI en la biquimioterapia de Xelox; sin embargo, la supervivencia en la biquimioterapia de 100 mg/kg de Comp. A fue mejor que la de Xelox, mientras que en la dosis de 80 mg/kg de biquimioterapia de Comp. A no lo fue. El TGI y la supervivencia de ambas triquimioterapias fueron mejores que los de las biquimioterapias de capecitabina + Comp. A y capecitabina + Xelox.
- 10 El TGI y la supervivencia para las triquimioterapias fueron estadísticamente equivalentes cuando se compararon entre sí.
- 15 Estos datos sugieren que el inhibidor de la MDM2 Comp. A puede potenciar la actividad de la capecitabina en este modelo preclínico, en particular usando la pauta qsemanal de Comp. A. En combinación con Xelox, cualquiera de las pautas de Comp. A potencian el TGI y la esperanza de vida (ILS) en este modelo preclínico. Estos datos brindan apoyo preclínico para diversos escenarios de pruebas clínicas en pacientes con cáncer colorrectal metastásico sin mutaciones en p53.

REIVINDICACIONES

1. Un producto farmacéutico que comprende a) como un primer componente una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de 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)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (Compuesto A) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; b) un segundo componente que comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de capecitabina; y c) un tercer componente que comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de oxaliplatino para su uso en el tratamiento combinado, secuencial o simultáneo del cáncer, en particular tumores sólidos tales como cáncer de colon, colorrectal, de mama y de pulmón.
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 el oxaliplatino se dosifica a aproximadamente 75-130 mg/m² cada tres semanas.
4. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la dosificación de ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico es en una cantidad de aproximadamente 400 mg/día hasta aproximadamente 1600 mg/día, diariamente, durante hasta 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.
5. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la dosificación de 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)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico es en una cantidad de aproximadamente 400 mg/día hasta aproximadamente 3200 mg/día, diariamente, durante hasta aproximadamente 5 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.
6. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la dosificación de 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)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico es en una cantidad de aproximadamente 800 mg/día hasta aproximadamente 3200 mg/día, una vez por semana, 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.
7. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el 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)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico se administra en una cantidad de aproximadamente 800 mg/día hasta aproximadamente 1500 mg/día.
8. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el 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)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico se administra en una cantidad de aproximadamente 1000 mg/día hasta aproximadamente 2500 mg/día.
9. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el 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)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico se administra en una cantidad de aproximadamente 1250 mg/día hasta aproximadamente 1800 mg/día.
10. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el ciclo de tratamiento se repite cada 28 días durante hasta aproximadamente 12 ciclos.
11. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el ácido 4-[[[(3R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico se administra semanalmente en los días 1, 7, 15 de un ciclo semanal de 28 días.
12. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el ácido 4-[[[(3R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico se administra una vez al día durante 5 días a la semana cada 28 días.
13. 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 una o más formas de dosificación unitarias orales de un ingrediente activo que comprende oxaliplatino y (c) un tercer componente que comprende 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)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico.
14. El kit de la reivindicación 13, en el que el primer componente contiene un número suficiente de unidades de modo 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 de modo que a un paciente se le pueda administrar aproximadamente 75-130 mg/m² cada tres semanas y el tercer componente contiene un número suficiente de dosis de modo que a un paciente se le pueda administrar aproximadamente 400-3000 mg por día de 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)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico durante un periodo de hasta 5 días.

5