

(11) Número de Publicação: **PT 1948180 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/517 (2013.01) **A61K 31/00** (2013.01)
A61P 35/00 (2013.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2006.11.09**

(30) Prioridade(s): **2005.11.11 EP 05110669**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.07.30**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.03.13**
089/2013

(73) Titular(es):

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
BINGER STRASSE 173 55216 INGELHEIM AM RHEIN DE

(72) Inventor(es):

FLAVIO SOLCA AT
ANKE BAUM AT
ANDREE AMELSBERG US
GERD STEHLE DE
JACOBUS C. A. VAN MEEL AT

(74) Mandatário:

ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO
RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **TRATAMENTO DE COMBINAÇÃO DE CANCRO COMPREENDENDO INIBIDORES DE EGFR/HER2**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A UMA TERAPIA DE CANCRO, COMPREENDENDO A CO-ADMINISTRAÇÃO A UMA PESSOA A NECESSITAR DESSE TRATAMENTO E/OU CO-TRATAMENTO DE UMA PESSOA A NECESSITAR DESSE TRATAMENTO, COM QUANTIDADE EFICAZES DE: (1) UM COMPOSTO 1 DE FÓRMULA (I), EM QUE OS GRUPOS RA A RD TÊM OS SIGNIFICADOS DADOS NAS REIVINDICAÇÕES E DESCRIÇÃO; E (2), PELO MENOS, UM AGENTE 2 QUIMIOTERAPÊUTICO ADICIONAL; OPCIONALMENTE EM COMBINAÇÃO COM RADIOTERAPIA, RADIOIMUNOTERAPIA E/OU RESSECÇÃO TUMORAL POR CIRURGIA, ALÉM DISSO, A INVENÇÃO REFERE-SE AOS CORRESPONDENTES MEDICAMENTOS E À SUA PREPARAÇÃO.

RESUMO

"TRATAMENTO DE COMBINAÇÃO DE CANCRO COMPREENDENDO INIBIDORES DE EGFR/HER2"

A invenção refere-se a uma terapia de cancro, compreendendo a co-administração a uma pessoa a necessitar desse tratamento e/ou co-tratamento de uma pessoa a necessitar desse tratamento, com quantidade eficazes de: (1) um composto 1 de fórmula (I), em que os grupos R^a a R^d têm os significados dados nas reivindicações e descrição; e (2), pelo menos, um agente 2 quimioterapêutico adicional; opcionalmente em combinação com radioterapia, radioimunoterapia e/ou ressecção tumoral por cirurgia, além disso, a invenção refere-se aos correspondentes medicamentos e à sua preparação.

DESCRIÇÃO

"TRATAMENTO DE COMBINAÇÃO DE CANCRO COMPREENDENDO INIBIDORES DE EGFR/HER2"

A invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo quantidades eficazes de:

- (1) como um composto **1**
4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,
ou um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável,
- (2) e, como um agente **2** quimioterapêutico adicional, cetuximab.

Antecedentes da invenção

Os inibidores duais do receptor erbB1 (EGFR) e receptor erbB2 (Her2/neu) de tirosinas cinases são divulgados nos documentos WO 02/50043, WO 2004/074263 e WO 2005/037824, adequados para o tratamento de, e. g., tumores benignos ou malignos, particularmente tumores de origem epitelial e neuroepitelial, metastização e proliferação anormal de células endoteliais vasculares (neoangiogénesis), para o tratamento de doenças das vias respiratórias e pulmões que são acompanhadas de

produção aumentada ou alterada de muco, causado por estimulação por tirosinas cinases, assim como para o tratamento de doenças do tracto gastrointestinal e ducto biliar e vesícula biliar que estão associadas a actividade perturbada das tirosinas cinases. A divulgação dos documentos WO 02/50043, WO 2004/074263 e WO 2005/037824 inclui a preparação, assim como formulações farmacêuticas, do composto. Além disso, é conhecido que, para o tratamento de doenças tumorais, os compostos podem ser utilizados em monoterapia ou em conjunto com outros agentes terapêuticos antitumorais, por exemplo, em combinação com inibidores de topoisomerase (e. g., etoposido), inibidores de mitose (e. g., vinblastina), compostos que interagem com ácidos nucleicos (e. g., cisplatina, ciclofosfamida, adriamicina), antagonistas de hormonas (e. g., tamoxifeno), inibidores de processos metabólicos (e. g., 5-FU, etc.), citocinas (e. g., interferões) ou anticorpos. O tratamento de doenças tumorais com a combinação do inibidor de VEGFR 3-Z-[1-(4-(N-((4-metilpiperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona e um dos inibidores duais de EGFR/HER2 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-tetra-hidrofuran-3-iloxi]-quinazolina ou 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{{[4-(homomorfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetra-hidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina é divulgado no documento WO 2004/096224.

Para o tratamento de doenças de natureza oncológica, foi já sugerido um grande número de agentes quimioterapêuticos, imunoterapêuticos ou imunomoduladores, antiangiogénicos ou hormonais, que podem ser utilizados como monoterapia (tratamento com um agente) ou como terapia de combinação (tratamento simultâneo, separado ou sequencial com mais de um agente) e/ou

que podem ser combinados com radioterapia ou radioimunoterapia. A este respeito, agente quimioterapêutico, significa um composto químico de ocorrência natural, semi-sintético ou sintético que, isoladamente ou por meio de activação adicional, por exemplo, com radiações no caso de radioimunoterapia, inibe ou mata células em crescimento e que pode ser utilizado ou está aprovado para utilização no tratamento de doenças de natureza oncológica, que também são geralmente denominadas como cancros. Na literatura, estes agentes são, em geral, classificados de acordo com o seu mecanismo de acção. Nesta questão, pode ser feita referência, por exemplo, à classificação feita em "Cancer Chemotherapeutic Agents", *American Chemical Society*, 1995, W.O. Foye Ed.

A eficácia dos agentes quimioterapêuticos pode ser melhorada pela utilização de terapias de combinação com outros compostos quimioterapêuticos, imunoterapêuticos, imunomoduladores, antiangiogénicos ou hormonais. As terapias de combinação constituem o padrão de excelência em muitos quadros de terapia de cancro.

Mesmo se o conceito de combinação de vários agentes terapêuticos ou terapias já tenha sido sugerido e, embora diversas terapias de combinação estejam sob investigação e em ensaios clínicos, há ainda uma necessidade para composições terapêuticas novas e eficientes para o tratamento de doenças cancerígenas que mostrem vantagens em relação a terapias correntes. É o objectivo da presente invenção proporcionar uma terapia de combinação com um inibidor dual para o tratamento de diversas doenças cancerígenas.

Sumário da Invenção

Verificou-se que uma terapia de combinação para o tratamento de diversas doenças cancerígenas, especialmente das subindicações de cancro específicas mencionadas a seguir, compreendendo a co-administração a um doente e/ou co-tratamento de um doente com quantidades eficazes de:

(1) como um composto 1

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetra-hidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, ou um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável,

(2) e, como um agente **2** quimioterapêutico adicional, cetuximab;

opcionalmente em combinação com radioterapia, radioimunoterapia e/ou ressecção tumoral por cirurgia,

proporciona vantagens inesperadas, e. g., eficácia superior baseada em efeitos aditivos ou sinérgicos e/ou tolerabilidade melhorada e efeitos secundários reduzidos do tratamento pelo doente devido, por exemplo, à administração de doses inferiores dos agentes terapêuticos envolvidas com efeitos secundários reduzidos.

Qualquer referência ao composto **1** com respeito à invenção deve ser compreendida como incluindo os seus sais de adição de ácido, solvatos, hidratos ou polimorfos farmacologicamente aceitáveis.

A termo "doente" refere-se a um doente mamífero, humano ou não humano, sofrendo de cancro e, deste modo, a necessitar desse tratamento, de um modo preferido, o doente é um humano. Além disso, o termo "doente" deve ser compreendido como incluindo esses doentes de cancro portadores de tumores com receptor de EGF de tipo selvagem, assim como doentes de cancro pré-selecionados albergando mutações de activação de EGFR. Estas podem estar localizadas no domínio de tirosina cinase do receptor de EGF, tal como, por exemplo, as mutações pontuais L858R ou L861 no gancho de activação (exão 21), ou mutações de deleção/inserção em fase na sequência ELREA (exão 19) ou substituições em G719 situado no gancho de ligação nucleotídico (exão 18). Mutações de activação adicionais foram referidas no domínio extracelular do receptor do EGF em diversas indicações (e. g., EGFR VIII exibindo deleções no exão 2-7). Outras mutações, tal como a mutação pontual T790M no exão 20, assim como determinadas inserções no exão 20 (e. g., D770_N771insNPG) que conferem resistência a fármacos particulares, também devem ser incluídas, assim como mutantes duplos, tais como a mutação combinada L858R / T790M ou o exão-19-del/T790M.

O termo "doente" deve ser compreendido como incluindo também esses doentes de cancro portadores de tumores com receptor de HER2 de tipo selvagem, assim como doentes de cancro pré-selecionados com tumores albergando mutações de activação de HER2, e. g., M774_A775insAYVM.

A indicação "cancro", como utilizada no contexto da invenção, deve ser compreendida num sentido mais geral como uma doença caracterizada por proliferação, migração, apoptose ou angiogénesis celular inapropriada, de um modo preferido, por proliferação celular inapropriada. Proliferação celular

inapropriada significa proliferação celular resultando de crescimento celular inapropriado, de divisão celular excessiva, de divisão celular a uma taxa acelerada e/ou de sobrevivência celular inapropriada.

“Radioterapia” significa a administração de radiação ionizante ao doente, como convencionalmente utilizada na terapia de cancro. A radioterapia pode ser aplicada antes, em paralelo ou após co-tratamento pela administração dos activos 1 e 2.

“Ressecção tumoral por cirurgia” é uma opção corrente na terapia de cancro e pode ser aplicada antes ou após co-tratamento pela administração dos activos 1 e 2.

Um primeiro aspecto da presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para o tratamento do cancro, compreendendo quantidades eficazes de:

(1) como um composto 1

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetra-hidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,

ou um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável; e,

(2) como um agente 2 quimioterapêutico adicional, cetuximab;

opcionalmente em combinação com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis e, opcionalmente, adaptada para um co-tratamento com radioterapia ou radioimunoterapia, na forma de uma preparação combinada para utilização simultânea, separada ou

sequencial no tratamento de doenças envolvendo proliferação, migração ou apoptose celulares de células cancerígenas, ou angiogénesse, de um modo preferido, envolvendo proliferação ou apoptose celulares de células cancerígenas.

Um segundo aspecto da presente invenção é dirigido à utilização do composto **1**, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{ [4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetra-hidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento das subindicações de cancro específicas referidas a seguir, compreendendo quantidades eficazes de:

(1) como um composto **1** 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{ [4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetra-hidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, ou um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável; e,

(2) como um agente **2** quimioterapêutico adicional, cetuximab;

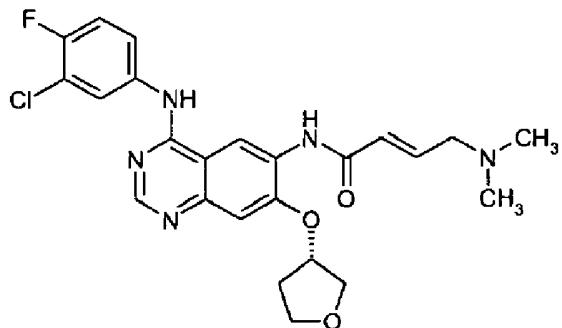
opcionalmente em combinação com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis e, opcionalmente, adaptada para um co-tratamento com radioterapia ou radioimunoterapia, na forma de uma preparação combinada para utilização simultânea, separada ou sequencial.

A expressão "uma composição farmacêutica para o tratamento do cancro" deve ser compreendida como tendo o mesmo significado que "um medicamento para o tratamento do cancro".

Descrição Detalhada da Invenção

Numa forma de realização, com respeito a qualquer aspecto da invenção, o composto **1** é seleccionado do grupo consistindo em

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetra-hidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,



e

dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetra-hidrofuran-3-iloxi)-quinazolina e

o agente **2** quimioterapêutico é cetuximab.

Numa forma de realização **B** preferida, com respeito ao primeiro e segundo aspectos da invenção, o composto **1** é

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetra-hidrofuran-3-iloxi)-quinazolina (BIBW2992),

o agente **2** quimioterapêutico é cetuximab

e a indicação de cancro é seleccionada do grupo consistindo em

- o Tumores da cabeça e pescoço: SCC, AC, cancros de células transicionais, cancros mucoepidermóides, carcinomas não diferenciados;
- o Cancros colorrectais, metastáticos ou não metastáticos: AC, incluindo formas hereditárias de AC, carcinóides, sarcoma;
- o Cancros pancreáticos: AC, incluindo cancros ductais e acinários, papilares, adenoescamosos, não diferenciados, tumores do pâncreas endócrinos;
- o Cancros da mama, metastáticos ou não metastáticos: AC, incluindo cancros ductais, lobulares e medulares invasivos, tubulares, cancros mucinosos, carcinoma de Paget, carcinoma inflamatório, carcinoma ductal e lobular *in situ*;
- o Cancros da próstata: AC, célula pequena, SCC;
- o Cancros gástricos: AC, adenoescamoso, anaplásico;
- o Cancro ovariano;
- o Cancros de células não pequenas do pulmão (NSCLC): SCC, carcinoma de células fusiformes, AC, carcinoma bronquioalveolar, NSCLC de células grandes, NSCLC de células claras.

Numa forma de realização **C** preferida, com respeito ao primeiro e segundo aspectos da invenção, o composto **1** é

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetra-hidrofuran-3-iloxi)-quinazolina (BIBW2992),

o agente **2** quimioterapêutico é cetuximab

e a indicação de cancro é seleccionada do grupo consistindo em

- o Tumores da cabeça e pescoço: SCC, AC, cancros de células transicionais, cancros mucoepidermóides, carcinomas não diferenciados;
- o Cancros colorrectais, metastáticos ou não metastáticos: AC, incluindo formas hereditárias de AC, carcinóides, sarcoma;
- o Cancros pancreáticos: AC, incluindo cancros ductais e acinários, papilares, adenoescamosos, não diferenciados, tumores do pâncreas endócrino;
- o Cancros da mama, metastáticos ou não metastáticos: AC, incluindo cancros ductais, lobulares e medulares invasivos, tubulares, cancros mucinosos, carcinoma de Paget, carcinoma inflamatório, carcinoma ductal e lobular *in situ*;
- o Cancros da próstata: AC, célula pequena, SCC;
- o Cancros de células não pequenas do pulmão (NSCLC): SCC, carcinoma de células fusiformes, AC, carcinoma bronquioalveolar, NSCLC de células grandes, NSCLC de células claras.

Numa forma de realização **D** preferida, com respeito ao primeiro e segundo aspectos da invenção, o composto **1** é

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetra-hidrofuran-3-iloxi)-quinazolina (BIBW2992)

ou um seu sal farmacologicamente aceitável, de um modo preferido o sal dimaleato,

o agente **2** quimioterapêutico é cetuximab

e a indicação de cancro é seleccionada do grupo consistindo em

- o Tumores da cabeça e pescoço: SCC, AC, cancros de células transicionais, cancros mucoepidermóides, carcinomas não diferenciados;
- o Cancros colorrectais, metastáticos ou não metastáticos: AC, incluindo formas hereditárias de AC, carcinóides, sarcoma;
- o Cancros pancreáticos: AC, incluindo cancros ductais e acinários, papilares, adenoescamosos, não diferenciados, tumores do pâncreas endócrino;
- o Cancros da mama, metastáticos ou não metastáticos: AC, incluindo cancros ductais, lobulares e medulares invasivos, tubulares, cancros mucinosos, carcinoma de Paget, carcinoma inflamatório, carcinoma ductal e lobular *in situ*;
- o Cancros da próstata: AC, célula pequena, SCC;
- o Cancros de células não pequenas do pulmão (NSCLC): SCC, carcinoma de células fusiformes, AC, carcinoma bronquioalveolar, NSCLC de células grandes, NSCLC de células claras.

Sabe-se que os doentes de cancro portadores de mutações de activação de EGFR nos seus tumores, *i. e.*, no domínio de tirosina cinase do receptor do EGF, podem mostrar sensibilidade aumentada ao tratamento com inibidores de EGFR. De modo análogo, os doentes de cancro portadores de mutações de activação de

HER2, e. g., M774_A775insAYVM, nos seus tumores, podem mostrar sensibilidade aumentada ao tratamento com inibidores de HER2. Ambos os grupos de doentes, assim como um subgrupo portador de mutações de activação de EGFR e HER2, podem mostrar sensibilidade aumentada ao tratamento com inibidores duais do receptor erbB1 (EGFR) e erbB2 (Her2/neu).

A presença de mutações específicas de ganho de função no domínio de tirosina cinase do receptor de EGF num subgrupo de doentes de NSCLC foi associada a sensibilidade aumentada ao tratamento com gefitinib e erlotinib (Lynch, *New England Journal Medicine* 350, 2129 (2004); Paez, *Science* 304, 1497 (2004); Pao, *Proceedings of the National Academy of Science of the United States* 101, 13306 (2004)). Em particular, a mutação pontual L858R (exão 21), assim como as mutações de deleção/inserção na sequência ELREA (exão 19), contribuem para a maioria dos respondedores de gefitinib. Uma mutação pontual secundária no exão 20, T790M, está associada a resistência adquirida a gefitinib ou erlotinib. Esta mutação é análoga à mutação T315I, identificada em doentes de CML que recidivam sob tratamento de imatinib (doentes resistentes a imatinib).

Os inibidores irreversíveis (e. g., HKI-272 ou CL 387785), em contraste com inibidores reversíveis (e. g., gefitinib), são capazes de inibir a proliferação e fosforilação de EGFR induzida por EGF em linhas celulares expressando receptores de EGF mutantes duplos (Kwak, *Proceedings of the National Academy of Science of the United States* 102, 7665 (2005) e Kobayashi, *New England Journal Medicine* 352, 786 (2005)).

Para a utilização terapêutica de uma composição farmacêutica da invenção, a pré-selecção de doentes de cancro para uma mutação de EGFR no domínio de tirosina cinase do receptor de EGF, assim como a pré-selecção de doentes de cancro para uma mutação de HER2, pode ser relevante. As mutações de EGFR, de um modo preferido, relevantes neste contexto, são seleccionadas do grupo consistindo nas mutações pontuais L858R e L861 no gancho de activação (exão 21), mutações de deleção/inserção em fase na sequência ELREA (exão 19), substituições em G719 situadas no gancho de ligação nucleotídico (exão 18), mutações de activação no domínio extracelular do receptor de EGF, tal como EGFR VIII exibindo deleções de exão 2-7, a mutação pontual T790M no exão 20, inserções no exão 20, tal como D770_N771insNPG e mutantes duplos, tais como a mutação combinada L858R/T790M e o exão-19-del/T790M. A mutação de HER2, de um modo preferido, relevante neste contexto, é a mutação M774_A775insAYVM.

Os métodos para detecção de mutações no domínio de tirosina cinase do receptor de EGF são conhecidos na técnica, várias ferramentas de diagnóstico correspondentes estão aprovadas pela FDA e comercialmente disponíveis, e. g., um ensaio para a detecção de mutações do receptor do factor de crescimento epidérmico em doentes com cancro de células não pequenas do pulmão (Genzyme Corp.; ver também o *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Edição Pós-Encontro). Vol. 24, Nº 18S (Suplemento de 20 de Junho), 2006: Resumo 10060).

As indicações de cancro mais importantes, com mutações de EGFR ou HER2 relevantes com respeito à pré-selecção de doente para mutações, são seleccionadas do grupo consistindo em

- Tumores da cabeça e pescoço: SCC, AC, cancros de células transicionais, cancros mucoepidermóides, carcinomas não diferenciados;
- Cancros colorrectais, metastáticos ou não metastáticos: AC, incluindo formas hereditárias de AC, carcinóides, sarcoma;
- Cancros pancreáticos: AC, incluindo cancros ductais e acinários, papilares, adenoescamosos, não diferenciados, tumores do pâncreas endócrino;
- Cancros da mama, metastáticos ou não metastáticos: AC, incluindo cancros ductais, lobulares e medulares invasivos, tubulares, cancros mucinosos, carcinoma de Paget, carcinoma inflamatório, carcinoma ductal e lobular *in situ*;
- Cancros da próstata: AC, célula pequena, SCC;
- Cancros gástricos: AC, adenoescamoso, anaplásico;
- Cancro ovariano;
- Cancros de células não pequenas do pulmão (NSCLC): SCC, carcinoma de células fusiformes, AC, carcinoma bronquioalveolar, NSCLC de células grandes, NSCLC de células claras mas, especialmente,
- Cancros de células não pequenas do pulmão (NSCLC): SCC, carcinoma de células fusiformes, AC, carcinoma bronquioalveolar, NSCLC de células grandes, NSCLC de células claras, especialmente doentes metastáticos, de segunda linha, que fracassaram, pelo menos, um regime de quimioterapia anterior ou doentes de 3^a/4^a linha que receberam Tarceva® ou Iressa® durante, pelo menos, 12 semanas e, depois, fracassaram.

Método de tratamento:

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são adequadas num método para o tratamento do cancro, cujo método compreende a co-administração simultânea, separada ou sequencial, de quantidades eficazes de:

(1) como um composto **1**

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetra-hidrofuran-3-iloxi)-quinazolina
ou um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável; e,

(2) como um agente **2** quimioterapêutico adicional, cetuximab;

na forma de uma preparação combinada, opcionalmente adaptada para um co-tratamento com radioterapia ou radioimunoterapia, para uma pessoa a necessitar desse tratamento.

A expressão “quantidade terapeuticamente eficaz” deverá significar a quantidade de um fármaco ou agente farmacêutico que irá deduzir a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano que está sendo pesquisada por um investigador ou clínico.

De acordo com a presente invenção, os elementos da combinação de **1** e **2** podem ser administrados pelas vias de administração oral (incluindo bucal ou sublingual), entérica, parentérica (e. g., injecção intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, transdérmica ou subcutânea, ou implante), nasal, vaginal, rectal ou tópica (e. g., inalativa) e podem ser

formulados, isoladamente ou em conjunto, em formulações unitárias de dosagem adequada contendo veículos, adjuvantes e transportadores convencionais, não tóxicos, farmaceuticamente aceitáveis, apropriados para cada via de administração.

Numa forma de realização preferida, o elemento 1 da combinação de acordo com a invenção é administrado oralmente, entericamente, transdermicamente, intravenosamente, peritonealmente ou por injecção, de um modo preferido, oralmente.

Dosagens/composto 1:

No método de tratamento descrito acima, caracterizado por o composto 1, ou seu polimorfo, hidrato, solvato ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ser administrado intermitente ou numa dosagem diária, de modo a que o nível plasmático da substância activa se situe, de um modo preferido, entre 10 e 5000 nM durante, pelo menos, 12 horas do intervalo de doseamento.

O composto 1 pode ser administrado ao doente humano numa dose diária de 0,01-4 mg/kg de peso corporal (pc), de um modo preferido, 0,1-2 mg/kg, de um modo particularmente preferido, numa dose de 0,2-1,3 mg/kg de pc. Para tratamento oral, o composto 1 pode ser administrado diariamente, numa dose total de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 100, 200 ou 300 mg, opcionalmente dividida em múltiplas doses, e. g., 1 a 3 doses, para serem administradas ao longo do dia. De um modo preferido, a dose diária oral é administrada apenas uma vez. Estas doses podem ser aplicadas com composto 1 BIBW2992 ou uma dose equivalente de

BIBW2992MA₂ contendo quantidades respectivas do componente base activo. Especialmente para períodos de tratamento de doses superiores devem alternar com períodos de recuperação, sem administração do activo de fórmula (I). Por exemplo, o tratamento poderia seguir um programa de doseamento de "7 dias activo - 7 dias inactivo", de "14 dias activo - 14 dias inactivo", de "21 dias activo, 7 dias inactivo" ou contínuo. Os períodos de tempo "activo-inactivo" podem ser escolhidos mais curtos, especialmente se forem administradas doses superiores, ou individualmente adaptados às necessidades do doente.

A dosagem para utilização intravenosa de BIBW2992MA₂ pode ser 1 - 300 mg, particularmente preferida 10 - 100 mg (as dosagens referem-se à forma base de BIBW2992), administrada como um bólus ou, especialmente se forem aplicadas doses superiores, como uma infusão intravenosa lenta, ao longo de várias horas, e. g., ao longo de cerca de 1, 2, 4, 6, 10, 12 ou 24 horas.

Contudo, pode ser opcionalmente necessário um desvio das quantidades especificadas, dependendo do peso corporal ou método de administração, da resposta do indivíduo à medicação, da natureza da formulação utilizada e do tempo ou intervalo ao longo do qual é administrada. Deste modo, em alguns casos, pode ser suficiente utilizar menos do que a quantidade mínima especificada acima enquanto, noutros casos, o limite superior especificado terá de ser excedido. Quando são administradas grandes quantidades, pode ser aconselhável distribuí-las ao longo do dia, num número de doses individuais.

*Dosagens/agente **2** quimioterapêutico:*

As dosagens e programas de tratamento para o agente **2** quimioterapêutico são conhecidos na técnica e podem ser aplicados de modo análogo na invenção. A dosagem do agente **2** quimioterapêutico pode ser reduzida, e. g., pode variar na gama de 1/1 a 1/20 das dosagens descritas na técnica anterior.

Contudo, pode ser opcionalmente necessário um desvio das quantidades especificadas, dependendo do peso corporal ou método de administração, da resposta do indivíduo à medicação, da natureza da formulação utilizada e do tempo ou intervalo ao longo do qual é administrada. Deste modo, em alguns casos, pode ser suficiente utilizar menos do que a quantidade mínima especificada acima, enquanto, noutros casos, o limite superior especificado terá de ser excedido. Quando são administradas grandes quantidades, pode ser aconselhável distribuí-las ao longo do dia, num número de doses individuais.

Dosagens/radioterapia ou radioimunoterapia:

As dosagens e programas de tratamento para radioterapia e radioimunoterapia são conhecidos na técnica e podem ser aplicados de modo análogo, em conjunto com os métodos de tratamento descritos acima. A dosagem do componente de radioterapia e radioimunoterapia pode ser reduzida, e. g., pode variar na gama de 1/1 a 1/20 das dosagens descritas na técnica anterior.

Composições farmacêuticas:

Como aqui utilizado, o termo "composição" pretende abranger um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, assim como qualquer produto que resulte, directamente ou indirectamente, de uma combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. A quantidade de composto farmaceuticamente activo em cada caso deve ser na gama de 0,1 - 90% em peso, de um modo preferido, 0,5 - 50% em peso, da composição total, i. e., em quantidades que sejam suficientes para alcançar as gamas de dosagem dadas acima. As doses especificadas podem, se necessário, ser administradas várias vezes ao dia.

Como já mencionado antes, os componentes 1 e 2 da composição para uma terapia de combinação podem ser administrados separadamente (o que implica que sejam formulados separadamente) ou em conjunto. Por este motivo, a administração de um elemento da combinação da presente invenção pode ser antes, concorrente ou subsequente à administração do outro elemento da combinação.

Uma forma de realização da invenção refere-se a um kit de preparação de combinação farmacêutica para o tratamento de doenças cancerígenas, compreendendo

- (i) um primeiro compartimento contendo uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto 1,
4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{ [4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetra-

hidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,
ou um seu sal de adição de ácido farmacologicamente
aceitável e

(ii) uma segunda contenção contendo uma composição
farmacêutica compreendendo, como um agente **2**
quimioterapêutico, cetuximab, numa quantidade
terapeuticamente eficaz,

estando o referido kit opcionalmente adaptado para um
co-tratamento com radioterapia ou radioimunoterapia.

Numa forma de realização preferida, a invenção refere-se a
um kit de preparação de combinação farmacêutica, em que a
formulação do composto **1** de acordo com a presente invenção é
para administração oral.

As composições farmacêuticas para a administração dos
componentes **1** e **2** desta invenção podem ser convenientemente
apresentadas na forma unitária de dosagem e podem ser preparadas
por qualquer dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia.
Todos os métodos incluem a etapa de colocação do ingrediente
activo em associação com o veículo que é constituído por um ou
mais ingredientes acessórios. Em geral, as composições
farmacêuticas são preparadas por colocação uniforme e íntima dos
ingredientes activos em associação com um veículo líquido ou um
veículo sólido finamente dividido, ou ambos e, depois, se
necessário, dar forma ao produto na forma de dosagem desejada.
Nas composições farmacêuticas, os compostos activos estão
incluídos numa quantidade suficiente para produzir o efeito
farmacológico desejado.

Os excipientes adequados podem ser, por exemplo, água, solventes orgânicos farmaceuticamente aceitáveis, tais como parafinas (e. g., fracções de petróleo), óleos de origem vegetal (e. g., óleo de amendoim ou sésamo), álcoois mono- ou polifuncionais (e. g., etanol ou glicerol), veículos, tais como, e. g., pós minerais naturais (e. g., caulino, argilas, talco, cré), pós minerais sintéticos (e. g., sílica e silicatos altamente dispersos), açúcar (e. g., glucose, lactose e dextrose), emulsionantes (e. g., lenhina, licores de sulfato gastos, metilcelulose, amido e polivinilpirrolidona) e lubrificantes (e. g., estearato de magnésio, talco, ácido esteárico e laurilssulfato de sódio).

As preparações são administradas na forma habitual, de um modo preferido, por via oral ou transdérmica, de um modo particularmente preferido, por via oral. Quando administrados oralmente, além dos veículos mencionados acima, os comprimidos podem, evidentemente, conter aditivos, tais como, e. g., citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato dicálcio, juntamente com diversos aditivos, tais como amido, de um modo preferido, amido de batata, gelatina e semelhantes. Lubrificantes, tais como estearato de magnésio, laurilssulfato de sódio e talco, também podem ser utilizados para formar comprimidos. No caso de suspensões aquosas, além dos excipientes mencionados acima, as substâncias activas podem ser combinadas com diversos intensificadores de sabor ou corantes.

Para utilização parentérica, as soluções das substâncias activas podem ser preparadas utilizando materiais de veículos líquidos adequados.

As formas de dosagem destinadas a utilização oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a preparação de formulações farmacêuticas e essas composições. Os excipientes utilizados podem ser, por exemplo: (a) diluentes inertes, tais como manitol, sorbitol, carbonato de cálcio, amido pré-gelatinizado, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; (b) agentes de granulação e desagregação, tais como povidona, copovidona, hidroxipropilmetilcelulose, amido de milho, ácido algínico, crospovidona, glicolato de amido de sódio, croscarmelose ou polacrilina potássica; (c) agentes aglutinantes, tais como celulose microcristalina ou acácia; e (d) agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico, ácido fumárico ou talco.

Os comprimidos revestidos podem ser preparados em conformidade, pelo revestimento de núcleos produzidos de modo análogo aos comprimidos com substâncias normalmente utilizadas para revestimentos de comprimido, por exemplo colidona ou gomalaca, goma-arábica, talco, dióxido de titânio ou açúcar. Para alcançar a libertação retardada ou prevenir incompatibilidades, o núcleo também pode consistir num número de camadas. De modo semelhante, o revestimento de comprimido pode consistir num número de camadas para se alcançar a libertação retardada, possivelmente utilizando os excipientes mencionados acima para os comprimidos.

Os comprimidos, cápsulas ou peletes podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas por retardarem a desagregação e absorção no aparelho gastrointestinal e, desse modo, proporcionar uma acção retardada ou prolongada ao longo de um período mais longo. Por exemplo, pode ser empregue um material de atraso temporal, tais como

ftalato de acetato de celulose ou succinato de acetato de hidroxipropilcelulose ou material de libertação prolongada, tais como etilcelulose ou copolímero de amoniometacrilato (tipo B).

As formas de dosagem líquida para administração oral de acordo com a presente invenção incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis, contendo diluentes inertes geralmente utilizados na técnica, tal como água. Além desses diluentes inertes, as composições também podem incluir adjuvantes, tais como agentes molhantes, agentes emulsionantes e de suspensão e agentes adoçantes, aromatizantes, perfumantes e conservantes.

Os xaropes ou elixires contendo as substâncias activas ou suas combinações de acordo com a invenção podem, ainda, conter um adoçante, tais como sacarina, ciclamato, glicerol ou açúcar e um intensificador de sabor, e. g., um aromatizante, tais como vanilina ou extracto de laranja. Também podem conter adjuvantes de suspensão ou espessantes, tal como carboximetilcelulose de sódio, agentes molhantes, tal como, por exemplo, produtos de condensação de álcoois adiposos com óxido de etileno, ou conservantes, tal como p-hidroxibenzoatos.

As composições farmacêuticas contendo **1** e **2**, separadamente ou em conjunto, podem estar na forma de uma suspensão ou solução estéril injectável, aquosa ou oleaginosa. A suspensão pode ser formulada de acordo com métodos conhecidos, utilizando os agentes dispersantes ou molhantes adequados e agentes de suspensão que foram mencionados acima. Uma preparação injectável estéril adequada também pode ser uma solução ou suspensão injectável estéril, num diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, por exemplo, uma solução em

1,3-butanodiol. Os exemplos de transportadores e solventes aceitáveis adequados que podem ser empregues são a água, solução de Ringer e uma solução isotónica de cloreto de sódio. Além disso, os óleos fixos estéreis podem ser empregues de modo convencional como um solvente ou meio de suspensão. Para este efeito, qualquer óleo fixo brando pode ser empregue, incluindo mono- ou di-glicéridos sintéticos. Além disso, os ácidos gordos, tal como ácido oleico, encontram utilização na preparação de injectáveis de acordo com a presente invenção. As preparações para administração parentérica de acordo com a presente invenção contendo 1 e 2, separadamente ou em conjunto, incluem soluções, suspensões ou emulsões estéreis, aquosas ou não aquosas.

As soluções para injecção e infusão são preparadas da forma habitual, e. g., com a adição de conservantes, tal como p-hidroxibenzoatos, ou estabilizantes, tal como sais de metal alcalino do ácido etilenodiaminotetraacético, opcionalmente utilizando emulsionantes e/ou dispersantes, enquanto se a água for utilizada como o diluente, podem ser opcionalmente utilizados solventes orgânicos como solubilizantes ou solventes auxiliares e transferidos para frasquinhos ou ampolas de injecção ou frascos de infusão.

São exemplos de solventes ou transportadores não aquosos adequados para as preparações de acordo com a presente invenção o propilenoglicol, polietilenoglicol, óleos vegetais, tais como azeite e óleo de milho, gelatina e ésteres orgânicos injectáveis, tal como oleato de etilo. Essas formas de dosagem também podem conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, molhantes, emulsionantes e dispersantes. Podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção de bactérias, pela incorporação de agentes

esterilizantes nas composições, pela irradiação das composições ou pelo aquecimento das composições. Também podem ser preparadas na forma de composições sólidas estéreis, que podem ser reconstituídas em água estéril ou qualquer outro meio injectável estéril, imediatamente antes da utilização.

As composições para administração bucal, nasal ou sublingual de acordo com a presente invenção podem ser preparadas com excipientes padrão, bem conhecidos na técnica.

A dosagem dos ingredientes activos nas composições de acordo com a presente invenção pode ser variada, embora a quantidade dos ingredientes activos **1** e **2** deva ser de modo a que seja obtida uma forma de dosagem adequada. Por este motivo, a dosagem seleccionada e a forma de dosagem seleccionada deverão depender do efeito terapêutico desejado, da via de administração e da duração do tratamento. As gamas de dosagem adequadas para a combinação são desde a dose máxima tolerada para o agente único, até doses inferiores, e. g., até um décimo da dose máxima tolerada.

Os seguintes Exemplos 1 a 6 servem para ilustrar a invenção, sem a restringir. Os Exemplos contêm, como substância activa, o composto **1**.

Exemplo 1: Comprimidos revestidos de libertação imediata, contendo 75 mg de substância activa, por processo de granulação a seco

Composição:

1 comprimido contém:

substância activa	75,0 mg
fosfato de cálcio anidro	108,0 mg
amido de milho	35,5 mg
polivinilpirrolidona	10,0 mg
estearato de magnésio	1,5 mg
hidroxipropilmetylcelulose	7,5 mg
polietilenoglicol	1,0 mg
polidextrose	5,0 mg
talco	1,0 mg
pigmentos	0,5 mg
água (volátil)	<u>***</u>
	245,0 mg

Preparação:

A substância activa é misturada com fosfato de cálcio, amido de milho, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetylcelulose e metade da quantidade especificada de estearato de magnésio. As tiras são produzidas num cilindro-compactador e estas são, depois, friccionadas através de um crivo, com um tamanho de malha de 1,5 mm, utilizando uma máquina adequada e misturadas com o resto do estearato de magnésio. Este granulado é comprimido numa máquina de preparação de comprimidos para formar comprimidos da forma desejada.

Peso do núcleo: 230 mg

Forma de comprimido: 9 mm redondo, biconvexo

Os núcleos de comprimido são subsequentemente revestidos com um revestimento de filme aquoso, consistindo essencialmente em hidroxipropilmetilcelulose, polietilenoglicol, polidextrose, talco e pigmentos.

Peso do comprimido revestido: 245 mg.

Exemplo 2: Comprimidos de liberação prolongada, contendo 100 mg de substância activa, por processo de granulação orgânica

1 comprimido contém:

substância activa	100,0 mg
lactose	34,0 mg
hidroxipropilmetilcelulose	80 mg
polivinilpirrolidona	4,0 mg
estearato de magnésio	2,0 mg
etanol (volátil)	<u>***</u>
	220,0 mg

Preparação:

A substância activa, lactose e hidroxipropilmetilcelulose são misturadas em conjunto e uniformemente humidificadas com solução da polivinilpirrolidona em etanol. Após a composição húmida ter sido crivada (tamanho de malha de 2,0 mm) e seca num

secador de tipo prateleira, a 50 °C, é novamente crivada (tamanho de malha de 1,5 mm) e o lubrificante é adicionado. A mistura final é comprimida para formar comprimidos.

Peso de comprimido: 220 mg

Forma de comprimido: 10 mm, de face achatada, com bordos biselados.

Exemplo 3: Comprimidos contendo 150 mg de substância activa, por processo de granulação aquosa

1 comprimido contém:

substância activa	150,0 mg
lactose em pó	98,0 mg
amido de milho	40,0 mg
sílica coloidal	1,0 mg
polivinilpirrolidona	10,0 mg
estearato de magnésio	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

Preparação:

A substância activa misturada com lactose, amido de milho é humidificada com uma solução aquosa de polivinilpirrolidona a 20% e passada através de um crivo, com um tamanho de malha de 1,5 mm. Os grânulos, secos a 45 °C, são passados novamente através do mesmo crivo e misturados com a quantidade

especificada de estearato de magnésio e sílica coloidal. Os comprimidos são comprimidos a partir da mistura final.

Peso de comprimido: 300 mg

Forma de comprimido: 14 mm x 6,8 mm, oblonga, biconvexa, com relevo

Exemplo 4: Cápsulas duras contendo 150 mg de substância activa em Composição de grânulos:

1 cápsula contém:

substância activa	150,0 mg
celulose microcristalina	80,0 mg
lactose (seca por pulverização)	87,0 mg
sílica coloidal	<u>10,0 mg</u>
	320,0 mg

Preparação:

A substância activa é misturada com os excipientes num misturador de elevado cisalhamento, passada através de um crivo com um tamanho de malha de 0,75 mm e misturada de modo homogéneo utilizando um aparelho adequado. A mistura acabada é compactada em cápsulas de gelatina dura de tamanho 1.

Enchimento de cápsula: 320 mg

Forma de cápsula: cápsula dura opaca de tamanho 1.

Exemplo 5:

Supositórios contendo 150 mg de substância activa

Composição:

1 supositório contém:

substância activa	150,0 mg
polietilenoglicol 1500	550,0 mg
polietilenoglicol 6000	460,0 mg
monoestearato de polioxietileno sorbitano	840,0 mg
	2000,0 mg

Preparação:

Após a massa de supositório ter sido fundida, a substância activa é suspensa de modo homogéneo naquela e a fusão é vertida em moldes arrefecidos.

Exemplo 6: Cápsulas duras contendo 150 mg de substância activa em peletes revestidos e 150 mg de um segundo activo em peletes revestidos

Composição:

1 cápsula contém:

substância activa	150,0 mg
substância activa 2	150,0 mg
lactose em pó	98,0 mg
amido de milho	40,0 mg
polivinilpirrolidona	10,0 mg
hidroxipropilmetylcelulose	7,5 mg
polietilenoglicol	1,0 mg
polidextrose	5,0 mg
talco	1,0 mg
água (volátil)	<u>***</u>
	462,50 mg

Preparação:

As substâncias activas são extrudidas separadamente, com metade da lactose e do amido de milho, por um processo de extrusão húmida e boleadas num esferonizador num pelete. Cada fracção é seca num secador/revestidor de leito fluidizado e subsequentemente revestida com metade de uma solução dos outros excipientes. Os peletes secos são misturados de modo homogéneo e compactados em cápsulas duras de tamanho 0.

Enchimento de cápsula: 462,5 mg

Forma de cápsula: cápsula dura opaca de tamanho 0.

Lisboa, 3 de Maio de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica (forma de realização B) compreendendo quantidades eficazes de:

como um composto 1

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,

ou um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável,

e, como um agente 2 quimioterapêutico, cetuximab.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, na forma de um kit de preparação combinada para o tratamento de doenças cancerígenas, compreendendo

- (i) um primeiro compartimento contendo uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto 1, como definido na reivindicação 1; e
- (ii) uma segunda contenção contendo uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do agente 2 quimioterapêutico adicional cetuximab;

estando o referido kit, opcionalmente, adaptado para um co-tratamento com radioterapia ou radioimunoterapia.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o composto **1** é

sal dimaleato de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetra-hidrofuran-3-iloxi)-quinazolina.

4. Utilização de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetra-hidrofuran-3-iloxi)-quinazolina para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 (forma de realização B), compreendendo quantidades eficazes de:

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetra-hidrofuran-3-iloxi)-quinazolina,

ou um seu sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável,

e cetuximab,

na forma de uma preparação combinada para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento de um doente sofrendo de cancro, seleccionado do grupo consistindo em

- Tumores da cabeça e pescoço: SCC, AC, cancros de células transicionais, cancros mucoepidermóides, carcinomas não diferenciados;
 - Cancros colorrectais, metastáticos ou não metastáticos: AC, incluindo formas hereditárias de AC, carcinóides, sarcoma;
 - Cancros pancreáticos: AC, incluindo cancros ductais e acinários, papilares, adenoescamosos, não diferenciados, tumores do pâncreas endócrino;
 - Cancros da mama, metastáticos ou não metastáticos: AC, incluindo cancros ductais, lobulares e medulares invasivos, tubulares, cancros mucinosos, carcinoma de Paget, carcinoma inflamatório, carcinoma ductal e lobular *in situ*;
 - Cancros da próstata: AC, célula pequena, SCC;
 - Cancros gástricos: AC, adenoescamoso, anaplásico;
 - Cancro ovariano;
 - Cancros de células não pequenas do pulmão (NSCLC): SCC, carcinoma de células fusiformes, AC, carcinoma bronquioalveolar, NSCLC de células grandes, NSCLC de células claras.
5. Utilização da reivindicação 4, em que o doente é um doente de cancro pré-seleccionado que se mostrou ser portador de um tumor albergando uma mutação de activação de EGFR.
6. Utilização da reivindicação 5, em que a mutação de EGFR é seleccionada do grupo consistindo na mutação pontual L858R, mutações de deleção/inserção na sequência ELREA, a mutação pontual T790M no exão 20 e mutações duplas, tal como a mutação combinada L858R/wT790M.

7. Utilização da reivindicação 4, em que o doente é um doente de cancro pré-seleccionado que se mostrou ser portador de um tumor albergando uma mutação de activação de HER2.
8. Utilização da reivindicação 7, em que a mutação de HER2 é a mutação M774_A775insAYVM.

Lisboa, 3 de Maio de 2013

Figura 1: Xenoenxertos de Cancro Gástrico N87 em Murganhos

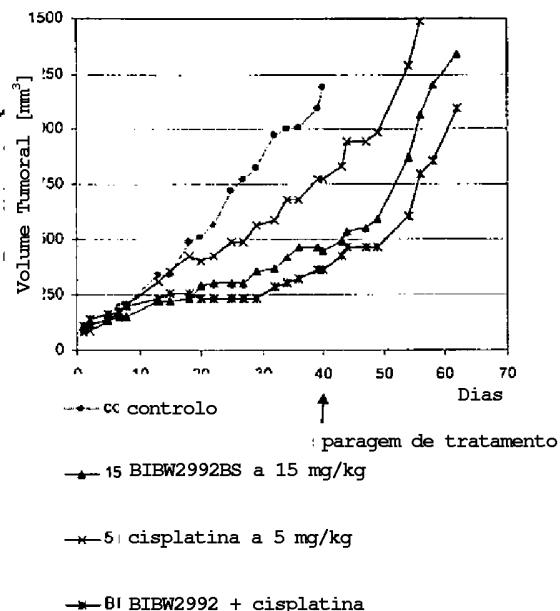


Figura 2: Xenoenxertos de Carcinoma Ovariano SKOV-3 em Murganhos

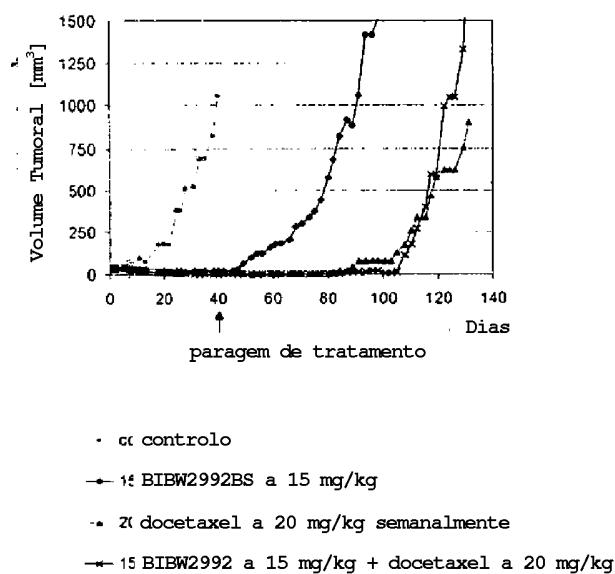


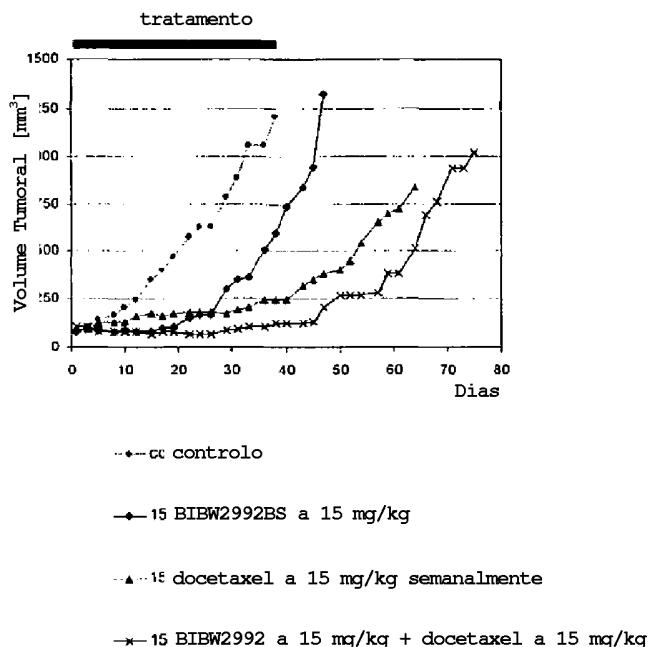
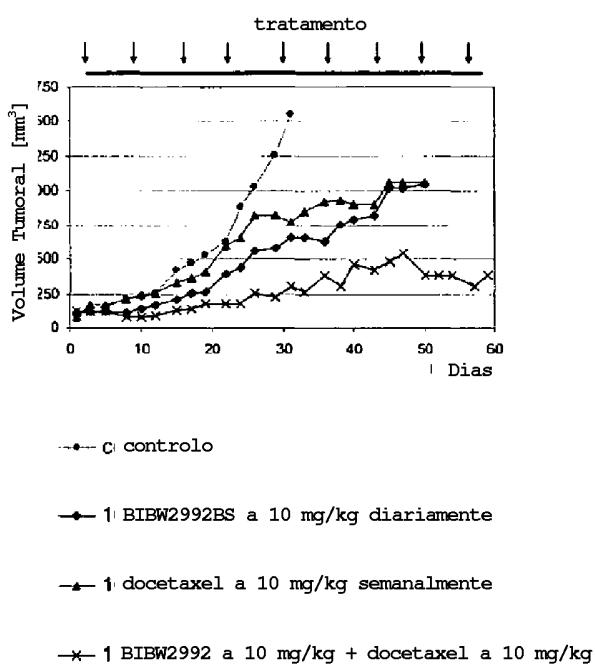
Figura 3: Xenoenxertos de Carcinoma Ovariano SKOV-3 em Murganhos**Figura 4: Xenoenxertos de Carcinoma Ovariano SKOV-3 em Murganhos**

Figura 5: Xenoenxertos de Carcinoma Ovariano SKOV-3 em Murganhos

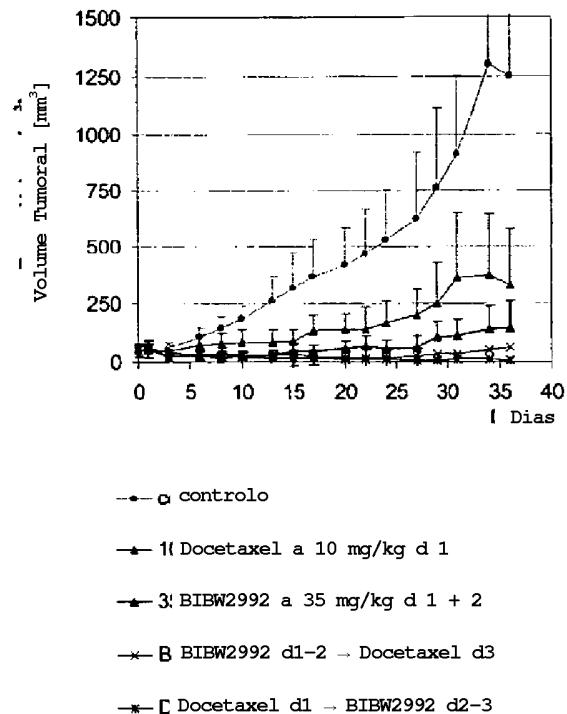


Figura 6: Xenoenxertos da mama MDA-MB-453

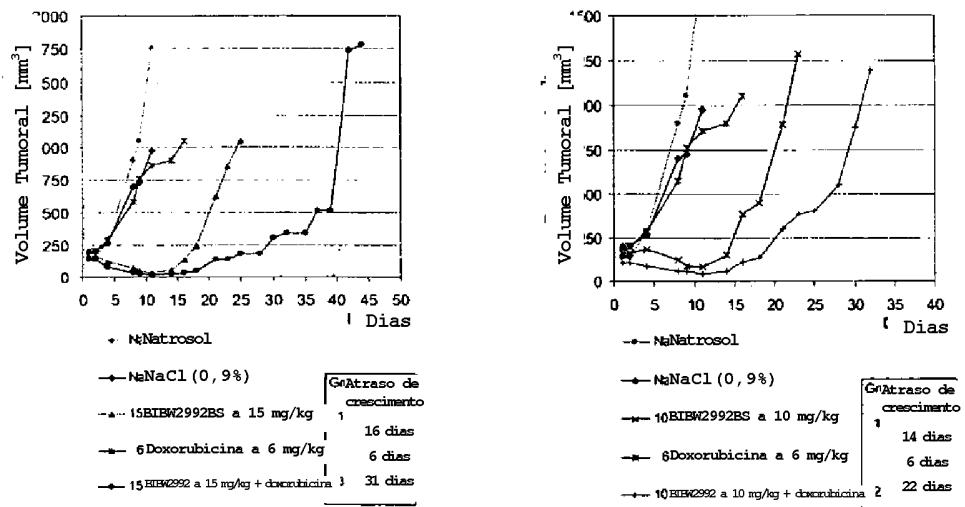


Figura 7: Inibição por 5-FU combinado com BIBW2992 em ensaio de fixação independente de celular SKOV-3

