

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 593 066**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2013 PCT/EP2013/055324**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2013 WO13139687**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 13711004 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2827858**

---

(54) Título: **Administración de un agente antitumoral**

(30) Prioridad:

**19.03.2012 US 201261612429 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.12.2016**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 593 066 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Administración de un agente antitumoral

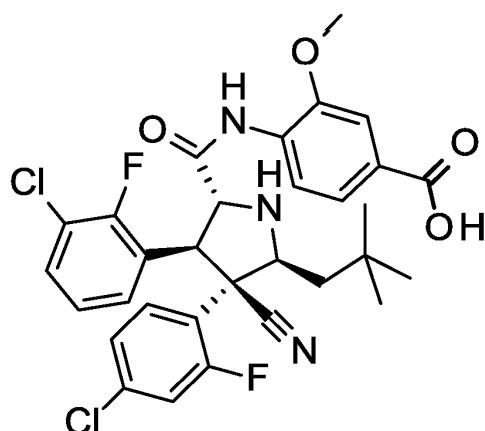
5 Campo de la invención

La presente invención está relacionada con regímenes de dosificación mejorados de ácido 4-{{(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]amino}-3-metoxibenzoico (referido aquí como Compuesto A) en el tratamiento de cáncer. En particular, la invención se refiere a la mejora de los regímenes de dosificación del Compuesto A, que proporciona efectos antineoplásicos deseables con un nivel tolerable de toxicidad. Los regímenes de la invención se caracterizan por la administración de dosis menos frecuentes, que comprenden concentraciones relativamente altas del Compuesto A. Se espera que este protocolo sea más seguro y al menos tan eficaz, y posiblemente más eficaz, que la administración de dosis más frecuentes en concentraciones más bajas o dosis mayores en períodos intermitentes.

10  
15 La presente invención también se refiere a un producto farmacéutico que comprende, como ingrediente activo, el compuesto A, caracterizado por la administración de dicho compuesto A de acuerdo con el protocolo mejorado anteriormente mencionado.

20 Antecedentes de la invención

El Compuesto A es una pirrolidina de administración oral que inhibe la unión de MDM2 a p53 y es por lo tanto útil en el tratamiento de cáncer. Tiene la siguiente estructura química:



25 El compuesto A inició recientemente ensayos clínicos de fase I para el tratamiento de tumores sólidos. Ver ClinicalTrials.gov, identificador NCT01462175. Este compuesto se describe en la publicación US 2010/0152190 A1. El Compuesto A, así como un método para su producción, también se describe en la WO2011 / 098398.

30 Los solicitantes han descubierto que el Compuesto A es especialmente efectivo y mejor tolerado, en la terapia del cáncer, cuando se administra en las dosis específicas y de acuerdo con los protocolos específicos descritos en el presente documento.

35 Sumario de la invención

40 La presente invención se refiere al compuesto A en el tratamiento de un paciente que sufre de cáncer, en particular de colon, mama, próstata, cáncer de pulmón o riñón, o osteosarcoma, en el que el Compuesto A se administra al paciente en una cantidad de 800 a 3000 mg/ día, o 1000 a 2500 mg/ día, o de 1250 a 1800 mg/ día, durante un periodo de administración de 5 días, en los días 1-5 de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido por un período de descanso de 23 días.

45 La presente invención también se refiere a un producto farmacéutico que comprende, como ingrediente activo, el compuesto A para su uso en el tratamiento del cáncer, caracterizado por la administración de dicho compuesto A en las cantidades y dosificaciones indicadas anteriormente.

Breve descripción de las figuras

50 La Figura 1 ilustra la actividad antitumoral, como se demuestra por el cambio en el volumen promedio del tumor a lo largo del tiempo, de una monoterapia de Compuesto A para una serie de programas de dosificación diferentes, incluyendo un programa de dosificación continua de 5 días.

La Figura 2 muestra el aumento de la esperanza de vida de los ratones tratados con el Compuesto A para los diferentes programas de dosificación que se reflejan en la Figura 1.

5 Descripción detallada de la invención

"Control del tumor" significa que los diámetros perpendiculares de las lesiones medibles no han aumentado en un 25% o más desde la última medición. Véase, por ejemplo, el manual de la Organización Mundial de la Salud ("OMS") sobre los informes de resultados del tratamiento del cáncer, Ginebra (1979). La determinación de control o contracción del tumor (también denominado "regresión") se realiza mediante métodos conocidos. Por ejemplo, mediante la evaluación de los síntomas del paciente, examen físico, rayos X, resonancia magnética o TAC, u otras modalidades de evaluación comúnmente aceptadas.

10 En una realización, la presente invención se refiere a un producto farmacéutico que comprende, como ingrediente activo, el compuesto A para su uso en el tratamiento del cáncer, caracterizado por la administración de dicho compuesto A en una cantidad de 800 a 3000 mg/ día, o de 1000 a 2500 mg/ día, o de 1250 a 1800 mg/ día, durante un periodo de administración de 5 días, en los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un período de descanso de 23 días. El transcurso de un ciclo preferible es de 28 días. Este ciclo de tratamiento se repite durante el tiempo que el tumor permanece bajo control y el régimen se tolera clínicamente. El ciclo de tratamiento, por ejemplo, puede repetirse hasta 12 veces.

15 20 En otra realización, la presente invención se refiere a un régimen de dosificación de tratamiento de un paciente con cáncer, en particular de colon, de mama, de próstata o cáncer renal, así como osteosarcoma o sarcoma tisular, que comprende la administración al paciente del compuesto A en una cantidad de 800 a 3000 mg/ día, o de 1000 a 2500 mg/ día, o de 1250 a 1800 mg/ día, para un periodo de administración de 5 días, en los días 1-5, de un ciclo de tratamiento de 28 días, seguido de un período de descanso de 23 días. El transcurso de un ciclo preferible es de aproximadamente 28 días. Este ciclo de tratamiento se repite durante el tiempo que el tumor permanece bajo control y el régimen se tolera clínicamente.

25 30 Las dosis de compuesto A se pueden aplicar ya sea como una dosis adaptada a un área de superficie corporal ("ASC") (mg/m<sup>2</sup>/día) o siguiendo una dosificación plana (mg/ día). El Compuesto A puede administrarse como una única dosis diaria o dividida en múltiples dosis diarias.

35 35 La medida del cuerpo de un paciente en metros cuadrados ("m<sup>2</sup>") normalmente oscila de aproximadamente 1,4 m<sup>2</sup> a aproximadamente 2,2 m<sup>2</sup>. Por lo tanto, la cantidad total de Compuesto A a administrar en un ciclo de tratamiento (mg) utilizando una dosis adaptada a un ASC se calcularía como sigue:

$$[\text{Intensidad de la dosis (mg/m}^2\text{/semana})] \times [\text{ASC (m}^2\text{)}] \times [\text{número de semanas del ciclo de tratamiento}]$$

40 45 En una realización, el presente producto o método se caracteriza porque el Compuesto A se administra diariamente durante 5 días, en los días 1-5 de un ciclo de tratamiento, seguido de un período de descanso de 23 días ("5+/ 23-"). Se espera que el esquema de tratamiento 5+/ 23- sea superior a los programas intermedios o programas más largos, ya que los estudios de fase I actualmente en curso indican que, en los tumores sólidos, la máxima apoptosis se produce después de aproximadamente 48 horas de exposición continua y los programas más largos parecen presentar aparición de trombocitopenia retardada ("TCP"). Por lo tanto, se espera que un programa de tratamiento de 3-5 días proporcionará la mejor proporción de beneficio teniendo en cuenta eficacia y la toxicidad.

50 55 En ciertas realizaciones, el presente producto se caracteriza porque el Compuesto A se administra diariamente, ya sea una o dos veces (bid) por día, preferiblemente una vez al día. El compuesto se administra al paciente en una forma de dosificación unitaria oral, más preferiblemente en forma de tabletas.

60 65 Preferiblemente, el programa de tratamiento de 5 días se repite cada veintiocho días, o tan pronto como lo permita la recuperación de la toxicidad, durante el tiempo que el tumor esté bajo control o en regresión y el paciente tolere el régimen. Preferentemente, estos ciclos de tratamiento se repiten durante un total de hasta 12 ciclos.

70 75 En una realización, el presente producto se caracteriza porque el Compuesto A se administra diariamente en una cantidad desde 800 hasta 3000 mg/ día durante 5 días en los días 1-5 de un ciclo de 28 días.

80 85 En otra realización, el presente producto se caracteriza porque el Compuesto A se administra diariamente en una cantidad desde 1000 hasta 2500 mg/ día durante 5 días en los días 1-5 de un ciclo de 28 días.

90 95 En otra realización, se proporciona un producto farmacéutico como se ha definido anteriormente para el tratamiento de cáncer, en particular de tumores sólidos, más en particular cáncer de colon, de mama, de próstata o cáncer renal, así como osteosarcoma o sarcoma tisular.

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

5 La superioridad del régimen de 5 días de la presente invención en los tumores sólidos se demuestra mediante los siguientes experimentos.

Las abreviaturas utilizadas en el presente documento son las siguientes:

10	X	veces
	po	administración oral
	bid	dos veces al día
	wk	semana
	qd	una vez al día
15	qdx5	una vez al día diariamente durante cinco días
	qweekly o 1 x/wk	una vez a la semana
	BWL	pérdida de peso corporal
	DE	desviación estándar

#### Toxicidad

20 En los ejemplos siguientes, la pérdida de peso se representa gráficamente como porcentaje de cambio del peso corporal promedio del grupo, utilizando la fórmula:  $((W - W_0) / W_0) \times 100$ , donde 'W' representa el peso corporal promedio del grupo tratado un día en particular, y 'W<sub>0</sub>' representa el peso corporal promedio del mismo grupo tratado al inicio del tratamiento. La pérdida de peso máxima también se representa mediante la anterior fórmula, e indicaba la pérdida máxima porcentual de peso corporal que se observó en cualquier momento durante todo el experimento para un grupo particular. La toxicidad se define como la observación de  $\geq 20\%$  de los ratones en un grupo dado mostrando una pérdida de peso corporal  $\geq 20\%$  y/ o la muerte.

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

30 Los datos de eficacia se representaron gráficamente como el volumen promedio del tumor  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). Además, los volúmenes tumorales de los grupos tratados se presentaron como un porcentaje del volumen de los tumores de los grupos de control (% T/C), utilizando la fórmula:  $100 \times ((T - T_0) / (C - C_0))$ , en la que T representa el volumen promedio de los tumores de un grupo tratado en un día específico durante el experimento, T<sub>0</sub> representa el volumen promedio de los tumores del mismo grupo tratado en el primer día de tratamiento; C representa el volumen promedio de los tumores de un grupo de control en el día específico durante el experimento, y C<sub>0</sub> representa el volumen promedio de los tumores del mismo grupo tratado en el primer día de tratamiento.

40 El volumen del tumor (en milímetros cúbicos) se calculó utilizando la fórmula del elipsoide:  $(D \times (d^2)) / 2$ , en la que "D" representa el mayor diámetro del tumor y "d" representa el diámetro menor. En algunos casos, la regresión del tumor y/ o el porcentaje de cambio del volumen del tumor se calculó usando la fórmula:  $((T-T_0) / T_0) \times 100$ , donde "T" representa el volumen promedio del tumor del grupo tratado en un día en particular, y 'T<sub>0</sub>' representa el volumen promedio del tumor del mismo grupo tratado al inicio del tratamiento.

45 El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de suma de rangos y ANOVA de una cola y un test t de Bonferroni post-hoc (SigmaStat, versión 2.0, Jandel Scientific, San Francisco, CA, EE.UU.). Las diferencias entre grupos se consideraron significativas cuando el valor de probabilidad (p) fue  $\leq 0.05$ .

50 Para la evaluación de la supervivencia, se calculó el porcentaje de aumento de esperanza de vida (AEV) como:  $100 \times [(mediana de los días de supervivencia del grupo tratado - mediana de los días de supervivencia del grupo control) / mediana de los días de supervivencia del grupo control]$ . La mediana de supervivencia se determinó utilizando el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. La supervivencia en los grupos tratados se comparó estadísticamente con el grupo tratado con vehículo y se realizaron comparaciones de supervivencia entre grupos utilizando la prueba de log-rank (Graph Pad Prism, La Jolla, CA, EE.UU.). Las diferencias entre grupos se consideraron significativas cuando el valor de probabilidad (p) fue  $\leq 0.05$ .

#### Ejemplo 1

60 Se evaluó la actividad antitumoral del Compuesto A en el modelo de xenoinjerto de cáncer osteosarcoma humano SJAS1 en ratones inmunocomprometidos usando una variedad de programas diferentes.

#### Compuesto de ensayo A

65 El compuesto A se formuló como una dispersión sólida amorfa de polvo precipitado en micro-lote (PML) que contiene un 30% de fármaco y un 70% de polímero HPMC-AS y se reconstituyó inmediatamente antes de su administración como una suspensión en Klucel/ Tween, y la suspensión restante se desechó después de la

dosificación. Todos los niveles de dosis se expresan como dosis real del Compuesto A en lugar de incluir fármaco más polímero.

5 B: Ensayos *In Vivo*

Animales

10 Se utilizaron ratones atípicos hembra Crl:NU-Foxn1nu (10/ grupo), obtenidos de Charles River Laboratories (Wilmington, DE) con aproximadamente de 10 a 12 semanas de edad y con un peso de 23 a 25 g. La salud de los ratones se evaluó diariamente mediante la observación general y el análisis de muestras de sangre tomadas de animales centinela alojados en jaulas compartidas. Se permitió a todos los animales aclimatarse y recuperarse de cualquier estrés relacionado con el envío durante un mínimo de 72 horas antes de su uso experimental. Se proporcionaron *ad libitum* agua autoclavada y alimentos irradiados (comida para ratones 5058 ms-Pico Lab, Purina Mills, Richmond, IN), y los animales se mantuvieron en un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas. Las jaulas, los lechos y las botellas de agua se autoclavaron antes de su uso y se cambiaron semanalmente. Todos los experimentos con animales se realizaron de conformidad con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio, reglamentos locales, y los protocolos aprobados por el comité de empleo y cuidado de los animales de Roche en una instalación acreditada por la AAALAC.

20 Tumores

25 Las células SJSA (ATCC) se mantuvieron en RPMI 1640 + FBS inactivado por calor al 10% (v/v) + L-glutamina 200 nM al 1% (v/v). Cada ratón recibió  $5 \times 10^6$  células en una mezcla 1:1 de solución salina tamponada con fosfato y Matrigel en un volumen total de 0,2 ml. Las células se implantaron por vía subcutánea en el flanco derecho con una jeringa de 1 cc y una aguja de calibre 26.

30 Diseño del estudio:

Las dosis seleccionadas del Compuesto A y los programas utilizados en este estudio se muestran en la Tabla 1 a continuación.

35 Tabla 1 Diseño del estudio

Modelo de tumor	Grupos de tratamiento
SJSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Vehículo qd po</li> <li>2. Compuesto A 7.5 mg/kg qd po</li> <li>3. Compuesto A 15 mg/kg qd po</li> <li>4. Compuesto A 30 mg/kg qd po</li> <li>5. Compuesto A 20 mg/kg 20 días qd po, 8 días descanso</li> <li>6. Compuesto A 50 mg/kg 1x/wk po</li> <li>7. Compuesto A 100 mg/kg 1x/wk po</li> <li>8. Compuesto A 200 mg/kg (administrado como dos dosis de 100 mg/kg separadas por 8 horas (bid)), 1x/wk po</li> <li>9. Compuesto A 50 mg/kg 4 días qd po, 10 días descanso x 2 ciclos</li> <li>10. Compuesto A 50 mg/kg 2 días qd po, 5 días descanso x 4 ciclos</li> <li>11. Compuesto A 100 mg/kg 2 días qd po, 5 días descanso x 4 ciclos</li> <li>12. Compuesto A 80 mg/kg 5 días qd po, 23 días descanso</li> <li>13. Compuesto A 100 mg/kg 2 días qd po, 12 días descanso x 2 ciclos</li> </ul>

35 Tratamiento

40 El compuesto A se administró por vía oral (po) usando una jeringa de 1 cc y una aguja de sonda de calibre 18 (0,2 ml/ animal). La duración del tratamiento fue de 2-4 semanas. Las fechas de la implantación del tumor, inicio del tratamiento (fecha de inicio del estudio), y la finalización del tratamiento (fecha de finalización del estudio) se puede encontrar en la Tabla 6 a continuación. El volumen tumoral de partida en este estudio fue de 220 mm<sup>3</sup>. Los volúmenes de los tumores y los pesos corporales de los animales se midieron tres veces por semana y los animales fueron monitorizados diariamente para detectar síntomas clínicos.

45 Los resultados de este experimento se resumen en las Tablas 1-3 a continuación y en las Figuras 1 y 2. Como se puede ver, el programa de tratamiento de 5 días produjo el mayor aumento porcentual en la esperanza de vida (% AEV), así como una elevada inhibición porcentual del crecimiento del tumor (%ICT) con una toxicidad razonable. La figura 1 también muestra una buena actividad inhibidora del crecimiento del programa de tratamiento de 5 días con reposo de 23 días.

Tabla 2: Resumen de Toxicidad

Grupo	Frecuencia	% Cambio de peso corporal al final del estudio Día 29	% Máxima pérdida de peso	% Máximo aumento de peso	Nº de animales ≥20% PPC	Mortalidad
Vehículo	QD	13,0	-1,2	13,0	0	0
Compuesto A 100 mg/kg	1 x/wk	9,1	4,2	9,1	0	0
Compuesto A 200 mg/kg (dos dosis 100 mg/kg, separadas por 8 h)	1 x/wk	6,3	1,9	6,3	0	0
Compuesto A 50 mg/kg	2+ / 5- x 4, QD	7,1	-0,8	7,1	0	0
Compuesto A 80 mg/kg	5+ / 23-, QD	8,0	0,3	8,0	0	0
Compuesto A 20 mg/kg	20+ / 8-, QD	1,2	-3,9	1,2	0	0
Compuesto A 100 mg/kg	2+ / 12- x 2, QD	0,9	-0,6	1,8	0	0
Compuesto A 50 mg/kg	4+ / 10- x 2, QD	1,2	-1,1	1,2	0	0
Compuesto A 15 mg/kg	QD	5,9	-2,2	5,9	0	0
Compuesto A 100 mg/kg	2+ / 5- x 4, QD	1,3	-2,8	1,3	0	0
Compuesto A 30 mg/kg	QD	1,3	-0,2	1,3	0	0
Compuesto A 50 mg/kg	1 x/wk	6,6	-0,3	6,6	0	0
Compuesto A 7,5 mg/kg	QD	9,0	-0,3	9,0	0	0

Tabla 3: Resumen de eficacia (lado izquierdo)

5

Grupo o Compuesto A	Frecuencia	Volumen promedio tumor (mm <sup>3</sup> ) Inicio estudio día 11	EEM	DE	Volumen promedio tumor (mm <sup>3</sup> ) Final estudio día 32	DE	EEM
Vehículo	QD	215,03	± 19,00	± 60,08	4696,49	± 785,28	± 296,91
50 mg/kg	1 x/ wk	275,41	± 22,66	± 71,65	22,66	± 1103,00	± 348,80
7,5 mg/kg	QD	240,88	± 18,01	± 56,95	18,01	± 956,45	± 302,46
100 mg/kg	1 x/ wk	193,61	± 9,67	± 30,57	474,73	± 273,78	± 86,58
15 mg/kg	QD	232,37	± 16,42	± 51,93	16,42	± 872,83	± 276,01
50 mg/kg	2+ / 5- x 4, QD	203,43	± 18,78	± 59,39	257,29	± 102,12	± 32,29
80 mg/kg	5+ / 23-, QD	197,38	± 12,80	± 40,48	128,05	± 84,89	± 26,84
20 mg/kg	20+ / 8-, QD	207,20	± 16,97	± 53,67	315,19	± 277,51	± 87,76
100 mg/kg	2+ / 12- x 2, QD	201,40	± 9,86	± 31,18	179,88	± 154,01	± 48,71
50 mg/kg	4+ / 10- x 2, QD	213,61	± 12,09	± 28,23	244,7	± 240,07	± 75,92
100 mg/kg	2+ / 5- x 4, QD	190,78	± 25,68	± 81,22	25,68	± 15,82	± 5,00
30 mg/kg	QD	250,86	± 19,35	± 61,19	19,35	± 159,01	± 50,28
100 mg/kg	200 mg/kg (dos dosis de 100 mg/kg, separadas por 8h) x 1x	224,88	± 12,02	± 38,02	158,95	± 68,86	± 21,78

Tabla 3: Resumen de eficacia (lado derecho)

% T/C al final del estudio día 32	% inhibición al final del estudio día 32	Valor p al final del estudio día 32	% regresión promedio por grupo	Regresión parcial	Regresión completa	Animales por grupo	% aumento del tiempo de vida	Valor p frente al vehículo
-	-	-	-	0	0	7	-	-
43	57	< 0,001	-	0	0	10	23	0,0036
34	66	< 0,001	-	0	0	10	23	0,0012
6	94	< 0,001	-	1	0	10	77	< 0,0001
21	79	< 0,001	-	0	0	10	62	< 0,0001
1	99	< 0,001	-	3	0	10	119	< 0,0001
-2	regresión	< 0,001	35	6	2	10	127	< 0,0001
2	98	< 0,001	-	5	0	10	77	< 0,0001
0	regresión	< 0,001	11	7	0	10	119	< 0,0001
1	99	< 0,001	-	6	0	10	112	< 0,0001
-2	regresión	< 0,001	47	9	0	10	188	< 0,0001
-1	regresión	< 0,001	13	7	0	10	127	< 0,0001
-1	regresión	< 0,001	29	7	0	10	162	< 0,0001

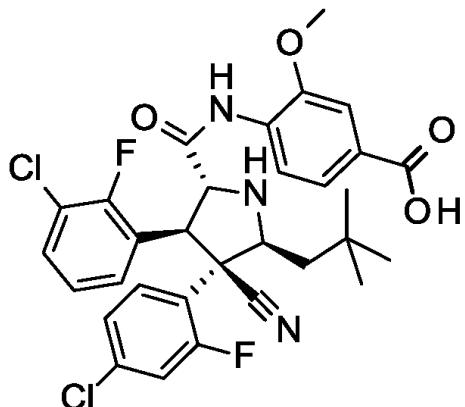
5 Tabla 4: Resumen de supervivencia

Grupo	Días de tratamiento para 50%	Días de vehículo para 50%	% AEV	Valor p
Vehículo	QD	-	-	-
Compuesto A 100 mg/kg	1 x/wk	46	26	77 <0,0001
Compuesto A 200mg/kg	Dos dosis 100 mg/kg, separadas por 8h, 1 x/ wk	68	26	162 <0,0001
Compuesto A 50 mg/kg	2+ / 5- x 4, QD	57	26	119 <0,0001
Compuesto A 80 mg/kg	5+ / 23-, QD	59	26	127 <0,0001
Compuesto A 20 mg/kg	20+ / 8-, QD	46	26	77 <0,0001
Compuesto A 100 mg/kg	2+ / 12- x 2, QD	57	26	119 <0,0001
Compuesto A 50 mg/kg	4+ / 10- x 2, QD	55	26	112 <0,0001
Compuesto A 15 mg/kg	QD	42	26	62 <0,0001
Compuesto A 100 mg/kg	2+ / 5- x 4, QD	75	26	188 <0,0001
Compuesto A 30 mg/kg	QD	59	26	127 <0,0001
Compuesto A 50 mg/kg	1 x/wk	32	26	23 0,0036
Compuesto A 7,5 mg/kg	QD	32	26	23 0,0012

Por encima de los demás, el programa de 5 días de tratamiento y 23 días de descanso (5+ / 23-) se detectó que reducía la trombocitopenia inducida por el inhibidor MDM2 en humanos sometidos a tratamiento para los tumores sólidos, mientras aún se mantiene la eficacia antitumoral, comparado con los otros regímenes considerados.

## REIVINDICACIONES

1. Un producto farmacéutico que comprende como ingrediente activo el Compuesto A



5 (A),

para su uso en el tratamiento del cáncer, caracterizado por  
la administración diaria de dicho compuesto A durante 5 días, en los días 1-5 de un ciclo de tratamiento, seguido de  
10 un período de descanso de 23 días.

15 2. El producto farmacéutico para su uso según la reivindicación 1, caracterizado por una administración en una cantidad de 800 mg/ día a 3000 mg/ día, diariamente durante un máximo de 5 días, seguido de un período de descanso de hasta 23 días, y dicha administración empieza a partir del primer día de un ciclo de tratamiento de 28 días.

20 3. El producto farmacéutico para su uso según la reivindicación 2, en el que el Compuesto A se administra en una cantidad de 1000 mg/ día a 2500 mg/ día.

25 4. El producto farmacéutico para su uso según la reivindicación 3, en el que el Compuesto A se administra en una cantidad de desde 1250 mg/ día a 1800 mg/ día.

5. El producto farmacéutico para su uso según la reivindicación 1, en el que el ciclo de tratamiento se repite cada 28 días en hasta un máximo de 12 ciclos.

25 6. El producto farmacéutico para su uso según la reivindicación 1, en el que el Compuesto A se administra dos veces al día en la misma dosis.

30 7. El producto farmacéutico para su uso según la reivindicación 1 para el tratamiento de tumores sólidos.

8. El producto farmacéutico para su uso según la reivindicación 1 para el tratamiento de cáncer colorectal, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de riñón o cáncer de mama.

35 9. El producto farmacéutico para su uso según la reivindicación 1 para el tratamiento del sarcoma.

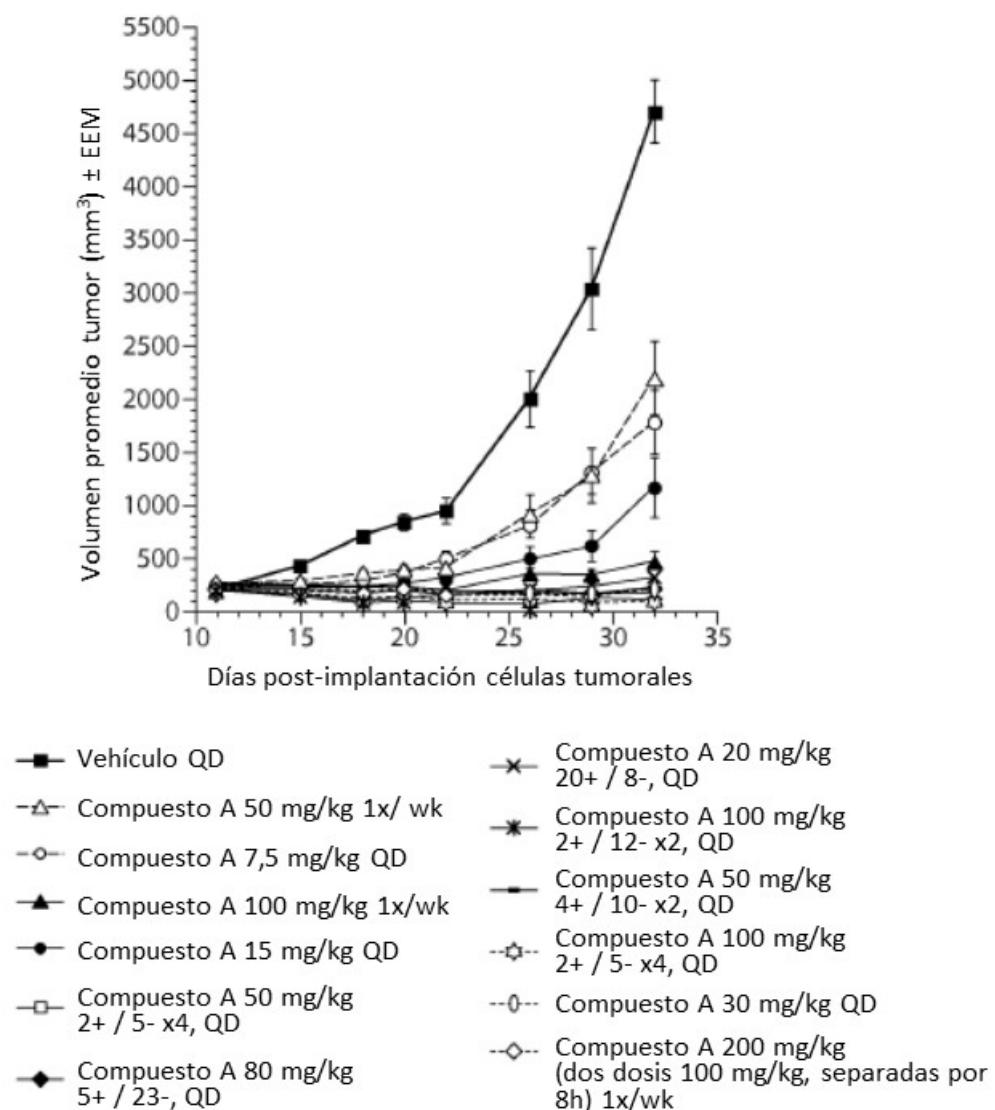


Fig. 1

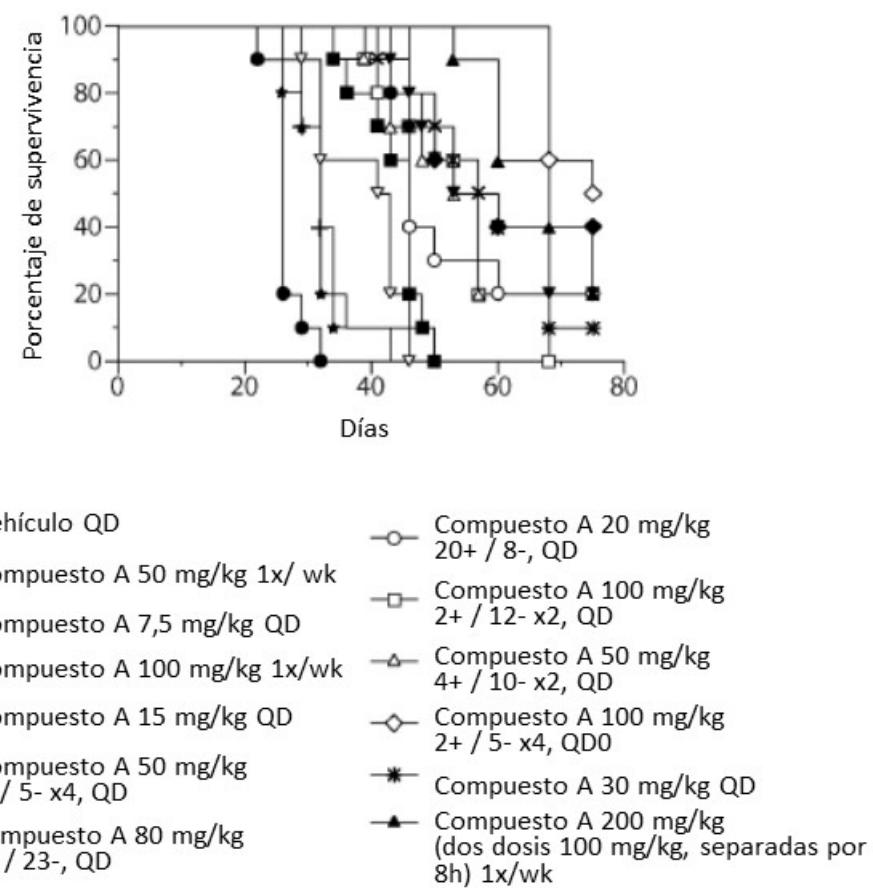


Fig. 2