República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) BR 112020014112-7 A2**

**(22) Data do Depósito:** 09/01/2019

**(43) Data da Publicação Nacional:** 01/12/2020

**(54) Título:** TERAPIAS DE COMBINAÇÃO PARA O TRATAMENTO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

**(51) Int. Cl.:** A61K 31/47; A61K 31/496.

**(30) Prioridade Unionista:** 10/01/2018 US 62/615,848.

**(71) Depositante(es):** EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD..

**(72) Inventor(es):** ANAND SELVARAJ; PETER SMITH.

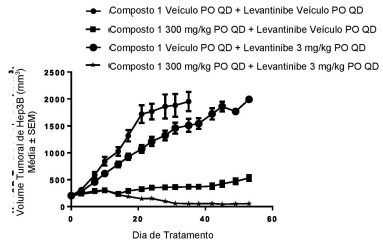
**(86) Pedido PCT:** PCT US2019012886 de 09/01/2019

**(87) Publicação PCT:** WO 2019/139977 de 18/07/2019

**(85) Data da Fase Nacional:** 09/07/2020

**(57) Resumo:** É fornecida aqui uma terapia de combinação útil para o tratamento de carcinoma hepatocelular. A combinação compreende um inibidor de FGFR4 e lenvatinibe.

FIG. 1



“TERAPIAS DE COMBINAÇÃO PARA O TRATAMENTO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR”

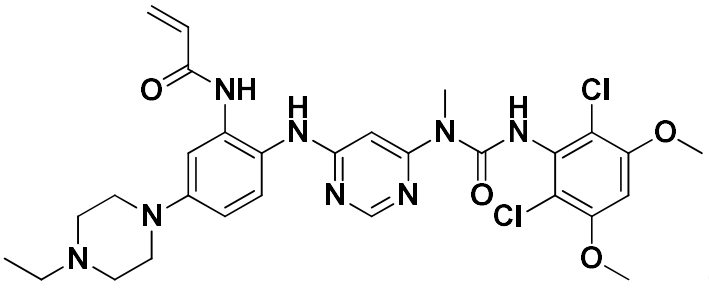
REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

[001]Este pedido reivindica o benefício de Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos Nº 62/615.848, depositado em 10 de janeiro de 2018. Esse pedido é incorporado por referência como se fosse totalmente reescrito neste documento.

FUNDAMENTOS

[002]O câncer de fígado é a segunda maior causa de mortalidade por qualquer tipo de câncer e a 16ª causa mais comum de morte em todo o mundo (Llovet JM, et al., 2015 “Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era”. Nat. Rev Clin Oncology 12, 408-424). O carcinoma hepatocelular (CHC) é responsável por até 90 % de todos os cânceres primários de fígado (Llovet JM *et al*. 2015).

[003]O Composto 1 é um inibidor de FGFR4 seletivo de molécula pequena oralmente biodisponível com a estrutura mostrada na Fórmula I, e o nome químico *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida:




(I).

[004]O Composto 1 e sua síntese são relatados na Publicação de Pedido Internacional PCT Nº WO2015/057938, publicada em 23 de abril de 2015. Esse documento é incorporado por referência neste documento.

[005]Lenvatinibe (4-[3-cloro-4-(N’-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida) é um inibidor do receptor de tirosina cinase (RTK) que inibe as atividades

de cinase de receptores de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) de VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), e VEGFR3 (FLT4). Lenvatinibe também inibe outros RTKs que foram implicados em angiogênese patogênica, crescimento tumoral, e progressão do câncer além de suas funções celulares normais, incluindo receptores de FGFR1, 2, 3, e 4 do fator de crescimento de fibroblasto (FGF); o receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRα), KIT, e RET. Lenvatinibe é relatado em Patente U.S. N$^{os}$ 7.253.286; 7.612.208; e 9.006.256; todos dos quais são incorporados por referência aqui.

[006]Apesar dos avanços no tratamento de HCC, seria útil fornecer tratamento alternativo de HCC, incluindo tratamento para pacientes cujo HCC pode ser resistente a, pouco responsivo a, ou não completamente responsivo aos esquemas terapêuticos atuais.

SUMÁRIO

[007]Modalidades fornecem uma terapia de combinação, compreendendo uma quantidade de Composto 1 e uma quantidade de um lenvatinibe em uma quantidade eficaz em um paciente em necessidade de tratamento para carcinoma hepatocelular (HCC). A terapia de combinação fornecida aqui pode levar a uma redução sinérgica na viabilidade de células de HCC e pode levar a inibição de crescimento tumoral de HCC em pacientes em necessidade de tratamento.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[008]A Figura 1 mostra efeitos antitumorais do Composto 1 e lenvatinibe no modelo de xenoenxerto de Hep3B de carcinoma hepatocelular. Tanto o Composto 1 quanto lenvatinibe foram administrados por via oral (PO) uma vez ao dia (QD) durante 53 dias. Os dados representam a média ± SEM para Volume Tumoral.

[009]A Figura 2 mostra resultados de um estudo *in vivo* de xenoenxerto PDX

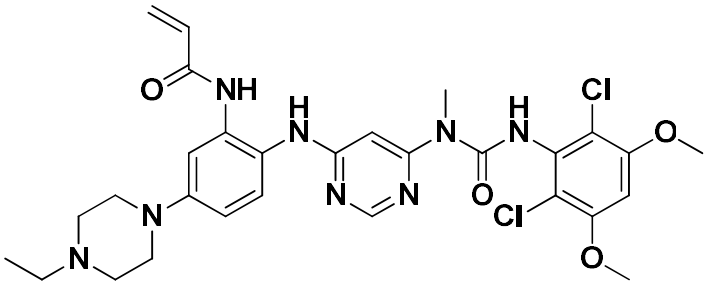
relatado no Exemplo 2.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES

[010]Fornecidas aqui são terapias de combinação úteis no tratamento de carcinoma hepatocelular (HCC). Em algumas modalidades, as terapias de combinação incluem administração do Composto 1 em combinação com lenvatinibe.

[011]São fornecidas aqui combinações de agentes terapêuticos e métodos para administração da combinação de agentes para tratar carcinoma hepatocelular. Como usado aqui, uma “combinação de agentes terapêuticos” e termos semelhantes se referem a uma combinação de dois tipos de agentes terapêuticos: (1) Composto 1 e/ou metabólitos farmacologicamente ativos, sais, solvatos e racematos do Composto 1 e (2) lenvatinibe e/ou metabólitos farmacologicamente ativos, sais, solvatos e racematos de lenvatinibe. Os metabólitos farmacologicamente ativos compreendem os que são inativos mas convertidos em formas farmacologicamente ativas no corpo após a administração.

[012]O Composto 1 é um inibidor de FGFR4 seletivo de molécula pequena oralmente biodisponível com a estrutura mostrada na Fórmula I:

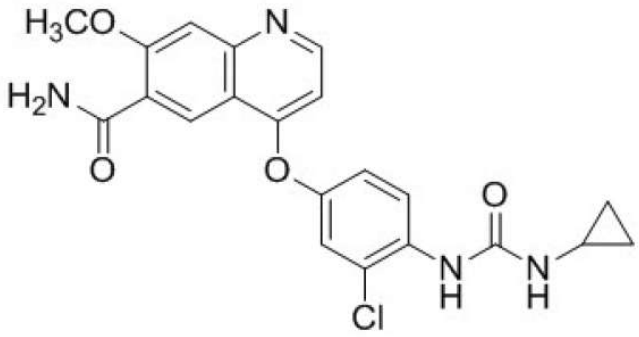



(I).

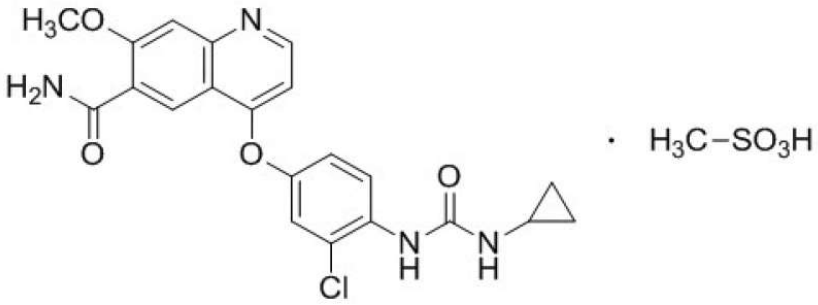
[013]O Composto 1 e sua síntese são relatados na Publicação de Pedido Internacional PCT Nº WO2015/057938, publicada em 23 de abril de 2015. Esse documento é incorporado por referência neste documento.

[014]Lenvatinibe (4-[3-cloro-4-(*N*’-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida) é um inibidor do receptor de tirosina cinase (RTK) que inibe as atividades de cinase de receptores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) de VEGFR1

(FLT1), VEGFR2 (KDR), e VEGFR3 (FLT4). Lenvatinibe também inibe outros RTKs que foram implicados em angiogênese patogênica, crescimento tumoral, e progressão do câncer além de suas funções celulares normais, incluindo receptores FGFR1, 2, 3, e 4 do fator de crescimento de fibroblasto (FGF); o receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRα), KIT, e RET. Lenvatinibe tem a seguinte estrutura:



[015]O sal mesilato de lenvatinibe, conhecido como LENVIMA® de Eisai, Inc., 4-[3-cloro-4-(*N*'-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida metanosulfonato, tem a seguinte estrutura:



[016]Lenvatinibe é relatado em Patente U.S. Nos 7.253.286; 7.612.208; e 9.006.256; todos dos quais são incorporados por referência aqui.

[017]A administração de uma combinação de agentes terapêuticos compreende administração dos agentes terapêuticos individuais em combinação em uma formulação única ou forma de dosagem unitária, administração dos agentes terapêuticos individuais da combinação simultaneamente mas separadamente, ou administração dos agentes individuais da combinação sequencialmente por qualquer via adequada. A dosagem dos

agentes terapêuticos individuais da combinação pode exigir administração mais frequente de um dos agentes em comparação com o outro agente na combinação. Portanto, para permitir dosagem apropriada, produtos farmacêuticos embalados podem conter uma ou mais formas de dosagem que contêm a combinação de agentes, e uma ou mais formas de dosagem que contêm uma das combinações de agentes, mas não o(s) outro(s) agente(s) da combinação.

[018]Os agentes terapêuticos podem conter um ou mais elementos assimétricos, como centros estereogênicos ou eixos estereogênicos, por exemplo, átomos de carbono assimétricos, de modo que os compostos possam existir em diferentes formas estereoisoméricas. Estes compostos podem ser, por exemplo, racematos ou formas opticamente ativas. Para compostos com dois ou mais elementos assimétricos, esses compostos podem adicionalmente ser misturas de diastereômeros. Para compostos com centros assimétricos, deve ser entendido que todos os isômeros ópticos e suas misturas estão abrangidos. Além disso, compostos com ligações duplas carbono-carbono podem ocorrer nas formas Z e E; todas as formas isoméricas dos compostos estão incluídas na presente invenção. Nessas situações, os enantiômeros únicos (formas opticamente ativas) podem ser obtidos por síntese assimétrica, síntese de precursores opticamente puros ou por resolução dos racematos. A resolução dos racematos também pode ser realizada, por exemplo, por métodos convencionais, como cristalização na presença de um agente de resolução ou cromatografia, usando, por exemplo, uma coluna HPLC quiral.

[019]As combinações como relatadas aqui podem incluir modalidades em que um ou mais do Composto 1 e lenvatinibe são administrados como um sal farmaceuticamente aceitável ou como uma base livre. Não há exigências de que ambos os compostos sejam administrados como o mesmo sal farmaceuticamente aceitável, mas

eles podem ser. Em modalidades particulares, o Composto 1 é administrado como um sal de cloridrato e lenvatinibe é administrado como um sal mesilatol.

[020]“Sal farmaceuticamente aceitável” como usado aqui se refere a sal de adição de ácidos ou sais de adição de base dos compostos na presente divulgação. Um sal farmaceuticamente aceitável é qualquer sal que retém a atividade do composto precursor e não confere qualquer efeito indevidamente deletério ou indesejável a um indivíduo a quem é administrado e no contexto em que é administrado. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, complexos metálicos e sais tanto de ácido inorgânico quanto carboxílicos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis também incluem sais metálicos como alumínio, cálcio, ferro, magnésio, manganês e sais complexos. Além disso, os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, sais de ácido como acético, aspártico, alquilsulfônico, arilsulfônico, axetil, benzenossulfônico, benzóico, bicarbônico, bissulfúrico, bitartárico, butírico, edetato de cálcio, camsílico, carbônico, clorobenzóico, cítrico edético, edisílico, estólico, esílico, esílico, fórmico, fumárico, glutéptico, glucônico, glutâmico, glicólico, glicolilarsanílico, hexâmico, hexilresorrinóico, hidrabâmico, bromídrico, clorídrico, hidroiódico, hidroxinaftóico, isetônico, lático, lactobionico mandélico, metanossulfônico, metilnítrico, metilsulfúrico, muco, mucônico, napsílico, nítrico, oxálico, p-nitrometanossulfônico, pamoico, pantotênico, fosfórico, mono-hidrogênio fosfórico, di-hidrogenofosfórico, ftálico, poligalactourônico, propiônico, salicílico sulfônico, sulfúrico, tânico, tartárico, teoclic, toluenossulfônico, e semelhantes.

[021]Modalidades podem incluir sais de cloridrato do Composto 1. Os sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser derivados de aminoácidos incluindo, mas não limitados a, cisteína. Os métodos para produzir compostos como sais são conhecidos pela pessoa versada na técnica (consultar, por exemplo, Stahl *et al*., Handbook of

Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH; Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurique, 2002; Berge *et al*., J. Pharm. Sci. 66:1, 1977).

[022]Uma “quantidade eficaz” de uma combinação de agentes terapêuticos (por exemplo, Composto 1 e lenvatinibe) é uma quantidade suficiente para fornecer um benefício terapêutico observável em comparação com HCC de linha de base.

[023]Os agentes ativos como relatados aqui podem ser combinados com um portador farmaceuticamente aceitável para fornecer formulações farmacêuticas dos mesmos. A escolha específica de portador e formulação dependerá da via específica de administração para a qual a composição é intencionada.

[024]“Portador farmaceuticamente aceitável” como usado aqui se refere a um portador não tóxico, adjuvante, ou veículo que não destrói a atividade farmacológica do composto com que é formulado. Os portadores farmaceuticamente aceitáveis, adjuvantes ou veículos que podem ser usados nas composições desta invenção incluem, mas não são limitados a, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas parciais de glicerídeos de ácidos graxos de vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, hidrogenofosfato dissódico, hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, substâncias à base de celulose, polietileno glicol, carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polietileno glicol e gordura de lã.

[025]As composições da presente invenção podem ser adequadas para administração parentérica, oral, por inalação, administração tópica, retal, nasal, bucal, vaginal ou implantada de reservatório, etc. Em algumas modalidades, a formulação compreende ingredientes que são de fontes naturais ou não naturais. Em algumas modalidades, a formulação ou portador pode ser fornecido em uma forma estéril. Exemplos não limitativos de um portador estéril incluem água livre de endotoxina ou água livre de pirogênio.

[026]O termo “parenteral” como usado aqui inclui técnicas de injeção ou infusão subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intra-hepática, intralesional e intracraniana. Em modalidades particulares, os compostos são administrados por via intravenosa, oral, subcutânea ou via administração intramuscular. As formas injetáveis estéreis das composições desta invenção podem ser suspensões aquosas ou oleaginosas. Estas suspensões podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas na técnica, utilizando agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxico parenteralmente aceitável. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como solvente ou meio de suspensão.

[027]Para esse propósito, qualquer óleo insípido pode ser usado incluindo mono- ou di-glicerídeos sintéticos. Os ácidos graxos e seus glicerídeos derivados são úteis na preparação de injetáveis, como são óleos naturais farmaceuticamente aceitáveis, como óleo de oliva ou óleo de mamona, especialmente em suas versões polioxietiladas. Essas soluções ou suspensões oleosas também podem conter um diluente ou dispersante de álcool de cadeia longa, como carboximetil celulose ou agentes dispersantes semelhantes que são comumente usados na formulação de formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis incluindo emulsões e suspensões. Outros tensoativos comumente usados, como Tweens, Spans e outros agentes emulsificadores que são comumente usados na fabricação de sólido, líquido farmaceuticamente aceitável, ou outras formas de dosagem também podem ser usadas para o propósitos de formulação.

[028]Para administração oral, um composto ou sal pode ser fornecido em uma

forma de dosagem oral aceitável, incluindo, mas não limitado a, cápsulas, comprimidos, suspensões ou soluções aquosas. No caso de comprimidos para uso oral, os portadores comumente usados incluem lactose e amido de milho. Os agentes lubrificantes, como estearato de magnésio, também podem ser adicionados. Para administração oral em uma forma de cápsula, os diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando suspensões aquosas são necessárias para uso oral, o ingrediente ativo pode ser combinado com agentes emulsificantes e de suspensão. Se desejado, certos agentes adoçantes, aromatizantes ou corantes também podem ser adicionados. Além disso conservantes também podem ser adicionados. Exemplos adequados de conservantes farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, vários agentes antibacterianos e antifúngicos como solventes, por exemplo, etanol, propileno glicol, álcool benzílico, clorobutanol, sais de amônio quaternário, e parabenos (como metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, etc.).

[029]A “liberação imediata” pretende incluir uma liberação convencional, em que a liberação do fármaco começa imediatamente após a administração. Como usado aqui, o termo “liberação imediata” inclui formas de dosagem que permitem que o fármaco dissolva no conteúdo gastrointestinal, sem nenhuma intenção de atrasar ou prolongar a dissolução ou absorção do fármaco. O objetivo é para o fármaco ser liberado rapidamente após a administração, por exemplo, para ser possível a liberação de pelo menos 80 % do fármaco dentro de aproximadamente 30 minutos após o início da dissolução em um teste de dissolução.

[030]“Liberação sustentada” ou “liberação estendida” inclui formas de dosagem cujas características de liberação de fármaco de curso e/ou local de tempo são escolhidas para atingir objetivos terapêuticos ou de conveniências não oferecidos pelas formas de dosagem convencionais como uma solução ou uma forma de dosagem de liberação

imediata.

[031]O termo “estado estacionário” significa que um nível plasmático para um dado agente ativo ou combinação de agentes ativos, foi obtido e que é mantido com doses subsequentes do(s) agente(s) ativo(s) em um nível que está igual ou acima do nível terapêutico eficaz mínimo e está abaixo do nível plasmático tóxico mínimo para um dado agente ativo.

[032]O termo “formulação única” como usado aqui se refere a um único portador ou veículo formulado para entregar quantidades eficazes de ambos os agentes terapêuticos a um paciente. O único veículo é projetado para entregar uma quantidade eficaz de cada um dos agentes junto com quaisquer portadores ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o veículo é um comprimido, cápsula, pílula, ou um emplastro.

[033]O termo “dose unitária” é usado aqui para significar administração simultânea de ambos os agentes juntos, em uma forma de dosagem, ao paciente sendo tratado. Em algumas modalidades, a dose unitária é uma formulação única. Em certas modalidades, a dose unitária inclui um ou mais veículos de modo que cada veículo inclua uma quantidade eficaz de pelo menos um dos agentes (levantinibe ou Composto 1) junto com portadores e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em algumas modalidades, a dose unitária é um ou mais comprimidos, cápsulas, pílulas, ou emplastros administrados ao paciente ao mesmo tempo.

[034]O termo “intervalo de dose” como usado aqui se refere a um limite superior ou inferior de uma variação aceitável da quantidade de agente especificada. Da mesma forma, uma dose de um agente em qualquer quantidade dentro do intervalo especificado pode ser administrado aos pacientes em tratamento.

[035]O termo “tratar” é usado aqui para significar amenizar, reduzir ou aliviar pelo

menos um sintoma de uma doença em um indivíduo. Por exemplo, em relação ao HCC, o termo “tratar” pode significar interromper, atrasar o início (isto é, o período antes de manifestação clínica de uma doença ou sintoma de uma doença) e/ou reduzir o risco de desenvolver ou agravar um sintoma de uma doença. O termo “proteger” é usado aqui para significar impedir, atrasar ou tratar, ou todos, como apropriado, desenvolvimento ou continuação ou agravação de sintomas da doença em um indivíduo.

[036]O termo “indivíduo” é intencionado a incluir animais, que são capazes de sofrer ou serem acometidos com HCC. Exemplos de indivíduos incluem mamíferos, por exemplo, humanos, cães, vacas, cavalos, porcos, ovelhas, cabras, gatos, camundongos, coelhos, ratos e animais não humanos transgênicos. Em certas modalidades, o sujeito é um humano, por exemplo, um humano que sofre, corre o risco de sofrer, ou potencialmente capaz de sofrer de HCC.

[037]O termo “cerca de” ou “aproximadamente” usualmente significa dentro de 20 %, mais preferencialmente dentro de 10 %, e o mais preferencialmente ainda dentro de 5 % de um dado valor ou intervalo. Alternativamente, especialmente em sistemas biológicos, o termo “cerca de” significa dentro de cerca de um log (isto é, uma ordem de magnitude) preferencialmente dentro de um fator de dois de um dado valor.

[038]O uso dos termos “um” e “uma” “o” e “a” e referentes semelhantes no contexto da descrição da invenção (especialmente no contexto das reivindicações a seguir) deve ser interpretado para abranger tanto o singular quanto o plural, a menos que indicado de outra forma aqui ou claramente contradito pelo contexto. Os termos "compreendendo", "tendo", "incluindo" e "contendo" devem ser interpretados como termos em aberto) (isto é, significando "incluindo, mas não se limitando a"), a menos que indicado de outra forma pretende apenas servir como um método abreviado de se referir individualmente a cada valor separado dentro do intervalo, a menos que indicado de outra

forma aqui, e cada valor separado é incorporado ao relatório descritivo como se fosse aqui recitado individualmente.

[039]O termo “efeito sinérgico” como usado aqui, se refere a ação de dois agentes como, por exemplo, Composto 1 e lenvatinibe, produzindo um efeito, por exemplo, retardando a progressão de HCC, que é maior do que a simples adição dos efeitos de cada fármaco administrado por eles mesmos. Um efeito sinérgico pode ser calculado, por exemplo, usando métodos adequados como a equação Sigmoid-Emax (Holford, N. H. G. e Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet. 6:429-453 (1981)), a equação de aditividade de Loewe (Loewe, S, e Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114:313-326 (1926)) e a equação de efeito mediano (Chou, T. C. e Talalay, P., Adv. Enzima Regul. 22:27-55 (1984)). Cada equação denominada acima pode ser aplicada aos dados experimentais para gerar um gráfico correspondente para ajudar na avaliação dos efeitos do fármaco combinação. Os gráficos correspondentes associados com as equações denominadas acima são a curva de efeito de concentração, curva de isobologram e curva de índice de combinação, respectivamente.

[040]Em algumas modalidades, o tratamento é fornecido a um indivíduo que tem carcinoma hepatocelular com status de FGFR4 e/ou FGF19 alterados (fator de crescimento de fibroblasto 19).

[041]Em algumas modalidades, o tratamento pode incluir ou ser realizado em conjunto com análise do status de FGFR4 e/ou FGF19 em uma amostra biológica contendo células do dito carcinoma hepatocelular, e se o dito carcinoma hepatocelular exibir uma alteração de FGFR4 e/ou FGF19, tratando um indivíduo com uma quantidade eficaz de tratamento de uma combinação terapêutica como descrito aqui.

[042]Para que as modalidades descritas aqui possam ser mais completamente entendidas, os exemplos seguintes são apresentados. Deve ser entendido que esses

exemplos são para propósitos ilustrativos apenas e não devem ser interpretados como limitantes.

Métodos de Tratamento

[043]É fornecida aqui uma terapia de combinação útil para o tratamento de HCC. Como discutido abaixo, combinações fornecidas aqui podem ter várias vantagens.

[044]Uma vantagem da combinação divulgada aqui é o efeito sinérgico inesperado de uma combinação do Composto 1 e lenvatinibe no tratamento de inibição de crescimento tumoral e tratamento de HCC.

[045]Em algumas modalidades, é fornecida aqui uma formulação única farmacêutica contendo uma combinação do Composto 1 e lenvatinibe. Uma vantagem é fornecida aqui o efeito sinérgico que resulta no tratamento de HCC comparado com o tratamento com uma única dose de fármaco. Quando os fármacos são fornecidos em uma única dose unitária ou formulação única, a “carga da pílula” em um paciente que sofre de HCC não é aumentada.

[046]Como especificado acima, em um aspecto, é fornecido aqui uma combinação de fármaco útil para tratar, prevenir, interromper, atrasar o início de e/ou reduzir o risco de desenvolvimento, ou reversão de HCC em um mamífero compreendendo administrar ao dito mamífero uma terapia de combinação, compreendendo Composto 1 e lenvatinibe, juntos em uma quantidade eficaz.

[047]Em algumas modalidades, o indivíduo a ser tratado (por exemplo, paciente) é determinado para ser não responsivo ou resistente a uma ou mais terapias para HCC, por exemplo, Composto 1. Em outras modalidades, o indivíduo a ser tratado responde à terapia do Composto 1, mas a terapia é melhorada com a administração de lenvantinibe. Por exemplo, o paciente é administrado com o Composto 1 (por exemplo, 50 mg a 600 mg por dia, 200 mg a 400 mg por dia, ou 300 mg por dia) por algum período de tempo,

por exemplo, mais do que um dia, mais do que dois dias, mais do que três dias, mais do que uma semana, mais do que um mês, etc. Após esse tempo, o lenvatinibe pode ser administrado ao paciente em combinação com o Composto 1.

[048]As quantidades de lenvatinibe podem variar. Por exemplo, o lenvatinibe pode ser administrado em uma quantidade de 8 mg/dia ou 12 mg/dia. A dosagem diária pode ser parte de um regime cíclico com duração de 14 a 21 dias ou mais. A quantidade de dosagem diária pode ser administrada como uma única dosagem ou como várias dosagens.

[049]Uma pessoa versada na técnica entende que a dose eficaz do fármaco ativo pode ser menor do que a quantidade real administrada. Como tal, são fornecidas aqui doses necessárias para obter uma dose terapêutica.

[050]Em várias modalidades, são fornecidos aqui métodos de tratamento de HCC ao administrar uma quantidade eficaz do Composto 1 e lenvatinibe, a um indivíduo que tem HCC. A quantidade da combinação de agentes é eficaz para tratar o HCC. Em uma modalidade, a combinação de agentes tem um efeito sinérgico. Em uma modalidade, ainda que um ou mais dos agentes administrados sozinhos em uma dosagem específica pode ser eficaz, quando administrados em combinação, na mesma dosagem de cada agente, o tratamento é mais eficaz. Por exemplo, em uma modalidade uma combinação do Composto 1 e lenvatinibe é mais eficaz do que a administração de qualquer agente sozinho.

Dosagens

[051]A dose ideal da combinação de agentes para tratamento de HCC pode ser determinada empiricamente para cada indivíduo usando métodos conhecidos e dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade dos agentes; a idade, peso corporal, estado geral de saúde, sexo e dieta do indivíduo; a hora e via de administração;

e outros medicamentos que o indivíduo está tomando. As dosagens ideais podem ser estabelecidas usando testes e procedimentos de rotina que são bem conhecidos na técnica.

[052]Para a terapia de combinação da presente invenção, a dose diária do Composto 1 está na faixa de 50 mg a 600 mg. Em algumas modalidades, a dose diária do Composto 1 é de até 600 mg. Em certas modalidades, a dose diária do Composto 1 é de até 400 mg. Em várias modalidades, a dose diária do Composto 1 é de até 300 mg. Em certas modalidades, a dose diária do Composto 1 é 200 mg a 400 mg. Em uma modalidade, a dose diária é 300 mg.

[053]Em certas modalidades, a dose diária de lenvatinibe é 8 mg. Em certas modalidades, a dose diária de lenvatinibe é 12 mg. Em certas modalidades, a dose diária de lenvatinibe está entre 7 mg e 13 mg. Em certas modalidades, a dose diária de lentabinibe está entre 8 mg e 12 mg.

[054]O tempo de administração pode ser escolhido de modo que ambos os fármacos são administrados simultaneamente, separadamente ou sequencialmente, e manhã ou à noite. Alternativamente, um fármaco pode ser administrado de manhã e o outro à noite. Em certas modalidades, ambos os fármacos podem ser administrados como uma única de formulação comprimido, cápsula, pílula, emplastro ou geleia, uma vez ao dia, de manhã ou à noite.

[055]A quantidade de combinação de agentes que pode ser combinada com os materiais portadores para produzir uma única forma de dosagem variará dependendo do indivíduo tratado e o modo específico de administração. Em algumas modalidades as formas de dosagem unitárias contendo a combinação de agentes como descrito aqui conterão as quantidades de cada agente da combinação que são da mesma forma administrados quando os agentes são administrados sozinhos.

Formulações Farmacêuticas e Vias de Administração

[056]São fornecidas aqui formulações farmacêuticas compreendendo uma combinação de agentes para o tratamento de HCC. As formulações farmacêuticas podem adicionalmente compreender um portador ou excipiente, estabilizador, agente aromatizante, e/ou agente de corante.

[057]Uma combinação de agentes pode ser administrada usando uma variedade de vias de administração conhecidas pelas pessoas versadas na técnica. Vias de administração incluem administração oral. Em certas modalidades, uma formulação farmacêutica compreendendo uma combinação de agentes pode ser tomada por via oral na forma de líquido, xarope, comprimido, cápsula, pó, salpico, mastigação, ou disco dissolúvel. Alternativamente, as formulações farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas por via intravenosa ou transdérmica. Vias de administração adicionais são conhecidas pelas pessoas versadas na técnica (consultar, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro A.R., Ed., 20ª Edição sup, Mack Publishing Co., Easton, Pa.).

[058]Em algumas modalidades, o Composto 1 e lenvatinibe são formulados como uma pasta, geleia, ou suspensão. Por exemplo, os fármacos são dissolvidos, capturados ou colocados em suspensão na forma de partículas de fármaco, partículas microencapsuladas, ou partículas de polímero de fármaco em uma solução gelatinosa ou semissólida. Uma vantagem de uma formulação de geleia oral é que mais fácil administrar os fármacos para pacientes que tenham dificuldade de engolir comprimidos, cápsulas ou pílulas. Em certas modalidades, ambos os agentes são completamente misturados e colocados em suspensão em um meio apropriado para formar uma pasta ou um gel. Os agentes adicionais podem opcionalmente ser misturados para fornecer aroma durante a administração oral. Manteiga de amendoim ou alginato, aromatizado

com framboesa e um adoçante são exemplos dos muitos agentes de mascaramento de aroma adequado. Em várias modalidades, a pasta ou geleia também pode ser formulada com adequado ligantes ou excipientes conhecidos na técnica para administração tópica.

[059]Os métodos de preparar formulações de liberação sustentada na forma de comprimidos, cápsulas ou pílulas são conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, a formulação de liberação sustentada é preparada revestindo-se o ingrediente ativo do fármaco com um polímero, preferencialmente um polímero insolúvel em água. Por exemplo, um polímero insolúvel em água usado no campo farmacêutico como um agente de revestimento de liberação sustentada, um agente de revestimento entérico, ou um agente de revestimento gástrico. O polímero insolúvel em água pode incluir, por exemplo, etil celulose, goma laca purificada, goma laca branca, copolímero de metacrilato de aminoalquila RS, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulose, carboximetiletilcelulose, ftalato de acetato de celulose, copolímero de ácido metacrílico L, copolímero de ácido metacrílico LD, copolímero de ácido metacrílico S, copolímero de ácido metacrílico S, copolímero de ácido metacrílico S, copolímero de metacrilato de aminoalquila E ou dietilaminoacetato de aminoalquilacetato.

[060]O tipo, grau de substituição e peso molecular dos polímeros insolúveis em água podem depender da solubilidade do ingrediente ativo em água ou um álcool, o nível de liberação sustentado desejado e semelhantes. Os polímeros insolúveis em água podem ser usados sozinhos ou em combinação. Pode ainda ser incorporado um óleo hidrogenado, ácido esteárico ou cetanol como agente auxiliar de revestimento e um triglicerídeo de cadeia média, triacetina, citrato de trietila ou cetanol como plastificante.

[061]Em algumas modalidades, a formulação de liberação sustentada é um comprimido ou grânulo do tipo matriz. O ingrediente ativo pode ser revestido com até 3

diferentes tipos de polímeros. Esses três diferentes tipos de polímeros pode incluir: 1) um polímero insolúvel em água, como etilcelulose; 2) um polímero gelificante independente de pH, como hidroxipropil metilcelulose; e 3) um polímero gelificante dependente de pH, como alginato de sódio. Esses três diferentes tipos de polímeros podem ser usados juntos para atenuar a taxa de liberação dos fármacos.

Formas de Dosagem: Propriedades de Liberação

[062]As formulações de liberação sustentada podem obter um grau de efeito sustentado. Entretanto, a exposição e/ou a biodisponibilidade do ingrediente ativo podem variar com base em uma variedade de fatores como, por exemplo, a janela de absorção, os portadores ou excipientes usados na formulação, o modo de liberação da formulação, e/ou o tempo de trânsito do ingrediente ativo através do trato gastrointestinal do paciente.

[063]Uma terapia de combinação pode conter pelo menos uma porção de liberação sustentada para realizar uma função de liberação sustentada e uma porção de liberação imediata para realizar uma função de liberação imediata. Em certas modalidades, quando a terapia de combinação está em uma única forma de dosagem, pode ser na forma de comprimidos formados de uma mistura de liberação sustentada grânulos constituindo uma porção de liberação sustentada e grânulos de liberação imediata constituindo uma porção de liberação imediata, uma preparação de cápsula obtida enchendo uma cápsula com grânulos de liberação sustentada e grânulos de liberação imediata, ou comprimidos revestidos por prensa em que uma camada externa que constitui uma porção de liberação imediata é formada em um núcleo interno constituindo uma porção de liberação sustentada. Entretanto, não há limitação para as modalidades acima.

[064]Além disso, não há limitações particulares no estado de contenção de cada fármaco na composição ou em uma porção de liberação imediata ou uma porção de

liberação sustentada; o Composto 1 pode ser disperso uniformemente na composição, porção de liberação imediata ou porção de liberação sustentada, ou pode estar contido em apenas uma parte da composição, porção de liberação imediata ou porção de liberação sustentada, ou pode estar contido de modo que existe um gradiente de concentração.

[065]Uma porção de liberação sustentada na composição de acordo com a presente invenção pode conter pelo menos uma substância polimérica não dependente de pH ou substância polimérica dependente de pH para controlar a liberação de fármaco.

[066]Uma substância polimérica não dependente de pH usada aqui pode compreender uma substância polimérica cujo estado da carga dificilmente muda sob condições de pH geralmente encontradas no trato gastrointestinal, especificamente de pH 1 a pH 8. Isso significa, por exemplo, uma substância polimérica que não têm grupos funcionais cujo estado da carga muda dependendo do pH como grupos funcionais básicos como grupos amino ou grupos funcionais ácidos como grupos de ácido carboxílico. Note que, a substância polimérica não dependente de pH pode ser incluída para dar a composição de acordo com a presente invenção uma função de liberação sustentada, mas também pode ser incluída para um outro propósito. Além disso, a substância polimérica não dependente de pH usada na presente invenção pode ser insolúvel em água, ou pode inchar em água ou dissolver em água para formar um gel.

[067]Exemplos de substâncias poliméricas insolúveis em água não dependentes de pH incluem, mas não são limitados a, éteres de celulose, ésteres de celulose, e copolímeros de ácido metacrílico e ácido acrílico (nome comercial Eudragit, fabricado por Rohm GmbH & Co. KG, Darmstadt, Alemanha). Os exemplos incluem, entre outros, éteres alquilcelulose como etilcelulose (nome comercial Ethocel, fabricado pela Dow Chemical Company, EUA), etilmetilcelulose, etilpropilcelulose ou isopropilcelulose, e

butilcelulose, éteres aralquil celulósicos como benzil celulose, éteres cianoalquílicos de celulose, como cianoetilcelulose, ésteres de ácidos orgânicos de celulose, como acetato de celulose butirato, acetato de celulose, propionato de celulose ou butirato de celulose e propionato de celulose, copolímeros de acetato de celulose, copolímeros de metacrilato de metilacrilato de etila (nome comercial Eudragit NE, fabricado pela Rohm GmbH & Co. KG, Darmstadt, Alemanha) e copolímero de metacrilato de aminoalquila RS (nomes comerciais Eudragit RL, Eudragit RS). Não há limitações particulares no diâmetro médio das partículas de um polímero insolúvel em água usado na presente invenção, mas geralmente quanto menor esse diâmetro médio das partículas, melhor o desempenho, com o diâmetro médio das partículas sendo preferencialmente de 0,1 a 100 μm, mais preferencialmente de 1 a 50 μm, particularmente preferível de 3 a 15 μm, o mais preferencialmente de 5 a 15 μm. Além disso, exemplos de substâncias poliméricas solúveis em água ou que incham com a água e não dependem do pH incluem, mas não se limitam a, óxido de polietileno (nome comercial Polyox, fabricado pela Dow Chemical Company, peso molecular 100.000 a 7.000.000), hidroxipropila com baixo teor de substituição celulose (nome comercial L-HPC, fabricado por Shin-Etsu Chemical, Japão), hidroxipropilcelulose (nome comercial HPC, fabricado por Nippon Soda, Co., Ltd, Japão), hidroxipropilmetilcelulose (nomes comerciais Metolose 60SH, 65SH, 90SH, fabricado pela Shin-Etsu Chemical, Japão) e metilcelulose (nome comercial Metolose SM, fabricado pela Shin-Etsu Chemical, Japão).

[068]Em algumas modalidades, uma única substância polimérica não dependente de pH pode estar contida na composição, ou uma pluralidade das substâncias poliméricas não dependentes de pH pode estar contida. A substância polimérica não dependente de pH, se usada em modalidades relatadas aqui, pode ser uma substância polimérica insolúvel em água, mais preferencialmente etilcelulose, um

copolímero de metacrilato de metilacrilato de etila (nome comercial Eudragit NE), ou um copolímero de metacrilato de aminoalquila RS (nome comercial Eudragit RL, Eudragit RS). Particularmente preferível é pelo menos um de etilcelulose e um copolímero de metacrilato de aminoalquila RS. Mais preferível é etilcelulose. Não há limitações particulares na quantidade da substância polimérica não dependente de pH contida na composição; essa quantidade pode ser ajustada como apropriado de acordo com o propósito como controlar a liberação de fármaco sustentada.

[069]Uma substância polimérica dependente de pH que pode ser usada em modalidades relatadas aqui pode ser uma substância polimérica cujo estado da carga muda sob condições de pH geralmente encontradas no trato gastrointestinal, especificamente de pH 1 a pH 8. Isso significa, por exemplo, uma substância polimérica que tem grupos funcionais cujo estado da carga muda dependendo do pH como grupos funcionais básicos como grupos amino ou grupos funcionais ácidos como grupos de ácido carboxílico. Os grupos funcionais dependentes de pH da substância polimérica dependente de pH são preferencialmente grupos funcionais ácidos, com a substância polimérica dependente de pH tendo mais preferencialmente grupos de ácido carboxílico.

[070]Uma substância polimérica dependente de pH usada na presente invenção pode ser insolúvel em água, ou pode inchar em água ou dissolve em água para formar um gel. Exemplos de substâncias poliméricas dependentes de pH usadas na presente invenção incluem, mas não são limitados a, substâncias poliméricas entéricas. Exemplos de substâncias poliméricas entéricas incluem, mas não são limitados a, copolímeros de ácido metacrílico-metilmetacrilato (Eudragit L100, Eudragit S100, fabricado por Rohm GmbH & Co. KG, Darmstadt, Alemanha), copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de etila (Eudragit L100 - 55, Eudragit L30D-55, fabricado por Rohm GmbH & Co. KG, Darmstadt, Alemanha), ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HP-55, HP-50, fabricado por

Shin-Etsu Chemical, Japão), succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulose (AQOAT, fabricado por Shin-Etsu Chemical, Japão), carboximetiletilcelulose (CMEC, fabricada por Freund Corporation, Japão) e ftalato de acetato de celulose.

[071]Exemplos de substâncias poliméricas dependentes de pH que incham em água ou dissolvem em água para formar um gel incluem, mas não são limitados a, ácido algínico, pectina, polímero de carboxivinila, e carboximetil celulose. Na presente invenção, uma única substância polimérica dependente de pH pode estar contida na composição, ou uma pluralidade de substâncias poliméricas dependentes de pH pode estar contida. A substância polimérica dependente de pH usada na presente invenção é preferencialmente uma substância polimérica entérica, mais preferencialmente um copolímero de ácido metacrílico de acrilato de etila, um copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, ou succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulose, particularmente preferencialmente um copolímero de ácido metacrílico de acrilato de etila.

[072]Ao usar uma substância polimérica dependente de pH no processo de fabricação de uma composição de acordo com a presente invenção, um produto comercialmente disponível de um tipo de pó ou um tipo granular, ou um tipo de suspensão em que a substância polimérica dependente de pH foi dispersa em um solvente com antecedência pode ser usado como é, ou um tal produto comercialmente disponível pode ser usado disperso em água ou um solvente orgânico. Quanto mais baixo o diâmetro das partículas da substância polimérica dependente do pH, melhor o desempenho, sendo a substância polimérica dependente do pH preferencialmente do tipo pó. No caso de um copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de etila, um exemplo é Eudragit L100 - 55. Não há limitações particulares no diâmetro médio da partícula de uma substância polimérica dependente de pH usado na presente invenção, mas o diâmetro médio da

partícula é preferencialmente de 0,05 a 100 μm, mais preferencialmente de 0,05 a 70 μm, o mais preferencialmente de 0,05 a 50 μm. Além disso, não há limitações particulares na quantidade da substância polimérica dependente de pH, por exemplo, no caso de uma substância polimérica entérica, a quantidade é geralmente de 0,1 a 90 partes em peso, preferencialmente de 1 a 70 partes em peso, mais preferencialmente de 5 a 60 partes em peso, particularmente preferencialmente de 10 a 50 partes em peso, com base em 100 partes em peso da composição.

[073]Uma terapia de combinação de acordo com modalidades relatadas aqui pode ainda conter qualquer um de vários aditivos, como qualquer um de vários portadores farmacologicamente aceitáveis como diluentes, lubrificantes, ligantes e desintegrantes, bem como, conservantes, corantes, adoçantes, plastificantes, agentes de revestimento de película e assim por diante, como necessário. Exemplos de diluentes incluem, mas não são limitados a, lactose, manitol, fosfato de cálcio dibásico, amido, amido pré-gelatinizado, celulose cristalina, anidrido silícico leve, silicato sintético de alumínio, metassilicato de aluminato de magnésio ou semelhantes. Exemplos de lubrificantes incluem, mas não são limitados a, estearato de magnésio, estearato de cálcio, talco, estearil fumarato de sódio ou semelhantes. Exemplos de ligantes incluem, mas não são limitados a, hidroxipropil celulose, metilcelulose, carboximetil celulose de sódio, hidroxipropil metilcelulose, polivinilpirrolidona ou semelhantes. Exemplos de desintegrantes incluem, mas não são limitados a, carboximetil celulose, carboximetil celulose de cálcio, croscarmelose de sódio, carboximetil amido de sódio, hidroxipropil celulose substituída baixa ou semelhantes. Exemplos de conservantes incluem, mas não são limitados a, ésteres de ácido paraoxibenzóico, clorobutanol, álcool benzílico, álcool fenetílico, ácido desidroacético, ácido sórbico ou semelhantes. Exemplos preferíveis de corantes incluem, mas não são limitados a, pigmentos insolúveis em água, pigmentos

naturais (por exemplo, betacaroteno, clorofila, óxido férrico vermelho), óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, óxido férrico preto ou semelhante. Exemplos preferidos de adoçantes incluem, entre outros, sacarina de sódio, glicirrizato de dipotássio, aspartame, estévia ou semelhantes. Exemplos de plastificantes incluem, mas não estão limitados a, ésteres de ácidos graxos de glicerol, citrato de trietil, propileno glicol, polietileno glicol ou semelhantes. Exemplos de agentes de revestimento de película incluem, mas não estão limitados a, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose ou semelhantes.

Métodos de Fabricação

[074]Para fabricar as modalidades como relatadas aqui, um único método convencional, ou uma combinação de métodos convencionais, pode ser usado. Por exemplo, ao fabricar grânulos contento fármaco como uma porção de liberação sustentada ou uma porção de liberação imediata, a granulação é a operação principal, mas isso pode ser combinado com outras operações como mistura, secagem, peneiração, e classificação. Como o método de granulação, por exemplo, um método de granulação úmido em que um aglutinante e um solvente são adicionados ao pó e a granulação é realizada, um método de granulação seco em que o pó é comprimido e a granulação é realizada, um método de granulação fundida em que um aglutinante que derrete no aquecimento é adicionado e aquecimento e granulação são realizados, ou semelhantes podem ser usados.

[075]Além disso, de acordo com o método de granulação, um método de operação como um método de granulação de mistura usando um misturador planetário, um misturador de parafuso ou semelhantes, um método de granulação de mistura de alta velocidade usando um misturador Henschel, um misturador Super ou semelhantes, um método de granulação por extrusão usando um granulador cilíndrico, um granulador

rotativo, um granulador por extrusão de parafuso, um granulador tipo peletizadora ou semelhantes, um método de granulação de alto cisalhamento úmido, um método de granulação de leito fluidizado, um método de granulação por compressão, um método de granulação por esmagamento, ou um método de granulação por pulverização pode ser usado. Após a granulação, secagem usando um secador, um leito fluidizado ou semelhantes, craqueamento, e peneiração podem ser realizados para obter os grânulos ou grânulos finos para o uso. Além disso, um solvente de granulação pode ser usado quando preparar a composição de acordo com a presente invenção. Não há limitações particulares em um tal solvente de granulação, que pode ser água ou qualquer um de vários solventes orgânicos, por exemplo, água, um álcool inferior como metanol ou etanol, uma cetona como acetona ou metil etil cetona, cloreto de metileno, ou uma mistura dos mesmos.

[076]Para grânulos de liberação sustentada contidos nas modalidades, pelo menos um fármaco e pelo menos um selecionado das substâncias poliméricas não dependentes de pH e substâncias poliméricas dependentes de pH são misturados entre si, um diluente e um aglutinante são adicionados como necessário, e a granulação é realizada para obter matéria granular. A matéria granular obtida é seca usando um secador com bandeja, um secador de leito fluidizado ou semelhantes, e a peneiração é realizada usando um moinho ou um oscilador, pelo qual os grânulos de liberação sustentada podem ser obtidos. Alternativamente, como um método de fabricar grânulos de liberação sustentada na presente invenção, é possível adicionar pelo menos um fármaco, pelo menos um selecionado das substâncias poliméricas não dependentes de pH e substâncias poliméricas dependentes de pH, e como necessário um diluente e um aglutinante usando um compactador seco como um compactador de rolo ou uma máquina de compressão multifásica, e realizar moldagem por compressão enquanto

mistura, e então realizar a granulação por craqueamento em um tamanho adequado. A matéria granular preparada usando um tal granulador pode ser usada como grânulos ou grânulos finos de acordo com a presente invenção, ou pode ser ainda craqueada usando um moinho de energia, um granulador de rolo, um moinho de velocidade do rotor ou semelhantes, e peneirado para obter grânulos de liberação sustentada. Note que, os grânulos de liberação imediata também podem ser fabricados como para os grânulos de liberação sustentada.

[077]Um produto moldado por compressão pode ser fabricado como uma porção de liberação sustentada contendo fármaco ou porção de liberação imediata, ou como uma composição relatada aqui usando um único método convencional, ou uma combinação de métodos convencionais. Por exemplo, pelo menos um fármaco, pelo menos um selecionado das substâncias poliméricas não dependentes de pH e substâncias poliméricas dependentes de pH, um diluente como manitol ou lactose, um aglutinante como polivinilpirrolidona ou celulose cristalina, um desintegrante como carmelose de sódio ou crospovidona, e um lubrificante como estearato de magnésio ou talco são usados, e a compressão é realizada usando um método habitual, pelo qual o produto moldado por compressão pode ser obtido. Nesse caso, a compressão é a operação principal no método de fabricação do produto moldado por compressão, mas isso pode ser combinado com outras operações como mistura, secagem, formação de revestimento de açúcar, e revestimento.

[078]Exemplos do método para a compressão incluem, mas não são limitados a, moldagem por compressão direta em que pelo menos um fármaco e aditivos farmacologicamente aceitáveis são misturados entre si e então a mistura é diretamente moldada por compressão em comprimidos usando uma máquina de compressão, e compressão de grânulo seco ou compressão de grânulo úmido em que grânulos de

liberação sustentada ou grânulos de liberação imediata de acordo com a presente invenção são submetidos à moldagem por compressão após adicionar um lubrificante ou um desintegrante como necessário. Não há limitações particulares na máquina de compressão usada na moldagem por compressão; por exemplo, uma máquina de compressão de punção única, uma máquina de compressão rotativa, ou uma máquina de compressão revestida por pressão pode ser usada.

[079]Os grânulos contento fármaco de liberação sustentada ou grânulos de liberação imediata, ou produto moldado por compressão de acordo com modalidades aqui podem ser usados como na forma de grânulos ou um comprimido como a composição, mas também podem ser submetidos ao processamento adicional para fabricar a composição. Por exemplo, o produto moldado por compressão ou grânulos podem receber um revestimento de película usando um material à base de película como etilcelulose, caseína, metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, copolímero de ácido metacrílico L, ftalato de acetato de celulose, goma laca ou semelhantes, ou dado um revestimento de açúcar usando um revestimento de açúcar líquido contendo sacarose, álcool de açúcar, pó de goma arábica, talco ou semelhantes, assim produzindo comprimidos revestidos por película ou comprimidos revestidos por açúcar. Um solvente nesta técnica de revestimento pode ser água purificada, mas um solvente orgânico como um álcool, uma cetona, um éter ou um hidrocarboneto clorado, ou uma mistura dos mesmos também pode ser usada. Por exemplo, etanol, acetona, cloreto de metileno ou semelhantes podem ser usados como um solvente orgânico. Além disso, como o aparelho de revestimento, um aparelho comumente usado na técnica de revestimentos para fabricação de medicamentos pode ser usado, com exemplos incluindo um aparelho de revestimento de pulverização em que o revestimento é realizado pulverizando-se um revestimento líquido ou semelhantes, e um granulador de leito fluidizado do rotor para

camada.

[080]No caso de fabricação de preparações de cápsula, preparações de cápsula podem ser fabricadas enchendo grânulos de liberação sustentada ou grânulos de liberação imediata como acima, ou mini-comprimidos em cápsulas de gelatina dura ou cápsulas de HPMC usando uma máquina de enchimento de cápsula automática. Alternativamente, no caso das preparações para administração por tubo ou um xarope seco que é usado misturado com água ou semelhantes quando tomadas, grânulos de liberação sustentada ou grânulos de liberação imediata como acima podem ser misturados com um espessante ou um dispersante de modo a dispersar esses grânulos, a mistura então sendo produzida a partir de grânulos ou comprimidos. Além disso, um líquido ou geleia pode ser fabricado usando água, e substâncias selecionadas de dispersantes, emulsificantes, espessantes, conservantes, ajustadores de pH, adoçantes, aromatizantes, fragrâncias e assim por diante. Entretanto, em relação a outros métodos de fabricação, não há limitações ao acima.

[081]Para que as modalidades descritas neste documento possam ser mais completamente compreendidas, são apresentados os seguintes exemplos. Deve-se entender que esses exemplos são apenas para fins ilustrativos e não devem ser interpretados como limitativos.

EXEMPLOS

Materiais e Métodos

Compostos e Fármacos

[082]O Composto 1 é um inibidor de FGFR4 seletivo de molécula pequena por via oral biodisponível que está sendo desenvolvido por Biomedicina H3. Lenvatinibe é um inibidor da tirosina de múltiplos receptores aprovado pela FDA. Lenvatinibe foi

administrado como um sal mesilatol, e o Composto 1 foi administrado como uma base livre.

Linhas Celulares Testadas

[083]A linha celular usada, Hep3B (também chamada HEP3B,1 - 7), foi originária da American Type Culture Collection (ATCC), verificada livre de contaminação por microbactérias e verificada quanto à identidade por meio da análise repetida em tandem curta de 9 marcadores.

Geração de Xenoenxerto Hep3B

[084]Para os xenoenxertos de Hep3B de linha celular de câncer hepatocelular humano, células Hep3B foram cultivadas em meio RPMI1640 contendo 10 % de FBS a 37 ºC em uma atmosfera de $CO_2$ de 5 % e mantido em fase de crescimento exponencial. Para a colheita, as células foram lavadas com PBS, incubadas com 0,25 % de tripsina-EDTA, e colocadas em suspensão em uma mistura de 1:1 de meio RPMI1640 contendo 10 % de FBS. Para preparar o inoculo a uma concentração final de $5 \times 10^7$ células/mL, a célula foi girada e recolocada em suspensão em RPMI1640 e Matrigel (Corning). Para gerar xenoenxertos, 0,1 mL do inoculo foi injetado por via subcutânea na região de flanco direito de camundongos fêmeas BALB/c nu/nu, aproximadamente 8 semanas de idade, pesando 18 a 20 g, dando uma concentração final de $5 \times 10^6$ células/camundongo.

Geração de xenoenxerto derivado de paciente LIX125 paciente (PDX)

[085]O modelo hepatocelular primário humano LIX125 de ChemPartner (shangpharma.com) foi implantado nos camundongos fêmeas de imunodeficiência combinada grave (SCID). Quando os tumores se desenvolveram em camundongos, eles foram sacrificados e os tumores ressecados foram implantados em camundongos NU/NU fêmeas para preservação do tumor, diagnóstico histológico e estudo de eficácia *in vivo*. Os tecidos tumorais sólidos foram esgotados dos componentes necróticos, cortados em

pedaços de 10 a 15 mg e misturados. Três a cinco peças foram misturadas com 15 a 30 mL de Matrigel e implantadas em um flanco de camundongos NU/NU fêmeas com 6 a 8 semanas de idade, pesando 18 a 20 g. Todos os tumores primários utilizados neste estudo foram submetidos a 3 a 5 passagens *in vivo* e a histologia tumoral de cada uma foi mantida durante o transplante em série.

Dosagem e Medição de Atividade Antitumoral

[086]Quando o volume médio do tumor (TV) atingiu aproximadamente 170 $mm^3$ (10 dias após o implante), camundongos foram selecionados com base em seus TVs e foram classificados em vários grupos de tratamento com 8 animais por grupo. O tratamento por os (PO) com o Composto 1 (300 mg/kg para Hep3B e 500 mg/kg para LIX125) sozinhos ou em combinação com veículo de lenvatinibe (controle) ou lenvatinibe (10 mg/kg ou 3 mg/kg) administrado uma vez ao dia (QD). Os grupos adicionais incluíram tratamento com lenvatinibe (10 mg/kg ou 3 mg/kg) em combinação com veículo de Composto 1. (Veículo de lenvatinibe inclui o veículo em que o lenvatinibe é administrado; mas, sem qualquer lenvatinibe. Do mesmo modo, o veículo de Composto 1 inclui o veículo em que Composto 1 é administrado; mas, sem qualquer Composto 1.)

[087]O volume de administração (0,1 mL/10 g de peso corpóreo) foi calculado a partir do peso corpóreo do camundongo individual (BW) antes da administração. Os pesos corporais foram medidos diariamente e as medições do tumor foram realizadas duas vezes por semana. Os camundongos com perda de peso corporal > 20 % em comparação com o dia 1 ou com tumores com diâmetro maior > 2.000 mm foram imediatamente sacrificados para evitar qualquer dor ou sofrimento para o animal.

[088]O volume tumoral (TV) em $mm^3$ foi calculado de acordo com a seguinte fórmula: TV = comprimento x $largura^2$ x 0,5 comprimento: maior diâmetro da largura do tumor (mm): diâmetro perpendicular ao comprimento (mm). A inibição de crescimento

tumoral % (TGI) foi calculada de acordo com a seguinte fórmula: Inibição de crescimento tumoral % (TGI) = [(Média de controle de TV dia X - Tratamento de TV dia X)/(Média de controle de TV dia X)] x 100, onde dia X é qualquer dia do tratamento. Os efeitos antitumorais do tratamento, regressão parcial (PR) e regressão completa (CR), doença estável (SD), e doença progressiva (PD) foram definidos como a seguir:

[089]PD: 3 medições consecutivas > 120 % do volume inicial ou 3 medições crescentes consecutivas da melhor resposta; DP: 3 medições consecutivas > 50 % e < 120 % do volume inicial; RP: 3 medições consecutivas < 50 % do volume inicial; CR: 3 medições consecutivas < 30 $mm^3$.

Análise Estatística

[090]Os dados representam a média ± SEM para volume tumoral (N = 8). As diferenças em TV entre grupos foram analisadas por vários testes t não pareados, com significância determinada pelo método de Holm-Sidak. As análises estatísticas foram realizadas usando o GraphPad Prism versão 7 (GraphPad Software, La Jolla, CA).

Resultados

Exemplo 1: Estudo de Xenoenxerto *In vivo* de Células Hep3B

[091]Para determinar se o lenvatinibe aumenta a inibição do crescimento tumoral (TGI) exercida pelo Composto 1, a linha celular Hep3B foi cultivada como um xenoenxerto em camundongos fêmeas imunocomprometidos nus. Os camundongos portadores de tumor foram tratados oralmente diariamente durante 53 dias com (a) 300 mg/kg de Composto 1 como agente único com veículo de lenvatinibe; (b) (i) 10 mg/kg de lenvatinibe como um agente único com veículo de Composto 1; (b) (ii) 3 mg/kg de lenvatinibe como um agente único com veículo de Composto 1; (c) (i) 300 mg/kg de Composto 1 e 10 mg/kg de lenvatinibe em combinação; ou (c) (ii) 300 mg/kg de Composto 1 e 3 mg/kg de lenvatinibe em combinação. Os resultados são mostrados na Figura 1.

[092]O agente único do Composto 1 a 300 mg/kg resultou em inibição do crescimento tumoral com TGI de 81 %, em comparação com o controle do veículo (P < 0,00001). O lenvatinibe, como agente único a 10 mg/kg, inibiu o crescimento tumoral com 58 % de TGI em comparação com os controles do veículo (P < 0,00005). O lenvatinibe, como agente único a 3 mg/kg, inibiu o crescimento tumoral neste modelo Hep3B com 23 % de TGI em comparação com os controles do veículo (P > 0,05). A combinação de 300 mg/kg de Composto 1 e 10 mg/kg de lenvatinibe resultou em aumento da inibição do crescimento tumoral em comparação com grupos de agentes únicos com TGI de 98 %. (P < 0,00001). A combinação de 300 mg/kg de Composto 1 e 3 mg/kg de lenvatinibe também resultou em aumento da inibição do crescimento tumoral em comparação com grupos de agentes únicos com TGI de 97 %. (P < 0,00001). Estes dados demonstram que o lenvatinibe pode aumentar os efeitos antitumorais do composto 1.

[093]O tratamento com o Composto 1 como um único agente causou 2/8 SD e 6/8 PD nesse modelo. O tratamento com 10 mg/kg de lenvatinibe como um único agente causou 8/8 PD nesse modelo. O tratamento de 3 mg/kg de lenvatinibe como um único agente causou 8/8 PD nesse modelo. O tratamento com o Composto 1 em combinação com 10 mg/kg de lenvatinibe causou 4/8 CR e 4/8 SD nesse modelo. O tratamento com o Composto 1 em combinação com 3 mg/kg de lenvatinibe causou 3/8 CR e 5/8 SD nesse modelo.

[094]Todos os grupos de dosagem combinada foram bem tolerados com base em medições de peso corporal e observação clínica de rotina.

Exemplo 2: Estudo *in vivo* de Xenoenxerto

Manutenção de Linha Celular

[095]Para determinar se o lenvatinibe aumenta a inibição do crescimento tumoral (TGI) exercida pelos modelos de Composto 1 em PDX, camundongos fêmeas NU/NU

foram inoculados subcutaneamente no flanco direito com fragmentos de LIX125, um modelo de xenoenxerto (PDX) derivado de paciente com carcinoma hepatocelular (PDX). Quando os volumes tumorais LIX125 foram 100 a 300 $mm^3$, os animais foram randomizados em seis diferentes grupos com oito animais em cada grupo. Os camundongos portadores de tumor foram tratados oralmente diariamente durante 32 dias com (a) 500 mg/kg de Composto 1 como único agente com veículo de lenvatinibe; (b)(i) 10 mg/kg de lenvatinibe como um único agente com veículo de Composto 1; (b)(ii) 3 mg/kg de lenvatinibe como um único agente com veículo de Composto 1; (c)(i) 500 mg/kg de Composto 1 e 10 mg/kg de lenvatinibe em combinação; ou (c)(ii) 500 mg/kg de Composto 1 e 3 mg/kg de lenvatinibe em combinação; (d) veículo de Composto 1 e Veículo de lenvatinibe. Resultados são mostrados na Figura 2.

[096]Lenvatinibe, como um único agente, significantemente inibiu o crescimento tumoral na dose de 10 mg/kg mas não na dose de 3 mg/kg ($p < 0,0007$ e $p > 0,05$ respectivamente) em comparação com o controle de veículo, com 72 % e 44 % de TGI respectivamente. O único agente de Composto 1 a 500 mg/kg não inibiu significantemente o crescimento tumoral ($p > 0,05$) em comparação com os controles de veículo, com 60 % de TGI.

[097]A combinação de 500 mg/kg de Composto 1 e 10 mg/kg de lenvatinibe resultou em aumento significativo de inibição de crescimento tumoral ($p < 0,005$) em comparação com 500 mg/kg do Composto 1 sozinhos com TGI de 94 %. Essa combinação levou a SD em 3/8 animais, PR em 4/8 animais, e PD em 1/8 animais. A combinação de 500 mg/kg de Composto 1 e 3 mg/kg de lenvatinibe não resultou em aumento significativo de inibição de crescimento tumoral ($p > 0,05$) em comparação com 500 mg/kg do Composto 1 sozinhos com TGI de 78 %. Essa combinação levou a SD em 2/8 animais e PD em 6/8 animais. Em geral, a combinação é bem tolerada.

[098]Consistente com a noção de que o lenvatinibe pode melhorar o efeito do Composto 1 em modelos de HCC, testes adicionais em mais modelos derivados de pacientes com HCC mostraram aprimoramento em modelos 4/6. Todos os modelos de PDX aqui mencionados estão expressando FGF19.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratar carcinoma hepatocelular em um paciente em necessidade do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao paciente a combinação de *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e 4-[3-cloro-4-(N'-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado em uma dosagem diária entre 50 mg a 600 mg.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado em uma dosagem diária entre 200 mg a 400 mg.

4. Método, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado em uma dosagem diária de 300 mg.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o 4-[3-cloro-4-(N'-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado em uma dosagem diária de 8 mg.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o 4-[3-cloro-4-(N'-ciclopropilureido)fenoxi]-7-

metoxiquinolina-6-carboxamida ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado em uma dosagem diária de 12 mg.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e o 4-[3-cloro-4-(N'-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo são administrados como formulações separadas.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e o 4-[3-cloro-4-(N'-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo são administrados como uma formulação única.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e o 4-[3-cloro-4-(N'-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo são administrados sequencialmente.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e o 4-[3-cloro-4-(N'-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo são

administrados simultaneamente.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida está na forma de base livre.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável de *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida é uma forma de sal de cloridrato de *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável de 4-[3-cloro-4-(N'-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida é um sal mesilato de 4-[3-cloro-4-(N'-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável de *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida é uma forma de sal de cloridrato de *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida, e em que o sal farmaceuticamente aceitável de 4-[3-cloro-4-(N'-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida é um sal mesilato de 4-[3-cloro-4-(N'-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida.

15. Formulação farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, 4-[3-

cloro-4-(N’-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um portador farmaceuticamente aceitável.

16. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma forma de base livre de *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida.

17. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável de *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida é uma forma de sal de cloridrato de *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida.

18. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável de 4-[3-cloro-4-(N’-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida é um sal mesilato de 4-[3-cloro-4-(N’-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida.

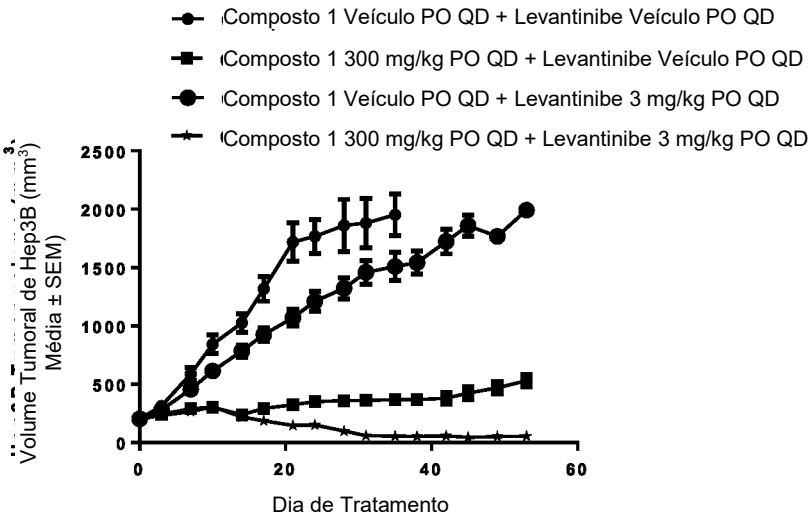
19. Formulação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável de *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida é uma forma de sal de cloridrato de *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida, e em que o sal farmaceuticamente aceitável de 4-[3-cloro-4-(N’-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida é um sal mesilato de 4-[3-cloro-4-(N’-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida

20. Uso de uma combinação de *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo e 4-[3-cloro-4-(N'-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para tratamento de carcinoma hepatocelular.

21. Uso de uma combinação de *N*-(2-((6-(3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metilureido)pirimidin-4-il)amino)-5-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)acrilamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e 4-[3-cloro-4-(N'-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida na preparação de um medicamento, **CARACTERIZADO** pelo fato de é para tratamento de carcinoma hepatocelular.

FIG. 1


Composto 1 Veículo PO QD + Levantinibe Veículo PO QD
Composto 1 300 mg/kg PO QD + Levantinibe Veículo PO QD
Composto 1 Veículo PO QD + Levantinibe 3 mg/kg PO QD
Composto 1 300 mg/kg PO QD + Levantinibe 3 mg/kg PO QD
Volume Tumoral de Hep3B (mm3)
Média ± SEM)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
Dia de Tratamento

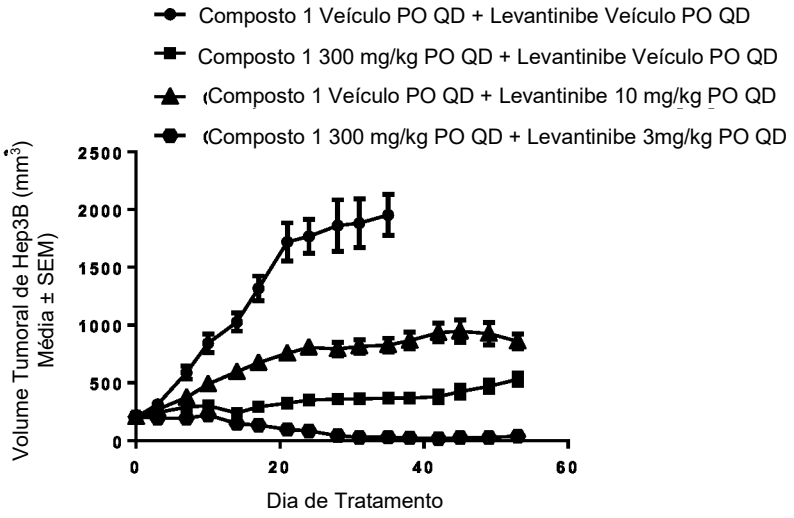
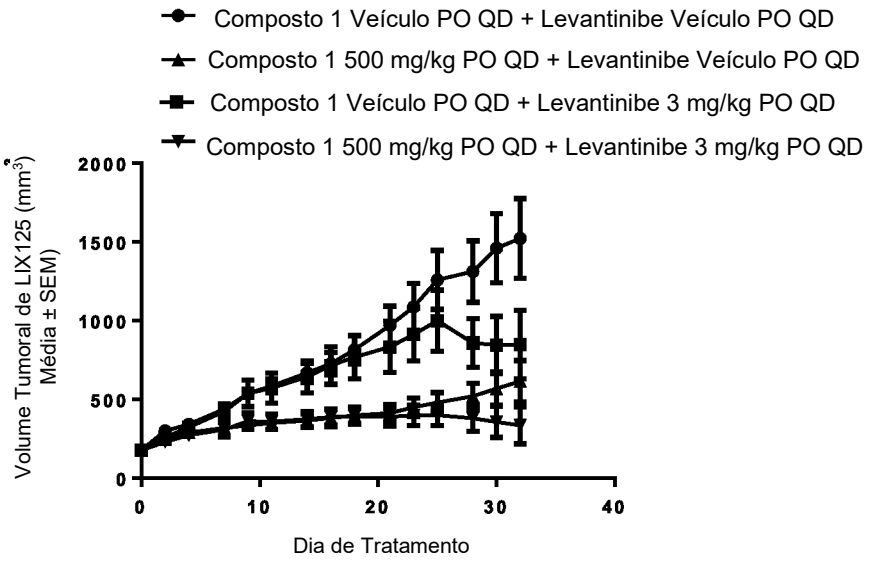
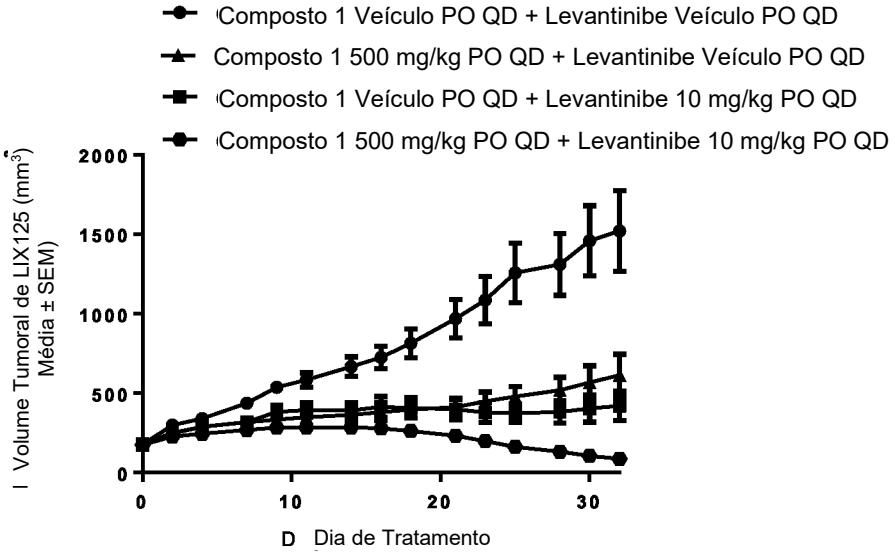

Composto 1 Veículo PO QD + Levantinibe Veículo PO QD
Composto 1 300 mg/kg PO QD + Levantinibe Veículo PO QD
Composto 1 Veículo PO QD + Levantinibe 10 mg/kg PO QD
Composto 1 300 mg/kg PO QD + Levantinibe 3mg/kg PO QD
Volume Tumoral de Hep3B (mm3)
Média ± SEM)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
Dia de Tratamento

FIG. 2


Composto 1 Veículo PO QD + Levantinibe Veículo PO QD
Composto 1 500 mg/kg PO QD + Levantinibe Veículo PO QD
Composto 1 Veículo PO QD + Levantinibe 3 mg/kg PO QD
Composto 1 500 mg/kg PO QD + Levantinibe 3 mg/kg PO QD
Volume Tumoral de LIX125 (mm3)
Média ± SEM)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
Dia de Tratamento


Composto 1 Veículo PO QD + Levantinibe Veículo PO QD
Composto 1 500 mg/kg PO QD + Levantinibe Veículo PO QD
Composto 1 Veículo PO QD + Levantinibe 10 mg/kg PO QD
Composto 1 500 mg/kg PO QD + Levantinibe 10 mg/kg PO QD
Volume Tumoral de LIX125 (mm3)
Média ± SEM)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
Dia de Tratamento

## RESUMO

“TERAPIAS DE COMBINAÇÃO PARA O TRATAMENTO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR”

É fornecida aqui uma terapia de combinação útil para o tratamento de carcinoma hepatocelular. A combinação compreende um inibidor de FGFR4 e lenvatinibe.