

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 884 674**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/337</b>	(2006.01) <b>A61P 1/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4985</b>	(2006.01) <b>A61P 1/18</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/513</b>	(2006.01) <b>A61P 13/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/519</b>	(2006.01) <b>A61P 17/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/555</b>	(2006.01) <b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/675</b>	(2006.01) <b>A61K 45/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/704</b>	(2006.01) <b>A61K 47/26</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/7068</b>	(2006.01) <b>A61K 33/24</b>	(2009.01)
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)	
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2009 PCT/US2009/061541**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.04.2010 WO10048330**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2009 E 09822657 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.05.2021 EP 2350664**

54 Título: **Tratamiento del cáncer con el profármaco activado por hipoxia TH-302 en combinación con docetaxel o pemetrexed**

30 Prioridad:

**21.10.2008 US 107253 P**  
**26.11.2008 US 118368 P**  
**06.02.2009 US 150700 P**  
**09.02.2009 US 151163 P**  
**21.09.2009 US 244172 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.12.2021**

73 Titular/es:

**IMMUNOGENESIS, INC. (100.0%)**  
**909 Fannin St Suite 2000**  
**Houston TX 77010, US**

72 Inventor/es:

**CURD, JOHN G.;**  
**KROLL, STEWART;**  
**MATTEUCCI, MARK;**  
**HART, CHARLES P.;**  
**DUAN, JIAN-XIN y**  
**SUN, JESSICA D.**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**Observaciones:**

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

**ES 2 884 674 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**

Tratamiento del cáncer con el profármaco activado por hipoxia TH-302 en combinación con docetaxel o pemetrexed

**5 Campo de la invención**

La presente invención proporciona composiciones para tratar el cáncer con profármacos activados por hipoxia administrados en combinación con fármacos anticancerígenos no activados por hipoxia. La invención se refiere los campos de la medicina, la farmacología y la química medicinal.

10

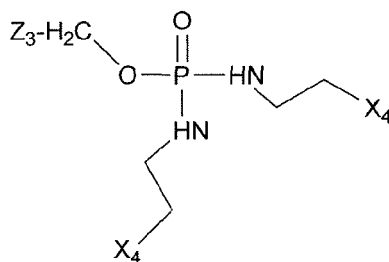
**Antecedentes de la invención**

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los seres humanos. El tratamiento del cáncer es un reto porque es difícil eliminar las células cancerosas sin dañar o matar a las células normales. Dañar o matar a las células normales durante el tratamiento del cáncer provoca efectos secundarios adversos en los pacientes y puede limitar la cantidad de fármaco antineoplásico administrado a un paciente oncológico. También es difícil eliminar las células cancerosas en las regiones alejadas de la vasculatura, donde los fármacos antineoplásicos no penetran.

15

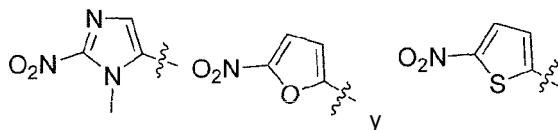
Muchas células cancerosas son más hipóxicas que las células normales. La hipoxia tumoral está asociada con la resistencia a los tratamientos antineoplásicos, la recaída del cáncer y un mal pronóstico. Algunos fármacos en desarrollo preclínico y clínico se dirigen a las células cancerosas hipóxicas. Estos medicamentos, denominados profármacos activados por hipoxia o "HAP" se administran en una forma inactiva, o de profármaco, pero se activan y se vuelven tóxicos en un entorno hipóxico. Las Publicaciones de Patente PCT n.º WO 07/002931 y WO 08/083101, describen HAP como los que tienen una estructura definida por la fórmula I, a continuación.

25



(I)

donde Z<sub>3</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:

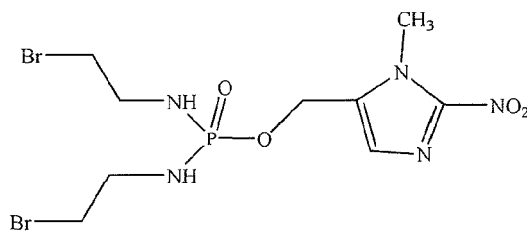


30

y

X<sub>4</sub> es Cl o Br. Los compuestos conocidos como TH-302 y TH-281 son candidatos terapéuticos particularmente prometedores. TH-302, conocido con el nombre químico de (2-bromoetil){[(2-bromoetil)amino][(2-nitro-3-metilimidazol-4-il)metoxi]fosforil}amina, tiene la estructura representada a continuación:

35



TH-302

(II)

Véase Duan *et al.*, 2008, "Potent and highly selective hypoxia-activated achiral phosphoramidate mustards as anticancer drugs", *J Med Chem* 51: 2412. El documento WO 2008/083101 describe composiciones que contienen TH302, y el uso de TH302 en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades hiperproliferativas. Otro HAP prometedor es TH-281, que difiere de TH-302 únicamente en que tiene grupos 2-cloroetil en lugar de los grupos 2-bromoetil presentes en TH-302.

Sigue siendo necesario encontrar nuevos métodos de formulación de HAP, tales como TH-302 y TH-281, para mejorar su eficacia antineoplásica, así como métodos de administración de los mismos y de otros HAP, solos en combinación con otros agentes antineoplásicos, para mejorar el tratamiento del cáncer. La presente invención responde a estas necesidades.

#### Sumario de la invención

La invención proporciona composiciones para su uso en un método de tratamiento del cáncer de pulmón, en donde la primera composición comprende (1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il)éster metílico del ácido N,N'-bis(2-bromoetil)fosforrodámico (TH-302) y la segunda composición comprende docetaxel, en donde se administra en primer lugar una dosis eficaz de TH-302, seguida de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de docetaxel de 2 a 24 horas después del final de la administración de TH-302.

La invención también proporciona composiciones para su uso en un método de tratamiento del cáncer de próstata, en donde la primera composición comprende (1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il)éster metílico del ácido N,N'-bis(2-bromoetil)fosforrodámico (TH-302) y la segunda composición comprende docetaxel, en donde se administra en primer lugar una dosis terapéuticamente eficaz de TH-302, seguida de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de docetaxel, desde al menos 30 minutos hasta 10 horas después de finalizar la administración de TH-302.

La invención proporciona además composiciones para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde la primera composición comprende una dosis terapéuticamente eficaz de TH-302 y la segunda composición comprende una dosis terapéuticamente eficaz de un fármaco antineoplásico que no es un profármaco activado por hipoxia, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer esofágico, cáncer de páncreas, CPNM, cáncer neuroendocrino, sarcoma de tejidos blandos, cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer renal, o cáncer parotídeo y el fármaco antineoplásico que no es un profármaco activado por hipoxia es el pemetrexed.

#### Descripción detallada de la invención

La presente descripción detallada de la invención se divide en secciones para comodidad del lector.

En la sección I se definen algunos términos utilizados en el presente documento.

La sección II describe las formulaciones farmacéuticas de TH-302, TH-281 y otros compuestos de fórmula I.

La sección III describe los métodos para tratar el cáncer con e TH-302, TH-281 y otros compuestos de fórmula I en tratamientos con un único agente (monoterapias).

La sección IV describe métodos de tratamiento del cáncer con un HAP y agentes antineoplásicos distintos de HAP combinados.

La sección V describe métodos para tratar el cáncer con TH-302, TH-281 y otros compuestos de fórmula I en combinación con agentes antineoplásicos distintos de HAP.

La sección V va seguida de ejemplos.

**I DEFINICIONES**

Las siguientes definiciones se proporcionan para ayudar al lector.

5 A menos que se definan de otro modo, se pretende que todos los términos de la técnica, las notaciones y otros términos o terminología científicos o médicos usados en el presente documento tengan los significados habitualmente entendidos por los expertos en la técnica química y médica. En algunos casos, se definen por claridad y/o para una referencia inmediata términos con significados comúnmente entendidos y no debe interpretarse que la inclusión de dichas definiciones en el presente documento represente una diferencia sustancial con respecto a la definición del  
10 término como se entiende generalmente en la técnica.

"Un", "una/o" y "el/la" incluyen referentes al plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a un compuesto hace referencia a uno o más compuestos o a al menos un compuesto. De este modo, las expresiones "un" (o "uno/a"), "uno o más" y "al menos uno" se usan indistintamente en el presente  
15 documento.

"Aproximadamente", como se usa en el presente documento, se utiliza para proporcionar flexibilidad a un extremo de un intervalo numérico, permitiendo que un valor dado pueda encontrarse "un poco por encima" o "un poco por debajo" del extremo, teniendo de este modo en cuenta las variaciones que se puedan observar en las mediciones tomadas  
20 entre diferentes instrumentos, muestras y preparaciones de muestra. En un aspecto, "aproximadamente" se refiere a  $\pm 20$  % de una cantidad e incluye, pero sin limitación,  $\pm 15$  %,  $\pm 10$  % y  $\pm 5$  % de la cantidad.

"Agente activo" se refiere a un compuesto con un efecto farmacológico deseado, e incluye todas las formas farmacéuticamente aceptables del agente activo descrito. Por ejemplo, el agente activo puede ser una mezcla isomérica, un complejo sólido unido a una resina de intercambio iónico o similares. Además, el agente activo puede estar en una forma solvatada. El agente activo también incluye todas las sales farmacéuticamente aceptables, derivados y análogos del agente activo que se esté describiendo, así como combinaciones de los mismos. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables del agente activo pueden incluir, sin limitación, las de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, trometamina, L-lisina, L-arginina, N-etilglucamina, N-metilglucamina y las formas salinas de los  
25 mismos, así como combinaciones de los mismos y similares. Cualquier forma del agente activo puede ser adecuada para su uso en las composiciones de la presente invención, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable del agente activo, un ácido libre o base libre del agente activo o una mezcla de los mismos.

"Administrar" o "administración de" un fármaco a un paciente (y los equivalentes gramaticales de esta expresión), se refiere a la administración directa, que puede ser administración a un paciente por un profesional médico o puede ser autoadministración, y/o administración indirecta, que puede ser el acto de prescribir un medicamento. Por ejemplo, un médico que instruye a un paciente para que se autoadministre un fármaco y/o le proporciona una receta para un fármaco está administrando el fármaco al paciente.  
35

"Tumor sólido avanzado" se refiere a un tumor que ha recidivado, progresado, metastatizado o que es resistente al tratamiento inicial o de referencia. Los tumores sólidos avanzados incluyen, pero sin limitación, tumores metastásicos en el hueso, cerebro, hígado, pulmones, ganglio linfático, páncreas, próstata y tejidos blandos (sarcoma).  
40

"Cáncer" se refiere a leucemias, linfomas, carcinomas y otros tumores malignos de crecimiento potencialmente ilimitado que pueden expandirse localmente por invasión y sistémicamente por metástasis. Algunos ejemplos de cánceres incluyen, pero sin limitación, cáncer de la glándula suprarrenal, hueso, cerebro, mama, bronquios, colon y/o recto, vesícula biliar, cabeza y cuello, riñones, laringe, hígado, pulmón, tejido neuronal, páncreas, próstata, glándula paratiroidea, piel, estómago y tiroides. Otros ejemplos de cánceres incluyen tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, adenocarcinoma, adenoma, carcinoma basocelular, displasia cervical y carcinoma *in situ*, sarcoma de Ewing, carcinomas epidermoides, tumor de células gigantes, glioblastoma multiforme, tumor de tricoleucocitos, ganglioneuroma intestinal, tumor hiperplásico del nervio corneal, carcinoma de células de los islotes, sarcoma de Kaposi, leiomioma, leucemias, linfomas, carcinoma maligno, melanomas malignos, hipercalcemia maligna, tumor de hábito marfanoide, carcinoma medular, carcinoma de piel metastásico, neuroma mucoso, mieloma, micosis fungoide, neuroblastoma, osteosarcoma, sarcoma osteogénico y de otro tipo, tumor de ovario, feocromocitoma, policitemia vera, tumor cerebral primario, tumor microcítico de pulmón, carcinoma epidermoide de tipo ulcerante y papilar, hiperplasia, seminoma, sarcoma de tejidos blandos, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, tumor de células renales, lesión tópica de la piel, sarcoma de células reticulares y tumor de Wilm.  
45  
50  
55

"Dosis" y "posología" se refieren a una cantidad específica de agentes activos o terapéuticos para su administración.  
60

"Forma farmacéutica" se refiere a unidades individuales adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos u otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de agente activo calculada para producir el inicio de la tolerabilidad y los efectos terapéuticos deseados, en asociación con uno o más excipientes farmacéuticos adecuados, tales como portadores.  
65

"Excipiente" incluye cualquier sustancia inerte combinada con un agente activo como TH-302 para preparar una forma

farmacéutica conveniente y un vehículo para administrar el agente activo.

"Formulación" y "composición" se usan indistintamente y se refieren a una mezcla de dos o más compuestos, elementos o moléculas. En algunos aspectos, los términos "formulación" y "composición" pueden utilizarse para referirse a una mezcla de uno o más agentes activos con un portador u otros excipientes. Una formulación farmacéutica es adecuada para su administración a un ser humano o a un mamífero.

"Enfermedad hiperproliferativa" se refiere a una enfermedad caracterizada por la hiperproliferación celular (por ejemplo, un aumento anormal de la tasa o cantidad de proliferación celular), lo que incluye el cáncer, así como otras enfermedades, tales como aquellas en las que la hiperproliferación forma parte de una reacción inmunitaria, como ocurre en los trastornos autoinmunitarios. Algunos ejemplos de enfermedades hiperproliferativas distintas del cáncer son, pero sin limitación, angitis alérgica y granulomatosis (enfermedad de Churg-Strauss), silicosis, asma, gastritis atrófica, hiperplasia benigna de próstata, penfigoide ampolloso, enfermedad celíaca, bronquitis crónica y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, sinusitis crónica, enfermedad de Crohn, neuropatías desmielinizantes, dermatomiositis, eczema, incluida la dermatitis atópica, enfermedades de la trompa de Eustaquio, arteritis de células gigantes, rechazo de injerto, neumonitis por hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad (púrpura de Henoch-Schonlein), dermatitis irritante, anemia hemolítica inflamatoria, neutropenia inflamatoria, enteropatía inflamatoria, enfermedad de Kawasaki, esclerosis múltiple, miocarditis, miositis, pólipos nasales, enfermedades del conducto nasolagrimal, vasculitis neoplásica, pancreatitis, pénfigo vulgar, glomerulonefritis primaria, psoriasis, enfermedad periodontal, enfermedad renal poliquística, poliarteritis nodosa, síndrome de solapamiento de la poliangeitis, colangitis esclerosante primaria, artritis reumatoide, enfermedad del suero, adherencias quirúrgicas, estenosis o reestenosis, escleritis, esclerodermia, estenosis de las vías biliares (del duodeno, intestino delgado y colon), silicosis y otras formas de neumoniosis, diabetes tipo I, colitis ulcerosa, proctitis ulcerosa, vasculitis asociada con trastornos del tejido conjuntivo, vasculitis asociada a deficiencias congénitas del sistema del complemento, vasculitis del sistema nervioso central y granulomatosis de Wegener.

El "profármaco activado por hipoxia" o "HAP" se refiere a un profármaco en donde éste es menos activo o inactivo, en relación con el fármaco correspondiente, y comprende el fármaco y uno o más grupos biorreducibles. Los HAP incluyen profármacos que se activan por una variedad de agentes reductores y enzimas reductoras, incluyendo, sin limitación, enzimas de transferencia de un solo electrón (como las citocromo P450 reductasas) y enzimas de transferencia de dos electrones (o de transferencia de hidruros). En algunas realizaciones, los HAP son profármacos activados por hipoxia y activados por 2-nitroimidazoles. Los ejemplos de HAP incluyen, sin limitación, TH-302, TH-281, PR104 y AQ4N. Los métodos de síntesis de TH-302 se describen en las publicaciones de solicitud de patente PCT n.º WO 07/002931 y WO 08/083101. Los métodos de síntesis de PR104 se describen en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos n.º WO 2007/0032455. Se describen otros ejemplos de HAP, por ejemplo, en las solicitudes de patente de los Estados Unidos n.º 2005/0256191, 2007/0032455 y 2009/0136521 y las publicaciones de solicitud de patente PCT n.º WO 00/064864, WO 05/087075 y WO 07/002931.

"Paciente" y "sujeto" se utilizan indistintamente para referirse a un mamífero que necesita tratamiento para el cáncer u otra enfermedad hiperproliferativa. Generalmente, el paciente es un ser humano. Generalmente, el paciente es un ser humano al que se ha diagnosticado un cáncer. En ciertas realizaciones, un "paciente" o "sujeto" puede referirse a un mamífero no humano, tal como un primate no humano, un perro, gato, conejo, cerdo, ratón o rata, tales como los animales utilizados en la selección, caracterización y evaluación de fármacos y tratamientos.

"Portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, excipiente o diluyente que es útil para preparar una formulación farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y no es biológicamente o de otro modo no deseable e incluye un portador, excipiente o diluyente que sea aceptable para uso farmacéutico humano y/o veterinario. Un "portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable" puede referirse a uno o más de dichos portadores, excipientes o diluyentes.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de agentes activos que se preparan con ácidos relativamente no tóxicos. El compuesto descrito en el presente documento contiene funcionalidades relativamente básicas y pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las procedentes de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales procedentes de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos, tales como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunónico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S M *et al*, "Pharmaceutical Salts" Journal of Pharmaceutical Science, 66 1 19, 1977). Determinados compuestos específicos descritos en el presente documento contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o de ácidos. Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base y aislando el precursor de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás, las

sales son equivalentes a la forma precursora del compuesto para los fines de la presente divulgación.

"Profármaco" se refiere a un compuesto que, después de la administración, se metaboliza o se convierte de otro modo en un compuesto biológicamente activo o más activo (o fármaco) con respecto a al menos una propiedad. Un profármaco, en relación con el fármaco, se modifica químicamente de manera que lo hace, en relación con el fármaco, menos activo o inactivo, pero la modificación química es tal que el fármaco correspondiente se genera por procesos metabólicos u otros procesos biológicos tras la administración del profármaco. Un profármaco puede tener, en relación con el fármaco activo, estabilidad metabólica o características de transporte alteradas, menos efectos secundarios o menos toxicidad, o un mejor sabor (por ejemplo, véase la referencia Nogrady, 1985, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392). Un profármaco puede sintetizarse utilizando reactivos distintos del fármaco correspondiente.

"QnD" o "qnd" se refiere a la administración del medicamento una vez cada n días. Por ejemplo, QD (o qd) se refiere a una vez al día o a una dosis diaria, Q2D (o q2d) se refiere a una dosificación una vez cada dos días, Q7D se refiere a una dosificación una vez cada 7 días o una vez a la semana, Q5D se refiere a una dosis cada 5 días.

La "reducción" de un síntoma o síntomas (y los equivalentes gramaticales de esta frase) se refiere a la reducción de la gravedad o la frecuencia de los síntomas o a la eliminación de los síntomas.

"Tumor sólido" se refiere a un cáncer distinto de la leucemia.

" $T_{1/2}$ " se refiere a la "semivida" de un fármaco; es decir, el tiempo necesario para que se reduzca a la mitad la concentración de un fármaco, por ejemplo, en plasma, suero o sangre. Se proporcionan, por ejemplo, los  $t_{1/2}$  de los fármacos antineoplásicos que no se activan por hipoxia, en las ediciones más recientes de la revista PHYSICIANS' DESK REFERENCE, Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J.; y THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, de Goodman y Gilman, McGraw-Hill, Nueva York y/o se analizan en la bibliografía médica. La  $t_{1/2}$  de los profármacos activados por hipoxia puede encontrarse en la bibliografía o determinarse mediante métodos rutinarios de análisis farmacocinético.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco se refiere a una cantidad de un fármaco que, cuando se administra a un paciente con cáncer u otra enfermedad hiperproliferativa, tendrá el efecto terapéutico previsto, por ejemplo, alivio, mejoría, paliación o eliminación de una o más manifestaciones de cáncer u otra enfermedad hiperproliferativa en el paciente. Un efecto terapéutico no tiene que producirse necesariamente tras la administración de una dosis, y se puede producir tras la administración de una serie de dosis. Por tanto, puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz en una o más administraciones.

"Tratar" o "tratamiento de" una afección o un paciente se refiere a realizar etapas para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos resultados clínicos. A efectos de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio o la mejoría de uno o más síntomas del cáncer u otra enfermedad hiperproliferativa; la disminución del alcance de la enfermedad; el retraso o enlentecimiento de la progresión de la enfermedad; mejoría, la paliación o la estabilización de la patología; u otros resultados beneficiosos. El tratamiento del cáncer puede, en algunos casos, dar como resultado una respuesta parcial o una enfermedad estable.

Como se usa en el presente documento, puede presentarse una pluralidad de artículos, elementos estructurales, elementos composicionales y/o materiales en una lista común por conveniencia. Sin embargo, estas listas han de interpretarse como si cada elemento de la lista se identificase individualmente como un elemento separado y único. Por tanto, ningún miembro individual de dicha lista debe interpretarse como un equivalente de facto de ningún otro miembro de la misma lista únicamente basándose en su presentación en un grupo común sin indicaciones en contrario.

Las concentraciones, cantidades y otros datos numéricos pueden expresarse o presentarse en el presente documento en un formato de intervalo. Ha de entenderse que dicho formato de intervalo se usa simplemente por conveniencia y brevedad y, por tanto, debe interpretarse de manera flexible que incluye no solo los valores numéricos enumerados explícitamente como los límites del intervalo, sino que también incluye todos los valores numéricos individuales o subintervalos comprendidos dentro de ese intervalo como si cada valor numérico y subintervalo se enumerase explícitamente. Como una ilustración, debe interpretarse que un intervalo numérico de "aproximadamente 1 a aproximadamente 5" incluye no solo los valores explícitamente enumerados de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, sino que también incluye valores individuales y subintervalos dentro del intervalo indicado. Por tanto, en este intervalo numérico se incluyen valores individuales, tales como 2, 3 y 4, y subintervalos tales como de 1-3, de 2-4 y de 3-5, etc., así como 1, 2, 3, 4 y 5, individualmente. Este mismo principio se aplica a los intervalos que citan un solo valor numérico como un mínimo o un máximo. Además, debe aplicarse una interpretación de este tipo independientemente de la amplitud del intervalo o las características que se describen.

Las abreviaturas utilizadas en la descripción incluyen:

TC - tomografía computarizada (TC)  
D5W - glucosa al 5 % en agua

- TLD - toxicidad limitante de la dosis  
 HAP - profármacos activados por hipoxia  
 CPNM - cáncer de pulmón no microcítico  
 EP - enfermedad progresiva  
 5 RP- remisión parcial  
 RECIST - criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos  
 CPM - cáncer de pulmón microcítico  
 EE - enfermedad estable  
 10 SDL - suma de los diámetros más largos  
 RCT - retraso del crecimiento tumoral  
 ICT - inhibición del crecimiento tumoral

## II. FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE TH-302 Y OTROS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

- 15 TH-302, y otros compuestos de fórmula I, incluido TH-281, pueden administrarse a los pacientes de acuerdo con la divulgación en cualquier formulación farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, las publicaciones PCT n.º WO 08/083101 y WO 07/002931, divulgan métodos para preparar formulaciones farmacéuticas líquidas de TH-302 y otros compuestos de fórmula I. El documento WO 07/002931 divulga que TH-302 puede suministrarse como polvo liofilizado en un vial y reconstituirse en solución salina o glucosa al 5 % en agua (D5W) inmediatamente antes de su administración. Tras la reconstitución en D5W, la formulación de TH-302 debe utilizarse en un plazo de 8 horas. La vida útil de esta formulación liofilizada de TH-302 es de aproximadamente 1 año a 2-8 °C. El documento WO 08/083101 divulga que TH-302 puede administrarse como una formulación líquida en etanol (que contiene hasta 50 mg de TH-302 por ml). Sin embargo, estas formulaciones de la técnica anterior tienen limitaciones en el sentido de que no son adecuadas para altas concentraciones de fármaco, y la estabilidad (particularmente con respecto a evitar que el agente activo precipite) durante la conservación a largo plazo y/o la dilución de TH-302 es subóptima.

Los presentes inventores descubrieron que la escasa solubilidad acuosa de la clase de fosforamida nitro-heteroarílica de los fármacos contra el cáncer activados por hipoxia, tales como TH-302 y otros compuestos de fórmula I, puede mejorarse proporcionando un tensioactivo no iónico para la conservación prolongada en un entorno de alcohol. Esta sección describe ciertas formulaciones preferidas que contienen etanol y un tensioactivo no iónico como TWEEN 80®. TWEEN 80 es un monooleato de polioxietileno sorbitano, número CAS 9005-65-6. Ventajosamente, estas composiciones farmacéuticas preferidas que se pueden administrar por vía parenteral proporcionan una estabilidad mejorada y una degradación y precipitación reducidas para TH-302, así como para otros fármacos antineoplásicos activados por hipoxia de la clase nitro-heteroaril-fosforamida con poca solubilidad, incluyendo TH-281, y otros compuestos de fórmula I. Además, estas formulaciones preferidas proporcionan una mayor concentración del fármaco activo, por ejemplo, TH-302, en relación con otras formulaciones que se han descrito anteriormente. Dado que estas formulaciones líquidas son estables a largo plazo, no se necesita la liofilización del fármaco, lo que elimina la necesidad de reconstituir un liofilizado antes de su uso. Preferentemente, la formulación farmacéuticamente aceptable es adecuada para administración parenteral.

Los presentes inventores han desarrollado una composición farmacéutica concentrada y estable y métodos que pueden mejorar la estabilidad de una clase de fosforamida nitro-heteroarílica poco soluble de fármaco antineoplásico activado por hipoxia, tal como TH-302 y otros compuestos de fórmula I, solubilizando y dispersando el fármaco dentro de la solución para su conservación prolongada. Además, la inclusión de un tensioactivo no iónico en estas formulaciones es útil para prevenir la precipitación y la degradación de los fármacos antineoplásicos activados por hipoxia, en particular, TH-302 y TH-281, que puede producirse al diluirse con un medio acuoso antes de su administración.

Por tanto, de acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una formulación líquida de TH-302 estable como una mezcla de un tensioactivo no iónico y un alcohol farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el alcohol es etanol. Preferentemente, el tensioactivo no iónico es TWEEN 80.

El etanol se incluye preferentemente en una cantidad de al menos el 70 % en volumen de la mezcla. Más preferentemente, la cantidad de alcohol utilizada es de al menos aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 95 % en volumen, por ejemplo, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 % o al menos aproximadamente el 95 %.

En un aspecto descrito en el presente documento, el TWEEN 80 u otro tensioactivo no iónico se incluye en una cantidad de al menos un 5 % v/v de la mezcla. Por ejemplo, el tensioactivo no iónico puede incluirse en una cantidad de aproximadamente el 5 al 10 % en volumen de la formulación. El tensioactivo no iónico ayuda a inhibir la precipitación de TH-302 fuera de la solución en el portador. Además, el tensioactivo no iónico puede proporcionar otras funciones y ventajas, como actuar como agente antimicrobiano o antibacteriano.

Otros tensioactivos no tóxicos y no iónicos ilustrativos adecuados para el uso descrito en el presente documento incluyen, pero sin limitación, polisorbatos (por ejemplo, monolaurato de polioxietileno (20) sorbitano, monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitano, monoestearato de polioxietileno (20) sorbitano y monooleato de polioxietileno (20)

sorbitano); alcoholes de aril poliéter alquilados conocidos como TRITON®; terc-dodecil tioéter de polietilenglicol disponible como NONIC®; condensado de grasa y amida o ALROSOL®; condensado de éter de poliglicol aromático o NEUTRONYX®; alcanolamina de ácido graso o NINOL®, monolaurato de sorbitano o SPAN®; ésteres de polioxietileno sorbitano o TWEEN®; monolaurato de polioxietileno sorbitano o TWEEN 20®; polioxipropileno-polioxietileno o PLURONIC®; glicéridos poliglicolizados como LABRASOL y aceite de ricino polioxilado como CREMOPHOR.

Típicamente, las composiciones líquidas descritas en el presente documento comprenden de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml del agente activo. Un experto en la materia entiende que las concentraciones anteriores pueden ajustarse dependiendo del agente activo particular utilizado y de la cantidad de agente activo deseada en la formulación final. La cantidad de TH-302 incluida en la presente formulación líquida viene dictada por el uso previsto. Generalmente, la concentración de TH-302 estará en el intervalo de 10 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml o de 30 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, más típicamente de 50 mg/ml a 200 mg/ml, más habitualmente de 50 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, y aún más habitualmente de 50 mg/ml a 125 mg/ml, y más habitualmente más de a 50 mg/ml, como por ejemplo aproximadamente 60 mg/ml, de 60 mg/ml a 100 mg/ml, de 100 mg/ml a 150 mg/ml, de 100 mg/ml a 200 mg/ml o de 100 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml. Estas concentraciones se refieren a la forma de base libre de TH-302 u otro agente; si TH-302 u otro agente activo se formula o administra como una sal farmacéuticamente aceptable u otra forma, las concentraciones se ajustan para que se utilice una cantidad equivalente a la base libre.

De acuerdo con un aspecto descrito en el presente documento, el portador es etanol, y la formulación farmacéutica incluye al menos un 5 % v/v de TWEEN 80. En una realización, la formulación comprende entre un 5 y un 10 % (v/v) de TWEEN 80, un 90-95 % (v/v) de etanol y entre 50 mg/ml y 125 mg/ml de TH-302, tal como aproximadamente 60 mg/ml de TH-302. En un aspecto preferido descrito en el presente documento, la formulación comprende aproximadamente un 5 % de TWEEN 80, aproximadamente un 95 % de etanol, y aproximadamente 60 mg/ml de TH-302.

Por tanto, en un aspecto descrito en el presente documento, el agente activo en la formulación es TH-302, incluyendo todas las formas farmacológicamente aceptables. Un aspecto descrito en el presente documento proporciona una composición líquida, en donde el agente activo es TH-302 en su forma no salina. En otros aspectos descritos en el presente documento, el agente activo es TH-281, opcionalmente en su forma no salina, u otro compuesto de fórmula I. En el aspecto descrito en el presente documento, el agente activo puede proporcionarse para su disolución en la formulación de la invención en cualquier forma adecuada. Por ejemplo, puede estar en forma de un polvo, bolita o gránulo (es decir, un conjunto de unidades más pequeñas de agente activo). Puede utilizarse cualquier grado farmacéutico de TH-302 u otro compuesto de fórmula I.

Ventajosamente, la degradación química se minimiza en las formulaciones descritas en el presente documento. Por tanto, se ha descubierto inesperadamente que la presente formulación que comprende un tensioactivo no iónico proporciona una estabilidad a largo plazo caracterizada por una degradación de TH-302 del 15 % o menos durante un período de 31 días o menos a de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 25 °C. Véase el ejemplo 1, *más adelante*. Normalmente, una formulación que comprende un tensioactivo no iónico (por ejemplo, TWEEN 80) proporciona una estabilidad a largo plazo caracterizada por una degradación de TH-302 del 5 % o menos durante un período de 31 días o menos a aproximadamente -20 °C.

Además, ventajosamente, la formulación líquida de TH-302 producida de acuerdo con la presente divulgación presenta una estabilidad superior, donde la estabilidad, en este caso, se caracteriza por la permanencia de TH-302 en la solución, por ejemplo, sin precipitarse durante la conservación o tras la descongelación.

En algunos aspectos descritos en el presente documento, la formulación puede comprender opcionalmente otros componentes descritos en el presente documento. Por tanto, en diversos aspectos de las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, se utilizan mezclas de portadores. Cuando se utiliza un segundo portador (además del etanol), generalmente es N,N-dimetilacetamida (DMA). Cuando se usan, el portador de la amida se incluye preferentemente en una cantidad de hasta aproximadamente un 20 % en volumen de la formulación. Preferentemente, la cantidad de portador de amida utilizada es de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 20 % en volumen. En algunos aspectos descritos en el presente documento, la formulación consiste en etanol y TH-302. En algunos aspectos descritos en el presente documento, la formulación consiste en etanol, DMA y TH-302.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir adicionalmente un antioxidante, agentes conservantes, tales como hidroxibenzoatos de metilo, etilo y propilo, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado; agentes opacificantes y agentes quelantes. Los agentes antioxidantes y quelantes adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propilo (PG), palmitato de ascorbilo, EDTA disódico (ácido etilendiamino tetraacético; también conocido como edentato disódico), EDTA, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido cítrico monohidratado y sulfito de sodio. En un aspecto descrito en el presente documento, los compuestos anteriores se incluyen en las formulaciones farmacéuticas en cantidades en el intervalo de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 % en peso. En un aspecto específico descrito en el presente documento, la formulación farmacéutica incluye BHA, BHT o PG utilizado en un intervalo de aproximadamente el



0,02 % a aproximadamente el 1 % y EDTA disódico, ácido cítrico, o ácido cítrico monohidratado utilizado en un intervalo de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 5 %. En un aspecto descrito en el presente documento, la formulación farmacéutica incluye BHA utilizado a aproximadamente el 0,05 % en peso.

- 5 Puede usarse cualquier método adecuado para mezclar la formulación que comprende el agente activo, alcohol portador y tensioactivo no iónico. En un aspecto descrito en el presente documento, el agente activo, el portador de alcohol y el tensioactivo no iónico se combinan, y la mezcla se administra directamente al paciente, opcionalmente después de su dilución.
- 10 Las formulaciones farmacéuticas líquidas descritas en el presente documento pueden suministrarse convenientemente en formas farmacéuticas. Los métodos para preparar formas farmacéuticas de otras formulaciones líquidas son conocidos, y será evidente para los expertos en la materia tras la consideración de la presente divulgación cómo preparar formas farmacéuticas adecuadas de las formulaciones farmacéuticas. Por ejemplo, una forma farmacéutica líquida de la presente invención puede prepararse de acuerdo con los procedimientos expuestos, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20.<sup>a</sup> Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2003), y publicaciones similares. La forma farmacéutica a administrar, en todo caso, contendrá una cantidad del agente activo en una cantidad terapéuticamente eficaz para el alivio de la afección que se está tratando cuando se administra de acuerdo con las enseñanzas del presente documento.
- 15
- 20 Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden envasarse en cualquier envase que facilite la estabilidad de la formulación del fármaco. Las formulaciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención pueden estar contenidas en un recipiente esterilizado, tales como jeringas, viales o ampollas de diferentes tamaños y capacidades. El recipiente esterilizado puede contener opcionalmente entre 1-50 ml, 1-25 ml, 1-20 ml, 1-10 ml o 1-5 ml de las formulaciones. Los recipientes esterilizados mantienen la esterilidad de las formulaciones farmacéuticas, facilitan el transporte y el almacenamiento, y permiten la administración de las formulaciones farmacéuticas sin un paso previo de esterilización.
- 25

En el presente documento se describe un kit para administrar la formulación líquida que comprende el principio activo a un hospedador que lo necesite. En un aspecto descrito en el presente documento, el kit comprende el agente activo (por ejemplo, TH-302) y un portador (por ejemplo, etanol), que comprende el tensioactivo no iónico (por ejemplo, TWEEN 80). La mezcla del agente activo en una solución que comprende el portador y el tensioactivo da lugar preferentemente a la formación de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. Por ejemplo, el kit puede comprender un primer recipiente que comprende un fármaco antineoplásico activado por hipoxia en forma sólida; y un recipiente que comprende un portador que contiene un tensioactivo no iónico; en donde la adición del portador al fármaco sólido da lugar a la formación de una formulación farmacéutica para administrar el fármaco. La mezcla del fármaco sólido y el portador puede formar opcionalmente una formulación farmacéutica que comprende TH-302 en una concentración descrita anteriormente, por ejemplo, aproximadamente 60 mg/ml. A modo ilustrativo, entre 30 y 300 mg de TH-302 por ml de portador, opcionalmente entre 50 y 200 mg, y pueden utilizarse entre 100 mg y 150 mg por ml del portador y del tensioactivo no iónico.

30

35

40

Las formulaciones farmacéuticas suministradas en recipientes o kits pueden estar en una forma adecuada para la administración directa o pueden estar en una forma concentrada que requiera dilución en relación con lo que se administra al paciente. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden estar en una forma adecuada para la administración directa por vía intravenosa o pueden estar en una forma concentrada que se diluye antes de la administración. En un aspecto descrito en el presente documento, se administran de aproximadamente 500 a 1200 mg de TH-302 en una formulación descrita en el presente documento a un paciente a lo largo de 30-60 minutos después de la dilución en D5W hasta un volumen total de aproximadamente 500 ml.

45

Las composiciones descritas en el presente documento son útiles en aplicaciones terapéuticas, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer. Aunque las formulaciones descritas en el presente documento pueden administrarse por diversas vías de administración, suelen administrarse por vía intravenosa (por ejemplo, por infusión), pero puede utilizarse cualquier método aceptable (por ejemplo, por vía intraarterial, mediante suministro local por catéter o *stent* y similares).

50

En un aspecto descrito en el presente documento, una formulación de fármaco antineoplásico activado por hipoxia se infunde a través de un conector, como un conector de sitio Y, que tiene tres vías, cada una conectada a un tubo. Como ejemplo, se pueden utilizar conectores en Y BAXTER® de diferentes tamaños. Un recipiente que contiene la formulación del fármaco antineoplásico activado por hipoxia está unido a un tubo unido además a una vía del conector. Los líquidos de infusión, tales como cloruro de sodio al 0,9 %, o dextrosa al 5 %, o glucosa al 5 %, o solución de Ringer lactato, se infunden a través de un tubo unido a la otra vía del conector de sitio Y. Los fluidos de infusión y las formulaciones de fármacos antineoplásicos activados por hipoxia se mezclan dentro del conector de sitio Y. La mezcla resultante se infunde al paciente a través de un tubo conectado a la tercera vía del conector de sitio Y. La ventaja de esta estrategia de administración sobre la técnica anterior es que el fármaco antineoplásico activado por hipoxia se mezcla con los fluidos de infusión antes de entrar en el cuerpo del paciente, reduciendo así el tiempo en que puede producirse la descomposición de las formulaciones terapéuticas debido al contacto con el agua. En algunas realizaciones, el fármaco antineoplásico activado por hipoxia se mezcla menos de 10, 5, 2 o 1 minutos antes de entrar

55

60

65

en el cuerpo del paciente. En algunas realizaciones, el fármaco antineoplásico activado por hipoxia se mezcla menos de 8, 6, 4, 2 o 1 horas antes de entrar en el cuerpo del paciente.

- 5 Como se ha indicado anteriormente, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento ofrecen la ventaja adicional de que dado que la solución de tensioactivo no iónico/alcohol puede mezclarse fácilmente con agua, D5W o solución salina, las formulaciones pueden diluirse más fácilmente y sin problemas justo antes de su administración. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas pueden diluirse con agua, solución salina o D5W dentro del período de las 8 horas anteriores a la administración a un paciente.
- 10 En un aspecto descrito en el presente documento, la administración de la infusión se realiza después de determinar la dosis en mg para un paciente multiplicando la superficie corporal del paciente por la dosis de TH-302 prescrita. El número apropiado de viales (por ejemplo, 100 mg/vial) de TH-302 se retira de un congelador a -20 °C y se deja en condiciones ambientales durante 30-60 minutos para permitir que los viales se calienten hasta temperatura ambiente. Cada vial de 100 mg se reconstituye con 25 ml de D5W estéril y se agita bien. El número de ml de TH-302 reconstituido
- 15 necesario se calcula multiplicando la dosis en mg deseada por 0,25 (por ejemplo, una dosis de 1000 mg requiere 250 ml). Antes de añadir TH-302 reconstituido a una bolsa para infusión intravenosa de D5W estéril de 500/1000 ml, se retira el volumen equivalente de TH-302 que se va a añadir a la bolsa, para que cuando se añada el medicamento reconstituido a la bolsa el volumen total sea de 500/1000 ml.
- 20 Se pueden infundir a los pacientes las formulaciones de fármaco antineoplásico activado por hipoxia durante cualquier tiempo terapéuticamente adecuado, por ejemplo, aproximadamente 15, 30 o 45 minutos o durante 1, 2, 3, 4, 5 o más horas. La velocidad y el volumen de la infusión pueden regularse en función de las necesidades del paciente. La regulación de la infusión de formulaciones de fármacos antineoplásicos activados por hipoxia puede realizarse de acuerdo con los protocolos existentes. A modo ilustrativo, en la tabla 1 se describen volúmenes de dilución y tiempos
- 25 de infusión ilustrativos basados en la dosis total administrada para TH-302 (se permiten tiempos de infusión más largos según el criterio del médico sobre el tiempo necesario para administrar el volumen de infusión).

TABLA 1

Dosis total de TH-302 (mg)	Volumen de infusión (ml)	Duración de la infusión* (minutos)
<1000	500	30
1000 o más	1000	60
Se permiten infusiones más largas según el criterio del investigador sobre el tiempo necesario para administrar el volumen de infusión.		

- 30 El área superficial de un paciente individual puede determinarse usando métodos rutinarios conocidos para los oncólogos y otros proveedores de servicios médicos. Para un ser humano adulto, una dosis de 1 mg/m<sup>2</sup> de un agente activo (fármaco) = aproximadamente 1,7 mg de dicho agente o fármaco por paciente (es decir, el humano adulto prototípico tiene un área superficial de 1,7 m<sup>2</sup>). Por lo tanto, por ejemplo, 100 mg/m<sup>2</sup> de un fármaco = aproximadamente 170 mg de dicho fármaco por paciente.
- 35 Como se describe con mayor detalle a continuación, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden coadministrarse con otros agentes. La coadministración en el contexto de esta divulgación se define como la administración de más de un agente terapéutico en el curso de un tratamiento coordinado para lograr un resultado clínico mejorado. Dicha coadministración también puede ser coexistente, es decir, que se produce
- 40 durante períodos de tiempo superpuestos. El agente adicional administrado puede estar en cualquier forma convencional y puede incluir fluidos de infusión, compuestos terapéuticos, líquidos nutritivos, líquidos antimicrobianos, agentes tamponantes y estabilizantes. Los compuestos terapéuticos, en este contexto, incluyen, pero sin limitación, agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, agentes que son miembros de la superfamilia de los retinoides, agentes antibióticos, agentes hormonales, agentes derivados de plantas, agentes biológicos, interleucinas, interferones,
- 45 citocinas, agentes inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales. Como se divulga en detalle en la sección IV, cuando el agente adicional es un fármaco antineoplásico, en las realizaciones preferidas la administración de los dos agentes no es contemporánea.
- Opcionalmente, las formulaciones de TH-302 descritas en el presente documento pueden administrarse o
- 50 coadministrarse con un agente antineoplásico no activado por hipoxia, mediante administración local. Véanse las secciones III - V, más adelante y los ejemplos. La formulación, dosis, vía de administración, frecuencia, y otros modos de administración de diversos agentes antineoplásicos distintos de TH-302, tales como docetaxel, doxorubicina, gemcitabina, y pemetrexed, administrados de acuerdo con los presentes métodos, se divulgan en el presente documento, están disponibles en la bibliografía médica y/o son conocidos por los expertos en la materia. La
- 55 administración local de las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento puede realizarse mediante diversas técnicas y estructuras que administran la formulación farmacéutica en el lugar deseado o cerca de él. Los ejemplos de técnicas y estructuras de administración local no pretenden ser limitantes, sino ilustrativos de las técnicas y estructuras disponibles. Entre los ejemplos se encuentran los catéteres de administración local, portadores

de sitio específico, implantes, inyección directa o aplicaciones directas.

La administración local por medio de un catéter permite la administración de una combinación secuencial de agentes y/o composiciones terapéuticas directamente en el lugar deseado según los métodos descritos en el presente documento. Se describen ejemplos de administración local usando un catéter de balón en el documento EP 383 492 A2 y en la Patente de los Estados Unidos n.º 4.636.195. Otros ejemplos de técnicas y estructuras locales basadas en catéteres se divulgan en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.049.132 y la Patente de los Estados Unidos n.º 5.286.254. Generalmente, el catéter se coloca de manera que los agentes terapéuticos puedan ser administrados en el lugar deseado o cerca de él. Las dosis administradas a través del catéter pueden variar, según las determinaciones realizadas por un experto, pero a menudo son en cantidades eficaces para crear un efecto citotóxico o citostático en el lugar deseado. Preferentemente, estas cantidades totales son inferiores a las cantidades totales para la administración sistémica de los productos farmacéuticos descritos en el presente documento, y son inferiores a la dosis máxima tolerada. La administración de las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento a través de catéteres debe formularse preferentemente con una viscosidad que permita la administración a través de un pequeño catéter de tratamiento, y puede formularse con ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables (activos e inactivos).

La administración local mediante un implante describe la colocación de una matriz que contiene las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento en el lugar deseado. El implante puede depositarse mediante cirugía o por otros medios. La matriz implantada libera la combinación de la invención de agentes y/o composiciones terapéuticas por difusión, reacción química, activadores de disolventes u otros mecanismos equivalentes. Los ejemplos se exponen en Langer, 1990, Science 249:1527-33. A menudo, los implantes pueden tener una forma que libera la combinación de la invención de agentes y/o composiciones terapéuticas a lo largo del tiempo; estos implantes se denominan implantes de liberación prolongada. El material de construcción de los implantes variará en función de la naturaleza del implante y del uso específico que se le vaya a dar. Por ejemplo, los implantes bioestables pueden tener una estructura de soporte rígida o semirrígida, con la combinación de la invención de agentes terapéuticos y/o la entrega de la composición que tiene lugar a través de un recubrimiento o una estructura de soporte poroso. Otros implantes pueden estar hechos de un líquido que se endurece después de ser implantado o pueden estar hechos de un gel. Las cantidades de la combinación de la invención de agentes terapéuticos y/o la composición presente en el implante o sobre él pueden ser en una cantidad eficaz para tratar la proliferación celular en general, o una indicación específica de proliferación, tales como las indicaciones analizadas en el presente documento.

Las formulaciones descritas en el presente documento pueden usarse para tratar cualquier tipo de cáncer en un sujeto, en particular, cánceres que contienen áreas sustanciales de tejido hipóxico. Dichos cánceres incluyen, entre otros, el cáncer de pulmón (incluido el cáncer microcítico y no microcítico de pulmón), cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, sarcomas de tejidos blandos y cáncer de próstata. Las formulaciones descritas en el presente documento también pueden utilizarse para tratar enfermedades hiperproliferativas no cancerosas

TH-302 formulado como se ha comentado anteriormente puede administrarse como monoterapia o en combinación con la administración de otros agentes antineoplásicos. La formulación puede administrarse junto con un tratamiento terapéutico antineoplásico, incluida, pero sin limitación, cirugía (por ejemplo, en un entorno adyuvante o neoadyuvante) o radiación.

### 45 III. ADMINISTRACIÓN DE TH-302 EN MONOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER

TH-302 puede administrarse como monoterapia (es decir, solo, no en combinación con ningún otro agente antineoplásico), para tratar el cáncer, tal como se describe en esta sección con fines meramente ilustrativos. TH-302 puede administrarse como monoterapia para el tratamiento del melanoma (incluido el melanoma metastásico) o del CPMC (incluido el CPMC refractario). Como se analiza más adelante y en el ejemplo comparativo 2, TH-302 ha mostrado una notable actividad antineoplásica cuando se administra a pacientes diagnosticados de melanoma o de CPMC.

TH-302 suele administrarse por vía intravenosa (por ejemplo, en infusión) para la monoterapia. En algunos aspectos descritos en el presente documento, una formulación de TH-302/etanol/TWEEN 80 comentada anteriormente se diluye en D5W o solución salina para su infusión. Aunque es posible una variedad de pautas posológicas, TH-302 se administra típicamente durante uno o más ciclos de (a) una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas, seguido de una semana sin administración de TH-302 (por ejemplo, administrado en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días) denominado "ciclo de 4 semanas", (b) una vez a la semana; (c) una vez cada tres semanas, o (d) dos veces cada tres semanas (por ejemplo, administrado en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días). Para un régimen de dosificación que comprende un "ciclo de 4 semanas" TH-302 puede administrarse, por ejemplo, a una dosis de 480 mg/m<sup>2</sup> a 670 mg/m<sup>2</sup>, más preferentemente de 480 mg/m<sup>2</sup> a 575 mg/m<sup>2</sup>, preferentemente de aproximadamente 575 mg/m<sup>2</sup>. Para la administración semanal, TH-302 puede administrarse una vez por semana en dosis de hasta 575 mg/m<sup>2</sup>. Para administrar una vez cada tres semanas, la dosis puede ser de hasta 670 mg/m<sup>2</sup>. Para algunos pacientes, pueden administrarse dosis de hasta 940 mg/m<sup>2</sup> o mayores una vez cada 3 semanas. Pueden seleccionarse otras dosis en función de la edad, el estado de salud y otros factores del paciente.

En diversos aspectos descritos en el presente documento, la cantidad de TH-302 administrada es de aproximadamente 670 mg/m<sup>2</sup>, 575 mg/m<sup>2</sup>, 560 mg/m<sup>2</sup>, 480 mg/m<sup>2</sup>, 360 mg/m<sup>2</sup>, 240 mg/m<sup>2</sup>, y 120 mg/m<sup>2</sup>, cuando TH-302 se administra por vía intravenosa (por ejemplo, por infusión).

5 Como otros agentes antineoplásicos, TH-302 se administra habitualmente en múltiples ciclos. Por ejemplo y sin limitación, TH-302 puede administrarse mediante un "ciclo de 4 semanas" durante de 1 a 13 ciclos, de 1 a 7 ciclos o de 1 a 4 ciclos. Como segundo ejemplo, TH-302 puede administrarse con una frecuencia de una vez por semana durante de 3 a 52, de 3 a 28, de 3 a 6 o de 3 a 8 ciclos (semanas). Como tercer ejemplo, TH-302 puede administrarse  
10 con una frecuencia de una vez cada tres semanas durante de 3 a 52, de 3 a 28, de 3 a 6 o de 3 a 8 semanas. Los profesionales médicos reconocerán que algunos de estos periodos de administración de TH-302 incluyen una o más semanas de reposo farmacológico durante las cuales no se administra TH-302.

15 Como se ha indicado, TH-302 ha demostrado ser beneficioso en pacientes con melanoma metastásico. La tasa de remisión histórica en el melanoma metastásico de primera línea es de aproximadamente el 10 %, por lo que los resultados del tratamiento con TH-302 son bastante notables. Se ha tratado con monoterapia de TH-302 a once sujetos con melanoma metastásico con dosis iniciales de 575 mg/m<sup>2</sup> a 670 mg/m<sup>2</sup> como parte de un régimen de dosificación de 3 semanas consecutivas repetido cada 4 semanas. Se han realizado evaluaciones tumorales RECIST en ocho sujetos. Tres de los ocho sujetos evaluados han tenido remisiones parciales y tres de los ocho sujetos han tenido  
20 enfermedad estable. Cuatro de los ocho sujetos continuaron en el estudio para ciclos de dosificación adicionales. Dos de los tres sujetos con remisión parcial continuaron en el estudio al menos durante el ciclo 3 y el ciclo 7. El otro sujeto abandonó el estudio con un deterioro clínico asociado a un declive neurológico por las metástasis cerebrales.

25 Se ha tratado a ocho sujetos con CPMC con monoterapia de TH-302 a dosis iniciales de 480 mg/m<sup>2</sup> a 670 mg/m<sup>2</sup> como parte de una pauta posológica de 3 semanas consecutivas repetida cada 4 semanas (esto excluye un sujeto al que se administraron 60 mg/m<sup>2</sup> durante el aumento gradual de la dosis inicial). Se realizaron evaluaciones tumorales RECIST inicialmente para siete sujetos. Dos de los siete sujetos tuvieron remisiones parciales y otros tres de estos mismos siete sujetos tuvieron enfermedad estable. La tasa de remisión histórica en el CPMC refractario es inferior al 10 %, por lo que, nuevamente, estos resultados son bastante notables. Uno de los siete sujetos continuó en el estudio  
30 para ciclos adicionales de tratamiento.

Después de que se estableciera la DMT en 575 mg/m<sup>2</sup> para la monoterapia con TH-302 administrada una vez por semana durante tres semanas de un ciclo de cuatro semanas, se inició una pauta posológica de TH-302 una vez cada tres semanas. Se han administrado 940 mg/m<sup>2</sup> a seis sujetos y dos de los seis sujetos han experimentado toxicidad limitante de la dosis. La DMT para la dosis de una vez cada tres semanas es de 670 mg/m<sup>2</sup> a menos que se explore una dosis entre 670 mg/m<sup>2</sup> y 940 mg/m<sup>2</sup>.  
35

En el presente documento se proporcionan otras dosis terapéuticamente eficaces de TH-302 para la monoterapia. En diversos aspectos descritos en el presente documento, la dosis terapéuticamente eficaz de TH-302 en los métodos de  
40 tratamiento del cáncer está en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 700 mg/m<sup>2</sup>, de 200 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 700 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 600 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 350 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 550 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 500 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 600 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 450 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 550 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 450 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 575 mg/m<sup>2</sup>, de  
45 aproximadamente 480 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 670 mg/m<sup>2</sup> y de aproximadamente 670 mg/m<sup>2</sup> a <940 mg/m<sup>2</sup>. Otro aspecto descrito en el presente documento proporciona métodos para tratar el cáncer que comprenden la administración de TH-302 en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 700 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 1200 mg/m<sup>2</sup> o de aproximadamente 800 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 1000 mg/m<sup>2</sup>, especialmente cuando se proporciona profilaxis contra la toxicidad, por ejemplo, como se analiza a continuación. En algún aspecto descrito en  
50 el presente documento, la dosis terapéuticamente eficaz de TH-302 en monoterapia es de aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 500 mg/m<sup>2</sup>.

Un aspecto descrito en el presente documento proporciona la administración en monoterapia de TH-302 a un paciente con cáncer microcítico de pulmón. En algunos aspectos descritos en el presente documento, TH-302 se administra  
55 una vez a la semana durante 3 semanas, seguido de una semana sin administración (por ejemplo, los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunos aspectos descritos en el presente documento, TH-302 se administra a un paciente con cáncer microcítico de pulmón una vez a la semana durante 3 semanas, seguido de una semana sin administración a una dosis en el intervalo de aproximadamente 480 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 670 mg/m<sup>2</sup>. En algunos aspectos descritos en el presente documento, TH-302 se administra durante al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5 o  
60 al menos 6 ciclos de 28 días. En algunos aspectos descritos en el presente documento, TH-302 se administra una vez cada tres semanas (por ejemplo, el día 1 de un ciclo de 21 días). En algunos aspectos descritos en el presente documento, TH-302 se administra a un paciente con cáncer microcítico de pulmón una vez cada 3 semanas a una dosis en el intervalo de aproximadamente 670 mg/m<sup>2</sup> a menos de 940 mg/m<sup>2</sup>. En algunos aspectos descritos en el presente documento, TH-302 se administra durante al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5 o al menos 6  
65 ciclos de 21 días.

Un aspecto descrito en el presente documento proporciona la administración en monoterapia de TH-302 a un paciente con melanoma metastásico. En algunos aspectos descritos en el presente documento, TH-302 se administra una vez a la semana durante 3 semanas, seguido de una semana sin administración (por ejemplo, los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunos aspectos descritos en el presente documento, TH-302 se administra a una dosis en el intervalo de aproximadamente 480 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 670 mg/m<sup>2</sup>, en ocasiones de aproximadamente 575 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 670 mg/m<sup>2</sup>. En algunos aspectos descritos en el presente documento, TH-302 se administra durante al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5 o al menos 6 ciclos de 28 días.

TH-302 tiene un atractivo perfil de seguridad como monoterapia. Se tolera bien a dosis relativamente altas y no induce mielosupresión significativa que limite la dosis. Las toxicidades limitantes de la dosis en un estudio de aumento de dosis fueron mucositis con un acontecimiento de grado 3 que afectaba a la mucosa oral y un acontecimiento de grado 3 que afectaba a la mucosa gastrointestinal. TH-302 también produce una erupción cutánea predecible que es proporcional a la dosis y es reversible. La erupción es típicamente de grado 1 o grado 2 dependiendo de la dosis y aumenta su incidencia a partir de una dosis semanal en monoterapia de 480 mg/m<sup>2</sup>. Las erupciones cutáneas y las toxicidades en las mucosas observadas en los ensayos clínicos son coherentes con la farmacología subyacente de un profármaco activado por hipoxia, porque tanto la piel normal como la mucosa superficial contienen regiones de hipoxia significativa. En un ensayo clínico en pacientes que recibían TH-302 (575 mg/m<sup>2</sup>), la erupción se trató de forma proactiva educando al sujeto haciendo hincapié en la importancia de la higiene personal, incluida la higiene de la piel, mantener la piel seca y evitar una presión elevada y prolongada en regiones de la piel, agentes tópicos que contienen óxido de zinc, agentes antifúngicos y agentes antibacterianos. Los informes anecdóticos de los centros clínicos muestran una aparente disminución de la gravedad y la duración de la toxicidad cutánea. De manera similar, el uso profiláctico de un enjuague bucal terapéutico (que contiene dexametasona, difenhidramina, nistatina y tetraciclina) parece reducir la incidencia y la gravedad de las lesiones orales. Por tanto, un aspecto descrito en el presente documento proporciona métodos para tratar el cáncer en los que se administra al paciente TH-302 (u otro compuesto de fórmula I) en combinación con una formulación oral y/o tópica de un fármaco u otro agente para prevenir el daño de la mucosa y/o la piel. Preferentemente, el fármaco o agente se administra de forma profiláctica (antes de que se produzcan daños significativos en la mucosa o la piel). Por ejemplo y sin limitación, los agentes tópicos adecuados incluyen uno o una combinación de los siguientes: agentes tópicos que contienen óxido de zinc, agentes antifúngicos, agentes antioxidantes y/o antibacterianos. Los antioxidantes tópicos disponibles para su uso en humanos incluyen vitamina C tópica, vitamina E tópica, melatonina tópica y combinaciones de los mismos (véase Dreher y Maiback, 2001, "Protective Effects of Topical Antioxidants in Humans" Oxidants and Antioxidants in Cutaneous Biology. Current Problems in Dermatology.

Basilea, Karger 29:157-164). Puede utilizarse DMSO tópico (véase la Patente de los Estados Unidos 6.060.083). Otros agentes incluyen, por ejemplo, análogos de la vitamina K (véase la Publicación de Patente de US 2009/0239952), vitamina C tópica, vitamina E tópica, corticoides tópicos, crema de mentol, minociclina tópica; lociones, tales como clindamicina al 2 %/hidrocortisona al 1 %, soluciones de glutamina y melatonina. Pueden utilizarse agentes sistémicos que incluyan agentes antifúngicos (por ejemplo, nistatina) y agentes antibacterianos (por ejemplo, tetraciclina).

Además de la administración de TH-302 para el tratamiento del cáncer, pueden administrarse en monoterapia otros compuestos de fórmula I, tales como TH-281, de acuerdo con los métodos, dosis, pautas y profilaxis descritos en el presente documento en relación con TH-302.

#### IV. ADMINISTRACIÓN DE AGENTES ANTINEOPLÁSICOS HAP Y NO HAP EN TERAPIA COMBINADA

La presente divulgación también proporciona métodos para tratar el cáncer mediante la administración de profármacos activados por hipoxia, incluido TH-302, a pacientes oncológicos, en combinación con otro fármaco antineoplásico, en donde se maximiza la eficacia terapéutica de la combinación y se minimiza la toxicidad del tratamiento combinado mediante la administración del profármaco activado por hipoxia ("HAP") y del otro fármaco antineoplásico de manera no contemporánea; véase el ejemplo 3, *más adelante*. En particular, la invención proporciona:

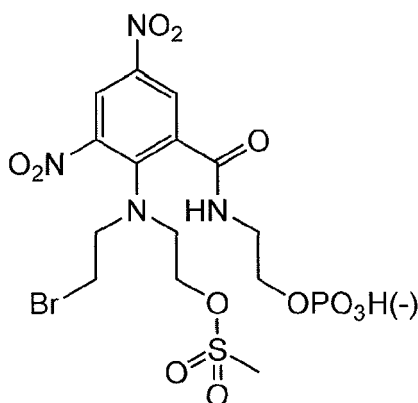
(i) composiciones para su uso en un método de tratamiento del cáncer de pulmón, en donde la primera composición comprende (1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il)éster metílico del ácido N,N'-bis(2-bromoetil)fosforrodámico (TH-302) y la segunda composición comprende docetaxel, en donde se administra en primer lugar una dosis eficaz de TH-302, seguida de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de docetaxel de 2 a 24 horas después del final de la administración de TH-302; y

(ii) composiciones para su uso en un método de tratamiento del cáncer de próstata, en donde la primera composición comprende (1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il)éster metílico del ácido N,N'-bis(2-bromoetil)fosforrodámico (TH-302) y la segunda composición comprende docetaxel, en donde se administra en primer lugar una dosis terapéuticamente eficaz de TH-302, seguida de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de docetaxel, desde al menos 30 minutos hasta 10 horas después de finalizar la administración de TH-302.

La administración de dos fármacos con cierto intervalo de tiempo de separación de acuerdo con la presente invención se denomina "administración no contemporánea" de los dos fármacos.

La presente divulgación también proporciona, con fines únicamente ilustrativos, un método para tratar el cáncer en un paciente que comprende administrar un fármaco activado por hipoxia en combinación con otro fármaco antineoplásico, en donde el HAP se administra en primer lugar y el retardo entre la finalización de la administración del HAP y el comienzo de la administración del otro fármaco antineoplásico es igual a aproximadamente la  $t_{1/2}$  del HAP, o igual a al menos la  $t_{1/2}$  del HAP, o igual a aproximadamente el doble de la  $t_{1/2}$  del HAP, o igual a al menos el doble de la  $t_{1/2}$  del HAP. En un aspecto descrito en el presente documento, el retardo se encuentra en el intervalo delimitado por la  $t_{1/2}$  del HAP y el doble de la  $t_{1/2}$  del HAP.

En un aspecto del método descrito en el presente documento con fines únicamente ilustrativos, el HAP es TH-302, TH-281 u otro compuesto de fórmula I. En otro aspecto del método, el profármaco activado por hipoxia es AQ4N. En un aspecto del método, el HAP es PR104 que tiene una estructura de fórmula que se muestra a continuación:



Las sales farmacéuticamente activas de PR104 también son útiles de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento con fines únicamente ilustrativos. PR104 es un HAP para el que se ha determinado que la dosis máxima tolerada (DMT) y la dosis recomendada, tras un estudio de fase I, es de 1.100 mg/m<sup>2</sup>. Véase, Jameson *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 26: 2008 (supl. de 20 de mayo; res. 2562). Los estudios de fase II con PR104 se iniciaron administrando PR104 a 200-275 mg/m<sup>2</sup>. Véase, Tchekmedyan *et al.*, *J Clin Oncol* 26: 2008 (supl. de 20 de mayo; res. 3575). Sin embargo, cuando se administra en combinación con gemcitabina y docetaxel, la DMT de PR104 más gemcitabina o docetaxel fue de 140 mg/m<sup>2</sup> para PR104 más gemcitabina y <200 mg/m<sup>2</sup> para PR104 más docetaxel. Los métodos descritos en el presente documento, con fines ilustrativos, solo permiten la administración de dosis más altas de HAP en dichas terapias combinadas, que incluyen HAP, tales como TH-302, TH-281, PR104 y AQ4N (véanse, por ejemplo, las Publicaciones de Patente PCT n.º WO 00/064864, WO 04/087075, WO 07/002931 y WO 08/083101, y la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 2007/0032455).

En otro aspecto del método descrito en el presente documento con fines meramente ilustrativos, el profármaco activado por hipoxia se selecciona entre el grupo que consiste en los N-óxidos de los alcaloides de la vinca. Ciertos N-óxidos de los alcaloides de la vinca útiles en los métodos descritos en el presente documento se proporcionan en la publicación de patente PCT n.º WO 07/098091. En un aspecto del método, el HAP es un compuesto descrito en cualquiera de las publicaciones PCT n.º 2000/064864, 2004/087075, 2005/086951, 2005/087075, 2006/057946, 2007/002931, 2008/083101, 2008/151253, 2009/018163 y 2009/033165, la solicitud PCT n.º US09/044038, las publicaciones de solicitud de patente de los Estados Unidos n.º 20050256191 y 20070032455 y la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos n.º 61/218.043. En estas publicaciones también se describen las vías, la frecuencia y otros parámetros de la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de HAP (véase también Jameson *et al.*, *J Clin Oncol*, 26 2008 (supl. de 20 de mayo, res. 2562) y Tchekmedyan *et al.*, *J Clin Oncol* 26 2008 (supl. de 20 de mayo, res. 3575)). Otros profármacos ilustrativos activados por hipoxia son las benzotriazinas, tales como la tirapazamina (TPZ SR4233, 1,4-dióxido de 1,2,4-benzotriazin-3-amina), compuestos nitroaromáticos (por ejemplo, misonidazol, 1-metil-3-(2-nitro-1-imidazolil)-2-propanol y RB 6145, 2-nitroimidazol) (véase, por ejemplo, Adams *et al.*, 1994, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29 231-38), antraquinonas (por ejemplo, AQ4N, 1,4-bis-[[2-(dimetilamino-N-óxido)etil]amino]5,8-dihidroxi-antraceno-9,10-diona) (véase, por ejemplo, Patterson, 1993, *Cancer Metastasis Rev* 12 119-34, Patterson, 2002, *Drug Metab Rev* 34 581-92, Patterson *et al.*, 2000, *Br J Cancer* 82 1984-90), la unidad de cloroquinolina que dirige el ADN al 2-nitroimidazol (por ejemplo, clorhidrato de NLCQ-1,4-[3-(2-nitro-1-imidazolil)-propilamino]-7-cloroquinolina) (véase, por ejemplo, Papadopoulou *et al* 2003, *Clin Cancer Res* 9 5714-20), mostazas de dinitrobenzamida (por ejemplo, SN 23862, 5-(N,N-bis(2-cloroetil)amino)-2,4-dinitrobenzamida y SN 28343) (véase, por ejemplo, Sum *et al.*, 1997, *Oncol Res* 9 357-69, Helsby, *et al.*, 2003, *Chem Res Toxicol* 16 469-78), mostazas de fosoramidato de nitrobenzilo (fosforamidatos nitroheterocíclicos) (véase, por ejemplo, Borch *et al.*, 2000 *J Med Chem* 43 2258-65), sales metilcuaternarias nitroheterocíclicas (sales cuaternarias de nitroarilmetilo) (véase, por ejemplo, Tercel *et al* 2001 *J Med Chem* 44 351 1-22), complejos de cobalto(III) (véase, por ejemplo, Wilson *et al.*, 1994, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29 323-27) e indoloquinonas (véase, por ejemplo, Everett *et al.*, 2002, *Biochem Pharmacol* 63 1629-39). En un aspecto del método, el HAP no es tirapazamina o un análogo de tirapazamina.

El tratamiento del cáncer suele implicar la administración de múltiples ciclos de fármacos, y para muchos cánceres, se administran múltiples fármacos. A modo ilustrativo, y no como limitación, pueden administrarse dos fármacos antineoplásicos, A y B, en diversas secuencias de administración, como se ilustran a continuación

- 5  
 i. ABAAABAAABAA (repeticiones o "ciclos" de ABAA),  
 ii. ABAABAABAABA (ciclos de ABA),  
 iii. ABABABABABABAB (ciclos de AB);  
 10 iv. ABBABBABBABB (ciclos de ABB); y  
 v. ABBBABBABBABB (ciclos de ABBB).

Cualquiera de estos (y otros) ciclos de administración puede emplearse de acuerdo con la presente divulgación. Como ejemplo ilustrativo, la secuencia ABAAABAAABAA puede representar 3 ciclos en los que "A" es TH-302 administrado los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días y "B" es gemcitabina administrada de manera no coincidente con A el día 1 del ciclo. Se entenderá que cuando haya múltiples ciclos y/o múltiples administraciones de uno o más fármacos dentro de un ciclo, el retraso entre la finalización de la administración de HAP y el inicio de la administración del fármaco distinto de HAP se refiere al periodo entre las administraciones secuenciales de HAP y no HAP. Por ejemplo, en un ciclo A B<sub>1</sub>B<sub>2</sub>B<sub>3</sub> el periodo entre la finalización de la administración de A y el comienzo de la administración de B<sub>1</sub> está medido (en lugar de, por ejemplo, el periodo entre la finalización de la administración de A y el inicio de la administración de B<sub>3</sub>).

Las enfermedades hiperproliferativas distintas del cáncer también pueden tratarse con los métodos descritos en el presente documento con fines meramente ilustrativos.

25 En algunos aspectos de los métodos descritos en el presente documento con fines meramente ilustrativos, el fármaco antineoplásico que no se activa hipoxicamente se selecciona entre el grupo que consiste en alquilantes de platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino y satraplatino), docetaxel, doxorubicina, gemcitabina, paclitaxel, 5-fluorouracilo y pemetrexed.

30 Los fármacos antineoplásicos administrados de acuerdo con la presente divulgación pueden administrarse a través de diversas rutas, entre las que se incluyen, sin limitación, las vías i.v. y orales. Se proporcionan las rutas, la frecuencia y las cantidades terapéuticamente eficaces de administración de medicamentos contra el cáncer que no se activan por hipoxia, por ejemplo, en las ediciones más recientes de la revista PHYSICIANS' DESK REFERENCE, Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J.; y THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, de Goodman y Gilman, McGraw-Hill, Nueva York, Brown *et al.*, Cancer Lett, 1978, 5::291-97, Yamada *et al.*, Cancer Lett, 2001, 172:17-25, y/o están disponibles en la Federal Drug Administration y/o se discuten en la bibliografía médica.

Otro aspecto descrito en el presente documento con fines meramente ilustrativos proporciona un método para tratar el cáncer y otras enfermedades hiperproliferativas, comprendiendo dicho método la administración de un profármaco activado por hipoxia y radioterapia, a un paciente que necesita dicho tratamiento, en donde el HAP (por ejemplo, TH-302) se administra desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 48 horas, más típicamente entre 1 y 24 horas antes de iniciar la radioterapia. En un aspecto descrito en el presente documento con fines únicamente ilustrativos, tanto el tratamiento con HAP como la radioterapia se administran en un periodo de 24 horas, el HAP se administra en primer lugar, y la radiación se administra al menos aproximadamente 30 minutos y no más de 24 horas después de interrumpir la administración del HAP. En un aspecto descrito en el presente documento, el intervalo entre la administración del HAP y la radioterapia es de 2-4 horas, tal como aproximadamente 2 horas o aproximadamente 4 horas.

#### 50 V. TERAPIAS COMBINADAS CON TH-302 EN COMBINACIÓN CON OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

En el presente documento se describen métodos de tratamiento del cáncer mediante la administración de TH-302 en combinación con un segundo agente antineoplásico (distinto de un HAP) a un paciente que necesita dicho tratamiento. En particular, la presente invención proporciona composiciones para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde la primera composición comprende una dosis terapéuticamente eficaz de TH-302 y la segunda composición comprende una dosis terapéuticamente eficaz de un fármaco antineoplásico que no es un profármaco activado por hipoxia, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer esofágico, cáncer de páncreas, CPNM, cáncer neuroendocrino, sarcoma de tejidos blandos, cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer renal, o cáncer parotídeo y el fármaco antineoplásico que no es un profármaco activado por hipoxia es el pemetrexed.

60 Como se analiza a continuación con fines únicamente ilustrativos, una amplia variedad de tumores sólidos y de tumores sólidos avanzados pueden tratarse administrando TH-302 en combinación con un segundo agente antineoplásico que no sea un HAP, y una amplia variedad de agentes antineoplásicos pueden administrarse en combinación con TH-302 para obtener un beneficio terapéutico. Por ejemplo, los datos clínicos muestran que la combinación de TH-302 con gemcitabina tiene una actividad notable en el cáncer de páncreas de primera línea y las combinaciones de TH-302 con docetaxel o pemetrexed tienen una actividad notable en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) refractario. La combinación de TH-302 con doxorubicina es muy prometedora en el sarcoma de

tejidos blandos.

Los agentes antineoplásicos, que pueden utilizarse junto con TH-302, son bien conocidos. En ciertos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, el agente antineoplásico distinto de TH-302 se selecciona entre el grupo que consiste en docetaxel, doxorubicina, gemcitabina y pemetrexed. Véanse las tablas 2 y 3, *más adelante*. En ciertos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, el agente antineoplásico distinto de TH-302 se selecciona entre el grupo formado por los alquilantes de platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino y satraplatino), docetaxel, doxorubicina, gemcitabina, paclitaxel, 5-fluorouracilo y pemetrexed.

Las observaciones clínicas realizadas hasta la fecha respaldan las siguientes conclusiones. De acuerdo con los métodos descritos en el presente documento con fines ilustrativos, TH-302 puede combinarse ampliamente con las quimioterapias estándar utilizadas habitualmente, en particular con gemcitabina, docetaxel, pemetrexed y doxorubicina. La DMT de TH-302 en cada una de las combinaciones será probablemente superior al 50 % de la DMT de la monoterapia semanal con TH-302. Se ha observado una amplia actividad con respuestas RECIST en las cuatro combinaciones de TH-302 con gemcitabina, docetaxel, pemetrexed y doxorubicina. Se observaron remisiones parciales en todos los niveles de dosis de TH-302, incluso en la dosis más baja de TH-302 (240 mg/m<sup>2</sup>) estudiada en las combinaciones. Las tasas de remisión son considerablemente más altas de lo que cabría esperar según estudios anteriores en ensayos similares o en ensayos similares de tumores específicos como el cáncer de páncreas, CPNM recurrente y sarcoma de tejidos blandos. Además, muchas de las respuestas son duraderas, lo que proporciona un beneficio clínico bien definido para los sujetos. La proporción de sujetos con enfermedad estable en el tratamiento también es notable y la medida del beneficio clínico descrito por la suma de las remisiones parciales (28 %) y la enfermedad estable (51 %) es de casi el 80 %.

#### 25 *Administración de TH-302 para la terapia combinada*

La formulación, dosis, vía de administración, frecuencia, y dichos otros modos de administración de TH-302 incluyen los descritos a continuación y los descritos en la sección II, anteriormente (donde se analiza la administración de TH-302 en monoterapia). Un experto habitual en la técnica, al leer esta divulgación, apreciará que en ciertos aspectos descritos en el presente documento, cuando se administra como parte de un tratamiento combinado para el cáncer, TH-302 suele administrarse en cantidades inferiores a las administradas en monoterapia con TH-302. En aspectos preferidos descritos en el presente documento, la administración de TH-302 y de un segundo agente quimioterapéutico se realiza de acuerdo con la sección IV, *anterior*. Es decir, los fármacos se administran de forma no simultánea, con la administración del agente distinto de HAP que comienza después de la administración de TH-302.

En aspectos preferidos de los tratamientos combinados descritos en el presente documento, TH-302 suele administrarse por infusión intravenosa a una dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> a 500 mg/m<sup>2</sup>. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, cuando se administra en combinación con otro agente antineoplásico, TH-302 se administra en una cantidad de aproximadamente 120 mg/m<sup>2</sup>, 240 mg/m<sup>2</sup>, 340 mg/m<sup>2</sup>, 400 mg/m<sup>2</sup>, 480 mg/m<sup>2</sup> y 560 mg/m<sup>2</sup>. La dosis dependerá, en parte, de qué agente quimioterapéutico distinto de TH-302 se utilice, así como del estado del paciente y del cáncer que se esté tratando. La DMT de TH-302 más docetaxel es de 340 mg/m<sup>2</sup>, cuando el fármaco distinto de HAP se administra de forma no simultánea a dosis convencionales, por ejemplo, como se describe a continuación. Con fines únicamente ilustrativos, se prevé que la DMT de TH-302 más gemcitabina sea de 340-400 mg/m<sup>2</sup>; la DMT de TH-302 más pemetrexed es de 480 mg/m<sup>2</sup>; y se prevé que la DMT de TH-302 más doxorubicina sea de 300 mg/m<sup>2</sup>; en cada caso, cuando el fármaco distinto de HAP se administra de forma no simultánea a dosis convencionales, por ejemplo, como se describe a continuación.

En diversos aspectos descritos en el presente documento, TH-302 puede administrarse en combinación con otro agente en una cantidad comprendida en el intervalo de aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 700 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 600 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 350 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 550 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 500 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 600 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 450 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 550 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 500 mg/m<sup>2</sup> o de aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup> a 575 mg/m<sup>2</sup>.

En el tratamiento combinado del cáncer, TH-302 se puede administrar de acuerdo con una variedad de horarios, incluidos los descritos durante uno o más ciclos de 4 semanas, como se ha descrito anteriormente para la monoterapia con TH-302 (es decir, una vez por semana durante tres semanas, seguida de una semana sin administrar TH-302). En otros aspectos descritos en el presente documento, para el tratamiento combinado del cáncer, TH-302 se administra durante uno o más ciclos de 3 semanas. En un ciclo de administración de 3 semanas, TH-302 puede administrarse una vez a la semana durante 2 semanas consecutivas seguido de una semana sin TH-302 o, como alternativa, puede administrarse una vez cada 3 semanas. En ciertos aspectos descritos en el presente documento, para el tratamiento combinado del cáncer, TH-302 se administra semanalmente. TH-302 puede administrarse una vez a la semana durante siete semanas, seguido de una semana sin administración, seguido de uno o más ciclos de 28 días.

TH-302 se suele administrar por vía intravenosa, normalmente por infusión. En algunos de los aspectos descritos en



el presente documento, TH-302 se formula con etanol y TWEEN 80, tal y como se comenta en la sección II, anteriormente (donde se analiza la administración de TH-302 en monoterapia). En los aspectos preferidos descritos en el presente documento, TH-302 se administra antes de la administración del segundo, el agente antineoplásico distinto de HAP, y la administración de TH-302 se interrumpe al menos entre 30 minutos y una hora (o al menos entre 2 y 6 horas) antes de iniciar la administración del segundo agente antineoplásico distinto de HAP, es decir, como se describe en la sección III, *anterior*. Un aspecto descrito en el presente documento con fines meramente ilustrativos proporciona métodos de tratamiento del cáncer que comprenden la administración de TH-302 por vía intravenosa, en combinación con otro agente antineoplásico a un paciente que necesite dicho tratamiento, donde TH-302 se administra en una cantidad de hasta aproximadamente 1000 mg/m<sup>2</sup>. En algunos aspectos descritos en el presente documento, la dosis de TH-302 usada en una terapia combinada y una pauta de administración particular se encuentra en el intervalo delimitado por la DMT para la pauta y combinación particular y una dosis igual a la DMT menos 100 mg/m<sup>2</sup> (es decir, en algunos aspectos descritos en el presente documento, la dosis de TH-302 usada en una terapia combinada particular y la pauta de administración se administra hasta 100 mg/m<sup>2</sup> menos que la DMT).

15 *Cánceres tratables*

Una variedad de tumores sólidos y de tumores sólidos avanzados pueden tratarse de acuerdo con los métodos para la terapia combinada con TH-302 descritos en el presente documento con fines meramente ilustrativos. TH-302 puede administrarse en combinación con uno (o más) agentes quimioterapéuticos adicionales como tratamiento inicial o de primera línea, para el tratamiento del cáncer refractario o metastásico, y como terapia adyuvante o neoadyuvante.

Por tanto, en un aspecto descrito en el presente documento, el cáncer se trata, tras el diagnóstico, en el entorno neoadyuvante (la quimioterapia se administra al paciente antes de la cirugía para reducir el tamaño del tumor primario y facilitar su extirpación). En otro aspecto descrito en el presente documento, la terapia combinada se administra, tras el diagnóstico, como tratamiento adyuvante (la quimioterapia se administra tras la extirpación del tumor y la estadificación del paciente; si hay una alta probabilidad de recidiva, se administra quimioterapia profiláctica para retrasar la recidiva y mejorar la supervivencia). En otro aspecto descrito en el presente documento, la terapia combinada se administra para el tratamiento del cáncer refractario o metastásico (la quimioterapia se administra para la recidiva o la propagación del cáncer).

Los cánceres tratables de acuerdo con la invención incluyen, por tanto, cánceres no tratados previamente, un cáncer refractario y un cáncer metastásico. En otro aspecto descrito en el presente documento con fines meramente ilustrativos, el cáncer recidivante, el cáncer refractario o el cáncer metastásico tratado se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de próstata y cáncer de piel.

Los datos de las indicaciones y los grupos de dosis de los pacientes humanos tratados hasta la fecha se presentan en las tablas 2 y 3 (más adelante), con fines ilustrativos. Las remisiones tumorales notificadas en todos los grupos de dosis y en todas las combinaciones sugieren que TH-302 tiene actividad en una amplia gama de subtipos tumorales y en combinación con una serie de quimioterapias estándar. De forma importante, las dosis sustanciales de TH-302 pueden combinarse con dosis completas aprobadas y pautas completas de todas las quimioterapias estándar de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento.

Tabla 2: Terapia combinada con TH-302: Eficacia global por tipo de tumor

Tipo de cáncer	TH-302 + gemcitabina				TH-302 + docetaxel			TH-302 + pemetrexed				TH-302 + doxorubicina	
	mg/m <sup>2</sup>				mg/m <sup>2</sup>			mg/m <sup>2</sup>				mg/m <sup>2</sup>	
	240	340	480	575	240	340	480	240	340	480	575	240	340
Conducto biliar	EE	EE											
Ovárico	EP RP												
Esofágico	RP										EP		
Pancreático		RP	EE RP	EE							EE		
CPNM				RP	EE	RP		RP -2 EE	EE		EP EE		

(continuación)

Tipo de cáncer	TH-302 + gemcitabina				TH-302 + docetaxel			TH-302 + pemetrexed				TH-302 + doxorubicina	
	mg/m <sup>2</sup>				mg/m <sup>2</sup>			mg/m <sup>2</sup>				mg/m <sup>2</sup>	
	240	340	480	575	240	340	480	240	340	480	575	240	340
Próstata							EE-2						
Ampular			EE										
Neuroendocrino	EE				EE					EE			
Tejidos blandos Sarcoma		EE								EP		RP-2 EE-2	RP EP EE
Colorrectal								EE EP	EE				
Anal					RP								
Uracal					EE								
Uretral					EP								
Mama					EE								
Melanoma						EE EP	EE						
CHC										EE			
Renal							EP			RP	RP		
Tiroideo				RP									
Parotídeo											EE		
Desconocido 1°										EP-2			

Tabla 3: TH-302 como terapia combinada: Eficacia general

Dosis semanal de TH-302 (mg/m <sup>2</sup> )	Número de sujetos	Número con evaluación del tumor	Remisión parcial	Enfermedad estable	Enfermedad progresiva
Gemcitabina					
240	7	5	2	2	1
340	6	3	1	2	0
480	6	3	1	2	0
575	7	3	2	1	0
Docetaxel					
240	8	6	1	4	1
340	5	3	1	1	1
480	7	4	0	3	1

(continuación)

Pemetrexed					
240	5	5	2	2	1
340	6	2	0	2	0
480	9	8	1	3	4
575	7	4	1	2	1
Doxorrubicina					
240	6	4	2	2	0
340	4	3	1	1	1
Total	83	53	15 (28 %)	27 (51 %)	11 (21 %)

Los datos mostrados en las tablas 2 y 3 demuestran que las terapias combinadas descritas en el presente documento son eficaces en el tratamiento de una amplia variedad de cánceres. A modo ilustrativo, los métodos descritos en el presente documento incluyen el tratamiento de:

- 5 (a) CPNM, cáncer de próstata, cáncer neuroendocrino, cáncer anal, cáncer uracal, cáncer de uretra, cáncer de mama, melanoma y carcinoma de células renales con TH-302 y docetaxel;
- 10 (b) cáncer de las vías biliares, cáncer de ovario, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, CPNM, cáncer ampular, cáncer neuroendocrino, sarcoma de tejidos blandos y cáncer de tiroides con TH-302 y gemcitabina; y
- 15 (c) cáncer de esófago, cáncer de páncreas, CPNM, cáncer neuroendocrino, sarcoma de tejidos blandos, cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer renal y cáncer parotídeo con TH-302 y pemetrexed.

En un aspecto descrito en el presente documento, TH-302 se administra en combinación con docetaxel, el cáncer tratado es de próstata, y TH-302 se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup> a 500 mg/m<sup>2</sup>, normalmente de aproximadamente 340 mg/m<sup>2</sup>. En otro aspecto descrito en el presente documento con fines meramente ilustrativos, TH-302 se administra en combinación con doxorrubicina, el cáncer tratado es sarcoma de tejidos blandos, y TH-302 se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup> a 500 mg/m<sup>2</sup>, por ejemplo, de 240 mg/m<sup>2</sup> a 340 mg/m<sup>2</sup>. En otro aspecto descrito en el presente documento, TH-302 se administra en combinación con pemetrexed, el cáncer tratado es cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y TH-302 se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup> a 500 mg/m<sup>2</sup>, normalmente de aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup>. En otro aspecto descrito en el presente documento con fines meramente ilustrativos, TH-302 se administra en combinación con gemcitabina, el cáncer tratado es el cáncer de páncreas, y TH-302 se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup> a 500 mg/m<sup>2</sup>, normalmente de aproximadamente 340 - 400 mg/m<sup>2</sup>.

Para la terapia combinada, TH-302 puede administrarse con las frecuencias y duraciones descritas para la monoterapia con TH-302 anterior. Por tanto, en un aspecto descrito en el presente documento, TH-302 se administra con una frecuencia de una vez por semana. En otro aspecto descrito en el presente documento, TH 302 se administra habitualmente en múltiples ciclos, cada ciclo de administración es un ciclo de 4 semanas en donde, TH-302 se administra una vez por semana durante 3 semanas consecutivas, para cada ciclo de administración, TH-302 se administra una vez por semana durante 3 semanas consecutivas en los días 1, 8 y 15, seguido de una semana sin administración del fármaco, seguido de una semana sin administración de TH-302. En un aspecto descrito en el presente documento, TH-302 se administra durante un periodo en el intervalo de 3 semanas a 52 semanas, de 3 semanas a 28 semanas, de 3 semanas a 16 semanas y de 3 semanas a 8 semanas. Por tanto, de acuerdo con la presente invención, TH-302 puede administrarse, por ejemplo y sin limitación, durante 1-13, 1-7 o 1-4 ciclos. Algunos de estos periodos de administración de TH-302 incluyen una o más semanas de reposo farmacológico durante las cuales no se administra TH-302.

#### *Administración de agentes antineoplásicos distintos de TH-302*

La formulación y la dosis, la vía, la frecuencia, y otros modos de administración de diversos agentes antineoplásicos, distintos de TH-302, administrados como se describen en el presente documento, se divulgan en el presente documento, están disponibles en la bibliografía médica y/o son conocidos por los expertos en la materia. Por tanto, las dosis del agente quimioterapéutico distinto de TH-302 (por ejemplo, gemcitabina, docetaxel, pemetrexed, doxorrubicina y otros agentes antineoplásicos) son dosis aprobadas que figuran en el etiquetado de los respectivos productos. La cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antineoplásico distinto de TH-302 administrado como se describe en el presente documento, al menos para los agentes antineoplásicos conocidos y aprobados, son conocidos

5 por los médicos y se proporcionan, por ejemplo y sin limitación, en las descripciones del producto que se encuentran en el PHYSICIANS' DESK REFERENCE, 2003, 57.<sup>a</sup> Ed., Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J.; THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS de Goodman y Gilman, 2001, 10.<sup>a</sup> edición, McGraw-Hill, Nueva York; y/o están disponibles en la Federal Drug Administration y/o se discuten en la bibliografía médica. En el presente documento se describen cantidades y esquemas de dosificación ilustrativos para varios tipos de cáncer de acuerdo con los métodos de la invención.

A modo ilustrativo, y no como limitación, se pueden usar las siguientes dosis y pautas:

- 10 • La gemcitabina puede administrarse por vía i.v. a 1.000 mg/m<sup>2</sup> i.v. en 30 minutos. Por ejemplo, la gemcitabina puede administrarse por vía intravenosa a razón de 1.000 mg/m<sup>2</sup> durante 30 minutos los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días y TH-302 puede administrarse los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. En otro ejemplo, la gemcitabina y TH-302 se administran una vez a la semana durante siete semanas, seguido de una semana sin administración, seguido de uno o más ciclos de 28 días en los que se administran TH-302 y gemcitabina los días
- 15 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.
- El docetaxel puede administrarse por vía i.v. a 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. en 60 minutos. Por ejemplo, el docetaxel puede administrarse por vía intravenosa a razón de 75 mg/m<sup>2</sup> durante 60 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días y TH-302 puede administrarse los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.
- 20 • El pemetrexed puede administrarse por vía i.v. a 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. en 10 minutos. Por ejemplo, el pemetrexed puede administrarse por vía intravenosa a 500 mg/m<sup>2</sup> durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días y TH-302 puede administrarse los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.
- La doxorrubicina puede administrarse por inyección intravenosa rápida de 75 mg/m<sup>2</sup> el día 1 de un ciclo de 21 días y TH-302 puede administrarse los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.

25 Las siguientes secciones (A) - (E) proporcionan un análisis adicional sobre el tratamiento de los cánceres utilizando TH-302 en combinación con otros agentes antineoplásicos. Los análisis que se presentan en las secciones (B) - (E) se ofrecen solo con fines ilustrativos. Aunque a continuación se describen dosis y pautas ilustrativas, se apreciará que para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, sarcomas de pulmón, próstata, páncreas, colon y tejidos blandos, la dosis y la pauta de administración de TH-302 y otros agentes pueden incluir las dosis y las pautas descritas en otras partes

30 de esta descripción.

A. Tratamiento del cáncer de pulmón con TH-302 en combinación con docetaxel, pemetrexed, un medicamento que contiene platino, doxorrubicina o gemcitabina

35 La invención proporciona composiciones para su uso en un método de tratamiento del cáncer de pulmón, en donde la primera composición comprende (1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il)éster metílico del ácido N,N'-bis(2-bromoetil)fosforrodámico (TH-302) y la segunda composición comprende docetaxel, en donde se administra en primer lugar una dosis eficaz de TH-302, seguida de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de docetaxel de 2 a 24 horas después del final de la administración de TH-302. La invención también proporciona composiciones para

40 su uso en el tratamiento del cáncer, en donde la primera composición comprende una dosis terapéuticamente eficaz de TH-302 y la segunda composición comprende una dosis terapéuticamente eficaz de un fármaco antineoplásico que no es un profármaco activado por hipoxia, en donde el cáncer es un CPNM y el fármaco antineoplásico que no es un profármaco activado por hipoxia es pemetrexed. En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de sujetos con CPNM de histología epidermoide mediante la administración de TH-302 en combinación con gemcitabina, un fármaco que contiene platino o doxorrubicina, con fines meramente ilustrativos.

45

Como se analiza en, por ejemplo, los ejemplos 4 y 5, *más adelante*, TH-302 puede administrarse a pacientes con cáncer de pulmón, incluido el CPMC, el CPNM y el CPNM de histología epidermoide en combinación con otros agentes antineoplásicos.

50

En ensayos clínicos, se llevó a cabo un análisis en diez sujetos humanos con CPNM en recaída o refractario que habían sido tratados con la combinación de TH-302 más pemetrexed o TH-302 más docetaxel. Se realizaron evaluaciones tumorales RECIST en ocho sujetos. Tres de los ocho sujetos tuvieron remisiones parciales, mientras que cuatro de estos mismos ocho sujetos tenían enfermedad estable. La tasa de remisión histórica en el CPNM de segunda línea es inferior al 10 % en varios grandes estudios fundamentales. Estos ocho sujetos han recibido una mediana de 2,5 quimioterapias sistémicas previas. Dos de los ocho sujetos continuaron en el estudio (por ejemplo, recibiendo del ciclo 5 al ciclo 16). Dos de los tres sujetos con remisiones parciales dejaron de participar en el estudio en ausencia de progresión; uno había completado 10 ciclos y el otro había recibido 16 ciclos.

55

Dos sujetos con CPNM recurrente/refractario fueron tratados con gemcitabina y TH-302. Uno de los dos sujetos tuvo una remisión parcial según RECIST y continuó en el estudio (recibiendo el ciclo 5).

60

Dos de las remisiones parciales descritas anteriormente, una en combinación con docetaxel y otra en combinación con gemcitabina, se observaron en sujetos con CPNM de histología epidermoide. El CPNM de histología epidermoide es particularmente refractario a la quimioterapia. Las indicaciones aprobadas de pemetrexed en el CPNM excluyen a los sujetos con CPNM de histología epidermoide. El único paciente con CPNM de histología epidermoide tratado con

65

pemetrexed en combinación con TH-302 continuó en el estudio en el ciclo 5 con enfermedad estable.

i) Docetaxel

5 La invención proporciona composiciones para su uso en un método de tratamiento del cáncer de pulmón, en donde la primera composición comprende (1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il)éster metílico del ácido N,N'-bis(2-bromoetil)fosforrodámico (TH-302) y la segunda composición comprende docetaxel, en donde se administra en primer lugar una dosis eficaz de TH-302, seguida de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de docetaxel de 2 a 24 horas después del final de la administración de TH-302.

10 Como se analiza en el ejemplo 4, *más adelante*, la administración de TH-302 y docetaxel mostró actividad antitumoral en pacientes humanos. Como se muestra en el ejemplo 6, *más adelante*, la administración de una dosis única de TH-302 y una dosis única de docetaxel inhibió el crecimiento del tumor en un modelo de cáncer de pulmón ectópico H460. Asimismo, en una serie de modelos de cáncer de pulmón ectópico, algunos con células H460 y otros con células Calu-6, la administración de una serie de dosis de TH-302 y una variedad de agentes quimioterapéuticos inhibió el crecimiento del tumor. La inhibición del crecimiento tumoral fue mayor que con TH-302 o con otra quimioterapia sola.

15 Las dosis terapéuticamente eficaces de docetaxel (por ejemplo, Taxotere; Sanofi-Aventis) pueden determinarse por los profesionales médicos por referencia a los materiales disponibles en la FDA y/o la bibliografía médica. Una dosis ilustrativa, a modo ilustrativo y no limitante, es de 75 mg/m<sup>2</sup> administrados en infusión intravenosa de una hora. Las dosis terapéuticas ilustrativas de TH-302 se han descrito anteriormente. Se pueden utilizar otras dosis según lo consideren los profesionales médicos y/o lo apruebe la FDA.

25 ii) Pemetrexed

La invención también proporciona composiciones para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde la primera composición comprende una dosis terapéuticamente eficaz de TH-302 y la segunda composición comprende una dosis terapéuticamente eficaz de un fármaco antineoplásico que no es un profármaco activado por hipoxia, en donde el cáncer es un CPNM y el fármaco antineoplásico que no es un profármaco activado por hipoxia es pemetrexed. Como se analiza en el ejemplo 4, *más adelante*, la administración de TH-302 y pemetrexed mostró actividad antitumoral en pacientes humanos. Como se analiza en el ejemplo 6, *más adelante*, la administración de TH-302 y pemetrexed inhibió drásticamente el crecimiento tumoral en un modelo de CPNM.

35 Las dosis terapéuticamente eficaces de pemetrexed pueden determinarse por los profesionales médicos por referencia a los materiales disponibles en la FDA y/o la bibliografía médica. Una dosis ilustrativa, a modo ilustrativo y no limitante, es de 500 mg/m<sup>2</sup> administrados por vía intravenosa durante 10 minutos una vez cada tres semanas. Las dosis terapéuticas ilustrativas de TH-302 se han descrito anteriormente. Se pueden utilizar otras dosis según lo consideren los profesionales médicos y/o lo apruebe la FDA.

40 En algunos aspectos descritos en el presente documento, la administración de pemetrexed está precedida por la administración de TH-302, con un intervalo entre el final de la administración de TH-302 y el comienzo de la administración de pemetrexed de al menos una hora y no más de 24 horas. En algunos aspectos descritos en el presente documento, la duración del tiempo entre las administraciones de TH-302 y pemetrexed es de 1 a 10 horas, de 2 a 6 horas o de 3 a 5 horas. En algunos aspectos descritos en el presente documento, el intervalo entre el final de la administración de TH-302 y el comienzo de la administración de pemetrexed es de aproximadamente 2 horas.

45 iii) Medicamentos que contienen platino

50 La presente divulgación también proporciona, con fines únicamente ilustrativos, un método para tratar a un paciente diagnosticado de cáncer de pulmón (incluido el CPNM) que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de TH-302 en combinación con la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un platino (por ejemplo, tal como cisplatino o carboplatino). Como se analiza en el ejemplo 6, *más adelante*, la administración de TH-302 y cisplatino inhibió el crecimiento del tumor en dos modelos de cáncer de pulmón, uno con células H460 y otro con células Calu-6. Como se analiza en el ejemplo 6, *más adelante*, la administración de TH-302 y carboplatino inhibió el crecimiento tumoral en un modelo de cáncer de pulmón H460.

60 Las dosis terapéuticamente eficaces de cisplatino y carboplatino pueden determinarse por los profesionales médicos por referencia a los materiales disponibles en la FDA y/o la bibliografía médica. Una dosis ilustrativa de cisplatino, a modo ilustrativo y no limitante, es de 100 mg/m<sup>2</sup> una vez cada cuatro semanas. Los profesionales médicos pueden determinar las dosis terapéuticas eficaces de carboplatino mediante la fórmula de Calvert (Calvert *et al*, 1989, J. Clin. Oncol. 7:1748-56). A título ilustrativo, se han descrito dosis terapéuticas eficaces de TH-302. Se pueden utilizar otras dosis según lo consideren los profesionales médicos y/o lo apruebe la FDA.

65 En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, la administración del fármaco que contiene platino va precedida de la administración de TH-302, el intervalo entre el final de la administración de TH-302 y el comienzo de la administración del fármaco con platino es de al menos 30 minutos a una hora, normalmente de al

menos 2 horas y en cualquier caso, de no más de 24 horas. En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, la duración del tiempo entre las administraciones de TH-302 y del fármaco que contiene platino es de 1 a 10 horas, de 2 a 6 horas o de 3 a 5 horas. En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, el intervalo entre el final de la administración de TH-302 y el comienzo de la administración de un fármaco que contenga platino es de aproximadamente 2 horas.

#### iv) Doxorrubicina

La presente divulgación también proporciona, con fines únicamente ilustrativos, un método para tratar a un paciente diagnosticado de cáncer de pulmón que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de TH-302 en combinación con la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de doxorrubicina. Como se analiza en el ejemplo comparativo 5, *más adelante*, la administración de TH-302 y doxorrubicina mostró actividad antitumoral en pacientes humanos. Como se analiza en el ejemplo 6, *más adelante*, la administración de TH-302 y doxorrubicina inhibió el crecimiento del tumor en un modelo de cáncer de pulmón Calu-6.

Las dosis terapéuticamente eficaces de doxorrubicina pueden determinarse por los profesionales médicos por referencia a los materiales disponibles en la FDA y/o la bibliografía médica. Una dosis ilustrativa es de 40 a 75 mg/m<sup>2</sup> administrada en una única inyección intravenosa cada 21 a 28 días. Las dosis terapéuticas eficaces de TH-302 se han descrito anteriormente. Se pueden utilizar otras dosis según lo consideren los profesionales médicos y/o lo apruebe la FDA.

En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, la administración de doxorrubicina va precedida de la administración de TH-302, el intervalo entre el final de la administración de TH-302 y el comienzo de la administración de la doxorrubicina es de al menos 30 minutos a una hora, normalmente de al menos 2 horas y en cualquier caso, de no más de 24 horas. En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, la duración del tiempo entre TH-302 y la administración de doxorrubicina es de 1 a 10 horas, de 2 a 6 horas o de 3 a 5 horas. En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, el intervalo entre el final de la administración de TH-302 y el comienzo de la administración de doxorrubicina es de aproximadamente 2 horas.

#### v. Gemcitabina

La presente divulgación también proporciona, con fines únicamente ilustrativos, un método para tratar a un paciente diagnosticado de cáncer de pulmón que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de TH-302 en combinación con la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de gemcitabina. Como se analiza en el ejemplo 4, *más adelante*, la administración de TH-302 y gemcitabina tuvo un efecto beneficioso en pacientes con, por ejemplo, cáncer pancreático.

Las dosis terapéuticas eficaces de gemcitabina pueden determinarse por los profesionales médicos por referencia a los materiales disponibles de la FDA y/o la bibliografía médica. Una dosis ilustrativa es de 1000 mg/m<sup>2</sup> administrada por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. Las dosis terapéuticas eficaces de TH-302 se han descrito anteriormente. Se pueden utilizar otras dosis según lo consideren los profesionales médicos y/o lo apruebe la FDA.

En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, la administración de doxorrubicina va precedida de la administración de TH-302, el intervalo entre el final de la administración de TH-302 y el comienzo de la administración de la gemcitabina es de al menos 30 minutos a una hora, normalmente de al menos 2 horas y en cualquier caso, de no más de 24 horas. En algunos aspectos descritos en el presente documento con fines meramente ilustrativos, la duración del tiempo entre las administraciones de TH-302 y gemcitabina es de 1 a 10 horas, de 2 a 6 horas o de 3 a 5 horas. En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, el intervalo entre el final de la administración de TH-302 y el comienzo de la administración de gemcitabina es de aproximadamente 2 horas.

#### B. Tratamiento del cáncer de próstata con TH-302 en combinación con un taxano

La invención proporciona composiciones para su uso en un método de tratamiento del cáncer de próstata, en donde la primera composición comprende (1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il)éster metílico del ácido N,N'-bis(2-bromoetil)fosforrodámico (TH-302) y la segunda composición comprende docetaxel, en donde se administra en primer lugar una dosis terapéuticamente eficaz de TH-302, seguida de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de docetaxel, desde al menos 30 minutos hasta 10 horas después de finalizar la administración de TH-302. También se describe en el presente documento, a título ilustrativo, un método para tratar a un paciente diagnosticado de cáncer de próstata que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de TH-302 en combinación con la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un taxano como el paclitaxel. Como se analiza en el ejemplo 6, *más adelante*, la administración de TH-302 y docetaxel o paclitaxel inhibió drásticamente el crecimiento del tumor en un modelo de cáncer de próstata.

Las dosis terapéuticas eficaces de taxanos pueden determinarse por los profesionales médicos por referencia a los materiales disponibles de la FDA y/o la bibliografía médica. A modo ilustrativo y no limitante, una dosis ilustrativa es de 75-100 mg/m<sup>2</sup> administrados en infusión intravenosa una vez cada 21 días para el docetaxel y 175 mg/m<sup>2</sup> administrados en infusión intravenosa cada 21 días para el paclitaxel. Las dosis terapéuticas ilustrativas de TH-302 se han descrito anteriormente. Se pueden utilizar otras dosis según lo consideren los profesionales médicos y/o lo apruebe la FDA.

Se ha tratado a dos sujetos humanos con cáncer de próstata resistente a la castración con la combinación de TH-302 más docetaxel. Se han realizado evaluaciones tumorales RECIST en ambos sujetos y ambos sujetos tenían la enfermedad estable. Ambos sujetos presentaron una disminución del PSA de más del 50 % con respecto a su valor inicial. Uno de los dos tenía un fuerte dolor que afectaba a la columna lumbar y que se resolvió con el tratamiento. Después de 5 ciclos, uno de los dos sujetos tuvo un descenso del PSA >90 %, pasando de 861 ng/ml a 45 ng/ml; el otro sujeto tuvo una disminución del PSA de >50 % con respecto al PSA basal de 28 ng/ml.

En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, la administración de paclitaxel va precedida de la administración de TH-302, el intervalo entre el final de la administración de TH-302 y el comienzo de la administración de la paclitaxel es de al menos 30 minutos a una hora, normalmente de al menos 2 horas y en cualquier caso, de no más de 24 horas. En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, la duración del tiempo entre TH-302 y la administración de paclitaxel es de 1 a 10 horas, de 2 a 6 horas o de 3 a 5 horas. En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, el intervalo entre el final de la administración de TH-302 y el comienzo de la administración de paclitaxel es de aproximadamente 2 horas.

#### C. Tratamiento del cáncer de páncreas con TH-302 en combinación con gemcitabina

También se divulga en el presente documento, con fines meramente ilustrativos, un método para tratar a un paciente diagnosticado de cáncer de páncreas que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de TH-302 en combinación con la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de gemcitabina. La administración de TH-302 y gemcitabina proporcionó beneficios a los pacientes con cáncer de páncreas de primera línea (véase el ejemplo 4, más adelante). Además, la administración de TH-302 y gemcitabina inhibió drásticamente el crecimiento del tumor en un modelo de cáncer de páncreas (véase el ejemplo 6, más adelante). Aunque no se ha establecido la dosis máxima tolerada para TH-302 en combinación con gemcitabina, se prevé que sea de al menos 340 mg/m<sup>2</sup>. Esta dosis es eficaz para el tratamiento de sujetos con cáncer de páncreas de primera línea.

Las dosis terapéuticas eficaces de gemcitabina pueden determinarse por los profesionales médicos por referencia a los materiales disponibles de la FDA y/o la bibliografía médica. Una dosis ilustrativa, a modo ilustrativo y no limitante, es de 1.000 mg/m<sup>2</sup> administrados por vía intravenosa durante 30 minutos una vez por semana. Las dosis terapéuticas ilustrativas de TH-302 se han descrito anteriormente. Se pueden utilizar otras dosis según lo consideren los profesionales médicos y/o lo apruebe la FDA.

En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, la administración de gemcitabina va precedida de la administración de TH-302, el intervalo entre el final de la administración de TH-302 y el comienzo de la administración de la gemcitabina es de al menos 30 minutos a una hora, normalmente de al menos 2 horas y en cualquier caso, de no más de 24 horas. En los aspectos descritos en el presente documento con fines meramente ilustrativos, la duración del tiempo entre las administraciones de TH-302 y gemcitabina es de 1 a 10 horas, de 2 a 6 horas o de 3 a 5 horas. En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, el intervalo entre el final de la administración de TH-302 y el comienzo de la administración de gemcitabina es de aproximadamente 2 horas.

#### D. Tratamiento de sarcomas de tejidos blandos con TH-302 en combinación con doxorubicina

La presente divulgación proporciona, con fines únicamente ilustrativos, un método para tratar a un paciente diagnosticado de sarcoma de tejidos blandos que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de TH-302 en combinación con la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de doxorubicina. La administración de TH-302 y doxorubicina proporcionó beneficios a los pacientes con sarcomas de tejidos blandos (véase el ejemplo comparativo 5, más adelante). Además, la administración de TH-302 y doxorubicina inhibió el crecimiento del tumor en un modelo de sarcoma (véase el Ejemplo 6, más adelante).

Las dosis terapéuticamente eficaces de doxorubicina pueden determinarse por los profesionales médicos por referencia a los materiales disponibles en la FDA y/o la bibliografía médica. Una dosis ilustrativa, a modo ilustrativo y no limitante, es de 40 a 60 mg/m<sup>2</sup> administrados en una única inyección intravenosa cada 21 a 28 días. Las dosis terapéuticas ilustrativas de TH-302 se han descrito anteriormente. No se ha establecido la dosis máxima tolerada para TH-302 en combinación con un régimen de doxorubicina, pero los sujetos pueden tratarse, de acuerdo con los métodos de la divulgación, con una dosis de TH-302 de al menos 240 mg/m<sup>2</sup> en combinación con la dosis aprobada de doxorubicina de 75 mg/m<sup>2</sup>. Se pueden utilizar otras dosis según lo consideren los profesionales médicos y/o lo apruebe la FDA.

En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, la administración de doxorubicina va precedida de la administración de TH-302, el intervalo entre el final de la administración de TH-302 y el comienzo de la administración de la doxorubicina es de al menos 30 minutos a una hora, normalmente de al menos 2 horas y en cualquier caso, de no más de 24 horas. En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, la duración del tiempo entre TH-302 y la administración de doxorubicina es de 1 a 10 horas, de 2 a 6 horas o de 3 a 5 horas. En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, el intervalo entre el final de la administración de TH-302 y el comienzo de la administración de doxorubicina es de aproximadamente 2 horas.

#### E. Tratamiento del cáncer de colon con TH-302 en combinación con cisplatino (CDDP) o 5-fluorouracilo (5FU)

La presente divulgación proporciona, con fines únicamente ilustrativos, un método para tratar a un paciente diagnosticado de cáncer de colon que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de TH-302 en combinación con la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de cisplatino. Como se analiza en el ejemplo 6, más adelante, la administración de TH-302 y cisplatino inhibió el crecimiento tumoral en un modelo de cáncer de colon HT-29.

Un aspecto descrito en el presente documento con fines meramente ilustrativos proporciona un paciente diagnosticado de cáncer de colon que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de TH-302 y la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de 5-fluorouracilo (5FU). Como se analiza en el ejemplo 6, más adelante, la administración de TH-302 y 5FU inhibió el crecimiento tumoral en un modelo de cáncer de colon HT-29.

Las dosis terapéuticas eficaces de cisplatino pueden determinarse por los profesionales médicos por referencia a los materiales disponibles de la FDA y/o la bibliografía médica. Una dosis ilustrativa, a modo ilustrativo y no limitante, es de 100 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 3 a 4 semanas.

Las dosis terapéuticas eficaces de 5FU pueden determinarse por los profesionales médicos por referencia a los materiales disponibles de la FDA y/o la bibliografía médica. Una dosis ilustrativa, a modo ilustrativo y no limitante, es de 150 mg/m<sup>2</sup> a diario.

Las dosis terapéuticas ilustrativas de TH-302 se han descrito anteriormente. Se pueden utilizar otras dosis según lo consideren los profesionales médicos y/o lo apruebe la FDA.

En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, la administración de 5FU o CDDP va precedida de la administración de TH-302, el intervalo entre el final de la administración de TH-302 y el comienzo de la administración de 5FU o CDDP es de al menos 30 minutos a una hora, normalmente de al menos 2 horas y en cualquier caso, de no más de 24 horas. En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, la duración del tiempo entre la administración de TH-302 y la administración de 5FU o CDDP es de 1 a 10 horas, de 2 a 6 horas o de 3 a 5 horas. En algunos aspectos descritos en el presente documento solo con fines ilustrativos, el intervalo entre el final de la administración de TH-302 y el comienzo de la administración de 5FU o CDDP es de aproximadamente 2 horas.

#### F. Terapia de combinación con otros compuestos de fórmula I

Mientras que las terapias de combinación descritas anteriormente se han descrito con respecto al TH-302, las terapias de combinación con otros compuestos de fórmula I (incluyendo, sin limitación, TH-281) se describen en el presente documento con fines únicamente ilustrativos. Aunque la dosis terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo del compuesto de fórmula I que se seleccione, la dosis será típicamente una cantidad en el intervalo de aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 700 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 600 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 350 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 550 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 500 mg/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 600 mg/m<sup>2</sup> y de aproximadamente 450 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 550 mg/m<sup>2</sup>. En diversos aspectos descritos en el presente documento, la dosis administrada es de aproximadamente 560 mg/m<sup>2</sup>, 480 mg/m<sup>2</sup>, 400 mg/m<sup>2</sup>, 340 mg/m<sup>2</sup>, 240 mg/m<sup>2</sup> o 120 mg/m<sup>2</sup>. En otras realizaciones, la dosis administrada es en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 700 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 1200 mg/m<sup>2</sup> o de aproximadamente 800 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 1000 mg/m<sup>2</sup>.

#### Ejemplos

Los siguientes ejemplos tienen una finalidad únicamente ilustrativa y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención. El ejemplo 1 describe las formulaciones de TH-302. El ejemplo comparativo 2 describe, con fines únicamente ilustrativos, la monoterapia con TH-302. El ejemplo 3 demuestra las ventajas de administrar un HAP antes de administrar otro agente antineoplásico e incorporar un periodo de retraso entre administraciones. El ejemplo 4 y el ejemplo comparativo 5 demuestran la eficacia de las terapias combinadas con TH-302 en el tratamiento de cánceres humanos en pacientes humanos. En los ensayos en seres humanos, TH-302 liofilizado se resuspendió en D5W para su administración a los pacientes. El ejemplo 6 demuestra la eficacia de las terapias combinadas con TH-



302 en el tratamiento de cánceres humanos en modelos animales.

Ejemplo 1 – Formulaciones farmacéuticas de TH-302

- 5 En este ejemplo se describen formulaciones farmacéuticas de TH-302, así como los resultados de la experimentación que demuestran las ventajas de ciertas formulaciones. La invención proporciona composiciones para su uso en un método de tratamiento del cáncer de pulmón, en donde la primera composición comprende (1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il)éster metílico del ácido N,N'-bis(2-bromoetil)fosforrodámico (TH-302) y la segunda composición comprende docetaxel, en donde se administra en primer lugar una dosis eficaz de TH-302, seguida de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de docetaxel de 2 a 24 horas después del final de la administración de TH-302. La primera composición puede comprender TH-302, como principio activo en una cantidad de 50 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, un tensioactivo no iónico en una cantidad eficaz para actuar como estabilizante y etanol como portador. Preferentemente, el tensioactivo no iónico es monooleato de polioxietileno sorbitano (TWEEN 80). En este caso, la primera composición puede comprender 60 mg/ml de TH-302, un 95 % (v/v) de etanol, un 5 % de TWEEN 80 y, opcionalmente, dimetilacetamida. Como se comenta a continuación, una formulación que contiene TH-302, etanol y TWEEN 80 proporcionó ventajas sobre otras formulaciones, incluida una mayor solubilidad de TH-302, permitiendo una solución más concentrada, mayor estabilidad de conservación y ausencia de precipitación cuando la formulación concentrada se diluye en D5W o solución salina.
- 10
- 15
- 20 La experimentación se realizó en los siguientes sistemas (o equivalentes) HP 1090 Serie II, con una columna de HPLC Alltech, Alltima C18, 50X4 6, 3 µm o 5 µm, bomba HP1090, detector de matriz de diodos y el sistema de adquisición de datos Chemstation versión A 08 0 1. Se usaron las siguientes condiciones de HPLC de fase reversa para los estudios experimentales: la temperatura de la columna fue la temperatura ambiente y no había termostato para la muestra, la longitud de onda del detector fue de 325 nm, 254 nm, la configuración de la bomba era de gradiente, el caudal fue de 0,8 ml/min, el volumen de inyección fue de 10 µl, el tiempo de desarrollo fue de 11 min, el lavado de la
- 25
- aguja fue con alcohol etílico, el diluyente y el blanco eran agua. La tabla de gradiente fue como se indica a continuación

Tabla 4

Tiempo (min)	Fase móvil A (%) (agua)	Fase móvil B (%) (acetonitrilo)
001	95	5
45	5	95
7	5	95
8	95	5
11	95	5

- 30 Los materiales y reactivos fueron TH-302, preparado en condiciones de BPF por Syngene, alcohol etílico anhidro puro, Sigma-Aldrich n.º de cat. 459836-2L, acetonitrilo y agua de grado HPLC o equivalente, alcohol bencílico, Sigma-Aldrich, n.º de cat. 108006-100 ml, N,N-dimetilacetamida (DMA) Sigma-Aldrich n.º de cat. 185884-500ml, y 2 ml Vial Labfile AMB Wheaton, n.º de cat. W224681
- 35 Las formulaciones de TH-302 se sometieron a diferentes condiciones para producir una degradación parcial. Las soluciones de prueba y los patrones se sometieron individualmente a condiciones extremas en las mismas condiciones. Las soluciones de prueba para la evaluación se prepararon según los procedimientos descritos a continuación.
- 40 Se preparó una serie de formulaciones comparativas (12A y 2B) para evaluar la estabilidad de TH-302 utilizando varias combinaciones de los disolventes indicados (etanol (EtOH) y en DMA/EtOH/alcohol bencílico) sin un tensioactivo no iónico. Estas formulaciones se estudiaron en condiciones de estudios de estabilidad acelerada a distintas temperaturas (4 °C, 20 °C y 37 °C) durante un máximo de 154 días.
- 45 La formulación 1 se preparó como se indica a continuación. Se preparó una solución de 50 mg/ml de TH-302 en EtOH. Se pesaron 2,5 g de TH-302 y se transfirieron a un matraz aforado (50 ml). Se añadieron 46 ml de EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de todo esto, el sólido desapareció por completo, la solución se diluyó hasta 50 ml mediante la adición de etanol. La solución se transfirió a viales de 2 ml con 1 ml de solución en cada vial. La concentración fue de 50 mg/ml. Los viales se almacenaron a diferentes temperaturas (4 °C (refrigerador); 20 °C (banco de trabajo); 37 °C (baño de agua)) durante los distintos tiempos indicados a continuación. Se tomaron muestras en los días 28, 65, 106 y 154 para el análisis de CL. Se tomaron alícuotas de 50 µl de las soluciones de 50 mg/ml de TH 302, se añadieron a matraces aforados (50 ml), se diluyeron con agua hasta el volumen de 50 ml y se mezclaron bien. La concentración fue de 50 µg/ml.
- 50
- 55 La estabilidad de la formulación 1 a las diferentes temperaturas y tiempos se muestra en las tablas 5-7 a continuación.

TABLA 5

Estabilidad de TH-302 (50 mg/ml) en EtOH a 37 °C			
Días	Tiempo de retención relativo para TH-302		
	TH-302	0,98*	0,96**
0	97,64 %	2,36 %	N/D
28	95,66 %	2,34 %	2,00 %
65	92,54 %	2,37 %	5,09 %

TABLA 6

Estabilidad de TH-302 (50 mg/ml) en EtOH a 20			
Días	Tiempo de retención relativo para TH-302		
	TH-302	0,98*	0,96
0	97,64 %	2,36 %	N/D
28	97,65 %	2,35 %	N/D
65	97,61 %	2,39 %	N/D
106	97,66 %	2,34 %	**
154	97,0 %	2,44 %	0,56 %

5

TABLA 7

Estabilidad de TH-302 (50 mg/ml) en EtOH a 4 °C			
Días	Tiempo de retención relativo para TH-302		
	TH-302	0,98*	0,96**
0	97,64 %	2,36 %	N/D
154	97,51 %	2,49 %	N/D

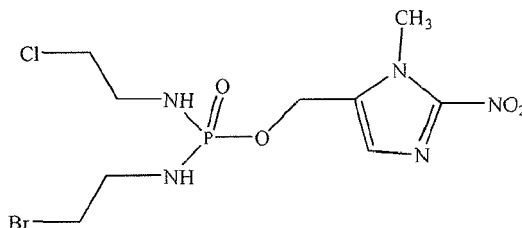
\* Impureza de monocloruro  
 \*\* Se observó un producto de degradación no identificado, El producto no se pudo integrar.  
 N/D No detectado

Los cromatogramas de HPLC de TH-302 (50 mg/ml) en EtOH a 37 °C durante 65 días y de TH-302 en EtOH (50 mg/ml) a 4 °C durante 154 días mostraron que TH-302 en etanol (50 mg/ml) es estable a 4 °C, y no muestra degradación hasta el día 154. Sin embargo, TH-302 en esta formulación muestra degradación cuando se conserva a temperaturas más elevadas, por ejemplo, 37 °C. Mientras que TH-302 en etanol puro es relativamente estable a bajas temperaturas, la mayor solubilidad de TH-302 en etanol es de aproximadamente 80 mg/ml, incluso a temperaturas más altas.

10

Se observó un producto de degradación que tiene la estructura a continuación [(2-cloroetil){[(2-bromoetil)amino][(2-nitro-3-metilimidazol-4-il)metoxi]fosforil]amina] ("impureza de monocloruro") (2,4 %) al comienzo del estudio y no aumentó notablemente con el paso del tiempo en ninguna de las condiciones de temperatura de los estudios de estabilidad analizadas.

15



20 La formulación 2A se preparó como se indica a continuación. Se pesaron 1,2 g de TH-302 y se transfirieron a una solución de alcohol bencílico (600 mg) y DMA (1200 mg) en un matraz aforado (10 ml). La mezcla se convirtió en una solución límpida tras agitarla durante 5 minutos. La solución se diluyó a 10 ml mediante la adición de etanol. La

## ES 2 884 674 T3

solución se transfirió a viales de 2 ml con 0,2 ml de solución en cada vial. La concentración de TH-302 fue de 120 mg/ml. Los viales se almacenaron a diferentes temperaturas (4 °C (refrigerador); 20 °C (banco de trabajo); 37 °C (baño de agua)) durante los distintos tiempos indicados a continuación.

- 5 La formulación 2A que estaba a 4 °C se calentó a temperatura ambiente (TA) y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. La formulación 2A que estaba a 37 °C se enfrió a TA y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. Se transfirieron 20 µl de las soluciones de 120 mg/ml de TH 302 de cada vial almacenadas a diferentes temperaturas (4 °C; 20 °C; 37 °C) a un matraz aforado correspondiente (50 ml). A continuación, las soluciones se diluyeron con agua hasta el volumen de 50 ml y se mezclaron bien. La concentración final de TH-302 fue de 48 µg/ml. La formulación 2B se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para preparar la solución 2A, excepto que la cantidad de DMA se redujo a 1000 mg.

La estabilidad de las formulaciones 2A y 2B a diferentes temperaturas y tiempos se muestra en las siguientes tablas.

15

TABLA 8

Estabilidad de TH-302 en DMA/EtOH/alcohol bencílico (120 mg/ml) a 37 °C Formulación 2A				
Días	Tiempo de retención relativo para TH-302			
	TH-302	0,98*	0,96**	0,95**
0	97,36 %	2,64 %	0	0
28	94,12 %	2,60 %	2,30 %	0,98 %

TABLA 9

Estabilidad de TH-302 en DMA/EtOH/alcohol bencílico (120 mg/ml) a 37 °C Formulación 2B				
Días	Tiempo de retención relativo para TH-302			
	TH-302	0,98*	0,96**	0,95**
0	97,70 %	2,29 %	0	0
28	94,41 %	2,56 %	2,20 %	0,83 %

\* Impureza de monocloruro; \*\* Otro producto de degradación

TABLA 10

Estabilidad de TH-302 en DMA/EtOH/alcohol bencílico (120 mg/ml) a 20 °C Formulación 2A				
Días	Tiempo de retención relativo para TH-302			
	TH-302	0,98*	0,96**	
31	97,45 %	2,55 %	0	
67	97,27 %	2,48 %	0,28 %	

20

TABLA 11

Estabilidad de TH-302 en DMA/EtOH/alcohol bencílico (120 mg/ml) a 20 °C Formulación 2B				
Días	Tiempo de retención relativo para TH-302			
	TH-302	0,98*	0,96**	
31	97,65 %	2,35 %	0	
67	97,24 %	2,52 %	0,25 %	

\* Impureza de monocloruro; \*\* Nueva impureza

TABLA 12

Estabilidad de TH-302 (120 mg/ml) en DMA/EtOH/alcohol bencílico a 4 °C Formulación 2A			
Días	Tiempo de retención relativo para TH-302		
	TH-302	0,98*	0,96
31	97,57 %	2,43 %	0
67	97,57 %	2,43 %	0

TABLA 13:

Estabilidad de TH-302 (120 mg/ml) en DMA/EtOH/alcohol bencílico a 4 °C Formulación 2B			
Días	Tiempo de retención relativo para TH-302		
	TH-302	0,98*	0,96
31	97,54 %	2,46 %	0
67	97,60 %	2,40 %	0

\* Impureza de monocloruro

5 El análisis por HPLC de las muestras mostró que TH-302 es estable en DMA/EtOH/alcohol bencílico (120 mg/ml) a 4 °C y a temperatura ambiente (TA) durante al menos 10 semanas (67 días). Se observaron cristales de TH-302 en muestras a 4 °C y se disolvieron al calentarlas a TA durante 30 minutos. Se observaron dos impurezas (para un total de aproximadamente el 3 %) después de incubar TH-302 a 37 °C durante 4 semanas en DMA/EtOH/alcohol bencílico. Una de las impurezas (0,25 %) se observó a TA después de 10 semanas. La otra impureza era el compuesto de monocloruro, que estaba presente en el momento cero y no aumentó notablemente. No se observaron diferencias entre las formulaciones 2A y 2B. La comparación de las formulaciones 1, 2a y 2b mostró que TH-302 tiene una estabilidad similar en EtOH y en DMA/EtOH/alcohol bencílico.

15 Este estudio evaluó la estabilidad de una solución de 200 mg/ml de TH-302 en PEG 400 sin un tensioactivo no iónico (formulación 3) durante 4 semanas a 37 °C. La formulación 3 se elaboró con 2 g de TH-302, que se transfirió a PEG-400 (10 ml). La mezcla se convirtió en una solución límpida tras agitarla a 40 °C durante 15 minutos. La solución se transfirió a viales de 2 ml con 0,2 ml de solución en cada vial. La concentración de TH-302 fue de 200 mg/ml. Los viales se almacenaron a diferentes temperaturas (2-8 °C (refrigerador, es decir, 4 °C); 37 °C (baño de agua)) durante los distintos tiempos indicados a continuación. Esta solución madre se enfrió a TA y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. Se transfirieron 20 µl de las soluciones de TH 302 de 200 mg/ml a un matraz aforado (50 ml). A continuación, las soluciones se diluyeron con agua hasta el volumen de 50 ml y se mezclaron bien. La concentración final de TH-302 fue de 80 µg/ml. Se inyectaron 19 ml de agua en esta solución en un vial de 100 ml y se obtuvo una solución límpida de color pardo oscuro. Se transfirieron 50 µl de la solución resultante a un matraz aforado (5 ml) y se diluyeron con agua hasta alcanzar 5 ml. La concentración final de TH-302 fue de 50 µg/ml. El análisis por HPLC mostró que la formulación 3 era menos estable que las formulaciones 1, 2A y 2B. La concentración de TH-302 en esta formulación disminuyó durante un mes a temperatura ambiente, demostrando que esta formulación no mantenía TH-302 en solución (es decir, se producía precipitación).

30 Otra comparativa de la formulación 4, una solución acuosa de TH-302 liofilizado sin un tensioactivo no iónico. Se usó el siguiente procedimiento para preparar la formulación 4. Se inyectaron 19 ml de agua en TH-302 en un vial de 100 ml y se obtuvo una solución límpida de color pardo oscuro. Se transfirieron 50 µl de la solución resultante a un matraz aforado (5 ml) y se diluyeron con agua hasta alcanzar 5 ml. La concentración final de TH-302 fue de 50 µg/ml. Una formulación de TH-302 que se ha utilizado en ensayos clínicos en humanos es un polvo liofilizado que se conserva a -20 °C y se reconstituye justo antes de la administración al paciente (producto liofilizado reconstituido).

35 Se utilizó análisis por HPLC para analizar la estabilidad relativa de las formulaciones 1-4 a 37 °C después de 28 días. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

TABLA 14

Estabilidad de TH-302 en diferentes formulaciones a 37 °C el día 28				
Formulación	EtOH	EtOH/DMA	PEG-400	TH-302 liofilizado reconstituido en D5W
% de TH-302	95,6	94,4	84,2	<1 %

40 Según los datos de estabilidad a 37 °C en el día 28, TH-302 tiene el siguiente orden de estabilidad en las distintas formulaciones: etanol > etanol/alcohol bencílico/DMA > PEG-400 > producto liofilizado reconstituido.

Las formulaciones de TH-302 en DMA puro resultaron problemáticas cuando la solución del fármaco se reconstituyó en solución salina o D5W. TH-302 se precipitó cuando la solución de TH-302/DMA se reconstituyó en solución salina o en bolsas de D5W a la concentración final de 5 mg/ml.

5 Las formulaciones de TH-302 en DMA/PEG-400 resultaron problemáticas cuando la solución del fármaco se reconstituyó en solución salina o D5W. TH-302 se precipitó cuando la solución de TH-302/DMA/PEG-400 se reconstituyó en bolsas de solución salina o D5W a la concentración final de 5 mg/ml.

10 Se realizó un estudio comparativo de las formulaciones 7A-L (TH-302 en EtOH/DMA/TWEEN 80 o EtOH/DMA) tras su reconstitución en solución salina. En primer lugar, se prepararon los siguientes vehículos.

El vehículo A se preparó como se indica a continuación: en un vial de 20 ml se añadió una mezcla de EtOH (4 ml), DMA (0,75 ml) y TWEEN 80 (0,25 ml). A continuación, la mezcla se mezcló bien agitando durante 5 minutos.

15 El vehículo B se preparó como se indica a continuación: en un vial de 20 ml se añadió una mezcla de EtOH (3,75 ml), DMA (1,0 ml) y TWEEN 80 (0,25 ml). A continuación, la mezcla se mezcló bien agitando durante 5 minutos.

El vehículo C se preparó como se indica a continuación: en un vial de 20 ml se añadió una mezcla de EtOH (3,5 ml), DMA (1,25 ml) y TWEEN 80 (0,25 ml). A continuación, la mezcla se mezcló bien agitando durante 5 minutos.

20 El vehículo D se preparó como se indica a continuación: en un vial de 20 ml se añadió una mezcla de EtOH (4,25 ml), DMA (0,25 ml). A continuación, la mezcla se mezcló bien agitando durante 5 minutos.

Se prepararon las siguientes soluciones madre de TH-302 a partir de los vehículos mencionados:

25 se prepararon soluciones a 100 mg/ml como se indica a continuación: Se dejaron disolver 50 mg de TH-302 en 0,5 ml de vehículo A, B, C o D en un vial de 2 ml correspondiente. La mezcla en cada vial se agitó durante 5 minutos y se obtuvo una solución límpida de todos los vehículos.

se prepararon soluciones a 150 mg/ml como se indica a continuación: Se dejaron disolver 75 mg de TH-302 en 0,5 ml de vehículo A, B, C, o D en un vial de 2 ml correspondiente. La mezcla en cada vial se agitó durante 5 minutos y se obtuvo una solución límpida de todos los vehículos.

30 se prepararon soluciones a 200 mg/ml como se indica a continuación: Se dejaron disolver 100 mg de TH-302 en 0,5 ml de vehículo A, B, C, o D en un vial de 2 ml correspondiente. La mezcla en cada vial se agitó durante 10 minutos y se obtuvo una solución límpida de todos los vehículos.

35 Se analizó la estabilidad de las distintas formulaciones de TH-302 almacenadas a -20 °C. Se transfirieron 0,1 ml de cada solución mediante el método descrito anteriormente al vial correspondiente de 2 ml, las soluciones se conservaron a -20 °C durante 24 horas, y se observó la precipitación de TH-302 de la solución en algún vehículo. Los viales con precipitación de TH-302 se trasladaron a la temperatura ambiente y se dejaron a temperatura ambiente durante 30 minutos para determinar si TH-302 puede redisolverse en las soluciones en estas condiciones. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

40

TABLA 15

Estabilidad de las soluciones a -20 °C y redisolución de TH-302 en el vehículo a temperatura ambiente				
Formulación	Vehículo	Concentración	Precipitación	Redisolución
7A	A	100 mg/ml	No	
7B	A	150 mg/ml	Sí	Sí
7C	A	200 mg/ml	Sí	No
7D	B	100 mg/ml	No	
7E	B	150 mg/ml	No	
7F	B	200 mg/ml	Sí	Sí
7G	C	100 mg/ml	No	
7H	C	150 mg/ml	No	
7I	C	200 mg/ml	No	
7J	D	100 mg/ml	No	
7K	D	150 mg/ml	Sí	Sí
7L	D	200 mg/ml	Sí	No

Se eligieron las soluciones de 150 mg/ml de cada vehículo para probar la reconstitución en solución salina. Se redisolvieron 0,1 ml de la solución en 3 ml de solución salina en el matraz de 20 ml correspondiente. Después de que las soluciones se mezclaran completamente, en algunas pruebas se observó precipitación de TH-302. El ensayo se repitió 4 veces. No se observó precipitación con los vehículos A, B y C (que contienen TWEEN 80), pero se observó en uno de los cuatro ensayos del vehículo D (que no contiene TWEEN 80). La reconstitución de la solución formulada de TH-302 en solución salina a 5 mg/ml mostró que la adición de TWEEN 80 impide la precipitación de TH-302. Además, el etanol/DMA fue un mejor disolvente que el etanol o el PEG-400 a concentraciones más altas de TH-302.

Se realizó un estudio comparativo de las formulaciones 8A-F (TH-302 en EtOH/DMA/TWEEN 80) tras la reconstitución de las soluciones en solución salina. Se comprobó la estabilidad de cada solución de TH-302 a -20 °C y a 2-8 °C. Se almacenaron tres viales de cada formulación a 2-8 °C en la oscuridad para comprobar la estabilidad de la solución. El análisis se realizó en los días 0, 7, 18 y 31. TH-302 no se precipitó en ninguna de las seis formulaciones a 2-8 °C durante 31 días. Cuando las soluciones se conservaron a -20 °C, la mitad de las formulaciones dieron cristales de TH-302 a las 24 horas, pero los cristales volvieron a disolverse en menos de 1 hora tras calentar las soluciones a temperatura ambiente. Los resultados se resumen en la tabla a continuación (medidos en el día 7).

TABLA 16

Estabilidad de la solución de TH-302 a -20 °C y 2-8 °C						
Formulación	TH-302 (mg/ml)	% de TWEEN 80	% de DMA	Precipitación a -20 °C	Redisolución a TA	Precipitación a 2-8 °C
8A	100	5	15	Sí	Sí	No
8B	100	10	15	No		No
8C	150	5	15	Sí	Sí	No
8D	150	10	15	Sí	Sí	No
8E	150	5	20	No		No
8F	150	10	20	No		No

También se probó la estabilidad química de TH-302 en diferentes formulaciones a distintas temperaturas, y los resultados se resumen en las siguientes tablas.

TABLA 17

Estabilidad química de TH-302 a 40 °C				
Formulación	Día 0	Día 7 40 °C	Día 18 40 °C	Día 31 40 °C
8A	86,0 ± 0,7		76,3 ± 6,5	65,1 ± 5,5
8B	84,0 ± 1,2		71,2 ± 8,1	63,9 ± 1,1
8C	88,1 ± 4,5		72,9 ± 6,4	70,3 ± 8,7
8D	91,3 ± 2,6		66,0 ± 3,4	63,6 ± 1,1
8E	86,6 ± 1,6		68,5 ± 7,1	73,6 ± 7,1
8F	88,5 ± 1,7		74,6 ± 7,7	67,8 ± 0,5
PD	88,2 ± 1,9	64,4 ± 3,1	52,9 ± 2,5	33,2 ± 0,4

TABLA 18

Estabilidad química de TH-302 a 25 °C			
Formulación	Día 0	Día 18 25 °C	Día 31 25 °C
8A	86,0 ± 0,7	81,8 ± 9,3	84,8 ± 8,5
8B	84,0 ± 1,2	84,9 ± 3,7	86,4 ± 4,6
8C	88,1 ± 4,5	84,6 ± 4,2	86,6 ± 2,0

(continuación)

Estabilidad química de TH-302 a 25 °C			
Formulación	Día 0	Día 18 25 °C	Día 31 25 °C
8D	91,3 ± 2,6	85,6 ± 5,1	79,7 ± 1,9
8E	86,6 ± 1,6	83,8 ± 3,9	79,0 ± 2,9
8F	88,5 ± 1,7	86,7 ± 3,6	74,3 ± 4,9
PD	88,2 ± 1,9	77,5 ± 6,7	70,2 ± 4,8

Los datos anteriores muestran que TH-302 en las seis formulaciones es significativamente más estable que en la formulación liofilizada reconstituida del producto farmacéutico (PD; TH-302 liofilizado reconstituido en D5W), cuando las soluciones se conservaron a 25 °C. Tres de las 6 formulaciones mostraron solo una mínima degradación de TH-302 a lo largo de 31 días cuando se comparó con TH-302 de la formulación PD en condiciones similares, que mostró más de un 18 % de degradación. Como demuestran los datos anteriores, el uso de TWEEN 80 permitió una formulación más concentrada de TH-302 y se demostró que estabilizaba TH-302 mejor que las otras formulaciones a concentraciones similares.

Por consiguiente, las combinaciones de etanol y TWEEN 80 o etanol, TWEEN 80 y DMA son excelentes formulaciones para TH-302. TH-302 tiene una buena solubilidad en estas formulaciones (hasta 300 mg/ml) dependiendo de la proporción de DMA/Etanol/TWEEN 80. Mientras que el aumento de la concentración de DMA en el vehículo mejora la solubilidad de TH-302 en la formulación líquida, puede afectar a la estabilidad química de TH-302 en la formulación. TWEEN 80 impidió la precipitación de TH-302 cuando la solución del fármaco se reconstituyó en solución salina o D5W. Basándose en estos resultados, una combinación de tensioactivos no iónicos, etanol y opcionalmente DMA proporciona una formulación concentrada de TH-302 con una estabilidad adecuada para la conservación a largo plazo.

#### EJEMPLO COMPARATIVO 2: Tratamiento del cáncer de pulmón y del melanoma en pacientes humanos mediante monoterapia con TH-302

Se realizó un ensayo clínico de fase 1 con TH-302 en monoterapia, con fines únicamente ilustrativos. La dosis inicial fue de 7,5 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante 30-60 minutos, administrada una vez por semana durante 3 semanas de un ciclo de 4 semanas. Se utilizó un diseño de valoración acelerada modificado. Dos de los cinco pacientes a los que se administraron dosis de 670 mg/m<sup>2</sup> presentaron toxicidad limitante de la dosis (TLD): úlceras perianales/rectales por herpes simple y deshidratación por mucositis. Se inscribieron seis pacientes a una dosis intermedia de 575 mg/m<sup>2</sup>, y esta dosis se estableció como la DMT para esta pauta de administración, ya que cinco de los seis pacientes no presentaron ninguna TLD a esta dosis.

Hubo evidencia de actividad antineoplásica incluso en la dosis más baja, con un paciente con CPNM que mostró enfermedad estable (EE) durante 7,3 meses. Dos pacientes, uno con CPMC tratado con 480 mg/m<sup>2</sup> y otro con melanoma tratado con 670 mg/m<sup>2</sup>, tuvieron remisiones parciales no confirmadas, como se describe con mayor detalle a continuación; 16 pacientes tuvieron enfermedad estable.

La toxicidad en las mucosas estaba limitada por la dosis y la toxicidad en la piel y las mucosas fue común a dosis superiores a 240 mg/m<sup>2</sup>, pero estas eran reversibles. En una realización de la invención, TH-302 se coadministra con un agente que previene o mejora la toxicidad cutánea y/o de las mucosas. Los acontecimientos adversos (AA) más frecuentes relacionados con TH-302 fueron náuseas, toxicidad en la piel, vómitos y fatiga. La toxicidad hematológica fue leve y limitada.

#### *Tratamiento del cáncer de pulmón*

En este estudio, se trata como se indica a continuación a un paciente varón de 39 años que padece cáncer de pulmón (cáncer microcítico de pulmón refractario) que ha metastatizado al hígado. TH-302 liofilizado se diluyó con D5W y se administró al paciente en una cantidad de 480 mg/m<sup>2</sup>, según el siguiente ciclo de dosificación de 4 semanas: TH-302 se administró una vez por semana durante 3 semanas, en los días 1, 8 y 15, seguido de una semana sin administración de TH-302. Al paciente se le administraron 2 ciclos (es decir, 6 dosis) de TH-302, y los cánceres de pulmón e hígado se evaluaron mediante una tomografía computarizada (o TAC). La tomografía computarizada demostró que el cáncer en el pulmón y el hígado había reducido su superficie en más de un 50 % (44 % de disminución en la suma de los diámetros más largos [SDL] de las lesiones diana). La LDH había disminuido un 72% y las pruebas de función hepática se habían normalizado. La evaluación del tumor tras el ciclo 2 también mostró un gran empiema que requirió una intervención quirúrgica, y un retraso de 22 días en la dosificación del ciclo 3. La tomografía computarizada de confirmación un mes después de la tomografía del ciclo 2 mostró enfermedad progresiva.

Otros tres pacientes con cáncer de pulmón (uno con CPNM y 2 con CPMC) del estudio respondieron a la monoterapia

con TH-302 con enfermedad estable.

Estos resultados demuestran que los métodos de la invención son eficaces en el tratamiento del cáncer de pulmón, incluidos el CPNM y el CPMC.

5

#### *Tratamiento del melanoma*

Este estudio también demostró que los métodos de la divulgación son útiles en el tratamiento del melanoma. Un paciente varón de 74 años que padecía un melanoma primario (un cáncer de piel) que había metastatizado al hígado y el pulmón fue tratado de la siguiente manera. TH-302 se administró al paciente en una cantidad de 670 mg/m<sup>2</sup> utilizando un ciclo de dosificación de 4 semanas (28 días): TH-302 se administró una vez por semana durante 3 semanas, en los días 1, 8 y 15, seguido de una semana sin administración de TH-302. Al paciente se le administraron 2 ciclos de TH-302 y se le evaluó mediante una TAC. La tomografía computarizada demostró que el cáncer en el pulmón y el hígado se había reducido en su superficie en más del 50 % (disminución del 53 % en el SDL de las lesiones diana).

15

La inscripción en el estudio se amplió a la DMT en pacientes con melanoma metastásico. TH-302 se administró por vía intravenosa durante 30-60 minutos los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. Los pacientes aptos tenían una ECOG  $\leq 1$ , al menos una lesión diana según RECIST, y una función hematológica, hepática y renal aceptable. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas, a menos que hubieran sido tratados previamente y estuvieran bien controlados durante al menos 3 meses. En el estudio se han tratado nueve pacientes con melanoma metastásico. La mediana de edad fue de 70 años (rango 23-78) con 5 mujeres y 4 hombres y ECOG 0/1 en 4/5 pacientes. Cuatro pacientes presentaban una LDH elevada en la evaluación inicial. Las localizaciones metastásicas incluyeron el hígado en 7 pacientes y el pulmón en 6. Todos los pacientes habían recibido al menos un régimen quimioterapéutico sistémico previo. Se notificaron dos acontecimientos adversos graves, convulsiones y ascitis; ninguno se consideró relacionado con el fármaco del estudio. Se notificaron efectos adversos cutáneos en 8 pacientes y efectos adversos en las mucosas en 4 pacientes, uno de ellos de grado 3. La mielosupresión no fue significativa, con un acontecimiento de neutropenia y anemia de grado 3/4 y ningún acontecimiento de trombocitopenia de grado 3/4. Ocho pacientes se han sometido a evaluaciones tumorales RECIST. Tres de 8 (37 %) pacientes tuvieron remisiones parciales según RECIST (una confirmada, una sin confirmar, una no confirmada que continúa en el estudio), 3 de 8 (38 %) pacientes tenían una enfermedad estable después de 2 meses de tratamiento, y 2 de 8 (25 %) pacientes tenían una enfermedad progresiva.

20

25

30

#### EJEMPLO 3: Efecto del horario de administración de los agentes quimioterapéuticos HAP y distintos de HAP en la terapia combinada

35

Como se ha demostrado en el presente documento (véanse también los ejemplos 4 y 5 a continuación), la terapia combinada del cáncer con agentes antineoplásicos HAP y distintos de HAP proporciona un tratamiento más eficaz con menos efectos secundarios. Para esta demostración, se emplearon modelos ectópicos en ratones desnudos. La actividad antitumoral se evaluó mediante el retraso del crecimiento tumoral (TGD) y la inhibición del crecimiento tumoral (TGI). El cambio de peso corporal, la evaluación macroscópica y microscópica de los cambios tisulares y los ensayos hematológicos sirvieron para evaluar la toxicidad. Las pruebas en estos modelos se llevaron a cabo generalmente de la siguiente manera. Se implantaron  $1 \times 10^6$  (células humanas de cáncer de pulmón no microcítico H460 o células humanas de fibrosarcoma HT1080) o  $3 \times 10^6$  (células humanas de cáncer de próstata PC-3) en el espacio subcutáneo del costado derecho para obtener modelos de xenoinjertos ectópicos. La aleatorización y la dosificación se iniciaron cuando los tumores alcanzaron un determinado tamaño (100 - 150 mm<sup>3</sup>). En todos los experimentos se utilizó TH-302 de grado API, mientras que docetaxel, gemcitabina, cisplatino, pemetrexed y doxorubicina se adquirieron de fuentes comerciales.

40

45

En un estudio, se examinó el efecto de diferentes pautas posológicas de TH-302/docetaxel en el modelo de crecimiento del tumor H460 (CPNM). Las células H460 se prepararon en un 30 % de Matrigel y un 70 % de RPMI1640. Los ratones fueron anestesiados con isoflurano y se les implantó por vía subcutánea  $1 \times 10^6$  células (en 200  $\mu$ l) en la posición del costado. Seleccionamos 110 ratones con tumores de tamaño similar ( $\sim 100$  mm<sup>3</sup>) para el estudio. Los ratones con un tamaño de tumor similar fueron asignados aleatoriamente a diferentes grupos. El tratamiento se inició el día 1 (7 días después de la implantación del tumor), excepto cuando se indique lo contrario. TH-302 se administró por vía intraperitoneal (i.p.) a 150 mg/kg, y el docetaxel se administró por vía intravenosa (i.v.) a 10 mg/kg. Los animales fueron observados diariamente y se registraron las medidas de los tumores y los pesos corporales dos veces por semana. El retraso del crecimiento tumoral (TGD) para alcanzar 500 mm<sup>3</sup> y 1000 mm<sup>3</sup> de los tumores tratados con el fármaco en comparación con los tumores tratados con el vehículo y la inhibición del crecimiento tumoral (TGI) (1-T/C) donde  $T/C = (T_n - T_i) / (C_n - C_i)$  donde  $T_n$  es el volumen tumoral en el grupo de tratamiento en el Día  $n$  y  $T_i$  es el volumen tumoral inicial en el grupo de tratamiento, y  $C_n$  es el volumen tumoral en el grupo de control con vehículo en el Día  $n$  y  $C_i$  es el volumen tumoral inicial en el grupo de control con vehículo y el Día  $n$  es la última medición cuando todos los animales del grupo de control siguen vivos se presentan en la tabla 19. Se observaron diferentes efectos antitumorales con diferentes secuencias de dosis. Los resultados mostraron que, en general, TH-302 administrado antes del docetaxel produjo una respuesta antitumoral superior, y la administración de TH-302 4 horas antes del agente quimioterapéutico fue mejor que los otros intervalos de tiempo probados, por ejemplo, 24 o 48 horas antes, o simultáneamente.

50

55

60

65



En un estudio realizado sustancialmente como el descrito anteriormente, excepto que las células implantadas eran células de cáncer de próstata humano PC-3 y se implantaron  $3 \times 10^6$  células y los ratones fueron distribuidos aleatoriamente en grupos separados cuando sus tumores alcanzaron  $\sim 150 \text{ mm}^3$  TH-302 administrado en primer lugar proporcionó los mejores resultados. La administración del fármaco distinto de HAP (docetaxel) 4 horas después de interrumpir la administración del fármaco HAP (TH-302) demostró la mejor eficacia del tratamiento. Los resultados de las pruebas de retraso de 2, 4 y 24 horas se incluyen en la tabla 19, a continuación.

En un estudio realizado sustancialmente como el descrito anteriormente, excepto que las células implantadas eran células H460 de CPNM y se implantaron  $1 \times 10^6$  células y los ratones fueron distribuidos aleatoriamente en grupos separados cuando sus tumores alcanzaron  $\sim 100 \text{ mm}^3$  y el agente quimioterapéutico empleado fue pemetrexed a una dosis de 150 mg/kg administrado una vez a la semana (Q7D) durante dos semanas i.p. y TH-302 se administró a 100 mg/kg administrado una vez a la semana (Q7D) durante dos semanas i.p. La administración del fármaco distinto de HAP (pemetrexed) 2 horas después de la administración del fármaco HAP (TH-302) demostró la mejor eficacia del tratamiento, en comparación con la administración simultánea o cuando se empleó un retraso de 4, 8 o 24 horas. Los resultados de las pruebas se indican en la tabla 19.

Un estudio comparativo realizado solo con fines ilustrativos se llevó a cabo sustancialmente como se ha descrito anteriormente, excepto que las células implantadas fueron células de fibrosarcoma humano HT1080 y se implantaron  $1 \times 10^6$  células y los ratones fueron distribuidos aleatoriamente en grupos separados cuando sus tumores alcanzaron  $\sim 100 \text{ mm}^3$  y el agente quimioterapéutico empleado fue doxorubicina a una dosis de 4 mg/kg administrada una vez por vía intravenosa y TH-302 se administró a una dosis de 100 mg/kg una vez. La administración del fármaco distinto de HAP (doxorubicina) 2 horas o 4 horas después de la administración del fármaco HAP (TH-302) demostró la mejor eficacia del tratamiento, en comparación con la administración simultánea o cuando se empleó un retraso de 8 o 24 horas o cuando la doxorubicina se administró antes del fármaco HAP con un retraso de 2 horas. Los resultados de las pruebas se indican en la tabla a continuación.

La administración simultánea de los agentes antineoplásicos HAP y distintos de HAP mostró la mayor toxicidad. Por ejemplo, la administración conjunta de TH-302 y el agente quimioterapéutico a menudo exhibió la pérdida de peso corporal (PC) más intensa en comparación con los otras pautas. Esto se observó en el modelo PC-3 (carcinoma de próstata) en el que se administró TH-302 y docetaxel y en el modelo de cáncer de próstata PC-3 en el que se administró TH-302 y cisplatino.

Otro estudio comparativo realizado solo con fines ilustrativos se llevó a cabo sustancialmente como se ha descrito anteriormente, excepto que las células implantadas eran células de cáncer de próstata humano PC-3 y se implantaron  $5 \times 10^6$  células y los ratones fueron distribuidos aleatoriamente en grupos separados cuando sus tumores alcanzaron  $\sim 100 \text{ mm}^3$  y el agente quimioterapéutico empleado fue cisplatino a una dosis de 6 mg/kg administrado una vez a la semana durante 2 semanas (Q7Dx2) por vía intravenosa y TH-302 se administró a una dosis de 50 mg/kg una vez al día durante 5 días a la semana durante 2 semanas, y el día en que se administraron ambos agentes, TH-302 se administró 2 horas antes, de manera simultánea o 2 horas después del cisplatino. La administración del fármaco distinto de HAP (cisplatino) 2 horas después de la administración del fármaco HAP (TH-302) demostró la mejor eficacia del tratamiento, en comparación con la administración contemporánea o cuando el cisplatino se administró antes del fármaco HAP en un plazo de 2 horas. TH-302 administrado simultáneamente con docetaxel en el modelo de cáncer de próstata PC-3 mostró efectos secundarios tóxicos en los ratones, y 6 de los 10 ratones probados con este esquema de administración fueron sacrificados debido a una pérdida de peso corporal  $>20\%$ .

Se realizó otra prueba comparativa para demostrar (solo con fines ilustrativos) cómo el tratamiento combinado de acuerdo con los presentes métodos proporciona una toxicidad reducida, especialmente en lo que respecta a la supresión de los recuentos de células sanguíneas. En este ensayo, se administró TH-302 a ratones CD1, y a continuación se administró gemcitabina 0, 2, 4, 8, 16 o 24 h después de interrumpir la administración de TH-302. La seguridad de la administración de la combinación se midió por su efecto en los recuentos de células sanguíneas (glóbulos blancos o GB, neutrófilos, linfocitos, monocito, hematíes o GR, y hemoglobina o Hb) 2 días después de la administración de TH-302 (cuanto mayor sea el recuento de células sanguíneas, más segura será la administración de los fármacos en combinación). Ambos fármacos se administraron por vía intraperitoneal; TH-302 se administró a una dosis de 75 mg/kg y la gemcitabina a 300 mg/kg. Los resultados demostraron que la administración no simultánea de TH-302 y gemcitabina, por ejemplo, cuando se administró gemcitabina 2 h o 4 h después de la administración de TH-302, era menos tóxica que administrarlos juntos.

En resumen, estos experimentos demostraron que (i) la mayor eficacia antitumoral se observó con una pauta en la que se administró primero el agente antineoplásico HAP, y hubo un cierto retraso entre la administración del HAP y la del agente antineoplásico distinto de HAP; y (ii) la administración simultánea de los agentes antineoplásicos HAP y distintos de HAP mostró la mayor toxicidad.

TABLA 19

TH-302 + Docetaxel H460 CPNM	Grupo	Días hasta 500 mm <sup>3</sup>	Días hasta 1000 mm <sup>3</sup>	TGD500, Días (frente al vehículo)	TGD1000, Días (frente al vehículo)	Ti	Tn	T/C	ICT
	Grupo 1: Vehículo	13	20			97,35	1113,92		
	Grupo 2: TH-302 100 mg/kg i.p. una vez	21	31	8	11	99,34	531,74	42,5 %	57,5 %
	Grupo 3: Docetaxel 10 mg/kg i.v. una vez	18	27	5	7	96,08	681,36	57,6 %	42,4 %
	Grupo 4: TH-302 + Docetaxel (1 hora de retraso)	21	32	8	12	96,49	525,00	42,2 %	57,8 %
	Grupo 5: TH-302 + Docetaxel (4 horas de retraso)	32	>40	19	>20	96,58	223,20	12,5 %	87,5 %
	Grupo 6: TH-302 + Docetaxel (24 horas de retraso)	25	34	12	14	97,32	373,24	27,1 %	72,9 %
	Grupo 7: TH-302 + Docetaxel (48 horas de retraso)	25	33	12	13	96,45	345,02	24,5 %	75,5 %
	Grupo 8: Docetaxel + TH-302 (4 horas de retraso)	25	35	12	15	97,37	400,38	29,8 %	70,2 %
	Grupo 9: Docetaxel + TH-302 (24 horas de retraso)	25	35	12	15	96,70	367,45	26,6 %	73,4 %
	Grupo 10: Docetaxel + TH-302 (48 horas de retraso)	22	31	9	11	97,79	506,61	40,2 %	59,8 %
	Grupo 11: TH-302 día 2 + Docetaxel (1 hora de retraso)	23	31	10	11	98,35	447,84	34,4 %	65,6 %

(continuación)

Grupo	Días hasta 500 mm <sup>3</sup>	Días hasta 1000 mm <sup>3</sup>	TGD500, Días (frente al vehículo)	TGD1000, Días (frente al vehículo)	Ti	Tn	T/C	ICT
TH-302 + Docetaxel PC-3 cáncer de próstata	Grupo 1: Vehículo	16	nd		137,86	1005,44		
	Grupo 2: TH-302 150 mg/kg, i.p., una vez	25	nd	9	137,63	559,95	48,7 %	51,3 %
	Grupo 3: Docetaxel 10 mg/kg, i.v., una vez	26	nd	10	137,55	563,22	49,1 %	50,9 %
	Grupo 4: TH-302 + Docetaxel (coincidentemente)	31	nd	15	137,21	433,40	34,1 %	659 %
	Grupo 5: TH-302 + Docetaxel (2 horas de retraso)	32	nd	16	137,22	389,14	290 %	71,0 %
	Grupo 6: TH-302 + Docetaxel (4 horas de retraso)	40	nd	24	137,56	240,49	11,9 %	88,1 %
	Grupo 7: TH-302 + Docetaxel (24 horas de retraso)	38	nd	22	137,41	262,84	14,5 %	85,5 %
	Grupo 8: Docetaxel + TH-302 (2 horas de retraso)	31	nd	15	136,91	401,78	30,5 %	69,5 %
	Grupo 9: Docetaxel + TH-302 (4 horas de retraso)	37	nd	21	137,10	312,62	20,2 %	79,8 %
	Grupo 10: Docetaxel + TH-302 (24 horas de retraso)	35	nd	19	137,52	341,89	23,6 %	76,4 %

(continuación)

Grupo	Días hasta 500 mm <sup>3</sup>	Días hasta 1000 mm <sup>3</sup>	TGD500, Días (frente al vehículo)	TGD1000, Días (frente al vehículo)	Ti	Tn	T/C	ICT
TH-302 + Pemetrexed H460 CPNM	Grupo 1: Vehículo	12	21		117,01	1086,98		
	Grupo 2: TH-302 100 mg/kg i.p. Q7Dx2	19	30	7	115,80	598,34	49,7 %	50,3 %
	Grupo 3: PMX 150 mg/kg i.p. Q7Dx2	14	24	2	115,31	817,45	72,4 %	27,6 %
	Grupo 4: TH-302 + PMX (0 horas de retraso)	19	30	7	115,65	619,70	52,0 %	48,0 %
	Grupo 5: TH-302 + PMX (2 horas de retraso)	22	31	10	115,41	481,15	37,7 %	62,3 %
	Grupo 6: TH-302 + PMX (4 horas de retraso)	21	28	9	115,19	557,19	45,6 %	54,4 %
	Grupo 7: TH-302 + PMX (8 horas de retraso)	22	31	10	115,44	481,56	37,7 %	62,3 %
	Grupo 8: TH-302 + PMX (24 horas de retraso)	22	30	10	114,68	504,77	40,2 %	59,8 %
	Grupo 1: Vehículo	12	nd		109,20	998,94		
TH-302 + Doxorubicina HT1080 sarcoma	Grupo 2: TH-302 100 mg/kg i.p. 1/semX2sem	22	nd	10	109,43	334,66	25,3 %	74,7 %
	Grupo 3: Dox 4 mg/kg i.v. 1/semx2sem	24	nd	12	109,61	154,79	5,1 %	94,9 %
	Grupo 4: TH-302 + Dox (0 horas de retraso)	29	nd	17	109,96	95,76	-1,6 %	101,6 %
	Grupo 5: TH-302 + Dox (2 horas de retraso)	33	nd	21	109,49	52,36	-6,4 %	106,4 %
	Grupo 6: TH-302 + Dox (4 horas de retraso)	33	nd	21	109,63	58,27	-5,8 %	105,8 %
	Grupo 7: TH-302 + Dox (8 horas de retraso)	26	nd	14	109,40	114,27	0,5 %	99,5 %
	Grupo 8: TH-302 + Dox (24 horas de retraso)	24	nd	12	109,42	195,24	9,6 %	90,4 %
	Grupo 9: Dox + TH-302 (2 horas de retraso)	27	nd	15	109,05	87,31	-2,4 %	102,4 %

(continuación)

	Grupo	Días hasta 500 mm <sup>3</sup>	Días hasta 1000 mm <sup>3</sup>	TGD500, Días (frente al vehículo)	TGD1000, Días (frente al vehículo)	Ti	Tn	T/C	ICT
TH-302 + Cisplatino PC-3 cáncer de próstata	Grupo 1: Vehículo	14	nd		nd	90,72	1061,83		
	Grupo 2: CisPt Q7Dx2sem + TH-302 50 mg/kg QDx5/semx2sem (2 horas de retraso)	27	nd	13	nd	91,47	338,67	25,50 %	74,50 %
	Grupo 3: TH-302 50 mg/kg QDx5/semx2sem + CisPt Q7Dx2sem (0 horas de retraso)	30	nd	16	nd	93,12	250,73	16,20 %	83,80 %
	Grupo 4: TH-302 50 mg/kg QDx5/semx2sem + CisPt Q7Dx2sem (2 horas de retraso)	30	nd	16	nd	89,33	216,11	13,10 %	86,90 %

EJEMPLO 4: Terapia combinada con TH-302 y gemcitabina, docetaxel o pemetrexed

Este ejemplo demuestra la administración no simultánea de un agente antineoplásico distinto de TH-302 en combinación con TH-302 para el tratamiento del cáncer. Se llevó a cabo un estudio en fase I/II de 3 grupos, multicéntrico de escalada de la dosis usando un diseño de escalada de la dosis clásico para demostrar la eficacia y determinar la seguridad de TH-302 cuando se administra en combinación con gemcitabina (con fines únicamente ilustrativos) o docetaxel o pemetrexed (como en la invención). La dosis inicial de TH-302 fue de 240 mg/m<sup>2</sup>. TH-302 se administró mediante infusión intravenosa (i.v.) durante 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días (4 semanas) (grupo A) o en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días (3 semanas) (grupo B y C) como se indica a continuación. La gemcitabina, el docetaxel o el pemetrexed se administraron 2 h después de finalizar la infusión de TH-302. Las dosis iniciales de gemcitabina, docetaxel o pemetrexed se mantuvieron fijas según las dosis aprobadas que figuran en el etiquetado de sus respectivos productos. La pauta de tratamiento, la dosis, el calendario y la duración del ciclo de estos fármacos fueron los siguientes

Grupo de tratamiento A (con fines únicamente ilustrativos): la gemcitabina se administró por vía intravenosa a razón de 1.000 mg/m<sup>2</sup> durante 30 minutos los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. TH-302 se administró como anteriormente en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

Grupo de tratamiento B: el docetaxel se administró por vía intravenosa a razón de 75 mg/m<sup>2</sup> durante 60 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días. TH-302 se administró como en el caso anterior en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.

Grupo de tratamiento C: el pemetrexed se administró por vía intravenosa a 500 mg/m<sup>2</sup> durante 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días. TH-302 se administró como se ha indicado anteriormente los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.

A. Exposición al fármaco del estudio y determinación de la toxicidad limitante de la dosis

La dosis se inició en 240 mg/m<sup>2</sup> y la escalada de dosis se continuó con incrementos del 40 % desde el nivel de dosis anterior; sin embargo, también se pueden aplicar aumentos de dosis más bajos, del 20 al 40 %, en función del resultado del tratamiento. La dosis de TH-302 se escaló en cohortes de 3-6 pacientes. Si un sujeto experimentó una toxicidad limitante de la dosis (TLD), se inscribieron 3 pacientes adicionales a ese nivel de dosis hasta un total de 6 pacientes en esa cohorte. Si no se observa ninguna TLD adicional, se reanudó el aumento de la dosis. Sin embargo, si 2 o más de los 6 pacientes de una cohorte experimentan una TLD, se consideró que esa dosis superaba la dosis máxima tolerada (DMT). La DMT se definió entonces en el siguiente nivel de dosis más bajo en el que se trataron los 6 pacientes y menos de 1 sujeto experimentó una TLD. La dosis máxima de TH-302 utilizada fue la DMT del agente único (monoterapia con TH-302) o la dosis más alta probada en ese estudio si no se alcanzó la DMT.

Se realizaron TAC cada 2 ciclos. Los objetivos del estudio eran determinar la DMT y la TLD de TH-302 y evaluar la seguridad, la farmacocinética (FC) y la eficacia preliminar de TH-302 en combinación con gemcitabina (G), docetaxel (D), o pemetrexed (P) en tumores sólidos avanzados. Se han inscrito setenta y dos pacientes y tienen un seguimiento suficiente para ser incluidos en el resumen de escalada de la dosis. Se inscribieron cincuenta pacientes con un seguimiento suficiente de la evaluación del tumor. Los pacientes se inscribieron en 7 centros de los Estados Unidos desde agosto de 2008 hasta agosto de 2009 y recibieron el fármaco del estudio. La exposición al fármaco del estudio y las TLD se resumen a continuación.

TABLA 20

TH-302 más Gemcitabina					
Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	N.º de pacientes	N.º de TLD evaluables	TLD (descripción)	Mediana de ciclos (rango)	En curso
240	7	6	1 (elevación de ALT de grado 3)	4 (1-11+)	3
340	6	3	0	3 (2-7)	3
480	6	5	2 (trombocitopenia de grado 4; dolor/fatiga de grado 3)	4 (2-6+)	5
575	7	6	2 (trombocitopenia de grado 4; esofagitis de grado 3)	2 (1-3+)	6

TABLA 21

TH-302 más Docetaxel					
Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	N.º de pacientes	N.º de TLD evaluables	TLD (descripción)	Mediana de ciclos (rango)	En curso
240	7	7	1 (neutropenia febril)	4 (1-10+)	1
340	6	5	0	2 (1-8+)	4
480	7	6	2 (neutropenia de grado 4)	3 (2-6+)	6

TABLA 22

TH-302 más Pemetrexed					
Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	N.º de pacientes	N.º de TLD evaluables	TLD (descripción)	Mediana de ciclos (rango)	En curso
240	5	3	0	10 (2-16)	1
340	5	5	0	2 (2-8+)	3
480	9	6	1 (candidiasis oral de grado 3)	2 (1-6+)	3
575	7	5	1 (mucositis oral de grado 3/trombocitopenia de grado 4)	3 (1-4+)	3

5 Los resultados obtenidos hasta la fecha demuestran que TH-302 puede administrarse con seguridad en combinación con una dosis completa de gemcitabina, docetaxel o pemetrexed, pero puede aumentar la toxicidad hematológica de estos agentes.

10 Se prevé que la DMT de TH-302 más gemcitabina sea de 340-400 mg/m<sup>2</sup>; la DMT de TH-302 más docetaxel es de 340 mg/m<sup>2</sup> y la DMT de TH-302 más pemetrexed es de 480 mg/m<sup>2</sup>. Las principales toxicidades limitantes de la dosis han sido las hematológicas. Aunque la contribución de TH-302 a la toxicidad hematológica es difícil de determinar cuando TH-302 se combina con una quimioterapia mielosupresora, en los grupos de gemcitabina y pemetrexed se observa una mayor toxicidad hematológica de la que cabría esperar con la quimioterapia de agente único. La toxicidad en la piel y en las mucosas es frecuente a dosis superiores a 240 mg/m<sup>2</sup>. El mecanismo es desconocido, pero puede deberse a la activación de TH-302 en zonas del epitelio que normalmente son hipóxicas. La adición de TH-302 a las quimioterapias estándar no parece aumentar la toxicidad en otros sistemas corporales. Son evidentes tasas de respuesta más altas de lo que cabría esperar con la quimioterapia de un solo agente.

#### 20 B. Actividad antitumoral

Se observó actividad antitumoral en la mayoría de los pacientes. Se ha informado de múltiples respuestas en el cáncer de páncreas, el CPNM y los cánceres de células transicionales (véanse las tablas 2 y 3 de la Descripción detallada de la invención, más arriba).

25 Hasta la fecha, se ha evaluado la respuesta de 45 pacientes. De ellos, 12 pacientes (27 %) tuvieron una remisión parcial (RP) según los criterios RECIST, 22 pacientes (49 %) lograron una enfermedad estable (DS) y 11 pacientes (24 %) tuvieron una enfermedad progresiva. La remisión parcial incluía tanto remisiones parciales confirmadas como no confirmadas. En una remisión parcial confirmada, la remisión parcial se mantuvo a través de una evaluación posterior de la respuesta al menos 28 días después, y en una remisión parcial no confirmada, la remisión parcial se notificó en una evaluación pero no se mantuvo en una evaluación de la remisión posterior.

#### 30 i) Grupo de Gemcitabina (solo con fines ilustrativos)

35 En el grupo de TH-302 más gemcitabina, TH-302 se administró por vía intravenosa durante 30 a 60 minutos en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. La gemcitabina se dosifica según su prospecto los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. La dosis máxima tolerada (DMT) de TH-302 no se ha establecido y la cohorte de dosis se está ampliando actualmente a 340 mg/m<sup>2</sup>. Se notificaron dos toxicidades limitantes de la dosis en cada uno de los dos niveles de dosis más altos de TH-302. Quince pacientes se han sometido a evaluaciones tumorales, 6 de los cuales tenían un RP en los siguientes cánceres: pancreático (2), ovárico, esofágico, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología epidermoide y de tiroides y 7 pacientes con EE.

Ocho sujetos humanos con cáncer de páncreas han sido tratados con TH-302 en combinación con gemcitabina. Se han realizado evaluaciones tumorales RECIST en cuatro sujetos. En su evaluación inicial del tumor, dos de los cuatro sujetos tuvieron remisiones parciales y los otros dos de los mismos cuatro sujetos tuvieron enfermedad estable. La

tasa de remisión histórica para el cáncer de páncreas de primera línea es inferior al 10 % en múltiples estudios de gran envergadura. Dos de estos cuatro sujetos continúan en el estudio y reciben el ciclo 4 o el ciclo 6. Uno de los sujetos con remisión parcial abandonó el estudio por una infección; el otro abandonó el estudio tras detectarse una nueva lesión. CA19-9 es una proteína que ha sido identificada como marcador tumoral para una serie de cánceres gastrointestinales, incluido el cáncer de páncreas. Generalmente, los valores de CA19-9 (UI/ml) están asociados a la extensión de la carga tumoral. Los niveles más altos de CA19-9 se asocian a una peor supervivencia. Además, las respuestas de CA 19-9, definidas como una disminución superior al 50 % respecto a CA19-9 de referencia, se ha demostrado que predicen un mejor pronóstico. Dos de los cuatro sujetos tenían CA19-9 elevada antes de la terapia combinada. Ambos sujetos tuvieron respuestas de CA19-9 con disminuciones de CA19-9 del 78 % y del 98 %.

#### ii) Grupo de docetaxel

En el grupo de TH-302 más docetaxel, TH-302 se administró por vía intravenosa los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. Docetaxel se dosificó según su prospecto el día 1 del ciclo de 21 días. La DMT de TH-302 se ha establecido en 340 mg/m<sup>2</sup> y la ampliación de la dosis se ha iniciado a esta dosis en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y en pacientes con CPNM de segunda línea. Once pacientes se han sometido a evaluaciones tumorales, 2 de los cuales lograron RP en el CPNM y en el cáncer de ano y 6 pacientes con EE.

#### iii) Grupo de pemetrexed

En el grupo de TH-302 más pemetrexed, TH-302 se administró por vía intravenosa los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. Pemetrexed se dosificó según su prospecto el día 1 del ciclo de 21 días. La DMT de TH-302 se ha establecido en 480 mg/m<sup>2</sup> y la ampliación de dosis se ha iniciado con una dosis de TH-302 de 400 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con CPNM no epidermoide de segunda línea. Diecinueve pacientes se han sometido a evaluaciones tumorales, 4 de los cuales lograron RP en el CPNM (2) y el carcinoma de células transicionales (2) y 9 pacientes con EE.

En conjunto, 8 pacientes con CPNM recidivante o refractario han sido tratados con TH-302 en combinación con docetaxel o pemetrexed y se ha evaluado su respuesta. De los 8 pacientes evaluados, 3 pacientes lograron RP, 4 pacientes alcanzaron EE y 1 paciente tuvo EP. La mediana del tiempo de tratamiento de los 8 pacientes ha sido de 5,3 meses.

#### EJEMPLO COMPARATIVO 5: Terapia combinada con TH-302 y doxorubicina

Se realizó un estudio en fase I/II, multicéntrico, de escalada de dosis en pacientes con sarcoma de tejidos blandos utilizando un diseño clásico de escalada de dosis para demostrar, con fines únicamente ilustrativos, la eficacia y seguridad de TH-302 cuando se administra en combinación con doxorubicina de acuerdo con la presente divulgación. La dosis de TH-302 se escaló en cohortes de 3-6 sujetos. La dosis inicial de TH-302 fue de 240 mg/m<sup>2</sup>, una dosis sin toxicidad de grado 2 o mayor en el ciclo 1 (excluyendo fatiga, náuseas, vómitos, alopecia y diarrea) en el estudio de fase 1 de agente único. Se incorporó al estudio un nivel de dosis menos 1. La escalada de dosis continuó con aumentos del 40 % desde el nivel de dosis anterior; sin embargo, también podrían administrarse aumentos de dosis menores, del 20-39 %.

Si un sujeto experimentó una TLD, se inscribieron 3 sujetos adicionales a ese nivel de dosis hasta un total de 6 sujetos en esa cohorte. Si no se observa ninguna TLD adicional, se reanudó el aumento de la dosis. Sin embargo, si 2 o más de 6 sujetos en una cohorte experimentan una TLD, se considerará que esa dosis supera la DMT. La DMT se definirá entonces en el siguiente nivel de dosis más bajo en el que se traten 6 sujetos y <1 sujeto experimente una TLD. La dosis máxima de TH-302 es la DMT del agente único o la dosis más alta probada en ese estudio si no se alcanzó la DMT. La DMT se basa en las toxicidades que se producen durante el primer ciclo. Se inscribirán otros 12 sujetos en la DMT para la parte de expansión de dosis del estudio.

TH-302 se administró por infusión intravenosa durante 30-60 minutos los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. La dosis de doxorubicina se mantuvo fija: 75 mg/m<sup>2</sup> administrados por infusión intravenosa rápida a partir del día 1 de un ciclo de 21 días (si la bilirrubina sérica está por encima del LSN pero <1,5 x LSN, la dosis se redujo hasta 56 mg/m<sup>2</sup>). La doxorubicina se administró a partir de dos horas después de la finalización de la infusión de TH-302 en el día 1 de cada ciclo.

Diez pacientes han sido tratados en este estudio con TH-302, 6 pacientes a 240 mg/m<sup>2</sup> y 4 pacientes a 340 mg/m<sup>2</sup>. El intervalo de edad de los pacientes era de 19 a 85 años. Los sarcomas tratados incluían liposarcoma (3), leiomiomasarcoma (3), sarcoma sinovial (2) y pleomórfico (2). Los 3 primeros pacientes con 240 mg/m<sup>2</sup> tuvieron neutropenia de G4 en el día 15. Los pacientes posteriores reciben factor estimulante de granulocitos (GCSF) el día 8 de acuerdo con los métodos de la divulgación. Se produjo una TLD de trombocitopenia de grado 4 en el día 15 y una TLD de infección de grado 3 en dos pacientes tratados con 340 mg/m<sup>2</sup>. La mielosupresión parece ser la TLD, obviándose parcialmente sus efectos mediante la administración de GCSF. Por tanto, en un aspecto descrito en el presente documento, GCSF se coadministra con TH-302 para tratar el cáncer.

Se han realizado evaluaciones tumorales RECIST en siete sujetos. Tres de los siete sujetos tuvieron remisiones



parciales y otros tres de estos mismos siete sujetos han tenido enfermedad estable. La tasa de remisión histórica en el sarcoma de tejidos blandos de primera línea se sitúa entre el 15 % y el 25 %. Dos de los siete sujetos continúan en el estudio y están recibiendo el ciclo 4 o el ciclo 11. Los tres sujetos con remisiones parciales continuaron en el estudio para recibir TH-302 solo después de completar el componente de doxorubicina del estudio.

5

#### EJEMPLO 6: Terapias combinadas con TH-302 en modelos de cáncer

Este ejemplo demuestra que los métodos de terapia combinada del cáncer con agentes antineoplásicos HAP y distintos de HAP tienen una actividad antineoplásica superior a la de cualquiera de los agentes por sí solos. Para esta demostración, se emplearon modelos ectópicos, ortópticos y metastásicos en ratones desnudos. La actividad antitumoral se evaluó mediante la inhibición del crecimiento tumoral (TGI) y el retraso del crecimiento tumoral (TGD). El cambio de peso corporal, la evaluación macroscópica y microscópica de los cambios tisulares y los ensayos hematológicos sirvieron para evaluar la toxicidad.

10

#### 15 a) Métodos

Las pruebas en estos modelos se llevaron a cabo generalmente de la siguiente manera. Se implantaron  $1 \times 10^6$  células humanas de cáncer de pulmón no microcítico H460 o de fibrosarcoma humano HT1080 en el espacio subcutáneo del costado derecho para obtener modelos de xenoinjerto ectópico. Para el modelo pancreático ortóptico, los tumores MIA PaCa2 que expresan proteína roja fluorescente (RFP) se implantaron quirúrgicamente en la superficie del páncreas. El modelo metastásico de próstata se creó mediante la inyección intraventricular de  $3 \times 10^6$  células PC-3 que expresan luciferasa. La aleatorización y la dosificación se iniciaron cuando los tumores alcanzaron un determinado tamaño ( $100 - 150 \text{ mm}^3$ ) en los modelos ectópicos, o las imágenes mostraron cierta progresión de la enfermedad en los modelos ortópticos y metastásicos. En todos los experimentos se utilizó TH-302 de grado API, mientras que docetaxel, gemcitabina, doxorubicina y pemetrexed se adquirieron de fuentes comerciales.

20

#### b) TH-302 con pemetrexed en un modelo de cáncer de pulmón

La inhibición del crecimiento tumoral tras la administración de la combinación de TH-302 y pemetrexed fue mayor que la de cualquiera de los dos fármacos por separado en un modelo de cáncer de pulmón ectópico con células H460. Véase la tabla 23.

30

#### c) TH-302 con doxorubicina en un modelo de cáncer de pulmón (solo con fines ilustrativos)

La inhibición del crecimiento tumoral tras la administración de los fármacos TH-302 y doxorubicina fue mayor que para cualquiera de los dos fármacos por separado en un modelo de tumor ectópico con células Calu-6. Véase la tabla 23.

35

#### d) TH-302 con carboplatino en un modelo de cáncer de pulmón (solo con fines ilustrativos)

La inhibición del crecimiento tumoral tras la administración de TH-302 y carboplatino fue mayor que la de cualquiera de los dos fármacos por separado en un modelo de tumor ectópico con células H460. Véase la tabla 23.

40

#### e) TH-302 con 5FU en un modelo de cáncer de colon (solo con fines ilustrativos)

La inhibición del crecimiento tumoral tras la administración de los fármacos TH-302 y 5FU fue mayor que para cualquiera de los dos fármacos por separado en un modelo de tumor ectópico con células HT-29. Véase la tabla 23.

45

#### f) TH-302 con doxorubicina en un modelo de sarcoma de tejidos blandos (solo con fines ilustrativos)

La inhibición del crecimiento tumoral tras la administración de la combinación de fármacos TH-302 y doxorubicina fue mayor que la de cualquiera de los dos fármacos por separado en un modelo de tumor ectópico con células HT1080. Véase la tabla 19.

50

#### g) TH-302 con paclitaxel (Taxol) en un modelo de cáncer de próstata (solo con fines ilustrativos)

TH-302 se probó como monoterapia y en combinación con Taxol (paclitaxel) en animales portadores de células ortópticas de cáncer de próstata PC-3 altamente invasivas y metastásicas. Los animales se distribuyeron aleatoriamente en 6 grupos de 8 ratones cada uno y se trataron con vehículo; Taxol (12 mg/kg, i.v., dos veces a la semana durante 4 semanas consecutivas); TH-302 (30 o 50 mg/kg, i.p., una vez al día durante 5 días a la semana durante 2 semanas consecutivas); o Taxol en combinación con TH-302 (utilizando las mismas pautas de agente único). El estudio demostró tasas de respuesta significativas con la terapia combinada, con cualquiera de las dosis de TH-302, en el que el seguimiento de la progresión de la enfermedad se realiza por el volumen tumoral. El Taxol solo y TH-302 solo en dosis de 30 o 50 mg/kg inhibieron significativamente el crecimiento del tumor primario durante el periodo de tratamiento. La mayor inhibición del crecimiento del tumor primario se produjo en los grupos de terapia combinada de Taxol más TH-302, independientemente de la dosis de TH-302, con 4/8 ratones (Taxol más TH-302 a 30 mg/kg) o

60

65

3/8 ratones (Taxol más TH-302 a 50 mg/kg) que demostraron una remisión completa tras una rigurosa toma de imágenes de fluorescencia a cuerpo abierto postmortem. La inhibición del crecimiento tumoral tras la administración de la combinación de fármacos fue mayor que la de cualquiera de ellos por separado.

TABLA 23

Grupo	Días hasta 500 mm <sup>3</sup>	Días hasta 1000 mm <sup>3</sup>	TGD500, Días (frente al vehículo)	TGD1000, Días (frente al vehículo)	Ti	Tn	T/C	ICT
TH-302 + Pemetrexed H460 CPNM	Grupo 1: Vehículo	14	24		94,13	1171,02		
	Grupo 2: PMX. 150 mg/kg 1/semx2sem, i.p.	19	29	5	93,89	850,21	70,2 %	29,8 %
	Grupo 3: TH-302, 50 mg/kg 5/sem2sem, i.p.	26	34	12	93,07	507,13	38,4 %	61,6 %
	Grupo 4: TH-302, 50mg/kg 5/semx2sem. i.p. + PMX	29	40	15	92,47	401,35	28,7 %	71,3 %
	Grupo 1: Vehículo	18	31		149,87	1069,73		
	Grupo 2: Dox. 4 mg/kg, i.v. Q7Dx2	27	35	9	150,86	773,97	67,7 %	32,3 %
TH-302 + Doxorubicina Calu6 CPNM	Grupo 3: TH-302. 50 mg/kg, i.p. QDx5/semx2sem	29	39	11	150,90	695,67	59,2 %	40,8 %
	Grupo 4: Dox + TH-302	32	44	14	151,00	482,72	36,1 %	63,9 %
	Grupo 1: Vehículo	9,5	14		95,8	1180,8		
	Grupo 2: Carboplatino 20 mg/kg. i.v. Q7Dx2	11,5	18,5	2	99,0	855,6	69,7 %	30,3 %
	Grupo 3: TH-302, 100 mg/kg, i.p. Q7Dx2	13,5	nd	4	97,3	706,0	56,1 %	43,9 %
	Grupo 4: TH-302, 150 mg/kg, i.p. Q7Dx2	14,5	nd	5	95,8	641,6	50,3 %	40,7 %
TH-302 + Carboplatino H460 CPNM	Grupo 5: TH-302, 150 mg/kg + Carboplatino	18,5	nd	9	97,3	268,8	15,8 %	84,2 %
	Grupo 6: TH-302, 100mg/kg + Carboplatino	19,5	nd	10	105,7	367,3	24,1 %	75,9 %

(continuación)

Grupo	Días hasta 500 mm <sup>3</sup>	Días hasta 1000 mm <sup>3</sup>	TGD500, Días (frente al vehículo)	TGD1000, Días (frente al vehículo)	Ti	Tn	T/C	ICT
Grupo 1: Vehículo	22	32			137,21	1007,72		
Grupo 2: 5-FU, 50 mg/kg, i.v. Q3Dx4	31	43	9	11	139,11	514,11	43,1 %	56,9 %
Grupo 3: TH-302, 150mg/kg, i.p. Q7Dx3	28	46	6	14	144,69	565,70	48,4 %	51,6 %
Grupo 4: TH-302, 100mg/kg, i.p. Q3Dx5	29	41	7	9	127,82	580,55	52,0 %	48,0 %
Grupo 5: TH-302, 150 mg/kg (Q7Dx3) + 5-FU	42	57	20	25	136,48	289,64	17,6 %	82,4 %
Grupo 6: TH-302, 100mg/kg (Q3Dx5) + 5FU	39	52	17	20	134,08	361,60	26,1 %	73,9 %

TH-302 + 5-FU HT29  
cáncer de colon

**REIVINDICACIONES**

1. Composiciones para su uso en un método de tratamiento del cáncer de pulmón, en donde la primera composición comprende (1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il)éster metílico del ácido N,N'-bis(2-bromoetil)fosforrodámico (TH-302) y la segunda composición comprende docetaxel, en donde se administra en primer lugar una dosis eficaz de TH-302, seguida de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de docetaxel de 2 a 24 horas después del final de la administración de TH-302.
2. Composiciones para su uso en un método de tratamiento del cáncer de próstata, en donde la primera composición comprende (1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il)éster metílico del ácido N,N'-bis(2-bromoetil)fosforrodámico (TH-302) y la segunda composición comprende docetaxel, en donde se administra en primer lugar una dosis terapéuticamente eficaz de TH-302, seguida de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de docetaxel, desde al menos 30 minutos hasta 10 horas después de finalizar la administración de TH-302.
3. Las composiciones para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el docetaxel se administra de 2 horas a 6 horas después de que se haya completado la administración de TH-302.
4. Las composiciones para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde TH-302 se administra por vía intravenosa en una cantidad comprendida entre 200 mg/m<sup>2</sup> y 500 mg/m<sup>2</sup>.
5. Composiciones para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde la primera composición comprende una dosis terapéuticamente eficaz de TH-302 y la segunda composición comprende una dosis terapéuticamente eficaz de un fármaco antineoplásico que no es un profármaco activado por hipoxia, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer esofágico, cáncer de páncreas, CPNM, cáncer neuroendocrino, sarcoma de tejidos blandos, cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer renal, o cáncer parotídeo y el fármaco antineoplásico que no es un profármaco activado por hipoxia es el pemetrexed.
6. Las composiciones para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde TH-302 se administra durante dos o más ciclos de cuatro semanas, cada ciclo comprende la administración de TH-302 una vez por semana durante 3 semanas consecutivas, seguida de una semana sin administración de TH-302, o se administra durante dos o más ciclos de tres semanas, comprendiendo cada ciclo la administración de TH-302 una vez por semana durante 2 semanas consecutivas, seguida de una semana sin administración de TH-302.
7. Las composiciones para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se trata al paciente de manera profiláctica con un agente tópico para reducir o prevenir el daño en las mucosas y/o la piel.
8. Las composiciones para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la primera composición comprende TH-302, como principio activo en una cantidad de 50 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, un tensioactivo no iónico en una cantidad eficaz para actuar como estabilizante y etanol como portador.
9. Las composiciones para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde, en la primera composición, el tensioactivo no iónico es monooleato de polioxietileno sorbitano (TWEEN 80).
10. Las composiciones para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la primera composición comprende 60 mg/ml de TH-302, un 95 % (v/v) de etanol y un 5 % de TWEEN 80.
11. Las composiciones para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la primera composición comprende además dimetilacetamida.