

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 978 337**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 31/395** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.05.2018 PCT/EP2018/063785**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2018 WO18219807**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2018 E 18725258 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2024 EP 3630112**

---

(54) Título: **Combinación de regonafenib y nivolumab para el tratamiento contra el cáncer**

(30) Prioridad:

**02.06.2017 EP 17174169**

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

**10.09.2024**

(73) Titular/es:

**BAYER HEALTHCARE LLC (100.0%)  
100 Bayer Boulevard  
Whippany, NJ 07981, US**

(72) Inventor/es:

**HOFF, SABINE;  
RÖSE, LARS;  
ZOPF, DIETER;  
KIESSLING, FABIAN;  
LEDERLE, WILTRUD y  
DOLESCHEL, DENNIS**

(74) Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo**

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

**ES 2 978 337 T3**

---

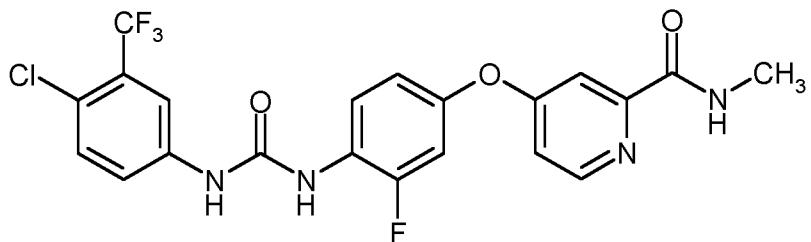
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

5 La presente invención hace referencia a composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden regorafenib o su hidrato, solvato, metabolito o sal farmacéuticamente aceptable o uno de sus polimorfos y un inhibidor de PD-1/PD-L1(2) para tratar, prevenir o controlar enfermedades o afecciones que incluyen trastornos hiperproliferativos como el cáncer en humanos y otros mamíferos.

Regorafenib, que es Metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxy}-piridin-2-carboxílico, un compuesto de la fórmula (I)



(I)

10

es un potente agente anticancerígeno, antiangiogénico y antimetastásico que posee diversas actividades que incluyen una actividad inhibidora sobre las moléculas de señalización VEGFR, PDGFR, raf, p38 y/o flt-3 quinasa y puede utilizarse para tratar diversas enfermedades y afecciones como los trastornos hiperproliferativos como los cánceres, los tumores, los linfomas, los sarcomas y las leucemias, como se describe en el documento WO 2005/009961. El monohidrato del compuesto de la fórmula (I) se menciona en el documento WO 2008/043446. Además, las sales del compuesto de la fórmula (I) como su hidrocloruro, mesilato y fenilsulfonato se mencionan en el documento WO 2005/009961. El monohidrato del compuesto de la fórmula (I) se menciona en el documento WO 2008/043446. Un proceso mejorado para la fabricación de regorafenib de alta pureza se describe en el documento WO 2011/128261.

15

20 Recientemente, la vía de señalización de PD-1/PD-L1(2) surgió como un importante regulador de la actividad del sistema inmune. En el cáncer, las células tumorales expresan PD-L1, el ligando de PD-1, por el cual pueden evadir su muerte por el sistema inmunitario del huésped. Recientemente, se desarrollaron los inhibidores contra PD-1 y sus ligandos PD-L1 y PD-L2 que interfieren con este mecanismo inmunosupresor y mostraron una eficacia clínica asombrosa, debido a la prolongación de la supervivencia general de pacientes con diversos tipos de cáncer. Se aprobaron algunos de estos inhibidores para diversas indicaciones de cáncer como melanoma, NSCLC, HNSCC, RCC, cáncer de vejiga y NHL. Una gran cantidad de ensayos clínicos adicionales se encuentran en progreso en otras indicaciones y/o en combinaciones con una variedad de otros agentes antitumorales para mejorar la actividad terapéutica (Iwai et al, J. Biomedical Sci. (2017) 24:26, 1-11; Sweis and Luke, Pharm. Res. (2017) 120, 1-9; Bersanelle and Buti, World Journal of Clinical Oncology, (2017) 8(1), 37-53; Park et al., Arch. Pharm. Res. (2016) 39, 1577-1587).

25

30 Los inhibidores de PD-1 son ante todo inmunoglobulinas biológicas de la subclase G, que se unen a la proteína de muerte celular programada 1 también conocida como PD-1 y bloquean su actividad. Los inhibidores de PD-1 conocidos son nivolumab (Opdivo, BMS-936558, MDX1106), pembrolizumab (Keytruda, MK-3475, lambrolizumab), pidilizumab (CT-011), PDR-001, JS001, STI-A1110, AMP-224 y AMP-514 (MÉDI0680). Las últimas dos son proteínas de fusión PD-L2. (Iwai et al, J. Biomedical Sci. (2017) 24:26, 1-11; Menon et al., Cancers (2016) 8, 106, 1-21)

35

35 PD-1(CD279) es una proteína receptora que se expresa como un monómero sobre la superficie de diversas células inmunes, principalmente en las células activadas CD4+ y CD8+, en macrófagos y en células B activadas, pero también se halló en células killer naturales (NK) y en células que presentan抗ígenos (APC). El dominio extracelular de esta proteína de membrana de tipo I consiste en dominio único similar a IgV, seguido de un dominio transmembrana y una región citoplasmática, que contiene un inhibidor inmunorreceptor con base en tirosina y motivos de cambio (ITIM e ITSM). Luego de unirse a su ligando PD-L1 o PD-L2, se capta la fosfatasa SHP-2 que desfosforila la quinasa ZAP70, un componente principal del complejo de señalización receptor de la célula T (TCR). Esto apaga la señalización de TCR e inhibe la actividad citotóxica de las células T, su producción y proliferación y de interferón. Además, la ligadura PD-1 regula positivamente las ligasas E3-ubiquitina CBL-b y c-CBL que desencadenan la modulación descendente del receptor de células T. PD-1 está codificado por el gen Pdcd1 en humanos y se activa transcripcionalmente por los factores de transcripción NFATc1, IRF9 y FoxO1, que se activan tras la activación de TCR y mediante señales de agotamiento de células T como el factor de crecimiento transformante β y la eomesoderrina. La activación inducida por la expresión de PD-1 sugiere que este receptor regula más bien la fase posterior de la respuesta inmune en el tejido periférico (fase efectora, respuesta de memoria

40

45

50

e infección crónica). Esto está en contraste con CTLA-4, otra proteína de punto de control inmune, que es más activa en la fase de preparación inicial de la respuesta inmune y los inhibidores de CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab) parecen ser menos tolerados en los pacientes. (Iwai et al., J. Biomedical Sci. (2017) 24:26, 1-11; Sweis and Luke, Pharm. Res. (2017) 120, 1-9; Park et al., Arch. Pharm. Res. (2016) 39, 1577-1587).

5 Los inhibidores de PD-L1 son productos biológicos, principalmente inmunoglobulinas de la subclase G, que se unen al ligando de PD-1 y bloquean su actividad. Los inhibidores de PD-L1 son atezolizumab (Tecentriq, MPDL3280A), durvalumab (MEDI4736), avelumab (MSB0010718C), BMS-936559 (MDX1105) y LY3300054.

10 PD-L1 (B7-H1, CD274) es uno de los ligandos de PD-1. PD-L1 se expresa ampliamente en la superficie celular de muchas poblaciones diferentes de células inmunes (por ejemplo, células T, B-NK, DC, monocitos, macrófagos), en células endoteliales vasculares activadas, pero también en células epiteliales, incluidas células tumorales de diversas entidades, como melanoma, cáncer de pulmón, ovario y colon. La expresión de PD-L1 se ve reforzada por las citocinas proinflamatorias como el interferón, el interferón tipo I y las citocinas de cadena (IL-2, -4, -7, -9, -15, -21). Como se describió anteriormente, la activación de las células T se inhibe tras la interacción con PD-1 y, por lo tanto, la respuesta inmune se amortigua. (Park et al., Arch. Pharm. Res. (2016) 39, 1577-1587; Menon et al., Cancers (2016) 8, 106, 1-21)

15 PD-L2 (CD273, B7-DC) es el segundo ligando identificado para unirse a PD-1. También es una proteína unida a la membrana y su expresión está restringida a un pequeño subconjunto de células inmunes (DC y macrófagos) y ocurre en algunas indicaciones tumorales, como cánceres de hígado, cuello uterino y esófago. Actualmente, PD-L2 se usa ya que las proteínas de fusión se están desarrollando como terapéuticas para bloquear la actividad de PD-1 y eventualmente los inhibidores de PD-L2 pueden surgir también como agentes terapéuticos.

20 En primera instancia, los inhibidores de PD-1 / PD-L1 abarcan productos biológicos de anticuerpos. Sin embargo, investigaciones más recientes han permitido el descubrimiento de otros tipos de inhibidores de PD-1 / PD-L1 (2), como pequeñas moléculas y péptidos. Ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de PD-1 / PD-L1 descritos son BMS-202, BMS-8, BMS-37 (Zak et al., Structure. 1 de agosto de 2017;25(8):1163-1174; Guzik et al., J Med Chem. 25 13 de julio de 2017; 60 (13): 5857-5867), CA-170, CA-137 (simposio Tuck D ICI de marzo de 2017) y compuestos de ácido cafeoilquínico (Han et al., Anal Biochem. 15 de abril de 2018;547:52-56). Se describen ejemplos de inhibidores de péptidos en Maute et al., (Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Nov 24; 112 (47): E6506-14). Además, también se han identificado inhibidores de moléculas pequeñas que afectan la transcripción de PD-1, como el inhibidor GSKa / β SB415286 (Taylor et al., Cancer Res. 1 de febrero de 2018;78(3):706-717).

25 30 El documento WO 2016/173959 hace referencia al uso de regorafenib para tratar el cáncer colorrectal.

El documento US 2014/065212 revela una composición farmacéutica que comprende regorafenib para tratar trastornos hiperproliferativos como cánceres, tumores, linfomas, sarcomas, leucemias y cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductivos, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, la cual composición puede opcionalmente combinarse con agentes anti-hiperproliferativos conocidos.

35 El documento WO 2014/048881 revela una combinación que comprende regorafenib y ácido acetilsalicílico para tratar trastornos hiperproliferativos, incluidos cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductivos, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis a distancia, cáncer colorrectal y tumores estromales gastrointestinales.

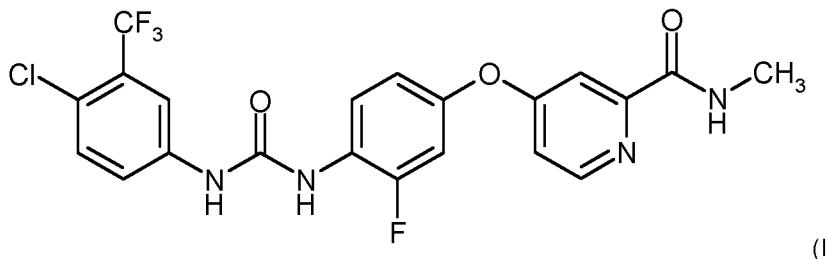
40 40 Los inhibidores de puntos de control inmunitario como los inhibidores de PD-1 y PD-L1 para el tratamiento del cáncer son conocidos en el arte según se divulga en WO 2016/011160 o en P. Junsik et al: 'Inhibidores de puntos de control inmunitario para el tratamiento del cáncer', ARCHIVES OF PHARMACAL RESEARCH, NATL. FISHERIES UNIVERSITY, PUSAN, KR, vol. 39, no. 11, 21 de octubre de 2016 (2016-10-21), páginas 1577-1587.

45 Las opciones de tratamiento en el cáncer hepatocelular (HCC) se muestran en M. Kudo: 'Tendencias recientes en el manejo del carcinoma hepatocelular con énfasis especial en el tratamiento con regorafenib e inhibidores de puntos de control inmunitario', DIGESTIVE DISEASES: CLINICAL REVIEWS, vol. 34, no. 6, 18 de octubre de 2016 (2016-10-18), páginas 714-730, que implica regorafenib o inhibidores de puntos de control inmunitario (inhibidores de PD-1) con los ejemplos específicos de nivolumab y pembrolizumab cada uno como monoterapias. La única combinación mencionada en ella es la combinación de un inhibidor de PD-1 con un anticuerpo anti-CTLA-4.

50 50 El objeto de la presente invención es la mejora de la terapia contra el cáncer mediante la administración de regorafenib y un inhibidor de PD-1 / PD-L1 (2) en combinación.

Sorprendentemente, la combinación de regorafenib y un inhibidor de PD-1 / PD-L1 (2) muestra una mejora significativa de la eficacia sobre la suma de las monoterapias, en particular una mejora significativa de la eficacia antitumoral y/o antimetastásica. Además, se puede mejorar el perfil de los efectos secundarios (por ejemplo, síndrome de pies y manos, presión arterial elevada, fatiga, diarrea e inflamación de la mucosa).

55 55 La presente invención se refiere a una combinación que comprende regorafenib, que es el compuesto de la fórmula (I)



o su hidrato, solvato, metabolito o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un polimorfo del mismo y un inhibidor PD-1 / PD-L1 (2).

El término "el compuesto de fórmula (I)" o "regorafenib" se refiere a 4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)amino]carbonyl}amino]-3-fluorofenoxy-N-metilpiridina-2-carboxamida como se representa en la fórmula (I).

Los solvatos para los fines de la invención son aquellas formas de los compuestos o sus sales en las que las moléculas de disolvente forman un complejo estequiométrico en estado sólido e incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, agua, etanol y metanol.

Los hidratos son una forma específica de solvatos, donde la molécula solvente es agua. Los hidratos de los compuestos de la invención o sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos o sales con agua, tales como, por ejemplo, hemi, mono o dihidratos. Se da preferencia al monohidrato de regorafenib.

Las sales para los fines de la presente invención son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas por los expertos en la técnica e incluyen sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico (sal de tosilato), ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico. Además, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de bases inorgánicas, como sales que contienen cationes alcalinos (por ejemplo,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  o  $\text{K}^+$ ), cationes alcalinotérreos (por ejemplo,  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  o  $\text{Ba}^{+2}$ ), el catión amonio, así como sales ácidas de bases orgánicas, incluidos amonio sustituido alifático y aromático y cationes de amonio cuaternario, como los que surgen de la protonación o peralquilación de trietilamina, N, N-dietilamina, N, N-diciclohexilamina, lisina, piridina, N, N-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,4-diazabiciclo [2.2.2] octano (DABCO), 1,5-diazabiciclo [4.3.0] non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabiciclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU). Se da preferencia a la sal de hidrocloruro, mesilato o fenilsulfonato de regorafenib.

Los metabolitos de regorafenib para los fines de la presente invención incluyen 4-[4-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoyl)amino]-3-fluorofenoxy]-N-metilpiridina-2-carboxamida 1-óxido, 4-[4-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoyl)amino]-3-fluorofenoxy]-N-(hidroximetil)piridina-2-carboxamida, 4-[4-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoyl)amino]-3-fluorofenoxy]piridina-2-carboxamida y 4-[4-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoyl)amino]-3-fluorofenoxy]piridina-2-carboxamida 1-óxido.

Se prefieren regorafenib y el monohidrato de regorafenib como compuesto de la presente invención.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante el uso de reacciones y procedimientos químicos conocidos.

El término "inhibidor PD-1 / PD-L1 (2)" se refiere a un anticuerpo anti-PD-1 que incluye, entre otros, nivolumab (Opdivo, BMS-936558, MDX1106), pembrolizumab (Keytruda, MK-3475, lambrolizumab), pidilizumab (CT-011), PDR-001, JS001, STI-A1110, AMP-224 y AMP-514 (MEDI0680), o se refiere a un anticuerpo anti-PD-L1 que incluye, entre otros, atezolizumab (Tecentriq, MPDL3280A), durvalumab (MEDI4736), avelumab (MSB0010718C), BMS-936559 (MDX1105) y LY3300054 o se refiere a un anticuerpo anti-PD-L2.

La presente invención se refiere a nivolumab como un anticuerpo anti-PD-1.

El término "inhibidor de PD-1 / PD-L1 (2)" también se refiere a moléculas y péptidos pequeños que incluyen, pero no se limitan a BMS-202, BMS-8, BMS-37, compuestos de ácido cafeoquinínico y el inhibidor GS $\alpha/\beta$  SB415286.

#### Combinación para su uso en tratamiento:

La presente invención también se refiere a la combinación y composiciones de la misma, para tratar trastornos hiperproliferativos de mamíferos. Este procedimiento comprende administrar a un mamífero que lo necesite, incluido un humano, una cantidad de la combinación, que es eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, entre otros, tumores sólidos, como cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductivos, tracto digestivo, tracto urinario, ojos, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes.

Esos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, entre otros, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobular in situ.

5 Los ejemplos de cánceres de vías respiratorias incluyen, entre otros, carcinoma pulmonar de células pequeñas y de células no pequeñas, al igual que adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, entre otros, el tronco cerebral y glioma hipotalámico, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, al igual que tumor neuroectodérmico y pineal.

10 Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, entre otros, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, entre otros, cáncer de endometrio, de cuello de útero, de ovario, de vagina y de vulva, al igual que el sarcoma de útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, entre otros, cánceres de ano, de colon, colorectal, esofágicos, de vesícula, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado y de la glándula salival.

Se le da preferencia al cáncer colorrectal.

También se da preferencia a los tumores del estroma gastrointestinal (GIST).

15 Los tumores del tracto urinario incluyen, entre otros, cánceres de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter y de uretra.

Los cánceres de ojo incluyen, entre otros, melanoma intraocular y retinoblastoma.

20 Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, entre otros, el carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticos con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Se le da preferencia al cáncer de célula hepática.

Los cánceres de piel incluyen, entre otros, carcinoma de célula escamosa, sarcoma de kaposi, melanoma maligno, carcinoma de células de Merkel y cáncer de piel no melanoma.

25 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, entre otros, cáncer de laringe / de hipofaringe / de nasofaringe / de orofaringe y cáncer de labio y cavidad oral.

Los linfomas incluyen, entre otros, los linfomas relacionados al SIDA, los linfomas no Hodgkin, los linfomas de células T cutáneos, la enfermedad de Hodgkin y el linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, entre otros, sarcomas del tejido blanco, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, liposarcoma y rabdomiosarcoma.

30 Las leucemias incluyen, entre otras, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y tricoleucemia.

Estos trastornos se caracterizan por presentarse especialmente en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y se pueden tratar mediante composiciones farmacéuticas de la presente invención.

35 Con base en técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar a los compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativas por pruebas de toxicidad estándar y por ensayos farmacológicos estándar para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se utilizan para tratar estas afecciones, la dosis eficaz de los compuestos de esta invención pueden determinarse para el tratamiento de cada indicación deseada.

40 Esta cantidad de ingrediente activo que va a administrarse en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente según estas consideraciones al igual que el compuesto particular y la unidad de dosis empleada, la forma de administración, el periodo de tratamiento, la edad y el género del paciente tratado y la naturaleza y alcance de la afección tratada.

45 La presente invención proporciona además el uso del compuesto de la invención para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de los trastornos antes mencionados.

#### Administración

Las combinaciones de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma por cualquier vía eficaz, que incluye, por ejemplo, oral, parenteral, enteral, intravenosa, intraperitoneal, tópica, transdérmica (por ejemplo, usando cualquier parche estándar), oftálmica, nasal, local, no oral, como aerosol, inhalación, subcutánea, intramuscular,

bucal, sublingual, rectal, vaginal, intraarterial e intratecal, etc. Se pueden administrar solos o en combinación con cualquier ingrediente (s), activo o inactivo.

Se da preferencia a una administración oral de regorafenib, p. como tableta

Preferiblemente, el inhibidor PD-1 / PD-L1 (2) puede administrarse por vía intravenosa.

5 Las combinaciones de la presente invención pueden convertirse de una manera conocida en las formulaciones habituales, que pueden ser formulaciones líquidas o sólidas, p. sin limitación, tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, soluciones, suspensiones, jarabes, aerosoles sólidos y líquidos y emulsiones.

Generalmente, el uso de las combinaciones de la presente invención mencionadas anteriormente servirá para:

10 (1) producir una mejor eficacia para reducir el crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquiera de los agentes solos,

(2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,

(3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado en el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias de agente único y ciertas otras terapias combinadas,

15 (4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente humanos,

(5) proporcionar una mayor tasa de respuesta entre los pacientes tratados,

(6) proporcionar un mayor tiempo de supervivencia entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia estándar,

20 (7) proporcionar un tiempo más largo para la progresión del tumor, y/o

(8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes utilizados solos, en comparación con los casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes cancerígenos producen efectos inhibitorios.

25 "Combinación" significa para los fines de la invención no solo una forma de dosificación que contiene todos los componentes (las llamadas combinaciones fijas), y paquetes de combinación que contienen los componentes separados entre sí, sino también componentes que se administran simultánea o secuencialmente, como siempre que se empleen para la profilaxis o el tratamiento de la misma enfermedad.

30 La cantidad del ingrediente activo administrado puede variar ampliamente de acuerdo con dicha consideración o como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo y el tiempo de administración, el período de tratamiento, la edad, el sexo y el estado general del paciente tratado, la naturaleza y el alcance del estado tratado, la tasa de metabolismo del fármaco y excreción, las posibles combinaciones de medicamentos y las interacciones entre medicamentos, y similares.

35 Un aspecto de la invención de particular interés es una combinación que comprende la administración de regorafenib en una cantidad de 4 a 400 mg, preferiblemente de 10 a 200 mg, más preferiblemente de 10 a 100 mg y la administración de PD-1 / PD- Inhibidor de L1 (2) en una cantidad de 0,005 a 10 mg/kg, preferiblemente de 1 a 10 mg/kg en peso de paciente.

De acuerdo con la presente invención, el regorafenib y el inhibidor PD-1 / PD-L1 (2) pueden administrarse de forma concomitante.

40 En un aspecto adicional de la presente invención, el regorafenib se administra primero seguido de la administración del inhibidor PD-1 / PD-L1 (2).

Alternativamente, el inhibidor PD-1 / PD-L1 (2) se administra primero seguido de la administración de regorafenib, que es la forma preferida de administración.

45 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se administra una o más, preferiblemente hasta tres, más preferiblemente hasta dos veces por día. Se da preferencia a una administración de regorafenib por vía oral y del inhibidor PD-1 / PD-L1 (2) por vía intravenosa.

Sin embargo, en algunos casos puede ser ventajoso desviarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso corporal, el comportamiento individual hacia el ingrediente activo, el tipo de preparación y el tiempo o intervalo durante el cual se ve afectada la administración. Por ejemplo, en algunos casos puede que sea suficiente menos de las cantidades mínimas antes mencionadas, mientras que en otros casos el límite especificado tiene que excederse.

50 En el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, puede ser aconsejable dividirlas en varias

dosis individuales durante el día.

La combinación puede comprender cantidades efectivas del compuesto de Fórmula I y el inhibidor PD-1 / PD-L1 (2), que logra una mayor eficacia terapéutica que cuando cualquiera de los compuestos se usa solo.

Las relaciones relativas de cada compuesto en la combinación también se pueden seleccionar en función de sus respectivos mecanismos de acción y la biología de la enfermedad. Las relaciones relativas de cada compuesto pueden variar ampliamente.

La liberación de uno o más agentes de la combinación también se puede controlar, cuando sea apropiado, para proporcionar la actividad terapéutica deseada cuando está en una forma de dosificación única, paquete de combinación, kit o cuando está en formas de dosificación independientes.

10 La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están compuestas de un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es cualquier vehículo que sea relativamente no tóxico e inocuo para un paciente en concentraciones consistentes con la actividad efectiva del ingrediente activo, de modo que cualquier efecto secundario atribuible al vehículo no vicia los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es aquella cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la condición particular que se está tratando.

20 Para la administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como dispersión sólida, cápsulas, píldoras, tabletas, grageas, pastillas, fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos por el arte para la fabricación de 25 composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitarias sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo de gelatina de cáscara dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

25 En otra realización, los compuestos de esta invención se pueden formar tabletas con bases de tabletas convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegrantes destinados a ayudar a la ruptura y disolución de la tableta después de la administración, como almidón de papa, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma de tragacanto, acacia, lubricantes destinados a mejorar el flujo de granulación de la tableta y a evitar la adhesión del material de la tableta a las superficies de los troqueles y punzones, para por ejemplo, talco, ácido esteárico o esteárate de magnesio, calcio o zinc, colorantes, agentes colorantes y agentes aromatizantes como menta, aceite de gaulteria o aroma de cereza, destinados a mejorar las cualidades estéticas de las tabletas y hacerlas más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para usar en formas de dosificación líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholos, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholos de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Varios materiales adicionales pueden estar presentes como recubrimientos o para, de otro modo, 30 modificar la forma física de la unidad de dosis. Por ejemplo, las tabletas, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos.

35 Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, los agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes descritos anteriormente.

40 Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas naturales tales como goma arábiga y goma de tragacanto, (2) fosfátidos naturales tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones también 45 pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

45 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

50 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente y un conservante, como metil y propil parabenos y agentes aromatizantes y colorantes.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinovial, intramuscular o intraperitoneal, como dosis inyectables del compuesto en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido o mezcla estéril de líquidos como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones azucaradas relacionadas, un alcohol como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli (etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o un glicérido de ácido graso o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un producto farmacéuticamente aceptable tensioactivo como un jabón o un detergente, agente de suspensión como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa o carboximetilcelulosa, o agente emulsionante y otros productos farmacéuticos adyuvantes farmacéuticos.

Ilustrativos de los aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de esta invención son los de petróleo, origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos de ácidos grasos, amonio y trietanolamina y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil dialquilamonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicerídos, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y copolímeros de poli (oxietileno-oxipropileno) u óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención típicamente contendrán de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 25 % en peso del ingrediente activo en solución. Los conservantes y tampones también se pueden usar ventajosamente. Para minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dicha formulación varía de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso. El tensioactivo puede ser un único componente que tiene el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.

Ilustrativos de los tensioactivos utilizados en formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácidos grasos de polietilen sorbitano, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfátido natural como la lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquíleno con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca -etilenoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietilen sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, para ejemplo monooleato de sorbitán polioxietileno.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Los diluyentes y solventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolventes o medios de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluidos los monoglicerídos o diglicerídos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico se pueden usar en la preparación de inyectables.

Una composición de la invención también se puede administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente adecuado sin irritación que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tal material es, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, de microesferas poliméricas y de gel polimérico que se conocen en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar en forma de una dispersión sólida. La dispersión sólida puede ser una solución sólida, solución de vidrio, suspensión de vidrio, precipitación amorfa en un portador cristalino, formación eutéctica o monotecica, compuesta o compleja y sus combinaciones.

Un aspecto de la invención de particular interés es una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida, en la que la matriz comprende un polímero farmacéuticamente aceptable, tal como polivinilpirrolidona,

copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, polialquilenglicol (es decir, polietilenglicol), hidroxialquilcelulosa (es decir, hidroxipropilcelulosa), hidroxialquil metil celulosa (es decir, hidroxipropil metil celulosa), carboximetil celulosa, carboximetil celulosa sódica, etil celulosa, polimetacrilatos, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, alcohol vinílico/copolímero de acetato de vinilo, glicéridos poliglicolizados, goma xantana, carragenano, quitosano, quitina, polidextrina, dextrina, almidón y proteínas.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida, en la que la matriz comprende un azúcar y/o alcohol de azúcar y/o ciclodextrina, por ejemplo sacarosa, lactosa, fructosa, maltosa, rafinosa, sorbitol, lactitol, manitol, maltitol, eritritol, inositol, trehalosa, isomalta, inulina, maltodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina o sulfobutiléter ciclodextrina.

Los vehículos adecuados adicionales que son útiles en la formación de la matriz de la dispersión sólida incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, ácidos orgánicos, bases orgánicas, aminoácidos, fosfolípidos, ceras, sales, ésteres de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de polioxietensorbitano, y urea.

La dispersión sólida de regorafenib en la matriz puede contener ciertos ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales, como tensioactivos, rellenos, desintegrantes, inhibidores de recristalización, plastificantes, antiespumantes, antioxidantes, antiadherentes, modificadores de pH, deslizantes y lubricantes.

La dispersión sólida de la invención se prepara de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de dispersiones sólidas, tales como tecnología de fusión/fusión, extrusión de fusión en caliente, evaporación de disolvente (es decir, liofilización, secado por pulverización o estratificación de polvos de gránulos), coprecipitación, tecnología de fluido supercrítico y procedimiento de hilatura electrostática.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes compuestos farmacéuticamente aceptables convencionales, generalmente denominados vehículos o diluyentes, según sea necesario o deseado. Se pueden utilizar procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiadas.

Los ingredientes farmacéuticos usados comúnmente que pueden usarse según sea apropiado para formular la composición para su ruta de administración prevista incluyen:

**agentes acidificantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

**agentes alcalinizantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, solución de amoniaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

**adsorbentes** (los ejemplos incluyen, entre otros, celulosa en polvo y carbón activado);

**Propulsores de aerosol** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de carbono,  $CCl_2F_2$ ,  $F_2CIC-CClF_2$  y  $CClF_3$ )

**agentes de desplazamiento de aire** (los ejemplos incluyen, entre otros, nitrógeno y argón);

**conservantes antifúngicos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

**conservantes antimicrobianos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

**antioxidantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio);

**materiales de unión** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, polímeros de bloque, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-**butadieno**);

**agentes tamponantes** (los ejemplos incluyen, entre otros, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhídrico y dihidrato de citrato de sodio)

**agentes portadores** (los ejemplos incluyen, entre otros, jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, inyección bacteriostática de cloruro de sodio y agua bacteriostática para inyección)

**agentes quelantes** (los ejemplos incluyen, entre otros, edetato disódico y ácido edético)

**colorantes** (los ejemplos incluyen, entre otros, FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, D&C Orange No. 5, D&C Red No. 8 , caramelo y óxido férrico rojo);

**agentes clarificantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a bentonita);

5 **agentes emulsionantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);

**agentes encapsulantes** (los ejemplos incluyen, entre otros, gelatina y acetato de celulosa ftalato)

**aromatizantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainillín);

**humectantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glicerol, propilenglicol y sorbitol);

10 **agentes levigantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral y glicerina);

**aceites** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de arachis, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de sésamo y aceite vegetal);

**bases de ungüento** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, lanolina, ungüento hidrofílico, ungüento de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrofílica, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosas);

15 **potenciadores de la penetración** (suministro transdérmico) (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcoholes monohidroxílicos o polihidroxílicos, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas)

**plastificantes** (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dietil ftalato y glicerol);

20 **solventes** (los ejemplos incluyen, entre otros, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de maní, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para riego);

**agentes de refuerzo** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

25 **bases de supositorios** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

**tensioactivos** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitán);

30 **agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum);

**agentes edulcorantes** (los ejemplos incluyen, entre otros, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);

**antiadherentes en tabletas** (los ejemplos incluyen, entre otros, estearato de magnesio y talco);

35 **aglutinantes de tabletas** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar comprimible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);

40 **diluyentes de tabletas y cápsulas** (los ejemplos incluyen, entre otros, fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

**agentes de revestimiento de tabletas** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa y goma laca);

45 **excipientes de compresión directa de tabletas** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a fosfato de calcio dibásico);

**desintegrantes de tabletas** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, polacrilina potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, almidón glicolato de sodio y almidón);

- deslizantes de tabletas** (los ejemplos incluyen, entre otros, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);
- lubricantes para tabletas** (los ejemplos incluyen, entre otros, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de zinc);
- opacificantes de tableta/cápsula** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de titanio);
- 5      **agentes de pulido de tabletas** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cera de carnauba y cera blanca);
- agentes espesantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cera de abejas, alcohol cetílico y parafina);
- agentes de tonicidad** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dextrosa y cloruro de sodio);
- agentes que aumentan la viscosidad (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y
- 10     **agentes humectantes** (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a heptadecaetilen oxicetanol, lecitina, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilen sorbitol y estearato de polioxietileno).

Se cree que un experto en la materia, utilizando la información anterior, puede utilizar la presente invención en toda su extensión.

**Ejemplos:**

15     **Ejemplo 1:**

Se investigó la actividad combinatoria de regorafenib y el anticuerpo anti-ratón PD-1 (RMP1-14, Peng et al., Cancer Res., (2012) 72 (20), 5209-5218) en un modelo murino sincrónico MC38 CRC

**Procedimientos:**

20     Los tumores singénicos MC38 se cultivaron por vía subcutánea en ratones y se trajeron con regorafenib y / o anticuerpo anti-ratón PD-1 (RMP1-14) de acuerdo con los siguientes regímenes:

a) regorafenib solo a una dosis de 3 mg/kg por día una vez al día durante 15 días como formulación de PluronicF68 / PEG400 / Propylenglycol (15/42,5/42,5 + 20% aqua) po (por vía oral) y 10 mg/kg de un control de isotipo IgG2a no vinculante (clon 2A3), administrado cada tres días durante cinco veces en PBS (solución salina tamponada con fosfato) como formulación ip (intraperitoneal),

25     b) anticuerpo PD-1 anti-ratón (RMP1-14) solo dosificado a 10 mg/kg cada tercer día durante cinco veces como una formulación de PBS ip y PluronicF68 / PEG400 / Propilenglicol (15/42,5/42,5 + 20 % aqua) vehículo una vez al día durante 15 días como formulación po,

c) concomitantemente, regorafenib a una dosis de 3 mg/kg por día una vez al día durante 4 días como una formulación de pluronicF68 / PEG400 / Propylenglycol (15/42,5/42,5 + 20% aqua) po y anti-PD de ratón 1 anticuerpo (RMP1-14) dosificado a 10 mg/kg cada tercer día durante cinco veces como una formulación de PBS ip,

d) secuencialmente, primero regorafenib a una dosis de 3 mg/kg por día una vez al día durante 4 días como una formulación de pluronicF68 / PEG400 / Propylenglycol (15/42,5/42,5 + 20% aqua) po, seguido el día 5 después de la aleatorización mediante el anticuerpo anti-ratón PD-1 (RMP1-14) dosificado a 10 mg/kg cada tercer día durante cuatro veces como una formulación de PBS ip,

35     e) secuencialmente, el primer anticuerpo PD-1 anti-ratón (RMP1-14) dosificado a 10 mg/kg cada tercer día dos veces como formulación de PBS ip, seguido el día 5 después de la aleatorización por regorafenib a una dosis de 3 mg/kg por día una vez al día durante 10 días como una formulación de PluronicF68 / PEG400 / Propylenglycol (15/42,5/42,5) po.

40     Los animales de control se trajeron concomitantemente con el vehículo de regorafenib (PluronicF68 / PEG400 / Propylenglycol (15/42,5/42,5 + 20% aqua)) y un anticuerpo de control de isotipo no vinculante (IgG2a de rata, clon 2A3). El crecimiento del tumor se controló mediante la medición del calibre y el área del tumor se calculó usando la fórmula  $a \times b$  donde  $a$  y  $b$  son los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente. Los pesos tumorales se midieron después de la finalización del estudio. El tumor frente al control (T/C) se calculó utilizando animales tratados con vehículo como referencia.

45     **Resultados:**

Tanto el regorafenib como el anticuerpo anti-PD-1 de ratón inhibieron el crecimiento de tumores MC38 frente al control, y este efecto aumentó significativamente con el tratamiento concomitante o cuando se administró regorafenib después de anti PD1.

Tabla 1:

Tratamiento	T/C (área)	T/C (peso)
Vehículo/Iso	1,00	1,00
Regorafenib (3 mg/kg) según el régimen a)	0,68	0,64
PD-1 (10 mg/kg) según el régimen b)	0,61	0,56
Primero Regorafenib (3 mg/kg), seguido de PD-1 (10 mg/kg) según el régimen d)	0,64	0,71
Regorafenib (3 mg/kg) y PD-1 (10 mg/kg) concomitantemente de acuerdo con el régimen c)	0,53	0,39
Primero PD-1 (10 mg/kg), seguido de Regorafenib (3 mg/kg) según el régimen e)	0,48	0,41

Figura 1: Actividad antitumoral de Regorafenib y anti PD-1 solo y en combinación en un modelo murino sincrónico MC38 CRC: v + i = vehículo + isotipo, a) = régimen a), b) = régimen b), c) = régimen c), d) = régimen d), e) = régimen e)

5      **Ejemplo 2:**

Se investigó la actividad combinatoria de regorafenib y el anticuerpo anti-ratón PD-1 (RMP1-14, Peng et al., Cancer Res., (2012) 72 (20), 5209-5218) en un modelo murino sincrónico CT26 CRC

10     Los tumores singénicos CT26 se cultivaron ortotópicamente en ratones (Abou-Elkacem et al., Mol Cancer Ther. 2013 Jul; 12 (7): 1322-31) y tratado con regorafenib y/o anticuerpo anti-ratón PD-1 (RMP1-14) de acuerdo con los siguientes regímenes:

a) regorafenib solo a una dosis de 30 mg/kg por día una vez al día durante 10 días como una formulación PluronicF68 / PEG400 / Propilenglicol / agua (12/34/34/20) po (por vía oral) utilizando el vehículo de formulación solo como control o en combinación con un anticuerpo de control inespecífico administrado por vía intraperitoneal (ip) a una dosis de 20 mg/kg en PBS cada tercer día.

15     b) anticuerpo anti-PD-1 de ratón (RMP1-14) solo dosificado a 20 mg/kg cada tercer día durante cuatro veces como PBS i.p. formulación y un anticuerpo no específico se utilizó como control

c) en combinación, regorafenib a una dosis de 20 mg/kg por día una vez al día durante 10 días como PluronicF68 / PEG400 / Propilenglicol / agua (12/34/34/20) p.o. formulación y anticuerpo anti-ratón PD-1 (RMP1-14) dosificado a 20 mg/kg cada tercer día durante cuatro veces como PBS i.p. formulación,

20     Despues de detener el tratamiento, se observaron algunos ratones durante un período de otros 11 días para investigar el nuevo crecimiento del tumor (datos no mostrados) y la aparición de metástasis hepáticas (tabla 2). Los ratones se sacrificaron al final del tratamiento o al final del período de observación y los hígados se examinaron macroscópicamente para detectar metástasis en su superficie. El número de ratones con metástasis hepáticas se relacionó con el número total de ratones en el brazo del estudio respectivo.

25     Tabla 2: La combinación de regorafenib y anti-PD1 previene la metástasis hepática de manera más eficaz en comparación con los agentes individuales.

Tiempo de análisis p.i.	Tratamiento previo	Luego del tratamiento durante 14 días					periodo de observación luego de detener el tratamiento al d14	
		d4	d14			d25		
Vehículo	-	+	-	-	-	-	-	-
Anticuerpo de control	-	-	-	+	-	+	-	-
regorafenib	-	-	+	-	-	+	+	+
anti PD1	-	-	-	-	+	-	-	+
# total de animales	6	6	6	5	6	8	7	
# de animales con mets	0	4	0	3	4	8	0	
% de animales con mets	0	67	0	60	67	100	0	

d: día, p.i.: postinyección

En la tabla 2 se indica con un "+" qué sistema de prueba se utilizó. Después de 14 días de tratamiento con regorafenib 0 de 6 animales y en el grupo PD-1, 4 de 6 animales mostraron metástasis. Mientras que después de 25 días de tratamiento, la combinación de regorafenib y anticuerpo de control mostró en 8 de 8 metástasis de los animales, pero en el grupo tratado con la combinación de regorafenib y PD-1, sorprendentemente, ningún animal mostró metástasis.

**REIVINDICACIONES**

1. Una combinación farmacéutica que comprende regorafenib o su hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable, y nivolumab.
- 5 2. La combinación de conformidad con la reivindicación 1, que es un paquete combinado que contiene los componentes separados entre si.
3. La combinación de conformidad con la reivindicación 1 a 2, caracterizada porque los componentes se administran en formas de dosificación separadas simultánea o secuencialmente para su uso en el tratamiento de la misma enfermedad.
- 10 4. La combinación de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque se administra primero regorafenib seguido de nivolumab
5. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como medicamento para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.
- 15 6. La combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos según la reivindicación 5, en donde los trastornos hiperproliferativos son seleccionados del grupo que consiste en cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductivos, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis a distancia.
- 20 7. La combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos según la reivindicación 5, en donde los trastornos hiperproliferativos son seleccionados del grupo que consiste en cáncer de células hepáticas, cáncer colorrectal y tumores estromales gastrointestinales (GIST).

Fig 1

